

Ciencia, Tecnología y Salud

Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala

ISSN: 2409-3459

Volumen 7 Número 3

octubre / diciembre 2020

Artículos científicos

Artículos de revisión

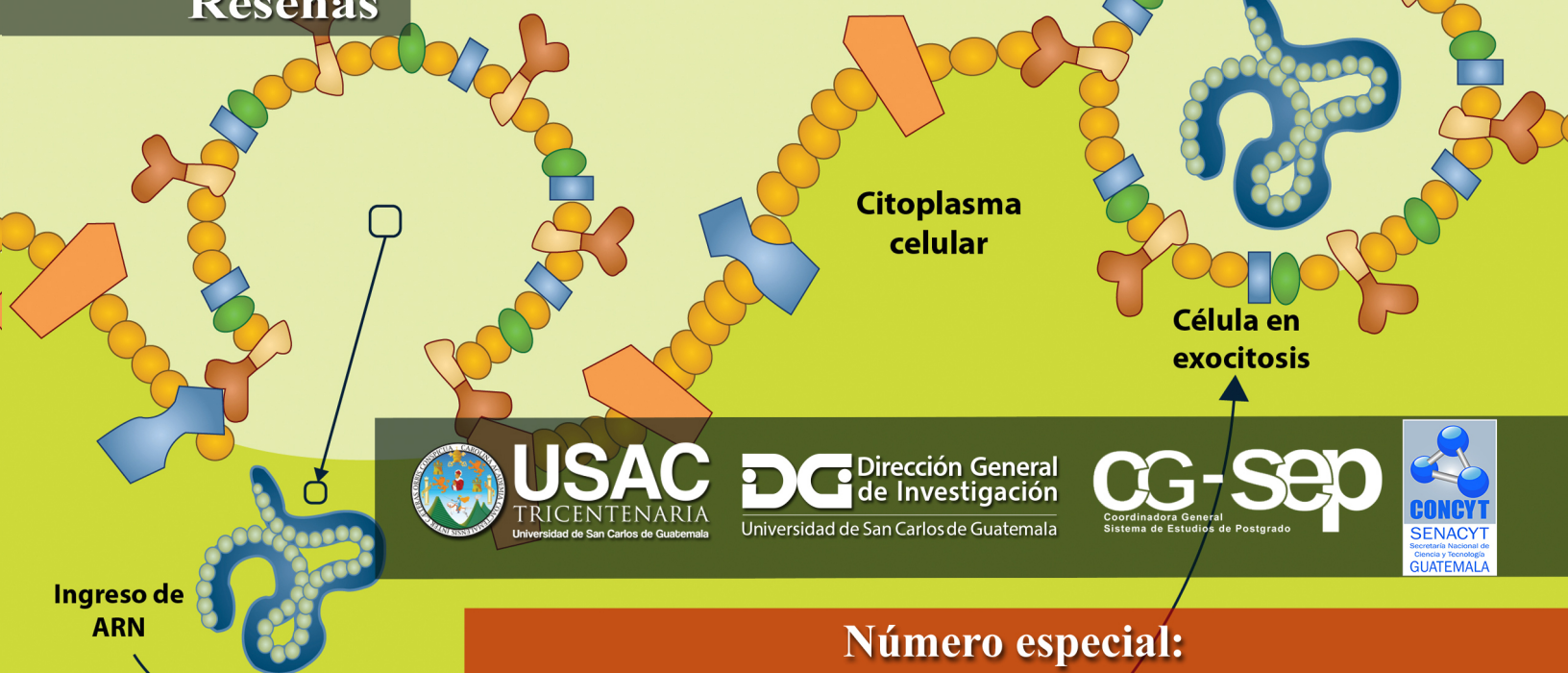
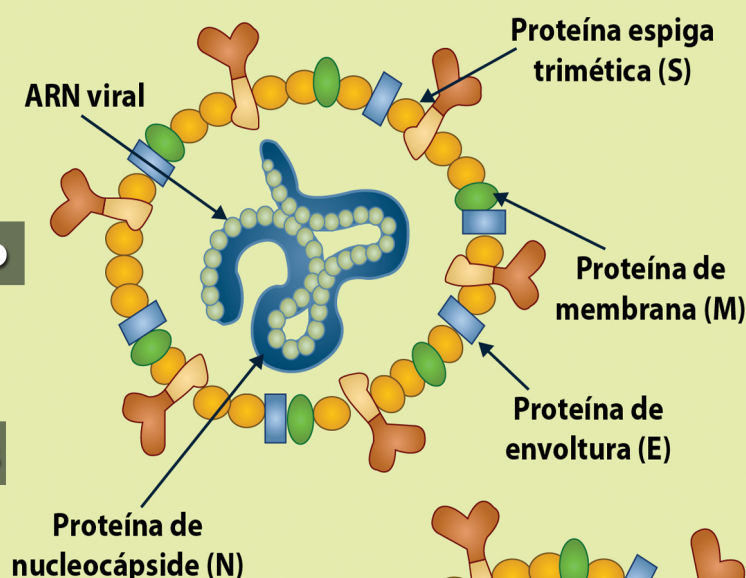
Conferencia de congreso

Ensayos científicos

Resúmenes de congresos

Reporte de casos

Reseñas



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



DG Dirección General
de Investigación
Universidad de San Carlos de Guatemala

CG-sep
Coordinadora General
Sistema de Estudios de Postgrado



Número especial:
Entendiendo la pandemia global de la COVID-19

Replicación

Ciencia, Tecnología y Salud es una publicación de la Dirección General de Investigación (Digi), con la colaboración de la Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado (CG-SEP), de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Usac) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concyt). Está orientada a divulgar investigaciones originales en las áreas de ciencias, tecnologías y salud humana y animal. Constituye una publicación en formato digital Open Journal System (OJS) en línea, y semestral en forma impresa. Los manuscritos aceptados para publicación son sometidos a procesos de arbitraje por revisores externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico. Aprobada en el punto Séptimo, Inciso 7.1 del Acta No. 20-2014 de la sesión ordinaria celebrada por el Consejo Superior Universitario, el día miércoles 12 de noviembre de 2014.

500

C569 Ciencia, Tecnología y Salud / Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado.
- - Volumen 7, número 3. (octubre / diciembre 2020). - - Guatemala : Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, Coordinadora General del Sistema de Estudios de Postgrado, Unidad de Publicaciones y Divulgación, 2020.
volumenes : ilustraciones ; 27 cm.

ISSN impreso: 2409-3459

ISSN electrónico: 2410-6356

Número especial: Entendiendo la pandemia global de la COVID-19

Semestral

Disponible en: <http://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas>

1. Alimentación 2. Agronomía 3. Biología 4. Conservación de los recursos naturales
5. Física 6. Industrias 7. Matemática 8. Medicina 9. Medio ambiente natural
10. Recursos naturales 11. Salud pública 12. Química I. Dirección General de Investigación II. Sistema de Estudios de Postgrado.

Universidad de San Carlos de Guatemala

Murphy O. Paiz Recinos

Rector

Carlos E. Valladares Cerezo

Secretario General

Félix Aguilar Carrera

Director General de Investigación, Digi

Julio R. Salazar Pérez

Coordinador General de Programas, Digi

Jorge Ruano Estrada

Coordinador General, SEP

La correspondencia debe ser dirigida a:

Armando Cáceres Estrada

Edificio S-11, 3^{er}. Nivel, Ciudad Universitaria, Zona 12

Teléfono: 2418 7950

Correo: cts@digi.usac.edu.gt



Dibujo de portada: contribución del Dr. Edgardo Cáceres

Dibujo digital en Illustrator: Alexander Alegría

Descripción de la fotografía de portada: Ciclo simplificado de infección celular por el coronavirus (SARS-Cov-2), explicación detallada en “Principales plantas medicinales en Guatemala con actividad contra virus respiratorios que infectan al ser humano -Revisión narrativa” A. Cáceres, & S Cáceres, 2020, Figura 1.

La reproducción total o parcial del contenido e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a normas internacionales sobre protección a los derechos de autor, con criterios especificados en la licencia Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0)

©Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, 2020.
Los textos publicados en este documento son responsabilidad exclusiva de sus autores.

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Directorio / Board-Staff

Director de la revista

Félix Aguilar-Carrera

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor en jefe

Félix Aguilar-Carrera

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Editor Adjunto

Armando Cáceres

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Co-editores y Editora Ejecutiva

Augusto S. Guerra-Gutiérrez

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Rosario Godínez

Sistema de Estudios de Postgrado, Usac, Guatemala

Andrea E. Rodas-Morán

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Asistente de Editores

Comité Editorial

Liuba M. Cabrera-Ovalle

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Oscar M. Cobar-Pinto

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología

José A. Franco

Universidad del Norte de la Florida

Dennis Guerra-Centeno

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Usac, Guatemala

Hugo R. Muñoz-Roldán

Facultad de Odontología, Usac, Guatemala

Oscar F. Nave

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Usac, Guatemala

Julio R. Salazar-Pérez

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Hilda E. Valencia-Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Erick J. Velásquez-Castillo

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología

Patricia Velez-Möller

Facultad de Ciencias Médicas, Usac, Guatemala

Consejo Editorial

Ania Torres

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
(Cencec), Cuba

Mary Almanzar Santos

Universidad Autónoma de Santo Domingo,
República Dominicana

Carolina Arévalo Valdéz

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala

Byron Calgua

Naciones Unidas, Suiza

Silvia Duran

Universidad Autónoma de Nicaragua (Unan-Leon),
Nicaragua

Fernando García-Santamaría

Universidad de Costa Rica (UCR), Costa Rica

Cristian Kraker-Castañeda

Colegio de la Frontera Sur, México

Eduardo López-Bastida

Centro de Estudios de Energía y Medio Ambiente, Cuba

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Directorio / Board-Staff

Carmen E. Madriz

Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica

María C. Monroy

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Usac, Guatemala

Leonardo Mendoza-Blanco

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (Unan-León),
Nicaragua

Enrique Pazos

Escuela de Física y Matemáticas, Usac, Guatemala

José L. Plazao-Prado

Universidad Nacional de Ingeniería, Nicaragua

María G. Reyes

Universidad Marítima Internacional de Panamá, Panamá

Francisco Romero-Royo

Universidad Tecnológica Nacional, Costa Rica

Benjamin A. Rosales-Rivera

Universidad Nacional de Ingeniería (Uni), Nicaragua

Igor I. Slowing-Umaña

Iowa State University, United States of America

Janzel Villalaz

Universidad de Panamá, Panamá

Unidad de Publicaciones y Divulgación

Marlene P. Pérez-Muñoz

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Asesores de edición

Dara S. Higueros-Pellecer

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

José D. Marroquín

Dirección General de Investigación, Usac, Guatemala

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Contenido / Contents

Editorial / Editorial 279

Artículo Científico / Scientific Article

Conocimiento y prácticas relacionadas con control y prevención de COVID-19 en trabajadores de la salud

Knowledge and practice regarding COVID-19 infection, control and prevention among healthcare workers

Herberth G. Maldonado Briones, Mario A. Melgar Toledo, Nancy V. Sandoval Paiz281

Artículo de Revisión / Review Article

Interacciones entre SARS-CoV-2 y el sistema de defensas del aparato respiratorio: consideraciones para la prevención y el manejo de las infecciones

Interactions between SARS-CoV-2 and the respiratory defense system: considerations for the prevention and management of infections

José R. Cruz289

NK cells at the crossroads in COVID-19: a question of timing

Células NK en la encrucijada en COVID-19: una cuestión de tiempo

Susana del Toro-Arreola, Fabiola Solorzano-Ibarra, Martha C. Téllez-Bañuelos, Jesse Haramati 309

Asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19

Association of ABO blood group with COVID-19 susceptibility

Rafael Fernández-Botrán325

Tratamiento del paciente pediátrico con COVID-19

COVID-19 treatment for pediatric patients

Mónica E. Rosales-Salán, Aída G. Barrera-Pérez, Magda F. Velásquez-Tohom333

La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos : Revisión

The accelerated search for drug candidates against SARS-CoV-2, in silico methods: Review

Oscar M. Cobar, Rodrigo J. Vargas347

Evidencia disponible sobre el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19: una revisión narrativa

Available evidence regarding therapeutic approach of patients with COVID-19: a narrative review

Ronald E. Galdamez, Jorge L. Ranero, Dorian E. Ramírez363

Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): revisión de la literatura

Clinical manifestations and complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Herberth Maldonado Briones, Mario Melgar Toledo, Nancy Sandoval Paiz, Hugo Pezzarossi Zelaya381

Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa

Guillain-Barré Syndrome in patients with a history of epidemic virus of Zika virus and SARS-CoV-2. A narrative review

Susy Chang-Quezada, Elisa Hernández396

Principales plantas medicinales disponibles en Guatemala con actividad contra virus respiratorios que infectan al ser humano – Revisión narrativa

Main medicinal plants available in Guatemala with activity against respiratory virus that infects the human being – Narrative review

Armando Cáceres, Sebastián Cáceres410

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Contenido / Contents

Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa

Platelet rich plasma as autologous therapy in regenerative medicine: Narrative review

Rene Aguilar, Armando Caceres 440

El papel de las pruebas diagnósticas en el manejo de la pandemia COVID-19: un enfoque desde el laboratorio clínico

The role of diagnostic tests in the management of the COVID-19 pandemic: an approach from the clinical laboratory

Carmen J. Mazariegos-Herrera, Carmen M. Ozaeta-Gordillo, Rebeca A. Méndez-Veras, César R. Conde-Pereira 459

Reporte de Casos / Case Report

Voluntary and mandatory use of face mask by pedestrians in Guatemala City during the COVID-19 pandemic

Uso voluntario y obligatorio de mascarilla por peatones en la ciudad de Guatemala durante la pandemia de COVID-19

Dennis Guerra-Centeno, Luisa Burmester-Ruiz, Paula Guerra-Burmester, Dennis Guerra-Burmester, Federico Villatoro-Paz 475

Diseño de un dispositivo de asistencia ventilatoria temporal de lazo cerrado basado en bolsa válvula-mascarilla

Design of a closed-loop temporary ventilation assistance device based on bag valve mask

Jorge A. Balsells, Luis G. García, Iván Morales, Víctor López, Víctor Carranza, Saúl López, Astrid C. Villatoro, Luis A. García, Juan C. Castillo, Hasel Nájera, Hector Cabrera 481

Falta de evidencia de transmisión vertical y hallazgos histopatológicos en restos placentarios de pacientes con diagnóstico de Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en Guatemala

Lack of evidence of vertical transmission and histopathological findings in placental remains of patients diagnosed with Severe Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Guatemala

Elisa Hernández, Orlando Rodas, Juan C. Barrios, Camilo Carías, Vivian Herrera 493

Instrucciones para autores

Instructions for authors 499

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Editorial / Editorial

Este número de la revista *Ciencia Tecnología y Salud* constituye un homenaje a todo el personal de salud que se ha enfrentado a la pandemia de la covid-19, perdiendo muchos de ellos su vida en cumplimiento de su deber.

La presencia del SARS-CoV-2 ha sido y es aún hoy el responsable de una pandemia que paralizó el mundo y que desnudó las grandes desigualdades y falencias del ser humano, especialmente en el área centroamericana, donde las inversiones en ciencia y tecnología han sido relegadas, por no decir desvanecidas de las prioridades de la política pública.

Cuando la humanidad se enfrenta en el año 2020 a la imposición de medidas drásticas de confinamiento, y ante la amenaza que constituye esta pandemia a la salud, desarrollo y bienestar del ser humano, adquiere una dimensión especial el conocimiento científico para entender cómo actúa el SARS-Cov-2, enfrentándose los científicos a una serie de preguntas que no tienen respuestas inmediatas, como lo demanda la sociedad.

En este proceso de duda y caos, la humanidad toma conciencia de la importancia que tienen los avances científicos para el bienestar del ser humano, sumándose una gran cruzada por generar conocimiento entorno a la pandemia provocada por el SARS-CoV-2,

dándose acceso abierto a muchos repositorios científicos con el afán de encontrar respuestas a estas interrogantes, así como desarrollándose sinergias para conformar equipos de investigación multidisciplinarios y multinacionales.

En este sentido, la Universidad de San Carlos de Guatemala, a través de la Dirección General de Investigación, se propone como meta la publicación de un número especial en su revista científica, con el objetivo de dar a conocer el estado de los avances científicos disponibles en los principales repositorios científicos en aspectos relacionados con la sintomatología, epidemiología, inmunología y terapéutica de la covid-19, desarrollándose este número especial a través de la participación de científicos guatemaltecos de distintos centros de investigación del país, quienes aportaron un artículo de investigación, diez artículos de revisión y tres reportes de caso.

Se espera que esta edición especial, permita a los científicos del área de la salud, identificar vacíos de conocimiento en torno al SARS-CoV-2, generándose a partir de su lectura, propuestas de investigación que coadyuven a comprender, mitigar y reducir el impacto devastador de esta pandemia.

Ciencia, Tecnología y Salud

ISSN: 2410-6356 (impreso) / 2409-3459 (electrónico)

Vol. 7 Num. 3 jul/dic 2020

Conocimiento y prácticas relacionadas con control y prevención de COVID-19 en trabajadores de la salud

Knowledge and practice regarding COVID-19 infection, control and prevention among healthcare workers

Herberth G. Maldonado Briones^{1,2,3}, Mario A. Melgar Toledo^{3,4,5},
Nancy V. Sandoval Paiz^{5,6}

¹Centro de Estudios en Salud, Universidad del Valle de Guatemala, ²Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala, ³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala, ⁴Unidad de Oncología Pediátrica, Guatemala, ⁵Hospital Roosevelt, Guatemala ⁶Facultad de Medicina, Universidad Rafael Landívar, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: hmalonado@ces.uvg.edu.gt

Recibido: 20 de julio 2019 / Revisión: 17 de agosto 2020 / Aceptado: 15 de octubre 2020

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a los trabajadores de la salud (TS) quienes suman riesgo de exposición en la comunidad y el trabajo. El conocimiento y preparación son fundamentales, sin embargo, durante la pandemia se han suspendido las actividades presenciales de formación-capacitación. El objetivo de este estudio fue determinar si la educación en línea genera una diferencia en el conocimiento y práctica de prevención y control de infecciones (PCI) para la COVID-19 en TS. Previo consentimiento, se administró un cuestionario antes-después a los participantes de un curso de PCI en línea. Para la evaluación de conocimientos y prácticas se diseñaron preguntas tipo Likert con valores de 1 a 5, realizando el análisis con la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. En 345 participantes, la mediana fue 30 (RIC 15) años, femenino (224, 65%), residentes en el departamento de Guatemala (221, 57%), labora en sector público (155, 44.9%), sector privado (154, 44.6%), y seguro social (29, 8.4%). La evaluación antes-después mostró diferencia significativa de la brecha existente en el conocimiento y las prácticas de PCI ($p < .05$). La mayor brecha se observó en el autocuidado de la salud física, mental y nutricional. En las percepciones, uno de cada tres encuestados manifestó temor a sufrir estigma en caso de resultar infectados. La educación y entrenamiento en PCI es esencial ante una enfermedad altamente contagiosa que amenaza la salud y seguridad de los TS, principalmente en entornos sanitarios con recursos limitados.

Palabras claves: Actitudes, COVID-19, trabajadores de la salud, conocimiento, prevención y control de infecciones

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has affected health workers (HCWs) who adds risk of exposure in the community and at work. Knowledge and preparation are essential. However, during the pandemic, face-to-face training activities have been suspended. The objective of this study was to determine if online education generate a difference in the knowledge and practice of infection prevention and control (IPC) of COVID-19 in HCWs. With prior consent, a before-after questionnaire was administered to participants of an online PCI course. For the evaluation of knowledge and practices, Likert-type questions were designed with values from 1 to 5, performing the analysis with the non-parametric test of Wilcoxon signed ranges for related samples. In 345 participants, the median was 30 (IQR 15) years, female (224, 65%), living in the department of Guatemala (221, 57%), working in the public sector (155, 44.9%), private sector (154, 44.6%), and social security (29, 8.4%). The before-after assessment showed a significant difference in the gap between knowledge and practices. The largest gap was observed in self-care of physical, mental, and nutritional health. About perceptions, one out of every three respondents expressed fear of suffering stigma if they get infected. Education and training in IPC are essential in the face of a highly contagious disease that threatens the health and safety of HCWs, mainly in healthcare settings with limited resources.

Keywords: Attitudes, COVID-19, health workers, knowledge, prevention and infection control



Introducción

Al 19 de julio de 2020 (8 meses después de iniciada la pandemia) la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado más de 14 millones de casos y poco más de medio millón de muertes (World Health Organization [WHO], 2020). En Guatemala, se reportan a la misma fecha poco más de 38 mil casos y 1 mil 485 muertes (letalidad de 3.8%), la curva epidémica aún está en ascenso y se estima que su pico se alcanzará a mitad o finales de agosto de 2020 (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2020).

Para interrumpir la transmisión se ha recomendado a la población permanecer en casa, sin embargo, los trabajadores de la salud (TS) deben prestar servicios de forma continua, e incluso incrementar su carga de trabajo por la reducción de fuerza laboral por contagios masivos (Barranco & Ventura, 2020). Así, los TS tienen mayor riesgo de infección y transmisión pues tendrán contacto frecuente con portadores asintomáticos e individuos pre-sintomáticos y sintomáticos, infectados por SARS-CoV-2, siendo el riesgo mucho mayor cuando existe limitación o carencias para acceder al equipo de protección personal (EPP) (Barrett et al., 2020; Belingheri et al., 2020; Nguyen et al., 2020).

Existen datos limitados sobre si los TS con la COVID-19 tienen mayor mortalidad y complicaciones que la población general (Wander et al., 2020). En un reporte de Estados Unidos, uno de cada cuatro trabajadores infectados presentó múltiples factores de riesgo para enfermedad severa (Gibson & Greene, 2020). Es conocido que los TS tienen una alta prevalencia de obesidad y de patologías crónicas no transmisibles como diabetes e hipertensión arterial. Adicionalmente, los TS suelen adherirse a estilos de vida poco saludables como el sedentarismo, la mala alimentación y el estrés laboral (Villarreal, 2003).

Durante la pandemia los TS han sido vulnerables al contagio, reconociéndose un subregistro en el número de casos y muertes reportadas (Kursumovic et al., 2020). Mientras la prevalencia en países de elevados recursos económicos como España y Estados Unidos ha sido del 24% y del 19% respectivamente (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020; Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Renave], 2020), en países de bajos y medianos ingresos los datos sobre casos y muertes en TS son escasos y limitados a reportes de noticias. En nuestro país, una nota reciente de *elPeriódico* de fecha 7 de julio 2020 reporta 586 infecciones en trabajadores de hospitales nacionales

por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social con ocho fallecimientos (. Lamentablemente se espera que el número de las muertes se incrementen según avance la pandemia, por lo que se debe considerar proteger a los médicos mayores de 60 años y aquellos con enfermedades crónicas del trabajo de primera línea (Ashcroft, 2020).

Entre las razones principales para el contagio de TS durante la atención sanitaria están la falta de medidas institucionales de control de infecciones, falta de conocimiento y preparación en la etapa inicial del brote, especialmente para la colocación y retiro de EPP (Xiao et al., 2020). La falta de conocimientos en TS influye en sus actitudes y prácticas, que si son incorrectas incrementan el riesgo de infección (Wu & McGoogan, 2020).

Ante esta amenaza para los TS la preparación es prioritaria, pero paradójicamente las capacitaciones y entrenamientos presenciales fueron suspendidos para reducir los contagios. Como respuesta, se han organizado seminarios y cursos en línea para fortalecer el conocimiento y competencias ante esta nueva enfermedad, entre ellas aspectos relacionados a la prevención y control de infecciones (PCI) enfocado en la COVID-19. La enseñanza para TS en línea es una estrategia relativamente nueva, pero su uso se ha incrementado durante la pandemia.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la educación en línea a través de un curso enfocado en PCI para TS produce una mejora en sus conocimientos y prácticas sobre la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó una encuesta transversal a TS en Guatemala antes y después de tomar el Curso en línea sobre *Prevención, Control y Manejo de la COVID-19 para personal de salud en Guatemala* facilitado por la Asociación Guatemalteca de Enfermedades Infecciosas (AGEI, 2020) con la colaboración de la oficina local de la Organización Panamericana de la Salud y de la Oficina Regional para Centroamérica de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC-CAR) de los Estados Unidos.

El cuestionario fue diseñado y validado con un grupo pequeño de 39 TS. Se administró en idioma español utilizando formularios de Google, una herramienta en línea gratuita para el diseño, recolección y almacenamiento de datos de cuestionarios. Se invitó a la participación voluntaria durante la inscripción y

al finalizar el curso. El enlace para la participación en el curso fue distribuido por correo electrónico y a través de redes sociales de AGEI en las plataformas Facebook y Twitter. La recolección de datos para la evaluación antes se realizó del 7 al 10 de abril de 2020 hasta la medianoche. Al finalizar el curso se envió por correo electrónico un enlace con el cuestionario después, finalizando la recepción de respuestas el 30 de junio de 2020.

En el cuestionario antes se solicitó información sobre demografía, sector laboral, tipo de especialidad, padecimientos crónicos y hábito de fumar. En los cuestionarios antes-después se realizaron preguntas de autoevaluación de conocimientos y prácticas de PCI con enfoque en la COVID-19 utilizando una escala de Likert de 1 a 5. Los aspectos fueron evaluados de acuerdo a las competencias básicas para el control de infecciones del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, 2013). Se realizó una evaluación de actitudes y percepción de riesgo utilizando preguntas cerradas.

Los datos crudos sin identificadores fueron exportados a un archivo de formato XLS. Se eliminaron registros duplicados y respuestas en blanco. Se parearon las respuestas colectadas utilizando como identificador el correo electrónico. El análisis estadístico se realizó utilizando el software RStudio® utilizando los paquetes estadísticos Likert, HH y coin. Se utilizó estadística descriptiva para describir las características de los participantes. Para la evaluación antes-después de los componentes de conocimiento y práctica, se sumaron los puntajes de cada participante y posteriormente se aplicó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas, considerando un resultado significativo $< .05$.

Resultados

Se registraron en el curso 2,551 personas, de las cuales 2,290 proporcionaron consentimiento y respondieron el cuestionario antes. El cuestionario después fue respondido por 451 personas, emparejando las respuestas antes-después para 345 sujetos que finalmente fueron incluidos en el análisis. Se presentaron las características de los participantes y posteriormente los resultados del análisis comparativo pareado antes-des-

pues de los aspectos sobre conocimiento y prácticas de PCI.

Datos demográficos

La mediana de edad fue de 30 años (RIC 15), predominio del sexo femenino (224, 65%), residentes de los departamentos de Guatemala 58%, Quetzaltenango 7%, Sacatepéquez 6%, Alta Verapaz, Chiquimula, Escuintla y Huehuetenango 3% cada uno, Sololá, Totonicapán y Zacapa cada uno 2%, el resto de departamentos suman un 8.6%.

Lugar de trabajo, nivel de atención y especialidad

Del total de participantes, 155 (44.9%) laboran para el MSPAS, 154 (44.6%) en el sector privado, 29 (8.4%) en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y 7 (2%) labora para al menos dos de las anteriores categorías. La prestación de servicios por nivel de atención fue de 168 (48.7%) para tercer nivel (hospitales, sanatorio), 41 (12%) para segundo nivel (centros de salud y clínicas especializadas) y 136 (39%) en nivel primario (puestos de salud, clínicas ambulatorias y otros servicios). La profesión reportada fue medicina en 294 (85.2%), enfermería 40 (11.5%) y afines 11 (3%). La especialidad de práctica reportada en médicos fue medicina general 139 (47%), ginecología y obstetricia 22 (7%), medicina interna 19 (6%), pediatría 15 (5%), anestesiología, cirugía oral y maxilofacial, medicina de urgencias y oftalmología con 3% cada uno, otras especialidades 23%.

Factores de riesgo para enfermedad severa por la COVID-19

De los participantes, 93 (27%) reportaron al menos un factor de riesgo, 16 (3.8%) reportaron dos factores y 6 (1.7%) tres o más factores de riesgo. La prevalencia de factores reportados fueron edad mayor o igual a 60 años de edad en 14 (4%), hábito de fumar 3%, obesidad (IMC > 30) en 31 (9%), hipertensión arterial 28 (8%), asma 25 (7.2%), diabetes mellitus tipo 2 en 11 (3.2%), inmunosupresión 11 (3.2%).

Organización del lugar de trabajo para la pandemia: identificación de casos y aislamiento, EPP

De los participantes, 272 (79%) respondieron que existe un comité dirigiendo las acciones de PCI en su lugar de trabajo, mientras que 218 (89%) indicaron que existen procedimientos para identificación y aislamiento de casos, pero solo 197 (57%) considera que son apropiados. En relación al suministro de EPP esencial en el lugar de trabajo, el 97 (28%) manifestaron que le proporcionan el EPP regularmente y 93 (27%) no lo recibe.

Capacitación previa en precauciones estándar

Entre los participantes, 169 (49%) había recibido durante el último año un curso formal de higiene de manos y 118 (34.2%) habían recibido capacitación para el uso de EPP.

Conocimiento sobre control y prevención de la COVID-19

La mediana de la suma de puntajes en conocimiento obtenidos por los participantes antes del curso fue de 23 (RIC 6) y después del curso 30 (RIC 2), siendo el incremento estadísticamente significativo ($p < .001$). Los resultados y contenidos del conocimiento evaluados están resumidos en la Gráfica 1.

Prácticas de control y prevención de la COVID-19

La mediana de la suma de los puntajes en práctica obtenidos por los participantes antes del curso fue de 16 (RIC 4) y después del curso 20 (RIC 1), siendo el incremento estadísticamente significativo ($p < .001$). Los resultados y contenidos de práctica evaluados están resumidos en la Gráfica 2.

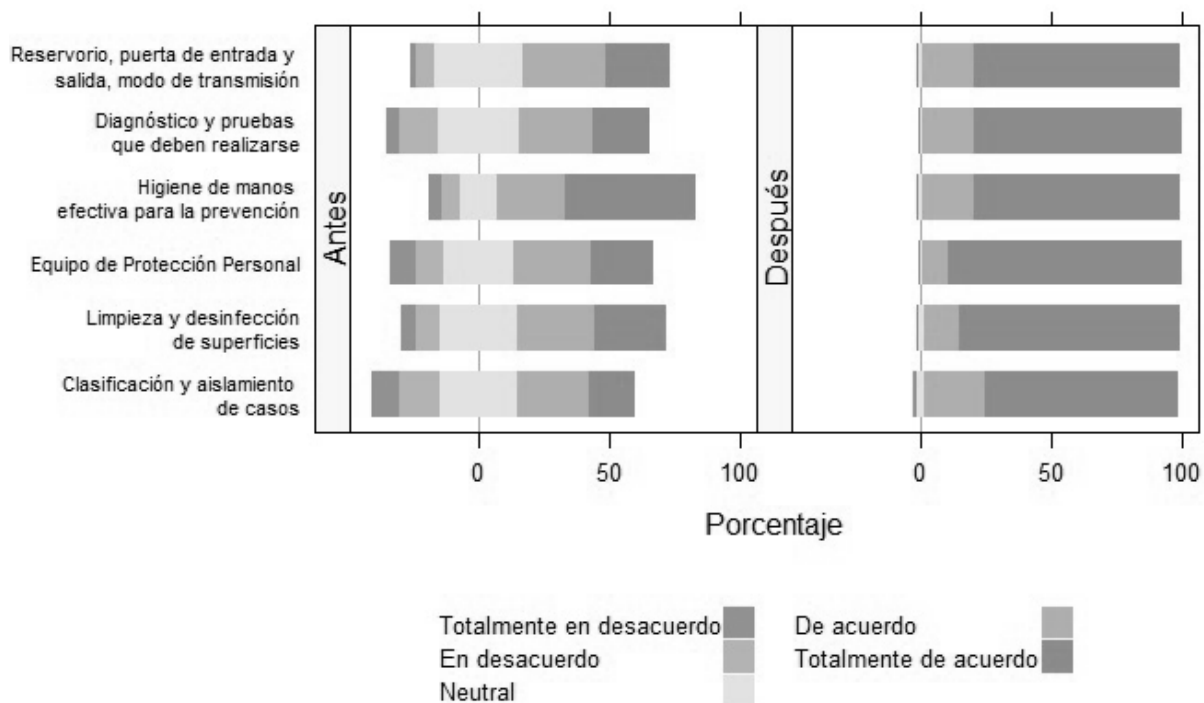


Figura 1. Gráfico comparativo de distribución de respuestas sobre conocimiento de prevención y control de COVID-19 en trabajadores de salud antes y después del curso.

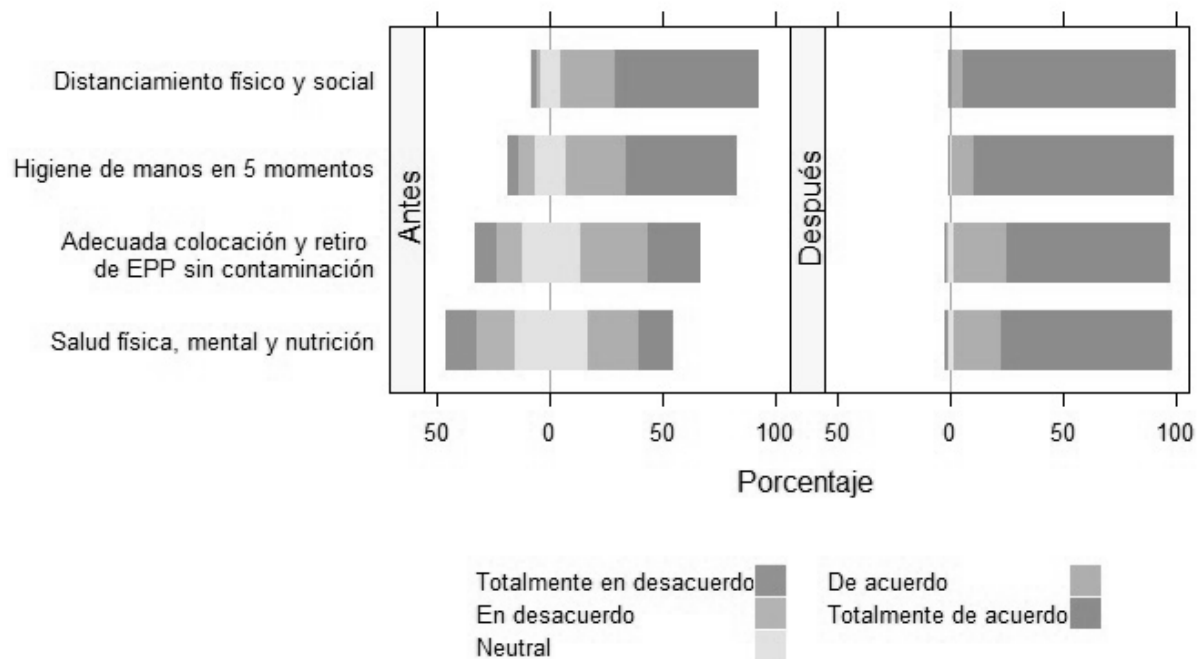


Figura 2. Gráfico comparativo de distribución de respuestas sobre prácticas de prevención y control de COVID-19 en trabajadores de salud antes y después del curso.

Actitud y percepción de riesgo frente a la COVID-19

Uno de cada tres participantes manifestó temor a ser estigmatizado por proporcionar atención directa a pacientes confirmados con COVID-19 y uno de cada cinco percibe riesgo si un compañero de labores proporciona atención a pacientes confirmados con COVID-19. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran brechas entre los TS en algunos aspectos de conocimiento y prácticas de PCI, así como una importante percepción de riesgo y temor a la infección. Tres de cada diez respondedores indicaron padecer al menos un factor de riesgo asociado a sufrir enfermedad severa, siendo los más frecuentes la obesidad, hipertensión arterial y el asma.

Por la otra parte, la evaluación antes-después evidenció una diferencia significativa en el conocimiento y prácticas de PCI, lo que soporta la hipótesis planteada de que la educación en línea es una alternativa efectiva

para fortalecer las competencias de TS. Esto alienta a continuar los esfuerzos de entrenamiento a distancia en un período donde la distancia física y la educación son esenciales (Escalera-Antezana et al., 2020). Sin embargo, la educación y el entrenamiento deben ser reforzados, pues se ha observado que mientras la pandemia avanza, los TS que laboran en áreas de alto riesgo con casos confirmados, mejoran su desempeño, sin embargo, aquellos que laboran en áreas de bajo riesgo, muestran conductas inapropiadas, resultando en uso excesivo de insumos y recurso humano (Lai et al., 2020).

En India, un estudio en 453 TS, mostró que el conocimiento sobre transmisión fue del 61%, siendo las redes sociales la principal fuente de información, encontrando una asociación entre edad, profesión y pobre conocimiento (Bhagavathula et al., 2020). En el actual estudio se encontró algo similar, debido a que 195/345 (57%) manifestó estar de acuerdo o totalmente de acuerdo en tener conocimientos sobre la transmisión. Este conocimiento es esencial y debe actualizarse periódicamente de acuerdo a evidencia nueva que permita modificar las prácticas de prevención (Sommerstein et al., 2020).

Tabla 1

Evaluación de actitudes y percepción de riesgo a COVID-19 en TS

Pregunta	Si (%)	No (%)	Tal vez (%)
¿Se siente vulnerable a infectarse al salir de la casa?	10 (3)	250 (73)	84 (24)
¿Se sentiría vulnerable si sabe que un colega del hospital ha estado atendiendo casos de COVID-19	77 (22)	144 (42)	122 (36)
¿Le preocupa ser enviado a cuarentena en un hospital de referencia del Ministerio de Salud pública?	101 (29)	170 (49)	73 (21)
¿Se sentiría amenazado si sus colegas se enteraran de que se ha expuesto a un caso de COVID-19, aunque haya usado EPP apropiadamente?	109 (32)	101 (29)	133 (39)

La higiene de manos es la piedra angular de la prevención de la transmisión en la atención sanitaria y aunque el 90% (312/345) aseguró tener conocimiento sobre higiene de manos, el 74% (256/345) indicó que aplica el concepto de “mis cinco momentos para la higiene de las manos” (antes y después de tocar al paciente, antes de una tarea aséptica, después de la exposición a fluidos corporales y después del contacto con el entorno sanitario). Otro aspecto fundamental para evitar el contagio es el uso de EPP, específicamente mascarillas y respiradores N95, batas impermeables, guantes y protección ocular. El 69% (240/345) manifestó tener conocimiento sobre EPP, pero solo la mitad indicó saber como colocar y retirarlo apropiadamente. Estos hallazgos no son sorprendentes, ya que menos de la mitad reportaron haber recibido de forma reciente un curso de higiene de manos y EPP, aspectos que deben ser fortalecidos con regularidad.

Otro hallazgo relevante en este estudio fue la percepción de riesgo a infectarse en la comunidad y a través de compañeros de trabajo que estén expuestos a la COVID-19, así como preocupación a sufrir estigma y vulnerabilidad en caso de proporcionar atención a pacientes confirmados. Esto se ha visto en un estudio similar con 407 TS en Egipto, que reportó que un alto nivel de conocimiento hacia la COVID-19 se correlacionó de forma positiva con la actitud, donde el 83% de los participantes reportó su temor a infectarse y a sufrir estigma social si fuese infectado (Wahed et al., 2020).

La salud mental de los TS debe ser protegida durante la pandemia y pasar del aforismo “sanate a ti mismo” al de “sanar al sanador” (Wong et al., 2020). El aspecto con la mayor brecha identificada fue el de

autocuidado de la salud física, mental y nutricional. Se ha demostrado que el cuidado personal mejora el rendimiento de los TS al reducir el agotamiento, el trauma indirecto, la fatiga por compasión y otros problemas psicológicos relacionados con el estrés (Smith, 2017).

Las limitaciones de este estudio incluyen la naturaleza del diseño de un estudio transversal distribuido en línea durante un reporte alarmante de casos a nivel mundial. Las respuestas son auto reportadas, por lo que dependen de la honestidad y sinceridad del sujeto, por tanto, sujeto a sesgo. El estudio no alcanza una representatividad de participantes a nivel geográfico, nivel de atención y con una pequeña representación de la profesión de enfermería y otras profesiones afines. Aunque el estudio es considerado de riesgo mínimo para los participantes, no fue factible una aprobación ética debido a las restricciones de ese momento. Futuros estudios deben incluir un diseño longitudinal que considere una mayor representatividad de los TS en los aspectos mencionados para poder generalizar los resultados. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos proveen información relevante sobre el impacto en la mejora del conocimiento y prácticas de prevención y control frente a la COVID-19 luego de un curso en línea.

La COVID-19 ha puesto en evidencia las debilidades de los sistemas de salud latinoamericanos que, debido a la falta de políticas y acciones preventivas son incapaces de evitar la transmisión sostenida de enfermedades (Delgado et al., 2020; Kalra et al., 2020). El final de la pandemia con el menor número de infectados y muertos entre los TS solo será posible con una adecuada prevención de riesgos laborales, así como un

seguimiento de los efectos en la salud física y mental que ocasionan los cambios de horario, el estrés y el duelo continuo por la pérdida de amigos, compañeros y familiares (Benavides, 2020). Es urgente la acción de las autoridades de la salud pública y privadas para la gestión e implementación de programas de PCI, así como la promoción y recuperación de la salud física y mental en sus trabajadores.

Agradecimientos

Agradecemos a los participantes del curso y de este estudio. Por el apoyo para la realización del curso a Eswin Romero y Ana Lucía Campos, a los miembros de la AGEI, especialmente Alicia Chang, Carlos Grazioso, Claudio Ramírez, Estuardo Tercero, Verónica Gómez, a la oficina de la OPS/OMS en Guatemala, especialmente a Oscar Barreneche y Mónica Guardó, a la oficina de CDC-CAR, especialmente a Emily Zielinski y Andrés Espinosa-Bode. Este trabajo no recibió ningún financiamiento.

Referencias

- Asociación Guatemalteca de Enfermedades Infecciosas. (2020). Curso en línea sobre Prevención, Control y Manejo de COVID-19 para personal de salud en Guatemala. Recuperado de <https://bit.ly/2DGjibh>
- Ashcroft, J. (2020). Keep older healthcare workers off the covid-19 front line. *British Medical Journal*, 369, m1511. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1511>
- Barranco, R., & Ventura, F. (2020). Covid-19 and infection in healthcare workers: An emerging problem. *Medico-Legal Journal*, 88(2), 65-66. <https://doi.org/10.1177/0025817220923694>
- Barrett, E. S., Horton, D. B., Roy, J., Gennaro, M. L., Brooks, A., Tischfield, J., . . . Panettieri, R. A. (2020). *Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072470>
- Belingeri, M., Paladino, M. E., & Riva, M. A. (2020). Beyond the assistance: Additional exposure situations to COVID-19 for healthcare workers. *The Journal of Hospital Infection*, 105(2), 353. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.033>
- Benavides, F. G. (2020). La salud de los trabajadores y la COVID-19. *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales*, 23, 154-158. <https://doi.org/10.12961/aprl.2020.23.02.02>
- Bhagavathula, A. S., Aldhaleei, W. A., Rahmani, J., Mahabadi, M. A., & Bandari, D. K. (2020). Knowledge and perceptions of COVID-19 among health care workers: Cross-sectional study. *Journal of Medical Internet Research Public Health and Surveillance*, 6(2), e19160. <https://doi.org/10.2196/19160>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Characteristics of health care personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(15), 477-481. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Delgado, D., Wyss Quintana, F., Perez, G., Sosa Liprandi, A., Ponte-Negretti, C., Mendoza, I., & Baranchuk, A. (2020). Personal safety during the COVID-19 pandemic: Realities and perspectives of healthcare workers in Latin America. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 2798. <http://doi.org/10.3390/ijerph17082798>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). *Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union*. Stockholm: Autor. Recuperado de <https://healthmanagement.org/c/hospital/issuearticle/core-competencies-for-infection-control-and-hospital-hygiene-professionals-in-the-european-union>
- elPeriódico. (07 de julio de 2020). Más de 500 salubristas han padecido COVID-19. Recuperado de <https://elperiodico.com.gt/nacion/2020/07/07/mas-de-500-salubristas-han-padecido-covid-19/>
- Escalera-Antezana, J. P., Cerruto-Zelaya, P. E., Apaza-Huasco, M., Miranda-Rojas, S. H., Flores-Cardenas, C. A., Rivera-Zabala, L., . . . Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Healthcare workers' and students' knowledge regarding the transmission, epidemiology and symptoms of COVID-19 in 41 cities of Bolivia and Colombia. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 37, Article e101702. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101702>

- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2020). Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Recuperado de <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/COVID-19%20en%20personal%20sanitario%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
- Gibson, D. M., & Greene, J. (2020). Risk for severe COVID-19 illness among health care workers who work directly with patients. *Journal of General Internal Medicine*, 35(9), 2804-2806. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05992-y>
- Kalra, A., Michos, E. D., & Chinnaiyan, K. M. (2020). COVID-19 and the healthcare workers. *European Heart Journal*, 41(31), 2936-2937. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa489>
- Kursumovic, E., Lennane, S., & Cook, T. M. (2020). Deaths in healthcare workers due to COVID-19: The need for robust data and analysis. *Anaesthesia*, 75(8), 989-992. <https://doi.org/10.1111/anae.15116>
- Lai, X., Wang, X., Yang, Q., Xu, X., Tang, Y., Liu, C., . . . Chen, H. (2020). Will healthcare workers improve infection prevention and control behaviors as COVID-19 risk emerges and increases, in China? *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00746-1>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (19 de julio de 2020). Situación de COVID-19 en Guatemala. Disponible en <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
- Nguyen, L. H., Drew, D. A., Joshi, A. D., Guo, C. G., Ma, W., Mehta, R. S., . . . Chan, A. T. (2020). *Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084111>
- Smith, K. L. (2017). Self-care practices and the professional self. *Journal of Social Work in Disability & Rehabilitation*, 16(3-4), 186-203. <https://doi.org/10.1080/1536710X.2017.1372236>
- Sommerstein, R., Fux, C. A., Vuichard-Gysin, D., Abbas, M., Marschall, J., Balmelli, C., . . . Swissnoso. (2020). Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00763-0>
- Villarreal, S. M. (2003). Prevalencia de la obesidad, patologías crónicas no transmisibles asociadas y su relación con el estrés, hábitos alimentarios y actividad física en los trabajadores del Hospital de la Anexión. *Revistas de Ciencias Administrativas y Financieras de la Seguridad Social*, 11(1), 83-96. Recuperado de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-12592003000100009&nrm=iso
- Wahed, W. Y., Hefzy, E. M., Ahmed, M. I., & Hamed, N. S. (2020). Assessment of knowledge, attitudes, and perception of health care workers regarding COVID-19, A cross-sectional study from Egypt. *Journal of Community Health*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10900-020-00882-0>
- Wander, P. L., Orlov, M., Merel, S. E., & Enquobahrie, D. A. (2020). Risk factors for severe COVID-19 illness in healthcare workers: Too many unknowns. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.178>
- World Health Organization. (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 19 de julio del 2020, de <https://covid19.who.int/>
- Wong, A. H., Pacella-LaBarbara, M. L., Ray, J. M., Ranney, M. L., & Chang, B. P. (2020). Healing the healer: Protecting emergency health care workers' mental health during COVID-19. *Annals of Emergency Medicine*, 76(4), 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.04.041>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). 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. *Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao, J., Fang, M., Chen, Q., & He, B. (2020). SARS, MERS and COVID-19 among healthcare workers: A narrative review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(6), 843-848. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.019>

Interacciones entre SARS-CoV-2 y el sistema de defensas del aparato respiratorio: consideraciones para la prevención y el manejo de las infecciones

Interactions between SARS-CoV-2 and the respiratory defense system: considerations for the prevention and management of infections

José R. Cruz¹*

¹ Consultor Independiente

*Autor al que se dirige la correspondencia: jcruz62004@aol.com

Recibido: 23 de julio 2020 / Revisión: 15 de agosto 2020 / Aceptado: 03 de septiembre 2020

Resumen

Se describe la situación global de las infecciones por SARS-CoV-2 y los cuadros clínicos de COVID-19. Se presentan datos epidemiológicos de Centro América y de Guatemala, para ejemplificar algunos factores de riesgo de infección y morbilidad. Se revisa la función y estructura del sistema respiratorio, sus mecanismos de defensa innata -captura y remoción de agentes extraños, reconocimiento e inactivación de agentes potencialmente nocivos, reparación del daño y prevención de futuras incursiones por agentes identificados-, los de defensa adaptativa en las vías respiratorias y el microbioma. Se describen los tejidos linfoides nasal y bronquio-alveolar y la contribución de citoquinas, células especializadas y anticuerpos del tipo IgA secretoria a la protección antiviral, a la respuesta inflamatoria asociada a la infección y a la reparación del daño tisular. Se discuten las interacciones de SARS-CoV-2 con los mecanismos de defensa. Se presentan consideraciones para las medidas preventivas de infecciones, incluyendo la aplicación de vacunas, y para evitar enfermedad severa.

Palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, sistema respiratorio, defensas innatas, inflamación

Abstract

The global situation of SARS-CoV-2 infections and the clinical picture of COVID-19 are described. Epidemiological data from Central America and Guatemala are presented to exemplify some risk factors for infection and morbidity. The function and structure of the respiratory system and its innate defense mechanisms - capture and removal of foreign agents, recognition and inactivation of potentially harmful agents, repair of damage, and prevention of future incursions by identified agents – are reviewed, as are those of the adaptive defense in the airways and of the respiratory microbiome. The nasal and bronchioalveolar lymphoid tissues are described. The contributions of cytokines, of specialized cells and of secretory IgA-type antibodies to antiviral protection, to the inflammatory response associated with infection, and to the repair of tissue damage are explained. SARS-CoV-2 interactions with defense mechanisms are discussed. Considerations are presented for the preventive measures of infections, including the application of vaccines, and those designed to avoid severe disease.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, respiratory system, innate immunity, inflammation



Introducción

La primera notificación internacional sobre la aparición en China de un brote de neumonía viral atípica, enfermedad ahora conocida como COVID-19, se recibió en la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 31 de diciembre de 2019 (World Health Organization [WHO], 2020c). Una publicación del 24 de enero (Huang C. et al., 2020) indicó que en Wuhan había más de 800 casos confirmados por pruebas de ácido nucleico de un nuevo coronavirus y describió las características clínicas de 41 pacientes hospitalizados con tos, disnea, mialgia o fatiga. De ellos, 18 sufrieron complicaciones cardíacas, renales o supra infecciosas durante su hospitalización, 13 fueron admitidos a la sala de cuidados intensivos y seis fallecieron. El 25 de enero se dio a conocer que la causa de la enfermedad es un agente similar al coronavirus de murciélagos, por lo que fue nombrado 2019-Novel Coronavirus (Zhu et al., 2020) y luego clasificado como SARS-CoV-2 (International Committee for the Taxonomy of Viruses, 2020) debido a su relación genética con el agente etiológico del síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

Los primeros casos de infección por el nuevo coronavirus fuera de China se identificaron durante las dos semanas iniciales de 2020 en Tailandia, Japón, Corea del Sur y Estados Unidos, en adultos que habían retornado de China con síntomas respiratorios leves (WHO 2020a, 2020c, 2020d; Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020b), tanto así, que los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) indicaron que la infección por SARS-CoV-2 posiblemente era de bajo riesgo para la población y con poca probabilidad de transmisión de humano a humano. Este tipo de contagio fue demostrado por observaciones epidemiológicas y análisis genéticos del virus en Hong Kong (Chan et al., 2020). Canadá fue el segundo país en América con casos de SARS-CoV-2, todos leves y en viajeros que llegaron de China en enero y de Irán y Egipto en febrero (Global News, 2020). A final de enero, 27 países habían confirmado infecciones por SARS-CoV-2, cifra que aumentó a 37 en febrero y a 151 en marzo (WHO, 2020b). El primer paciente guatemalteco fue identificado el 13 de marzo, a su regreso de España (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2020a). Hasta el 1 de septiembre de 2020, el número de casos confirmados globalmente ascendía a 25,660,482, con el 24% de ellos diagnosticados en Estados Unidos y el 34% adicional en Brasil, India y Rusia, mientras

los países centroamericanos habían informado 302,131 infectados (Johns Hopkins University, 2020) (Tabla 1).

Un metaanálisis de estudios publicados demostró que 16% de las infecciones confirmadas pueden ser asintomáticas, con menor probabilidad, 8%, en personas mayores (Byambusaren et al., 2020). Los infectados que no sufren síntomas pueden, al igual que los individuos presintomáticos, ser fuente de contagio para otras personas con quienes tienen contacto en su domicilio o en lugares aglomerados y con poca ventilación, incluyendo el transporte colectivo (He et al., 2020; Luo et al., 2020; Mizumoto et al., 2020; Nishiura et al., 2020; The City, New York, 2020).

El riesgo de transmisión de persona a persona es aún mayor cuando se realizan actividades grupales prolongadas, que producen jadeo, inducen a alzar la voz, o involucran cantar (CDC, 2020c; Dyal et al., 2020; Hammer et al., 2020; Jang et al., 2020). La exposición a individuos enfermos acarrea el riesgo extremo (Chou et al., 2020). A pesar de que el virus puede infectar el tracto gastrointestinal y la conjuntiva, se estima que la principal forma de contagio del SARS-CoV-2 es la respiratoria (Klompas et al., 2020). La carga de SARS-CoV-2 en el aparato respiratorio superior de quienes no muestran síntomas es comparable a la de aquellos que sí están enfermos (Arons et al., 2020; Cheng et al., 2020; Lavezzo et al., 2020).

Además de los asintomáticos, alrededor de 75% de quienes contraen SARS-CoV-2 sufren enfermedad leve que no requiere hospitalización. El análisis de los casos en China, Japón, Singapur, Corea del Sur, Italia y Canadá (Davies et al., 2020) mostró que la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 aumenta de 40% en los niños menores de 9 años, a 88% en las personas mayores de 60 y que la fracción de casos clínicos aumenta de 21% en los infectados menores de 19 años, a 69% en los mayores de 70. El sexo y los grupos sanguíneos ABO influyen en la susceptibilidad al virus (Chen et al., 2020; Ellinghaus et al., 2020a, 2020b; Zhao et al., 2020; Zietz & Tatonetti, 2020). En Guatemala, los hombres representan el 58% de los casos y la incidencia de la infección varía en las cinco regiones sanitarias, de acuerdo con la prevalencia del grupo sanguíneo O (Tabla 2).

La COVID-19 fue originalmente reconocida como una neumonía atípica con base en su presentación clínica y en hallazgos radiológicos (Huang C. et al., 2020). Informes posteriores han establecido el cuadro general de infección respiratoria aguda causado por SARS-CoV-2 (Tabla 3) (Grant et al., 2020;

Rodríguez-Morales et al., 2020; Siordia et al., 2020; Yang et al., 2020) y han puesto de manifiesto, además, que la pérdida del olfato y del gusto son signos comunes y útiles para la identificación temprana de casos (Menni, Sudre et al., 2020; Menni, Valdes et al., 2020) (Tabla 3).

La evolución de la pandemia, el acceso a pruebas virológicas de diagnóstico y la acuciosidad médica, han permitido reconocer que las infecciones por el SARS-CoV-2 pueden afectar a los riñones, el hígado, el páncreas, el sistema cardiovascular, la piel y los nódulos linfáticos en adultos y en niños vulnerables (Agarwal et al., 2020; Ammirati & Wang, 2020; De Giorgi et al., 2020; Hajifathalian et al., 2020; Lai et al., 2020; Li et al., 2020; Madjid et al., 2020; Ronco & Reis, 2020; Sardanelli et al., 2020; Sultan et al., 2020; Szartmary et al., 2020; Zhang et al., 2020). De especial interés son el síndrome inflamatorio multisistémico parecido a la enfermedad de Kawasaki descrito en niños y adolescentes previamente sanos (CDC, 2020a; Feldstein et al., 2020; Riphagen et al., 2020; Toubiana et al., 2020; Verdoni et al., 2020; Viner & Whitaker, 2020) y el daño neurológico central en adultos jóvenes (Divani et al., 2020; Zubair et al., 2020).

Indicadores bioquímicos que se han encontrado alterados en pacientes con COVID-19 incluyen recuentos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas y tiempo de protrombina disminuidos y niveles de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, troponina, dímero D e interleucina 6 (IL-6) aumentados. La gama de severidad de la infección y del riesgo de muerte por SARS-CoV-2 están asociados a edad, sexo, índice de masa corporal, a la presencia de otras enfermedades crónicas en individuos y a características genéticas y factores ambientales en poblaciones (Domingo et al., 2020; Grant et al., 2020; Mustafa & Selim, 2020; Pan et al., 2020; Rodríguez-Morales et al., 2020; Sharma et al., 2020; Y. Wu et al., 2020; Zhao et al., 2020; Zietz & Tatonetti, 2020). Además, el acceso a servicios de salud, el diagnóstico temprano y la calidad de la atención médica determinan el resultado clínico de enfermedades respiratorias (Cruz et al., 1990), por lo que no es sorprendente que la mortalidad debida a COVID-19 varíe entre países y de acuerdo con la evolución local de la pandemia. Así, la tasa de letalidad, que a nivel global es 3.33%, es superior a 7% en nueve naciones e inferior a 1% en 27 de las 172 que han reportado casos (Johns Hopkins University, 2020). La Tabla 1 resume la mortalidad en los países centroamericanos, listados

en orden creciente de sus tasas de letalidad, las cuales fluctúan entre 1.1 y 3.7%.

La interacción del SARS-CoV-2 con el sistema de defensas, especialmente a nivel del tracto respiratorio, define las manifestaciones clínicas de las infecciones, sus consecuencias tempranas y sus posibles complicaciones. Por lo tanto, es fundamental conocer y analizar dicha interacción para establecer intervenciones pertinentes dirigidas a prevenir la transmisión del virus, para cuidar a los pacientes infectados y para evitar futuros brotes en la comunidad.

Contenido

El sistema respiratorio

Según Patwa y Shah (2015), la función principal del sistema respiratorio en el humano es proporcionar oxígeno a todas las células del cuerpo y eliminar el dióxido de carbono que ellas producen como resultado de su metabolismo energético. Para ello, el sistema respiratorio trabaja en íntima relación con el sistema circulatorio y en respuesta a los procesos metabólicos a nivel celular. Además de promover el flujo sanguíneo y linfático, el sistema respiratorio también ayuda a mantener el balance ácido-base del cuerpo y juega un papel central en el olfato, la vocalización y el habla. El oxígeno se encuentra en menor proporción (21%) que el nitrógeno (78%) en el aire atmosférico, el cual contiene también argón, dióxido de carbono, neón, helio, metano, hidrógeno y vapor de agua. La temperatura ambiental y la presión atmosférica varían entre los lugares del planeta y a través del tiempo, en cada uno de los diferentes sitios. Por ello, el sistema respiratorio debe adaptarse a las condiciones locales y a las propias del individuo, de tal forma que se mantengan a nivel pulmonar la temperatura y los gradientes de presión que garanticen el intercambio permanente de gases y el balance sistémico de oxígeno y dióxido de carbono, de acuerdo con el nivel metabólico individual. Así, los recién nacidos, los adultos entre 51 y 60 años y las personas mayores de 81 inhalan, en promedio diario, 6.00, 13.14 y 9.13 L de aire/min, respectivamente. Estas cantidades, ajustadas por horas de dormir y de actividad física leve, moderada y alta, corresponden a 8,640, 18,922 y 13,147 L de aire inhalados en un día a cada uno de los grupos etarios mencionados (United States Environmental Protection Agency, 2009).

Tabla 1

Número de casos de COVID-19, incidencia (por 100,00 habitantes), tasa de letalidad (%) y tasa de mortalidad (por 100,000 habitantes) en los países de Centro América, hasta el 14 de julio de 2020

País	Casos		Muertes	Letalidad (Puesto ¹)	Mortalidad (Puesto ²)
	Número	Incidencia			
Costa Rica	42,184	847.46	443	1.1 (35)	8.72 (112)
Panamá	93,552	2,503.43	2,018	2.2 (86)	47.93 (152)
El Salvador	25,820	403.48	724	2.8 (108)	11.17 (119)
Nicaragua	4,668	72.34	789	3.0 (111)	2.12 (64)
Honduras	61,014	636.89	1,873	3.1 (123)	19.54 (136)
Guatemala	74,893	434.42	2,778	3.7 (133)	16.00 (127)
Todos	302,131	618.37	7,977	2.6	16.32

Nota. ¹Puesto, de menor valor a mayor, entre 172 países/territorios. ²Puesto, de menor valor a mayor, entre 164 países/territorios. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

En el humano, la nariz está dividida por el tabique en dos fosas nasales, cada una de las cuales está subdividida en pasajes angostos por los cornetes. Esta estructura produce pequeñas turbulencias, aumenta el área superficial neta de mucosa nasal y maximiza el tiempo de tránsito de manera que todo el aire inhalado se humedezca, caliente y filtre en preparación para su llegada a las vías respiratorias inferiores. Debajo del epitelio del cornete central se localizan folículos linfoides, que se conocen como tejido linfoides nasal (NALT) (Randall, 2015). Para funcionar adecuadamente, los cornetes tienen abundante inervación, que los hace sensibles a cambios de temperatura externa, y rica irrigación sanguínea, que les permite ajustar su producción de fluidos para humedecer todo el aire que los cruza y para facilitar la producción y acción del moco. Estas funciones son tan importantes que, en poblaciones, el ancho de la base y de las fosas nasales han evolucionado para adaptarse a factores climáticos determinantes de la temperatura y humedad ambientales (Zaidi et al., 2017).

La faringe, por su parte, une la nariz con la laringe y el esófago, marcando la separación de los sistemas respiratorio y digestivo. El aire y los alimentos pasan por la faringe y deben ser dirigidos hacia los pulmones y el estómago, respectivamente, por lo que su funcionamiento está íntimamente relacionado con el de la epiglotis. La nasofaringe, formada por músculos cubiertos por membrana mucosa, contiene las adenoides o amígdalas faríngeas que, a diferencia de otras

amígdalas, contienen epitelio columnar pseudoestratificado. Las amígdalas palatinas, formadas por tejido linfoides, se encuentran en la orofaringe. Estos dos tipos de amígdalas, junto con las tubáricas y los cordones faríngeos laterales, conforman el anillo de Waldeyer (Randall, 2015).

La laringe, que marca la transición del aparato respiratorio superior a inferior, está formada principalmente por músculos y cartílagos revestidos por membrana mucosa y une a la faringe con la tráquea. La función de ésta es mantener permanentemente abiertas las vías respiratorias, por lo que es elástica, rica en cartilago y cubierta por epitelio pseudoestratificado con células secretoras y células ciliadas. Su lámina propia interior contiene tejido linfoides.

La tráquea se divide en dos bronquios que conservan su misma estructura cartilaginosa y epitelial, pero son ricos en tejido linfoides (BALT) diferente a NALT, al de la mucosa gastrointestinal (GALT) y a los nódulos linfáticos periféricos. Los bronquios entran a los pulmones, en donde continúan dividiéndose en canales sucesivamente más delgados y sin cartilago, hasta formar los alveolos pulmonares. Las paredes de los alveolos están formadas por neumocitos tipo I, células planas en una monocapa que permite el intercambio gaseoso entre el aire inhalado y la sangre, y por neumocitos tipo II, células secretoras tipo cuboideo que producen el surfactante pulmonar. Los macrófagos se encuentran en los espacios intersticiales o en el interior de los alveolos (Garrett et al., 2019). Una característica

común del epitelio respiratorio son los empalmes intercelulares que están en la superficie apical y que permite a las células formar una muralla hermética. Los empalmes están formados por piezas que se ajustan mutuamente y pueden controlar la permeabilidad epitelial. La unión superior está compuesta por proteínas que forman cintas oclusoras (ZO) identificadas como ZO-1, ZO-2 y ZO-3, en combinación con ocludinas, claudinas y moléculas transmembranas de adhesión. Inmediatamente abajo están las uniones adherentes, compuestas por B-catenina y E-cadherina, que inician la proliferación y la diferenciación celulares. Un juego adicional de uniones de brecha, compuestas de conexinas, se sitúa a un nivel inferior (Invernizzi et al., 2020). Desbalances de esta estructura, causados por agentes químicos, físicos y biológicos, incluyendo microorganismos, pueden inducir disfunción en las defensas del aparato respiratorio (Gon & Hashimoto, 2018; Rezaee et al., 2011).

Defensas del sistema respiratorio

El aire inspirado contiene, además de los gases mencionados, agentes físicos, químicos y biológicos, incluyendo microorganismos, algunos potencialmente nocivos para el humano. En contraste con la mucosa intestinal, que su protección primaria contra estos agentes es el ácido gástrico, la protección de primera línea de la mucosa respiratoria depende del moco, producido en las glándulas submucosas por las células secretoras (Fahy & Dickey, 2010; Hiemstra et al., 2015). La mayoría de los microorganismos y las partículas mayores a 10 μm que ingresan en el aire inhalado son atrapados por el moco en el tracto respiratorio superior y expulsados rápidamente por el movimiento de cilios en la superficie de células cilíndricas localizadas en el estrato superior de la membrana (Schuster et al., 2013).

Las partículas de tamaño intermedio, 2-10 μm , y los microorganismos que logran sobrepasar el aparato respiratorio superior, pueden ser detenidos por el moco en el aparato respiratorio inferior y eliminados cuando las células ciliadas lo impulsan hasta la faringe y es expulsado por la tos o por un proceso de deglución inadvertido (Garrett et al., 2019). Aquellos agentes que logran alcanzar los alveolos pueden ser capturados por macrófagos alveolares (AM), que constituyen la última línea de defensa pulmonar, pero su eliminación del ambiente pulmonar toma periodos prolongados (Stark et al., 2006). Los macrófagos y las células dendríticas (DC) del aparato respiratorio pueden participar en el

establecimiento de la inmunidad adaptativa, específica contra un agente extraño determinado, en colaboración con células linfoides residentes en adenoides, amígdalas e intersticio bronquial y con aquellas que son reclutadas de la sangre. Algunos microorganismos que evaden los procesos de captura y eliminación fisicoquímica o fagocítica inicial, o por anticuerpos y linfocitos específicos, en una etapa posterior, pueden causar enfermedad o pasar a formar parte del microbioma de los pulmones y contribuir al balance biótico (Zaidi et al., 2017).

Respuesta inmune innata en las vías respiratorias

Por la permanente exposición al ambiente externo que el sistema respiratorio tiene, la implementación de su primera línea de defensa está diseñada para: (a) capturar y remover agentes extraños; (b) reconocer agentes extraños potencialmente nocivos; (c) inactivar a los agentes extraños potencialmente nocivos; (d) promover la reparación del daño que esos agentes pudiesen haber causado; y, (e) promover la prevención de futuras incursiones por dichos agentes (Kato & Scheiener, 2007; Weber, 2020).

Captura y remoción de agentes extraños: La maquinaria para capturar y remover agentes extraños que llegan a las vías respiratorias está constituida por el líquido superficial de las vías aéreas (ASL) y por las células ciliadas. El ASL, a su vez, consta de dos capas. La capa superior de moco, de alta viscosidad por su contenido de mucinas, principalmente MUC5AC y MUC5B, es producida por las células caliciformes. El moco protege al epitelio respiratorio, captura a las partículas y microorganismos extraños, transporta sustancias protectoras producidas por células epiteliales y provee un medio que puede ser empujado hacia la faringe por los cilios. La capa inferior, el gel pericilar (PCG), de menor viscosidad por su contenido de MUC1 y MUC4 y otras glicoproteínas, permite la libre oscilación de los cilios y, por lo tanto, la expulsión del moco que contiene a los agentes extraños capturados. La velocidad de expulsión de moco es determinada por las células epiteliales que actúan como sensores de cambios en la carga mecánica de la respiración, expresada por el flujo de aire, la extensión de las vías respiratorias y la presión a sus paredes, regularmente asociados a ejercicio físico, tos y dificultad respiratoria.

La mayor velocidad de expulsión de moco requiere mantener su nivel de hidratación, ya que el agua constituye su 97% (Fahy & Dickey, 2010; Zanin et al., 2016).

Reconocimiento e inactivación de agentes potencialmente nocivos: La inactivación de agentes potencialmente nocivos en las vías respiratorias del humano es la expresión de un proceso atávico de protección biológica muy primitivo (Khan et al., 2020). Los organismos vivos reconocen patrones moleculares extraños a los propios y subsecuentemente producen sustancias antagónicas que inactivan a las moléculas reconocidas como intrusas y probablemente nocivas. La producción por hongos de compuestos antibacterianos, como la penicilina, y la elaboración por las bacterias de enzimas, como las penicilinasas que inactivan a esos antibacterianos, son ejemplos clásicos de la existencia ancestral del proceso de reconocimiento de patrones moleculares ajenos a los propios y de la respuesta protectora contra ellos (Davies & Davies, 2016).

En las vías respiratorias, la detección de agentes extraños o de células propias dañadas se inicia por receptores que reconocen patrones moleculares (PRR) diferentes a los normales propios (Takeuchi & Akira, 2020). Los PRR incluyen cuatro familias de receptores.

La primera está constituida por 10 receptores tipo Toll (TLR), expresados en células epiteliales, macrófagos, leucocitos, células dendríticas y linfocitos. Los TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10 funcionan en la membrana celular, en donde reconocen patrones extraños de proteínas, lípidos, polisacáridos, ADN y ARN de doble cadena. Los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 se encuentran endosomas y detectan ácidos nucleicos extraños después de su endocitosis. Sin embargo, los diferentes TLR pueden formar cadenas de uno o varios tipos, lo que amplía su sensibilidad y eficacia. Por ejemplo, TLR2 reconoce cubiertas virales y TLR3 identifica ARN viral de doble cadena. Ambos grupos de TLR transmiten, través de un segmento transmembrana, su señal activadora a un dominio receptor en el citoplasma, llamado receptor Toll/IL-1 (TIR). Éste actúa como plataforma intermediaria con un grupo de proteínas adaptadoras, tales como MyD88 y la inductora de interferón β (TRIF), que inducen la transcripción de factores que coordinan la producción de péptidos antimicrobianos, proteínas antivirales, sustancias quimiotácticas y mediadores de inflamación (Invernizzi et al., 2020). Los TLR en células dendríticas pueden inducir la diferenciación fenotípica de linfocitos T a linfocitos T auxiliares tipo 1 (Th1), que favorecen las respuestas protectoras (Berger, 2000).

La segunda familia de PRR son los similares al dominio de oligomerización de unión de nucleótidos (NOD), denominados NLR. Éstos se encuentran en el citosol de células epiteliales e inmunes y participan en la transcripción de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad, en la formación de fagosomas, en la apoptosis y en procesos inflamatorios. Se conocen 22 NLR humanos, algunos de los cuales activan la quinasa Rip2, la que a su vez activa NF κ B, el complejo proteínico en el citosol que, al activarse, ingresa al núcleo celular y controla la transcripción de ADN y la producción de citoquinas. Otros NLR pueden promover la formación de inflamasomas, que median muerte celular y producción de IL-1 β e IL-18 (Garrett et al., 2019).

La tercera familia incluye a los receptores similares al gen inducible por ácido retinoico (RIG), llamados RLR. Éstos son helicinas que reconocen patrones extraños de ARN. RIG-I se une a 5'-tri y 5'difosfatos en moléculas cortas de ARN viral de doble cadena, mientras que MDA5 se une a ARN viral de doble cadena larga. Ambos operan a través del señalizador mitocondrial antiviral (MAVS), lo que lleva a la activación de IRF3/7 y a la consecuente producción de interferones tipo 1 y a la producción de citoquinas proinflamatorias mediadas por NF κ B (Garrett et al., 2019).

La cuarta familia está compuesta por los receptores denominados CLR, que se unen a carbohidratos en un proceso mediado por calcio. Dos de ellos, Tipo I y II, están unidos a la membrana celular de macrófagos y células dendríticas, mientras el tercero es soluble. Todos los CLR están programados para reconocer componentes de hongos (Garrett et al., 2019; Invernizzi et al., 2020).

Reparación del daño y prevención de futuras incursiones por agentes identificados: Los PRR, además de reconocer patrones moleculares diferentes a los propios, tienen la capacidad de identificar patrones moleculares asociados a células dañadas (DAMP) (Amarante-Mendes et al., 2018). Las células epiteliales producen sustancias que afectan la diferenciación de células residentes en las vías respiratorias, que promueven el reclutamiento de leucocitos del sistema circulatorio y que regulan las expresiones inflamatorias de todas ellas, induciendo linfocitos auxiliares del tipo 2 (Th2), los que favorecen las respuestas de reparación tisular (Berger, 2000). Así, las células secretorias pueden diferenciarse a células epiteliales ciliadas o no ciliadas. Las células basales pueden diferenciarse a caliciformes que presentan antígenos a las células dendríticas (DC).

De éstas se reconocen tres subclases; dos mieloides, mDC-1 y mDC-2, y una plasmóide, pDC, con marcadores CD1, CD141 y CD123, respectivamente. Las DC pueden presentar antígeno a linfocitos residentes en los pulmones o reclutados del sistema circulatorio. Las DC123 pueden ser educadas por las células caliciformes diferenciadas para presentar antígenos (Kato & Schieimer, 2007).

En resumen, una vez reciben la señal de un PRR, las células de las vías respiratorias se activan, producen y liberan factores de complemento, catelicidinas, colectinas, defensinas, lisozimas, interferón β , interferón λ , ficolinas y otras sustancias que inhiben la división bacteriana y la replicación viral y que opsonizan o neutralizan microorganismos. Los microorganismos y sus desechos capturados por el moco son empujados hacia la laringe por el movimiento ciliar y eliminados al exterior en esputos o por deglución inadvertida hacia el sistema digestivo en alrededor de seis horas. Si los microorganismos alcanzan a causar daño a los tejidos, las células epiteliales reconocen los DAMP e inician la reparación celular. La respuesta inflamatoria es proporcional a las lesiones causadas al tejido propio. Por otro lado, células de las vías respiratorias participan en la educación de linfocitos auxiliares Th1 o Th2 o de linfocitos T de memoria, lo que inicia la respuesta inmune adaptativa específica (Berger, 2020; Garrett et al., 2019; Invernizzi et al., 2020).

Respuesta inmune adaptativa en las vías respiratorias

Cuando los mecanismos de defensa innata en las mucosas reconocen agentes extraños que representan una amenaza permanente o potencialmente letal para el individuo, recurren a las defensas sistémicas, de tal forma que el organismo pueda eliminar completamente a dichos agentes y prevenir sus futuras incursiones al organismo. La respuesta inmune que alcance esos objetivos, sin embargo, debe permitir el funcionamiento óptimo del sistema respiratorio y ser complementaria a las defensas innatas. Por esa razón, el NALT y el BALT, diferentes entre sí, actúan en coordinación con GALT (Lambrecht et al., 2015; Silva-Sánchez & Randall, 2020).

El NALT está localizado debajo del epitelio de cornete central y formado por pequeños folículos de células linfoides. El número y tamaño de los folículos depende de los estímulos antigénicos e inflamatorios a los que el individuo ha estado expuesto durante su

vida (Debertin et al., 2003). El centro de cada folículo contiene linfocitos B rodeados de linfocitos T, los cuales también ocupan los espacios entre los folículos. Las DC comparten espacio con los linfocitos T y, además, están inmediatamente abajo del epitelio del cornete, en un área en donde es altamente probable que encuentren antígenos que entran por las vías nasales. El epitelio por encima de las DC, la cúpula subepitelial, contiene células con multiplicidad de pliegues, las células M, con capacidad de transportar antígenos solubles y particulados, incluyendo virus, y presentarlos a los linfocitos B y a las DC adyacentes. La composición celular de NALT depende de la interacción específica entre distintas citoquinas y sus receptores (Garrett et al., 2019; Randall, 2015).

Las vénulas endoteliales y canales linfáticos eferentes permiten el reclutamiento y asentamiento de células de la circulación sanguínea y la emigración de células educadas hacia nódulos linfáticos cervicales, respectivamente. La estructura celular y vascular de NALT facilita que las células M acarreen organismos inoocuos contra los cuales es conveniente inducir una respuesta no inflamatoria a nivel de todas las mucosas. NALT produce el factor transformador de crecimiento B (TGF- β) que induce la expresión de linfocitos T CD4, la producción de IgA por linfocitos B y la inhibición de NF κ B, el inductor nuclear de citoquinas. Adicionalmente, NALT libera IL-10, citoquina inhibidora de la producción de IL-6 y de otros mecanismos inflamatorios. Sin embargo y a diferencia de GALT, si el reto antigénico es acompañado de un adyuvante, NALT responde también con linfocitos B productores de IgG, con linfocitos T CD4 y secretores de interferón γ (Randall, 2015). Este tipo de inmunización nasal resulta en linfocitos B de memoria productores de anticuerpos IgA de mayor afinidad que los IgG homólogos. Por otro lado, la respuesta inmune de NALT incluye linfocitos T CD8 citotóxicos y de memoria que, además de persistir en el tejido nasal, migran a los pulmones, a las glándulas salivales y a los intestinos (Invernizzi et al., 2020). El hecho que el número de folículos de NALT en cada individuo dependa de retos antigénicos indica que la existencia de NALT no es vital para la protección de la mucosa nasal. Experimentos en animales han demostrado que, en ausencia de NALT, la inmunización directa de los nódulos linfáticos cervicales da lugar a una respuesta inmune nasal idéntica a la descrita arriba (Wiley et al., 2005).

El BALT es otro tejido linfoide cuya formación depende de infecciones o procesos inflamatorios. BALT consiste en folículos grandes, con linfocitos

B, células plasmáticas, linfocitos T, DC foliculares y macrófagos, localizados debajo de la cúpula subepitelial en las vías respiratorias mayores y en folículos pequeños o grupos reducidos y dispersos de linfocitos B únicamente. Los folículos están tránsito conectados a vénulas y a canales linfáticos, con estructura y función similar a NALT que, dependiendo de las características antigénicas que los indujeron, pueden contener eosinófilos y neutrófilos. Los tipos de células linfoides reclutadas de la sangre dependen de citoquinas especializadas que dirigen el tránsito hacia BALT, especialmente de IL-17, que es producida por células epiteliales y por linfocitos T γ/δ intraepiteliales. IL-17 actúa durante la formación de BALT, en la fase inflamatoria aguda (Zhu & Fu, 2012).

La estructura celular del folículo es posteriormente definida por interacciones entre linfocitos, DC y células subepiteliales. Estas interacciones son vitales para la respuesta adaptativa, ya que no todo BALT tiene células M, como las descritas para NALT. BALT tiene canales linfáticos eferentes que pueden acarrear antígeno. Las DC también pueden capturar antígenos en las vías respiratorias y luego migrar a BALT atravesando el epitelio o por los canales linfáticos. Otra posibilidad de encontrar antígeno es la formación de BALT en contacto físico, directo, con el sitio mismo de infección, especialmente cuando agentes virales infectan linfocitos B en forma latente (Garrett et al., 2019; Randall, 2015).

Independientemente de la forma de exponerse a antígenos, BALT es capaz de iniciar y mantener respuestas específicas por linfocitos B y linfocitos T. En contraposición a NALT, en BALT predomina la respuesta mediada por IgG sobre la IgA. Sin embargo, las células plasmáticas que producen IgG migran preferentemente a la médula ósea, mientras que aquellas que producen IgA se instalan primordialmente en los pulmones. Ambos tipos de células plasmáticas regularmente mantienen anticuerpos específicos neutralizantes en plasma por periodos prolongados y en títulos suficientes para prevenir infecciones posteriores. Dependiendo de la naturaleza del antígeno, BALT también produce anticuerpos IgE. En general, BALT inicia respuestas inmunes más rápidas y protectoras que las iniciadas en otros sitios sistémicos (Garrett et al., 2019; Randall, 2015). De especial interés son los linfocitos Th 17 específicos contra *M. tuberculosis* inducidos por vacunación que, cuando posteriormente son expuestos a la bacteria, promueven la pronta y eficiente activación de macrófagos y el control de la infección (Lyadova & Pataleev, 2015).

Las DC son indispensables para inducir una respuesta inmune específica contra células infectadas por un virus determinado. Las células epiteliales, activadas por la señal de TLR que reconocen moléculas virales, producen factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), linfopoyetina estromal tímica (TSLP) e IL-1, los que inducen la diferenciación de monocitos a DC presentadoras de antígeno y a macrófagos alveolares. Las DC, por su parte, poseen PRR y responden produciendo IL-1. Ésta resulta en la inducción de linfocitos T CD8 citotóxicos específicos en los nódulos linfáticos y en la eliminación del virus. Sin embargo, la inflamación resultante puede causar daño pulmonar, complicaciones severas y muerte (Lin et al., 2008).

Los mecanismos de eliminación de células infectadas por virus respiratorios incluyen la lisis por la cascada de complemento, mediada por anticuerpos IgM e IgG, pero no por IgA, la fagocitosis post opsonización y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En esta última participan anticuerpos IgG, aun cuando ellos no neutralizan al virus y células asesinas, que reconocen anticuerpos unidos a las células infectadas (Jegaskanda, 2013).

Los macrófagos, las células M y las DC presentan los antígenos a linfocitos T auxiliares, que inducen la maduración de linfocitos T citotóxicos y de memoria, así como de células plasmáticas productoras de anticuerpos específicamente dirigidos a los antígenos presentados. Los anticuerpos predominantes y funcionales en las mucosas son del tipo IgA secretoria (SIgA) y resultado de la cooperación entre células linfoides, que producen inmunoglobulina y las células epiteliales, que producen el receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR), originalmente conocido como “componente secretorio”. El pIgR es una proteína transmembranosa en las células epiteliales que se une a dímeros de IgA por su fracción cristalizable (Fc), los exporta al lumen de las vías respiratorias y les concede resistencia contra las enzimas proteolíticas. Los anticuerpos SIgA específicos pueden inmovilizar e inactivar bacterias, virus, toxinas y alérgenos. Los complejos SIgA/antígeno pueden ser capturados por las células M que, al presentarlos a linfocitos T, inducen tolerancia de los brazos Th1 y Th2 de la respuesta inmune sistémica. Además, los residuos de manosa en las moléculas de SIgA pueden unirse a bacterias de variadas especies e inhibir su adhesión a células epiteliales. Los complejos SIgA/bacterias inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e interferón γ , en las células fagocíticas (Mantis et al., 2011). Estos dos mecanismos contribuyen a la “exclusión microbiana”

de las vías respiratorias, por un lado, y a mantener la homeostasis del microbioma respiratorio, por otro (Corthésy, 2013; Garrett et al., 2019).

Homeostasis del microbioma respiratorio

A pesar de los diferentes mecanismos de defensa, tales como las barreras presentadas por la estructura del epitelio respiratorio, la composición química del moco, la función antimicrobiana inducida por PRR, y la capacidad fagocítica de células residentes, las vías respiratorias se encuentran habitadas por microorganismos, principalmente bacterias, que no causan daño alguno y que no están sujetos a los mecanismos de defensa innata y adaptativa del aparato respiratorio (Hanshaw et al., 2017). Estos microorganismos llegan a las vías respiratorias en el aire inhalado, por microaspiración y por dispersión. Su composición y número están determinados por la carga inicial de entrada, por la habilidad de reproducirse *in situ* y por su tasa de eliminación (Garrett et al., 2019). Procesos inflamatorios causados por contaminantes químicos y por infecciones modifican las condiciones locales en las vías respiratorias inferiores y en los pulmones, favoreciendo la reproducción selectiva de algunas especies y el desbalance del microbioma, situación conocida como disbiosis (Petersen & Round, 2014). La disbiosis, a su vez, agrava la inflamación, promueve mayores daños estructurales y funcionales que pueden llegar a causar la muerte. Cambios en la composición del microbioma, especialmente la contaminación pulmonar con especies bacterianas supraglóticas induce inflamación alveolar que puede ser severa (Segal et al., 2013).

Interacciones del SARS-CoV-2 con el sistema de defensas de las vías respiratorias

A pesar de que el material genético de SARS-CoV-2 se ha detectado en orina, semen, lágrimas, heces y sangre (Gupta et al., 2020) y que al momento de escribir este artículo todavía no se conoce a ciencia cierta la contribución de los aerosoles en su propagación, se considera que la fuente principal de contagio con el SARS-CoV-2 son las vías respiratorias de personas infectadas (Klompas et al., 2020). Los vehículos que transportan partículas virales a un nuevo hospedero y las formas en que ellas alcanzan tejidos en donde pueden replicarse, parecen determinar el curso clínico de la nueva infección, incluyendo el tiempo de incubación.

La transmisión a través de objetos inanimados, que originalmente fue considerada como única modalidad, depende de la llegada de fluidos respiratorios a las manos de los infectados, de su traslado sucesivo a objetos y superficies accesibles a individuos no infectados y posteriormente a sus manos, ojos, nariz o boca. La transmisión de persona a persona parece depender de la exposición sostenida a partículas virales activas que el infectado emite por vía nasal o bucal y que llegan a la conjuntiva, nariz o tráquea del nuevo hospedero (Hui et al., 2020). En ambos casos, la infección de la conjuntiva probablemente resulta en infección nasal, a través de los senos paranasales y sujeta a las barreras de defensa y acción de NALT. La replicación viral en tejidos nasales, demostrada por la infección de tejido epitelial y olfatorio (Brann et al., 2020; Sungnak et al., 2020), favorece la producción de anticuerpos del tipo SIgA, la reducción significativa de la carga viral y la protección de mucosas distantes (Pabst et al., 2016). Se ha demostrado que la carga viral de SARS-CoV-2 es mayor en la nariz que en la garganta de pacientes enfermos y de individuos asintomáticos (Zou et al., 2020).

La infección por la vía bucal que ocurre durante conversaciones prolongadas, al cantar o al jadear, conlleva la inspiración profunda de aire contaminado por SARS-CoV-2 y el acarreo de virus activo directamente a la tráquea y a los alveolos, tránsito que elimina la exposición viral a los tejidos linfáticos del anillo de Waldeyer. La tráquea y los alveolos, en donde la respuesta de anticuerpos específicos por BALT es predominantemente del tipo IgG, son el sitio preferido para la replicación de SARS-CoV-2, demostrado por las mayores cargas virales en esputo y aspirados traqueales, que en garganta y nariz de pacientes críticos (Huang Y. et al., 2020) y por infecciones experimentales *in vitro* (Hui et al., 2020). SARS-CoV-2 infecta células ciliadas, células caliciformes y células cuboidales en el epitelio bronquial, en forma similar que la observada con MERS-CoV, pero alcanzando títulos menores a los del virus pandémico de influenza H1N1 durante las primeras 48 horas post infección (Hui et al., 2020). Sin embargo, SARS-CoV-2 aumenta su tasa de replicación en los bronquios durante las siguientes 48 horas, alcanzando su máximo nivel a las 96 horas.

Esta secuencia de actividad replicativa probablemente sea debida a los cambios metabólicos que SARS-CoV-2 es capaz de inducir en las células infectadas. En primer lugar, para evadir el reconocimiento por TLR, los coronavirus inducen la formación en el citoplasma celular de organelas de replicación, que son vesículas cubiertas por doble membrana, en donde el

ARN viral es fabricado sin ser detectado e identificado como extraño. Además, como una medida agregada de seguridad, SARS-CoV-2 recurre al “mimetismo” con la metilación de sus ARN intermedios y de esa forma evade su identificación por MDA5 y la consecuente activación de la respuesta inmune innata (Kikkert, 2020). SARS-CoV-2 induce bajos niveles de citoquinas durante la fase inicial de replicación. COVID-19 severa ha sido asociada a respuestas deficientes de DC y linfocitos T CD8 durante las primeras tres semanas post infección, aun en la presencia de altos niveles de anticuerpos neutralizantes (Zhou et al., 2020). En estas condiciones, es muy probable que los nuevos viriones de SARS-CoV-2 producidos en el tejido traqueobronquial lleguen a los espacios alveolares, en donde infectan neumocitos tipo 1 (Hui et al., 2020). Estas células son vitales para el intercambio de gases en los alveolos y para prevenir la extravasación de líquido hacia el espacio alveolar. SARS-CoV-2 también infecta neumocitos tipo 2 (Hou et al., 2020). Por otro lado, el arribo de altas concentraciones de SARS-CoV-2 a los alveolos exige que los AM fagociten una carga inusual de virus altamente patógenos, lo que resulta en la síntesis y liberación de IL-1, IL-6 y TNF. De esa forma, se inicia la cascada inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos a los espacios alveolares (Rubins, 2013). Los cambios metabólicos inducidos por la inflamación contribuyen a la disbiosis, complicando aún más el cuadro clínico (Huffnagle et al., 2017).

La activación excesiva de AM y la consiguiente inflamación pulmonar pueden contribuir a la tormenta de citoquinas sistémica que se presenta alrededor de los 9 días post inicio de síntomas en algunos casos graves de infección por SARS-CoV-2, fenómeno que puede estar asociado a la estimulación dependiente de anticuerpos (ADE), la cual involucra a anticuerpos no neutralizantes del tipo IgG inducidos por la infección en el epitelio bronquial y la respuesta de BALT. Los virus activos, unidos a los anticuerpos IgG no neutralizantes, pueden entrar y replicarse en DC y macrófagos presentadores de antígenos y amplificar el proceso inflamatorio (Felsenstein et al., 2020).

Los procesos inflamatorios crónicos, aun los de bajo grado, aumentan el riesgo de COVID-19 severo, como lo ejemplifica la obesidad (Cai et al., 2020; Sattar et al., 2020), en la que se ha demostrado alta producción y circulación de TNF, IL-1B, IL-6 y CRP, activación permanente de macrófagos (Muscogniuri et al., 2020) y respuesta deficiente contra influenza (Green & Beck, 2017). Petrakis y colaboradores (2020) publicaron una excelente revisión de las consecuencias inmunológi-

cas de la obesidad y su contribución a la severidad de COVID-19.

La contaminación del aire por elementos químicos y partículas también causa inflamación pulmonar crónica y afecta la salud cardíaca y pulmonar (Künzli & Tager, 2005; Liu et al., 2009). La mortalidad por la COVID-19 en Estados Unidos es mayor en los condados con mayor contaminación del aire (X. Wu et al., 2020). Este estudio no encontró asociación con consumo de cigarrillos. El impacto de la contaminación del aire domiciliario con humo de cigarrillos sobre la incidencia de infecciones respiratorias, incluyendo en niños preescolares de Guatemala, está bien documentada (Cruz et al., 1990). Fumar tabaco causa inflamación pulmonar aguda y crónica (van der Vaart et al., 2005) e induce la expresión de ACE2 en las células epiteliales. El interferón e infecciones virales incrementan los niveles de ACE2 en la superficie de las células respiratorias (Smith et al., 2020). Las lesiones cardíacas, vasculares, renales, hepáticas y neurológicas en COVID-19 parecen también tener una génesis inflamatoria (Ammirati & Wang, 2020; Li et al., 2020; Ronco & Reis, 2020; Subbarao & Mahaanty, 2020; Sultan et al., 2020; Zubair et al., 2020).

La respuesta inmune adaptativa y específica contra SARS-CoV-2 puede resultar en procesos inflamatorios severos cuando los individuos se enfrentan de nuevo al virus en etapas posteriores a la fase aguda de la infección inicial. Se ha propuesto que el síndrome multisistémico inflamatorio en niños y jóvenes (MIS-C), que se inicia con síntomas leves de COVID-19 alrededor de 25 días después del inicio de la enfermedad, es causado por el fenómeno ADE, con la participación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2, neutrófilos y mastocitos que responden a una exposición secundaria al virus (Ricke et al., 2020). Es también posible que la ADE se inicie por anticuerpos inespecíficos producidos previamente por infecciones debidas a uno de los coronavirus estacionales (Berard et al., 2020) o por la inmunización pasiva (Dzik, 2020; Sullivan & Roback, 2020).

Resulta de sumo interés que los anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 producidos por individuos que tuvieron síntomas leves, parecen ser de corta vida media (Ibarrondo et al., 2020). Es posible que las defensas de las mucosas de estos pacientes, incluyendo a los anticuerpos SIgA, hayan evitado infecciones severas de las vías respiratorias inferiores y promovido la producción de anticuerpos IgG con baja afinidad y duración. Es posible, sin embargo, que anticuerpos del tipo IgM sean protectores. La observación que las personas

Tabla 2

Infección por SARS-CoV-2 y proporción de grupos sanguíneos en donantes de sangre, áreas sanitarias de Guatemala

Región Sanitaria	Incidencia SARS-CoV-2	Grupo Sanguíneo ¹			
		O	A	B	AB
I Central	1009.02	73.41	17.93	7.78	0.87
IV Sur	296.23	74.05	16.30	8.56	1.11
III Oriente	352.54	75.58	17.29	6.42	0.71
II Occidente	209.32	86.06	8.66	4.86	0.43
V Norte	99.10	88.40	8.71	2.82	0.07

Nota. ¹Fuente de datos: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2020b. Coeficiente Spearman de Correlación Incidencia/Grupo O, rs= -0.9000, p (2 colas) = 0.03739)

Tabla 3

Prevalencia (%) de síntomas de COVID-19

Síntoma	Referencia			
	Rodríguez-Morales et al., 2020	Siordia et al., 2020	Yang et al., 2020	Grant et al., 2020
Fiebre	88.7	82.2	85.5	78.0
Adultos	92.8			
Niños	43.9			
Tos	57.6	61.7	58.0	57.0
Adultos	63.4			
Niños	22.0			
Disnea	45.6	41.0	14.5	23.0
Fatiga	29.4	44.0	32.0	34.0
Mialgia		22.7	22.0	17.0
Producción de esputo	28.5	27.7		
Dolor de garganta	11.0	15.1	13.0	12.0
Dolor de cabeza	8.0	6.7	13.5	13.0
Diarrea	6.1	8.4	7.0	10.0
Nausea		9.4	2.0	6.0
Vómitos		3.6		4.0
Dolor abdominal		2.2		4
Rigor y escalofrío				18

con grupo sanguíneo O, tengan menor susceptibilidad a COVID-19 (Zhao et al., 2020; Zietz & Tatonetti., 2020) (Tabla 2) correlaciona con los hallazgos genéticos (Ellinghaus et al., 2020b) y fortalece la hipótesis que los anticuerpos naturales tipo IgM dirigidos contra los determinantes galactosados del grupo sanguíneo A neutralizan al SARS-CoV-2, atacando su envoltura después de completar la replicación (Breinan et al., 2020).

Conclusiones

Desarrollar síntomas y la severidad de la COVID-19 parecen asociados a la forma en que el virus SARS-CoV-2 llega a las vías respiratorias inferiores y a la respuesta inflamatoria que resulta de la replicación viral en las células epiteliales de tráquea y alveolos. La infección por vía nasal muy probablemente ayuda a disminuir la carga viral que pueda alcanzar la laringe, la tráquea y los alveolos, mientras permite la producción de anticuerpos del tipo SIgA, que resultan protectores de todas las mucosas, estabilizan el microbioma y limitan la posibilidad de respuesta inflamatoria excesiva, como la potencialmente provocada por anticuerpos del tipo IgG. El análisis de la expresión genética y funcional del sistema innato de defensas en respuesta a SARS-Cov-2 ha demostrado que la cinética y la intensidad de la producción de mediadores protectores son significativamente mayores en el epitelio nasal que en el bronco-alveolar (Pizzorno et al., 2020). Este escenario permite sugerir que, como se ha propuesto para el virus de la influenza (Ainai et al., 2020), la vacunación por vía intranasal es la más indicada para prevenir las infecciones por SARS-CoV-2 y la COVID-19 grave. Mientras se encuentra una vacuna efectiva y segura, las medidas preventivas deberán seguir enfocándose en la conducta humana. El diagnóstico temprano de infección por SARS-CoV-2, el manejo adecuado de los síntomas iniciales y de los procesos inflamatorios tempranos de COVID-19 son vitales para evitar enfermedad severa y muerte.

Agradecimientos

A Benjamín Wízel, por sugerencias para el contenido. A Omar Dary y Francisco Villagrán de León, por ayuda editorial.

Referencias

- Agarwal, A., Chen, A., Ravindran, N., To, C., & Thulivath, P. J. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(3), 263-265. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
- Ainai, A., van Riet E., Ito, R., Ikeda, K., Senchi, K., Suzuki, T., ... Hasegawa, H. (2020). Human immune responses elicited by an intranasal inactivated H5 influenza vaccine. *Microbiology and Immunology*, 64(4), 313-325. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12775>
- Amarante-Mendes, G. P., Adjemian, S., Branco L. M., Zanetti, L., Weinlich, R. & Bortoluci, K. R. (2018). Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Frontiers in Immunology*, 9, 2379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>.
- Ammirati, E., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *International Journal of Cardiology*, 311, 122-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.086>
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Jacobs, J. R., Taylor, J., Spicer, K., ... Jernigan, J. A. (2020). Presymptomatic SARS-CoV-2 infection and transmission in a skilled nursing facility. *New England Journal of Medicine*, 382, 2081-2090. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Berard, R. A., Scuccimari, R., Haddad, E. M., Morin, M.P., Chan, K., ... Acute Care Committee. (Jul 6, 2020). Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19. Canadian Paediatric Society. <https://www.cps.ca/en/documents/position/pims>
- Berger, A. (2000). Th1 and Th2 responses. What are they? *British Medical Journal*, 321(7258), 424. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.424>
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., ... Datta, S. R. (2020). *Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory systems suggests mechanisms underlying COVID-19 associated anosmia*. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020/03.25.009084>

- Breiman, A., Ruven-Clouet, R., & Le Pendu, J. (2020). Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, 16, 21008556. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008556>.
- Byambusaren, O., Cardona M., Bell, K., Clark, J., McLaws M.-L., & Glasziou, P. (2020). *Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097543>
- Cai, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q., ... Xu, L. (2020). Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43(7), 1392-1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020a). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020b). Public Health Screening to Begin in 3 US Airports for 2019 Novel Coronavirus ("2019-nCoV"). <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0117-coronavirus-screening.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020c). Testing in High-Density Critical Infrastructure Workplaces. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/worker-safety-support/hd-testing.html>
- Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., Chu, H., Yang, J., Xing, F., ... Yuen, K.-Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet*, 395(10223), 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Cheng, H.-Y., Jian, S.-W., Liu, D.-P., Ng, T.-C., Huang, W.-T., Lin, H.-H., & Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. (2020). Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Internal Medicine*, 180(9), 1156-1163. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>.
- Chou, R., Dana, T., Buckely, D. I., Selph, S., Fu, R., & Totten, A. M. (2020). Epidemiology of and risk factors for Coronavirus infection in health care workers. *Annals of Internal Medicine*, 173(2), 120-136. <https://doi.org/10.7326/M20-1632>
- Corthésy, B. (2013). Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Frontiers in Immunology*, 4, Article 185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00185>.
- Cruz, J. R., Pareja, G., de Fernández, A., Peralta, F., Cáceres, P., & Cano, F. (1990). Acute respiratory tract infections among Guatemalan ambulatory preschool children. *Reviews on Infectious Diseases*, 12(suppl 8), S1029-S1034. https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_8.s1029
- Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., CMMID COVID-19 Working Group, & Eggo, R. M. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*, 26, 1205-1211 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- Davies, J., & Davies D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(3), 417-433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Debertin, A. S., Tschernig, T., Tonjes, H., Kleemann, W. J., Troger, H. D., & Pabst, R. (2003). Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): Frequency and localization in young children. *Clinical & Experimental Immunology*, 134(3), 503-507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02311.x>
- De Giorgi, V., Recalcati, S., Jia, Z., Chong, W., Ding, R., Deng, Y., ... Lotti, T. (2020). Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 674-675. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.073>.
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2016). The microbiome and the respiratory tract. *Annual Reviews of Physiology*, 78, 481-504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
- Divani, A. A., Andalib, S., Di Napoli, M., Lattanzi, S., Hussain, M. S., Biller, J., ... Torbey, M. (2020). Coronavirus disease 2019 and stroke: Clinical manifestations and pathophysiological

- insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(8), 104941. <https://doi.org/10.1016/j.strokecerebrovasdis.2020.104941>.
- Domingo, J. L., Marques, M., & Rovira, J. (2020). Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-19 pandemic. A review. *Environmental Research*, 188, 109861 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109861>
- Dyal, J. W., Grant, M. P., Broadwater, K., Bjork, A., Waltenburg M. A., Gibbson, D. D., ... Honein, M. A. (2020). COVID-19 among workers in meat and poultry processing facilities – 19 States, April 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(18), 557-561. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6918e3>
- Dzik, S. (2020). COVID-19 convalescent plasma: Now is the time for better science. *Transfusion Medicine Reviews*, 34(3), 141-144. <https://doi.org/10.1016/j.t.rv.2020.04.002>.
- Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., ... The Severe Covid-19 GWAS Group. (2020a). Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>.
- Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Karlsen, T. H. (2020b). *The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20114991>.
- Fahy, J. V., & Dickey, B. F. (2010). Airway mucus function and dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2233-2247. <https://doi.org/10.1056/nejmra0910061>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B., ... Randolph, A. G. (2020). Multisystemic inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383, 334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
- Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., & Hedrich, C. M. (2020). COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 215, 108448 <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
- Garrett, K., Kamdar, A. A., & Stark, J. M. (2019). Lung defenses: Intrinsic, innate, and adaptive. En R. W. Wilmott, R. Deterding, A. Li, F. Ratjen, P. Sly, H. J. Zar & A. Bush (Eds.), *Kendig's disorders of the respiratory tract in children* (9th ed., pp. 120-133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/c2015-0-1292-8>.
- Global News. (March 3, 2020). Coronavirus: Here's a timeline of COVID-19 cases in Canada. <https://globalnews.ca/news/6627505/coronavirus-covid-canada-timeline/>
- Gon, Y., & Hashimoto, S. (2018). Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma. *Allergology International*, 67, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.011>
- Grant, M. C., Geoghegan, L., Arbyn, M., Mohammed, Z., McGuinness, L., Clarke, E. L., & Wade, R. G. (2020). The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected with the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*, 15, e0234765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.
- Green, W. D., & Beck, M. A. (2017). Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Current Opinion on Immunology*, 46, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.03.008>
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. V., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26, 1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Hajifathalian, K., Kristo, T., Mehta, A., Kumar, S., Schwartz, R., Fortune, B., & Sharaiha, R. (2020). Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: Clinical implications. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.010>.
- Hammer, L., Dubbed, P., Capron, I., Ross, A., Jordan, A., Lee, J., ... Leibrand, H. (2020). High SARS CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice – Skagit County, Washington, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(19), 606-610. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
- Hanshew, A. S., Jette, M. E., Rosen, S. P., & Thibeault,

- S. L. (2017). Integrating the microbiota of the respiratory tract with the unified airway model. *Respiratory Medicine*, 126, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.019>
- He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng X., Wang, J., Hao, X., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26, 672-675. <https://doi.org/10.1038/s-41591-020-0869-5>.
- Hiemstra, P. S., McGray, P. B., & Bals, R. (2015). The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *European Respiratory Journal*, 45(4), 1150-1162. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141514>
- Hou, Y., Okuda, K., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Asakura, T., Dinnon, K. H., ... Baric, R. S. (2020). SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*, 182(2), 429-446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L. Zhao, J., Zhang, L., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huang, Y., Chen, S., Yang, Z., Guan, W., Liu, D., Lin, Z., ... Li, Y. (2020). SARS-CoV-2 viral load in clinical samples from critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1435-1438. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>
- Hui, K. P. Y., Cheung, M.-C., Perera R. A. P. M., Ng, K.-C., Bui, C. H. T., Ho, J. C. W., ... Chan, M. C. W. (2020). Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 687-695. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
- Huffnagle, G. B., Dickson, R. P., & Lukacs, N. W. (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunology*, 10(2), 299-306. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.108>
- Ibarrondo, F. J., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hoffman, C., Hausner, M. A., ... Yang, O. O. (2020). Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383, 1085-1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>.
- International Committee for Taxonomy of Viruses. (2020). Naming the 2019 Coronavirus. <https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page>
- Invernizzi, R., Lloyd, C. M., & Molyneaux, P. L. (2020). Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lung. *Immunology*, 160(2), 171-182. <https://doi.org/10.1111/imm.13195>
- Jang, S., Han, S. H., & Rhee, J.-Y. (2020). Cluster of Coronavirus disease associated with fitness dance classes. *Emerging Infectious Diseases Journal*, 26(8), 1917-1920. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200633>.
- Jegaskanda, S., Weinfurter, J. T., Friedrich, T. C., & Kent, S. J. (2013). Antibody-dependent cellular cytotoxicity is associated with control of pandemic H1N1 influenza virus infection of macaques. *Journal of Virology*, 87(10), 5512-5522. <https://doi.org/10.1128/JVI.03030-12>
- Johns Hopkins University. (2020). COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Recuperado de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kato, A., & Scheieimer, R. P. (2007). Beyond inflammation: Airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*, 19(6), 711-720. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.08.004>
- Kikkert, M. (2020). Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *Journal of Innate Immunity*, 12, 4-20. <https://doi.org/10.1159/000503030>
- Khan, N., de Manuel, M., Peyregne, S., Do, R., Prufer, K., Marques-Bonet, T., ... Varki, A. (2020). Multiple genomic events altering hominin *SIGLEC* Biology and innate immunity predated the common ancestor of humans and archaic hominins. *Genome Biology and Evolution*, 12(7), 1040-1050. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa125>
- Künzli, N., & Tager, I. B. (2005). Air pollution: From

- lung to heart. *Swiss Medical Weekly*, 135(47-48), 697-702.
- Klompas, M., Baker, M. A., & Rhee, C. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2. Theoretical considerations and available evidence. *Journal of the American Medical Association*, 324(5), 441-442. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458>.
- Lai, C.-C., Ko, W.-C., Lee, P.-I., Jean, S.-S., & Hsueh, P.-R. (2020). Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106024. <https://doi.org/10.106/j.ijantimicag.2020.106024>.
- Lambrecht, B. N., Neyt, K., & van Helden, M. J. (2015). The mucosal immune response to respiratory viruses. En J. Mestecky, W. Stober, M. Russell, H. Cheroutre, B. N. Lambrecht & B. Kelsall (Eds.), *Mucosal immunology* (4th ed., pp. 1805-1815). Elsevier.
- Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C., Cuomo-Danneburg, G., Barzon, L., Del Vecchio C., ... Cristanti, A. (2020). *Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>.
- Li, J.-W., Han, T.-W., Woodward, M., Anderson, C. S., Zhou, H., Chen, Y.-D., & Neal, B. (2020). The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63, 518-524. <https://doi.org/10.1016/j.cad.2020.04.008>.
- Lin, L. K., Suzuki, Y., Nakano, H., Ramsburg, E., & Gunn, M. D. (2008). CCR2 monocyte-derived dendritic cells and exudate macrophages produce influenza-induced pulmonary immune pathology and mortality. *Journal of Immunology*, 180(4), 2562-2572. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2562>.
- Liu, L., Poon, R., Chen, L., Frescura, A.-M., Montuschi, P., Ciabattini, G., ... Dales, R. (2009). Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environmental Health Perspectives*, 117, 668-674. <https://doi.org/10.1289/ehp11813>.
- Luo, L., Liu, D., Liao, X.-I., Wu, X.-B., Jing, Q.-X., Zheng, J.-Z., ... Mao, C. (2020). *Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042606>.
- Lyadova, I. V., & Pantelev, A. V. (2015). Th1 and Th17 cells in tuberculosis: Protection, pathology, and biomarkers. *Mediators of Inflammation*, 2015, ID 854507. <https://doi.org/10.1155/2015/854507>.
- Madjid, M., Safavi-Naeini P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020) Potential effects of Coronavirus on the cardiovascular system. A review. *JAMA Cardiology*, 5(7), 831-840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Mantis, N. J., Rol, N., & Cortes, B. (2011). Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunology*, 4(6), 603-611.
- Menni, C., Sudre, C. H., Steves, C. J., Ourselin, S., & Spector, T. D. (2020). Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. *Lancet*, 395(10241), e107-e108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31281-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31281-2).
- Menni, C., Valdes, A. M., Freidin, M. B., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., & Spector, T. D. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1037-1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. (2020a). Situación de COVID-19 en Guatemala. Casos confirmados por laboratorio. <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. (2020b). Expediente UNIP-906-2020. Unidad de Información Pública del Ministerio de Salud y Asistencia Social. Enviado al autor el 15 de junio 2020.
- Mizumoto, K., Kagaya K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus diseases 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess Cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *European Surveillance*. 25(10), 2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>.
- Muscogniuri, G., Pugliese, G., Barrera, L., Savastano, S., & Colao, A. (2020). Commentary: Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19. *Metabolism*, 108, 154251. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251>.
- Mustafa, N. A., & Selim, L. A. (2020). Characterisation

- of COVID-19 pandemic in paediatric age group: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104395. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>.
- Nishiura, H., Linton, N. M., & Akhmetzhanov, A. R. (2020). Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 284-286. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Pabst, O., Cerovic, V & Honef, M. (2016). Secretory IgA in the coordination of establishment and maintenance of the microbiota. *Trends in Immunology*, 37(5), 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.03.002>
- Pan, D., Sze, S., Minhas, J., Bangash, M. N., Pareek, N., Divall, P., ... Pareek, M. (2020). The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 23, 100404. <https://doi.org/10.1016/j.cinm.2020.100404>.
- Patwa, A., & Shah, A. (2015). Anatomy and physiology of the respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*, 59(9), 533-541. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>
- Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity. *Cellular Microbiology*, 16(4), 1024-1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>
- Petrakis, D., Margină, D., Tsarouhas, K., Tekos, F., Stan, M., Nikitovic, D., ... Tsatsakis, A. (2020). Obesity – a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity, and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22, 9-19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
- Pizzorno, A., Padey, B., Julien, T., Trouillet-Assant, S., Traversier, A., Rosa-Calatrava, M. (2020). Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *Cell Reports Medicine*, 1(4), 100059. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100059>.
- Randall, T. D. (2015). Structure, organization, and development of the mucosal immune system of the respiratory tract. En J. Mestecky, W. Stober, M. Russell, H. Cheroutre, B. N. Lambrecht & B. Kelsall (Eds.), *Mucosal immunology* (4th ed., pp. 43-61). Elsevier.
- Rezaee, F., Meednu, N., Emo, J. A., Saatian, B., Chapman T. J., ... Georas, S. N. (2011). Polyinosinic: polycytidylic acid induces protein kinase D-dependent disassembly of apical junctions and barrier dysfunction in airway epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(6), 1216-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.035>
- Ricke, D. O., Gherlone, N., Fremont-Smith, P., Tisdall, P., & Fremont-Smith, M. (2020). Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children: Antibody-induced mast cell activation hypothesis. *Journal of Pediatrics and Pediatric Medicine*, 4(2), 1-7.
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395(10237), 1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Rodríguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R., Holguín-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
- Ronco, C., & Reis, T. (2020). Kidney involvement in COVID-19 and rational for extracorporeal therapies. *Nature Reviews*, 16(6), 308-310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284.7>.
- Rubins, J. B. (2013). Alveolar macrophages. Wielding the double-edged sword of inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(2), 103-104. <https://doi.org/10.1164/rccm.2210007>.
- Sardanelli, F., Cozzi, A., Manfredini, L., Bnà, C., Foà, R. A., Spinazzola, A., Schiaffino, S. (2020). Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. *Lancet Infectious Diseases*, 20, 1230-1231. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30521-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30521-1).
- Sattar, N., McInnes, I. B., & McMurray, J. J. V. (2020). Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanism. *Circulation*, 142(1), 4-6. <https://doi.org/10.1161/>

- circulationaha.120.047659.
- Schuster, B. S., Suk, J. S., Woodworth, G. F., & Hanes, J. (2013). Nanoparticle diffusion in respiratory mucus from humans without lung disease. *Biomaterials*, 34(13), 3439-3446. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.064>
- Segal, L. N., Alekseyenko, A. V., Clemente, J. C., Kulkarni, R., Wu, B., Chen, H., ... Weiden, M. D. (2013). Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-19>
- Sharma, G., Volgman, A. S., & Michos, E. D. (2020). Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: Are men vulnerable and women protected? *Journal of the American College of Cardiology*, 2(9), 1407-1410. <https://doi.org/10.1016/j.caccas.2020.04.027>
- Silva-Sánchez, A., & Randall, T. D. (2020). Anatomical uniqueness of the mucosal immune system (GALT, MALT, iBALT) for the induction and regulation of mucosal immunity and tolerance. En H. Kiyono & D. W. Pascual (Eds.), *Mucosal Vaccines* (2nd ed., pp. 21-54). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X>
- Siordia, J. A. (2020). Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104357. <https://doi.org/10.1016/j.cv.2020.104357>
- Smith, J. C., Sausville, E. L., Girish, V., Yuan, M. L., Vasudevan, A., John, K. M., & Shetzer, J. M. (2020). Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental Cell*, 53(8), 514-529. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>
- Stark, J. M., & Colasurdo, G. M. (2006). Lung defenses: Intrinsic, innate, and adaptive. En V. Chernick, T. F. Boat, R. W. Wilmort & A. Bush (Eds.), *Kendig's disorders of the respiratory tract in children* (7th ed., pp. 205-223). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-3695-5-50016-X>
- Subbarao, K., & Mahanty, S. (2020). Respiratory virus infections: Understanding COVID-19. *Immunity*, 52(6), 905-909. <https://doi.org/10.106/j.immuni.2020.05.004>
- Sullivan, H. C., & Roback, J. D. (2020). Convalescent plasma: Therapeutic hope or hopeless strategy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Transfusion Medicine Reviews*, 34(3), 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.001>
- Sultan, S., Lim, J. K., Altayar, O., Davitkov, P., Feuerstein, J. D., Siddique, S. M., ... El-Serag, H. B. (2020). AGA apid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*, 159(2), 739-758. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., ... HCA Lung Biological Network (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelium cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681-687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
- Szatmary, P., Arora, A., Raraty, M. G. T., Dunne D. F. J., Baron, R. D., & Halloran, C. M. (2020). Emerging phenotype of SARS-CoV-2 associated pancreatitis. *Gastroenterology*, 159, 1551-1554. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.069>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2020). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140, 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- The City, New York. (2020). NYC Subway Crews Hit Hardest by Coronavirus, MTA Numbers Show. 1 June 2020
- Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Agoulvant, F... & Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. *British Medical Journal*, 369, m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj/m2094>
- United States Environmental Protection Agency. (2009). Metabolically derived human ventilation rates revised approached based upon oxygen consumption rates (Final Report, 2009). <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=202543>
- van der Vaart, H., Postma, D., Timens, W., Hylkema, M. N., Willemse, B. W. M., Boezen, H. M., ... ten Hacken, N. H. (2005). Acute effects of cigarette

- smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respiratory Research*, 6, 22. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-22>.
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., ... D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet*, 395(10239), 1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
- Viner, R. M... & Whittaker, E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395, 1741-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6).
- Weber, F. (2020). Antiviral innate immunity. Introduction. *Reference Module in Life Sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21290-9>.
- World Health Organization. (28 February 2020a). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-39. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf?sfvrsn=5bbf3e7d_4
- World Health Organization. (31 March 2020b). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-71. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_8
- World Health Organization. (21 January 2020c). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330760/nCoVsitrep21Jan2020-eng.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- World Health Organization. (23 January 2020d). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-39. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8
- Wu, X., Nehery, R. C., Sabath, B. M., Braun, D., & Dominici, F. (2020). *Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020/04.05/20054502>.
- Wu, Y., Jing, W., Liu, J., Ma, Q., Yuan, J., Wang, Y., ... Liu, M. (2020). Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Science of the Total Environment*, 729, 139051. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139051>.
- Wiley, J. A., Tighe, M. P., & Harmsen, A. G. (2005). Upper respiratory tract resistance to influenza infection is not prevented by the absence of either nasal-associated lymphoid tissue or cervical lymph nodes. *Journal of Immunology*, 175(5), 3186-3196.
- Yang, L., Liu, J., Zhang, R., Mingwu, L., Li, Z., Zhou, X., ... Lei, Y. (2020). Epidemiological and clinical features of 200 hospitalized patients with corona virus disease 2019 outside Wuhan, China. A descriptive study. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104475. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104475>
- Zaidi, A. A., Brooke, C. M., Claes, P., McEcoy, B., Hughes, C., & Shriver, D. (2017). Investigating the case of the human nose shape and climate adaptation. *PLoS Genetics*, 13(3), 21006916. <https://doi.org/10.1001/journal.pgen.1006616>.
- Zanin, M., Baviskar, P., Webster, R., & Webby, R. (2016). The interaction between respiratory pathogens and mucus. *Cell Host & Microbe*, 19(2), 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.001>.
- Zhang, Y., Geng, X., Tan, Y., Li, Q., Xu, Q., Xu, J., ... Wang, H. (2020). New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & Pharmacology*, 127, 110195. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195>.
- Zhao, J., Yang, Y., Huang, H., Li, D., Gu, D., Lu, X., ... Wang, P. G. (2020). *Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.
- Zhou, R., To, K. K.-W., Wong, Y.-C., Liu, L., Zhou, B., ... Chen, Z. (2020). Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic and T cell responses. *Immunity*, 53, 864-877. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026>.
- Zhu, M. & Fu, Y. (2012). Proinflammatory IL-17 induces iBALT development. *Cellular & Molecular Immunology*, 9, 101-102. <https://doi.org/10.1038/cmi.2011.46>.

- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., & Li, X. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2001017>.
- Zietz, M. & Tatonetti, N. P. (2020). *Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>.
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huanhy, H., Hong, Z., ... Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 383(12), 1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.
- Zubair, A. S., McAlpine, S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurology*, 77(8), 1018-1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.

NK cells at the crossroads in COVID-19: a question of timing

Células NK en la encrucijada en COVID-19: una cuestión de tiempo

Susana del Toro-Arreola^{1,2}, Fabiola Solorzano-Ibarra¹, Martha C. Téllez-Bañuelos³,
Jesse Haramati^{3*}

¹Instituto de Enfermedades Crónicas Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica,

²Laboratorio de Inmunología, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud,

³Laboratorio de Inmunobiología, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias
Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

*Autor al que se dirige la correspondencia: jharamati@gmail.com

Recibido: 25 de julio 2020 / Revisión: 25 de agosto 2020 / Aceptado: 08 de septiembre 2020

Abstract

The outbreak of the novel coronavirus SARS-CoV-2 and the attendant physiological symptoms associated with the COVID-19 disease have led to an explosion of interest studying different aspects of the immune response. As of yet, the particular roles of natural killer cells are not well understood in this disease. NK cells are critical first-response cytotoxic cells of the innate immune system. NK cells are traditionally considered important for their roles in innate immunity against tumors and viral infected cells, as well as their ability to produce cytokines, particularly interferon- γ , and participate in antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC). Here, we describe the role of NK cells in peripheral blood and in the lungs with respect to the pathology caused by SARS-CoV-2 and discuss the implications of proposed different types of therapies on NK cells. Evidence is accumulating that NK cells play an important role in initial surveillance as part of innate immunity. With the progression of the disease and rising inflammation, these cells, when in circulation, appear to become exhausted and ineffective. In the COVID lung, however, a complex interplay between inflammatory cells, chemokines, cytokines and aberrantly activated migratory NK cells occurs, potentiating local inflammation and the critical situation in the lungs.

Keywords: NK cells, COVID-19, Immune response, Innate Immunity, SARS-Cov-2

Resumen

El brote del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y los síntomas fisiológicos concomitantes asociados con la enfermedad COVID-19 han provocado una explosión de interés en la investigación de diferentes aspectos de la respuesta inmune. Hasta el momento, no se comprenden bien las funciones particulares de las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés: *natural killer*) en esta enfermedad. Las células NK son importantes células citotóxicas de primera línea que forman parte del sistema inmune innato. Las células NK se consideran tradicionalmente importantes por su papel en la inmunidad innata contra tumores y contra células infectadas por virus, así como por su capacidad para producir citoquinas y participar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés: *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Aquí, se describe el papel de las células NK en sangre periférica y en pulmones con respecto a la nueva patología causada por SARS-CoV-2 y discute las implicaciones de los diferentes tipos de terapias propuestos con respecto a células NK. Al momento, diversos tipos de evidencia comienzan a revelar que las células NK podrían desempeñar un papel crucial en la vigilancia inicial contra el SARS-CoV-2. Con la progresión de la enfermedad y el aumento de la inflamación, estas células cuando están en circulación, parecen agotarse (*"exhausted"*) y volverse ineficaces. En los pulmones de pacientes con COVID-19, sin embargo, se produce una interacción compleja entre células inflamatorias, quimioquinas, citoquinas y células NK migratorias activadas de manera aberrante, lo que potencia la inflamación local, contribuyendo a una situación más crítica a la función pulmonar.

Palabras claves: Células NK, COVID-19, Respuesta inmune, Inmunidad innata, SARS-CoV-2



Introduction

The novel coronavirus (2019-nCoV; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 -SARS-CoV-2-) emerged in December 2019 in Wuhan, China. Rapid global transmission focused world-wide efforts on understanding and controlling the emerging pandemic. While the world first focused on understanding its symptoms and diagnosis, it was soon apparent that the host response to this beta coronavirus, with 79% similarity to the virus in the 2003 SARS outbreak, and about 50% similarity to the virus in the more deadly 2012 MERS (Middle East Respiratory Syndrome) outbreak (Lu et al., 2020), yet not so far removed from the viruses that cause some common colds, was exceedingly complicated.

As a virus that in humans causes a respiratory syndrome, SARS-CoV-2 infects type I and type II alveolar epithelial cells of the lungs, as well as alveolar macrophages that are among the first producers of pro-inflammatory cytokines. COVID-19 is characterized by progressing stages: a pre- or a symptomatic incubation stage, with increasing viral load and contagiousness; the first symptomatic stage, usually 5-11 days post infection and characterized by dry cough, headache, fever, shortness of breath, fatigue, diarrhea, and/or loss of taste or smell; after about a week post the onset of the first symptoms, the next stage manifests with dyspnea and viral pneumonia that involves the lower respiratory tract, and inflammatory markers rise. A minor proportion of patients experience hypercytokinemia (the often-named cytokine storm) and, with systemic inflammation increasing, progress to the rapid onset of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multi-organ failure (Oberfeld et al., 2020).

This inflammatory state is characterized by high levels of C-reactive protein, D-dimer, and a broad array of cytokines such as IL-6, IL-1 β , TNF- α , and IL-8, and the infiltration of inflammatory and degranulating cells, such as monocytes, monocyte-derived inflammatory macrophages, neutrophils, and NK cells, into the lungs (Liao et al., 2020; Merad & Martin, 2020). The time from the onset of symptoms to the development of ARDS ranges from 8 to 12 days, and the median time to intensive care unit (ICU) admission from the onset of illness or symptoms ranges from 10 to 12 days. Symptoms and disease progression vary widely between patients of different ages and with different comorbidities (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). To give a general overview, one of the first

of the large population studies (out of China) found: mild to moderate (mild symptoms up to mild pneumonia) in 81% of patients; severe (dyspnea, hypoxia or > 50% lung involvement on imaging) in 14% of patients; and critical (respiratory failure, shock, or multiorgan system dysfunction) in 5% of patients (To et al., 2020).

With such a significant difference in physiological responses to the same viral infection, interest naturally turns to questioning what other variables might be important. Increased testing in many countries has revealed that higher percentages (than reported at the beginning of the pandemic) of infected persons might be asymptomatic or paucisymptomatic; that is, capable, in some unknown way, of eliminating the virus before any, or the more severe, pathological effects are manifested (He et al., 2020; Li et al., 2020; Oran & Topol, 2020). Great interest has focused on the adaptive immune system, principally the production of neutralizing antibodies, for the control of this disease. However, the production of new antibodies lags viral infections, and typically takes about 7-10 days. How then, to explain the difference in immune response, which, in some cases, appears to initiate from the first moments of viral infection?

As sentinel antiviral cells of the innate immune system and potent producers of cytokines, this raises the question, are NK cells important in COVID-19? NK cells secrete proinflammatory cytokines which inhibit viral replication, stimulate the adaptive immune response and recruit other immune cells. On the other hand, the hyperactivity of these cells might contribute to the symptoms observed in the severest COVID-19 cases.

Content

NK cells in SARS-Cov-2 infections and COVID pathologies

NK cell definition

NK cells are the major cytotoxic effector cells of the innate immune system. In contrast with the adaptive immune system, innate immunity is constitutively active and broadly reactive to a plethora of danger- or pathogen-associated molecular patterns. The NK cell component of this system is comprised of about 2 to 18% of the lymphocytes in peripheral blood (Vivier et al., 2008). NK cells are large granular cells, now known

as members of the innate lymphoid cell (ILC) family, that are primarily characterized by their ability to kill target cells. (Stokic-Trtica et al., 2020). This cytotoxic activity is regulated by the “missing self” postulate (Ljunggren & Kärre, 1990). Due to the extreme power and reactivity of NK cells, their activation is tightly regulated by an interplay between two classes of receptors: activating (generally specific for stress-related, tumor or viral proteins) and inhibitory (generally self MHC molecules). The lack of an inhibitory signal allows NK cell activation to proceed. The term “missing self” describes target cells that do not have self MHC class I expression. Downregulation of MHC class I is a mechanism to evade immune responses by cytotoxic CD8 T cells, often found in tumors and viral infections. This explains why NK cells are often critical in the immune response to tumors and viruses. Additionally, NK cells are activated by the induced-self model, that is, the up-regulation of danger signals or stress-related proteins in tumor or virus infected cells (Diefenbach & Raulet, 2001).

Human NK cells are traditionally classified into two subsets (Lanier et al., 1986): the vast majority are CD56^{dim} cells, which are cytotoxic and also strongly express CD16, the receptor for the common Fc region of IgG (FcγRIII); thus participating strongly in ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity), the process by which NK cells induce apoptosis in target cells that are covered with antibodies. A minority of NK cells are CD56^{bright} cells, these CD16^{dim} or negative cells, are usually considered immature with respect to their CD56^{dim} counterparts, and are biased toward cytokine production, and additionally may either have immunoregulatory properties, or become cytotoxic in different models and situations (Michel et al., 2016). Apart from these two divisions, it is important to note that the rapidly expanding world of NK cell subpopulations can be divided by maturity status (CD57 and KIR positivity marks terminal differentiation and NKG2C+ marks antigen experienced mature cells; CD62L marks circulating versus tissue resident CD56^{bright} NK cells) and activation state (presence of CD107a, perforin, granzyme B), as well as the presence of cytokine receptors and, more recently explored, checkpoint molecules (Abel et al., 2018; Michel et al., 2016).

In addition to the above, the lines between NK cells and other cells of the innate and adaptive immune system have been blurring in recent years. NK cells, besides utilizing the familiar cytotoxic T-cell mechanisms of Fas ligand, perforin and granzyme B, and

TNF/TRAIL in inducing apoptosis in their targets, are also now recognized to participate in cross talk with various immune cells, sense pathogens using TLRs and other pathogen associated pattern receptors to surveil local environments (Vitale et al., 2019), and, in contrast with earlier views of these cells, exhibit a limited degree of immunological memory (Pahl et al., 2018). This last point is intriguing, but, due to the lack of reports of pre-existing populations of such cells within patient groups with respect to COVID-19 is outside the scope of this review. However, memory-like NK subsets may explain differing immune responses to SARS-CoV-2 in diverse populations, most notably children, that might have previously experienced high exposure to other viruses; the investigation of such NK cells represents another important topic for future studies with respect to COVID-19.

NK cells in the blood

Aside from systemic inflammation, one of the most salient observations regarding COVID-19 is the onset of systemic lymphopenia, neutrophilia, and extreme neutrophil to lymphocyte ratios (Arentz et al., 2020; Bhatraju et al., 2020; Giamarellos-Bourboulis et al., 2020; Wang et al., 2020). Patients who died from COVID-19 were found to have had markedly lower lymphocyte levels than survivors. Currently, many (though not all) groups have reported a decrease in NK cells in the blood, along with the well reported T cell decrease. In one of the first of these studies, this decrease was more marked in severe versus mild disease sufferers, and was also accompanied by increased IL-2, IL-6, IL-10 and TNF-α (Tan et al., 2020). Another study associated loss of NK cells in the blood with progression of the disease, age and age-related comorbidities, such as dyslipidemia, diabetes or hypertension (Jurado et al., 2020).

A different study across a heterologous group of COVID-19 patients found only a moderate association of decreases in NK cells with disease severity, while finding hyperactivation of a small group of CD4 and CD8 cells in the G1 phase of the cell cycle, yet an overall depletion of T cells (most markedly in CD8, CD4 [Th1, Th17] and gamma delta T cell populations), and depletion of basophils and plasmacytoid dendritic cells (Laing et al., 2020). Again, a strong association with pro-inflammatory cytokines was seen, with a notable upregulation of CXCL10 (also known as IP-10). CXCL10, perhaps produced by infected airway

cells (Spurrell et al., 2005) or activated neutrophils, is a chemoattractant and activator of many mononuclear cells, notably NK cells (Tokunaga et al., 2018), and has been seen increased in other viral airway pathologies (Zeng et al., 2005). Notably, this immunophenotype was found to be similar to that observed in MERS, SARS-CoV-1, and sepsis (Laing et al., 2020).

While a drop in total lymphocyte counts has been widely reported, some groups have found no or minimal change in the blood of total NK cell levels (Varchetta et al., 2020).

It is important to note that these observations were found in patients with minimal disease symptoms. Another group found a biphasic response when evaluating mild versus severe cases. In this report, they found increased blood NK cells in mild versus both healthy donors and severe or critical patients. The increased NK activity in the mild patients was accompanied by increased IFN- γ and decreased IL-6 and IL-10, while the severe patients were characterized by significant loss of NK cells, and inhibition of the IL-2 pathway in CD8 cells, thus highlighting the different immune responses between mild and critical cases, and implying that NK activation may be part of the effective antiviral immune response in some cases (Shi et al., 2020).

Finally, different NK subpopulations have been described in the blood. When looking at different NK subpopulations it becomes more difficult to see a clear pattern of inhibition or expansion with regards to the progress of the disease. Both the majority CD56^{dim}, and the rarer CD56^{bright} NK cells were found to be decreased in patient peripheral blood. This study found that the rare subset of adaptive NK cells, which are NKG2C⁺ CD57⁺, were increased in severe cases, as were CD56^{bright} cells with a cytotoxic profile (perforin, Ksp37, MIP-1 β , CD98, Tim-3 and granzyme B positive) (Maucourant et al., 2020). Another study found the related CD57⁺/Fc ϵ RI γ - adaptive NK cells to be increased in patients and associated with poor prognosis as well (Varchetta et al., 2020). One report found that activated CD56- CD16⁺ NK cells, highly cytotoxic cells, which, along with CD56^{dim} NKs, mediate ADCC, were increased (Marcos-Jimenez et al., 2020).

Using single-cell RNA-sequencing on peripheral blood from healthy donors and patients, a different group found decreased NK cells (both CD56^{dim} and CD45^{bright}) and decreased frequencies of myeloid cells, including plasmacytoid DCs and CD16⁺ monocytes. Transcripts from patient NK cells showed increased Lag-3 and Tim-3 (checkpoint markers) and activation

marker transcripts, and decreased maturation and cytotoxicity transcripts (CD16, Ksp-37 and granzysin) in the severest patients (Wilk et al., 2020). Similarly, another recent report found a sharp decrease in total NK cells and mature CD16⁺ CD57⁺ NK cells in the blood and lungs of the sickest patients with ARDS, while an increase in cells with an immature CD57- phenotype, along with an increase in checkpoint molecules, which will be discussed below (Demaria et al., 2020).

Exhausted NK cells in the blood

In addition to the loss of NK cells in the blood, and changing NK populations, a critical question turns on the fitness of the NK cells. It is important to highlight that this fitness is not only with respect to the traditional cytotoxic NK role in the elimination of virally infected cells, but that NK cells also dampen local inflammatory responses by eliminating inflammatory cytokine producing dendritic cells, monocytes and T cells (Malhotra & Shanker, 2011).

In COVID-19 patients, increased production of inflammatory cytokines inversely correlated with perforin-expressing NK and T cells, with these potentially cytotoxic cells greatly decreased in ICU versus non-ICU patients (Bordoni et al., 2020). While at first glance this observation may appear an association without causation, the over production of IL-6 has been shown to be inhibitory to NK cells and linked to decreased perforin and granzyme mediated cytotoxicity (Cifaldi et al., 2015). In a related study with COVID, similar associations were observed and the cytotoxic activity of the NK cells was restored using the anti-IL-6R monoclonal antibody tocilizumab (Mazzoni et al., 2020).

Peripheral blood T and NK cells have been found to express the checkpoint molecule PD-1 in a number of studies (Diao et al., 2020; Varchetta et al., 2020; H. Zheng et al., 2020). In adaptive NK cells, which -as mentioned in one study above- were one of the few lymphocyte populations to increase with disease severity, PD-1 was found to be increased (Maucourant et al., 2020). PD-1 is more commonly investigated on T cells, but it has been shown that a subset of NK cells can express PD-1 and that these cells had a mature phenotype KIR⁺CD57⁺CD56^{dim} and had been over stimulated via NKG2A (Pesce et al., 2017). In light of this, the finding that NK cells may over express the inhibitory molecule NKG2A in severe COVID-19 cases is particularly notable (Demaria et al., 2020;

M. Zheng et al., 2020). The Zheng group additionally found expression of NKG2A to increase, while the percentages of T and NK cells expressing the activation marker CD107a and producing IFN- γ , IL-2, and TNF- α significantly decreased in patients. In recovered patients, peripheral NK cell numbers rebounded and, correspondingly, NKG2A was found to decrease upon recovery (M. Zheng et al., 2020). A more recent work also found increased PD-1 percentages and NKG2A cell surface expression on NK cells (from both the blood and lungs) from patients with ARDS. In a further experiment, this report examined these patient peripheral blood NK cells for their ability to lyse model target tumor cells. This group convincingly found that anti-NKG2A blocking antibodies could be used to inhibit the NKG2A-HLA interaction on these cells, and that the blocking antibody treated cells regained their cytotoxic ability, thus providing critical evidence for the use of anti-NKG2A therapies as a possible tool for hyperactivating NK cells in COVID-19 (Demaria et al., 2020). While PD-1 was not evaluated in these studies with NKG2A, it would be very interesting to see if PD-1 likewise decreased in the recovered patients in these groups, and if anti-PD-1 blocking monoclonal antibody treatment could rescue cytotoxic activity in patient NK and T cells.

In line with the above, IL-6, IL-8 and IL-10, reported in various studies to have been significantly augmented in patients with COVID-19, have also been reported to inhibit NK cells and to increase NKG2A expression in NK and naive CD8⁺ T cells (Wu et al., 2019; Wu et al., 2017). Moreover, IL-6, which inhibits NK cells in a STAT3 dependent mechanism (Wu et al., 2019), may further impair NK activity by reducing the expression of NKG2D, an activating receptor for NK cells (Osman et al., 2020). NKG2D expression may also be inhibited by soluble stress-induced molecules MICA/B (Arreygue-Garcia et al., 2008), these NKG2D ligands are liberated in some tumors and some viral infections, though they have yet to be described in the context of COVID-19. Other groups have found a decrease in Nkp30, Nkp46, and NKG2D in deceased versus surviving patients (Varchetta et al., 2020).

In contrast to the above studies, one report has observed the hyperactivation of relatively rare CD56^{bright} cells to be correlated with the severest disease. Here, increased perforin and granzyme in these cells correlated negatively with the checkpoint molecule TIGIT, suggesting that using checkpoint agonists might be a possible therapy to inhibit overactive subsets of NK cells in advanced disease (Maucourant et al., 2020).

ADCC is theorized to be a potential role of these cells (traditionally CD56^{dim} NK cells are considered mediators of ADCC); however, it remains to be seen how relevant ADCC is in severe illness, or if it is even protective or pathogenic. An anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibody, s309, has been shown to induce ADCC, but it is not clear if this would occur with the same kinetics in severe illness (Pinto et al., 2020).

The role of age in the current pandemic has received great attention. The elderly (generally speaking people aged 60 and above), even when mostly healthy, exhibit greater numbers of exhausted T and NK cells, and chronic low-grade sterile inflammation, characterized by high serum concentrations of C reactive protein, IL-6 and IL-8 (Akbar & Gilroy, 2020). Additionally, senescent cells, which potentiate the pro-inflammatory milieu, increase in the elderly, and are associated with impaired lung function (Campisi, 2016). Similarly, it has been shown that perforin expression by NK cells declines significantly after the age of 70 years and that children have higher levels than adults (Cunningham et al., 2020).

This leads to an interesting proposal by Cunningham et al. (2020), that the pathology of severe COVID-19 cases might be similar to other diseases where deficiencies in perforin and cytotoxic cells exist. Examples of these diseases are macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. The above authors make the case that an overactive inflammatory state and cytokine storm are hallmarks of such syndromes. Sex differences are also reported, with adult women having consistently higher levels of perforin than do men of equivalent age, a clue, perhaps, that might help explain the greater susceptibility in males to severe forms of the disease. As of yet, deficiencies in perforin pathways have not been found in the rare SARS-CoV-2 related disease, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, however this Kawasaki disease related syndrome has been shown to be characterized by lymphopenia and overproduction of inflammatory cytokines, albeit with a slightly different (Th17) profile than seen in COVID-19 (Consiglio et al., 2020).

NK cells in the lungs and airways

The loss of NK cells associated with the observed lymphopenia may be due to apoptosis of these cells, or in part, to trafficking of these cells to the lungs. An analysis of transcripts from cells from bronchoalveolar lavage fluid of COVID-19 patients suggests that

peripheral blood cells (both NK cells and other cell populations) migrate to the lungs. Before discussing the implications of these results, it is important to examine the role of NK cells in the lungs.

In healthy humans, the NK cell population of the lungs is predominantly CD56^{dim}CD16⁺, and the majority of these cells are circulating or derived from recently circulated NK cells. Irrespective of this, the NK cells of the lungs can be differentiated from peripheral blood NK cells. The NK cells in the lungs are more mature, and are characterized by the presence of a terminally differentiated, poorly responsive to cytokines, CD57⁺NKG2A⁻ subpopulation of CD56^{dim} NK cells that is rarely found in peripheral blood. Despite their CD56^{dim} phenotype, which is normally associated with cytotoxicity, the NK cells found in the lungs (both

circulating and a small population of tissue resident cells) are reported to be relatively hyporesponsive (in terms of interferon production and cytotoxicity) compared to other tissue resident and peripheral blood NK cells. However, such as they are, these pulmonary NK cells remain important cytotoxic actors against infected cells and sources of anti-viral IFN- γ in the lung (Cong & Wei, 2019; Robinson et al., 1984). During some acute pulmonary viral infections, the lungs become relatively hypoxic, which may lead to a further inactivation of NK cytolytic activity (Balsamo et al., 2013). However, some infections can modify this balance. In the case of influenza A, for example, a cytotoxic IFN- γ producing CD56^{bright}CD49a⁺CD103⁺CD69⁺ NK cell population was found in the lung, with the ability to eliminate virally infected cells (Cooper et al., 2018).

Table 1

NK roles in COVID-19

Potential disease controlling NK effects	Potential disease exacerbating NK effects
Killing of virus infected cells via degranulation (liberation of perforin/granzysin/granzyme B) Fas ligand or TRAIL	Exhausted NK cells do not kill, can be pro-inflammatory
Rapid production of anti-viral interferons and cytokines such as IFN- γ and TNF- α	Late production of pro-inflammatory cytokines IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, induction of cytokine storm
Elimination of infected cells that have bound antibody on their surface via ADCC	Killing of bystander lung cells that may have anti-corona virus antibody bound to cell surfaces
Early production of growth factors and chemokines to attract monocytes, neutrophils, T, B, cells e.g. CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CXCL1 (lymphotoxin), and CXCL8 (IL-8)	Late production of growth factors and chemokines to attract an over active immune response composed of monocytes, monocyte-derived macrophages, neutrophils, e.g. CCL2, CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), and CXCL8 (IL-8)
Elimination of inflammatory cytokine producing dendritic cells, monocytes and T cells	Exhausted NK cells can not perform this role. Systemic IL-6 blunts NK activity
Late production of anti-inflammatory IL-10 or IL-22 assists with regeneration in the lung	Production of IL-10 acts with regulatory T cells to dampen immune response in lungs
Production of IFN- γ to induce death receptor expression on virus infected targets	Production of IFN- γ to activate inflammatory monocytes/macrophages and antigen presenting cells leading to lung inflammation
Distinct NK subsets in blood and tissue resident NKs control local infections	Respond to infected airway cells or activated neutrophils and traffic to lungs at late stage of disease
Mature activated NK cells are cytotoxic and kill infected targets. Usually CD56 ^{dim} CD16 ^{bright} NK cells.	Immature NK cells less cytotoxic and produce more proinflammatory cytokines. Often CD56 ^{bright} NK cells.

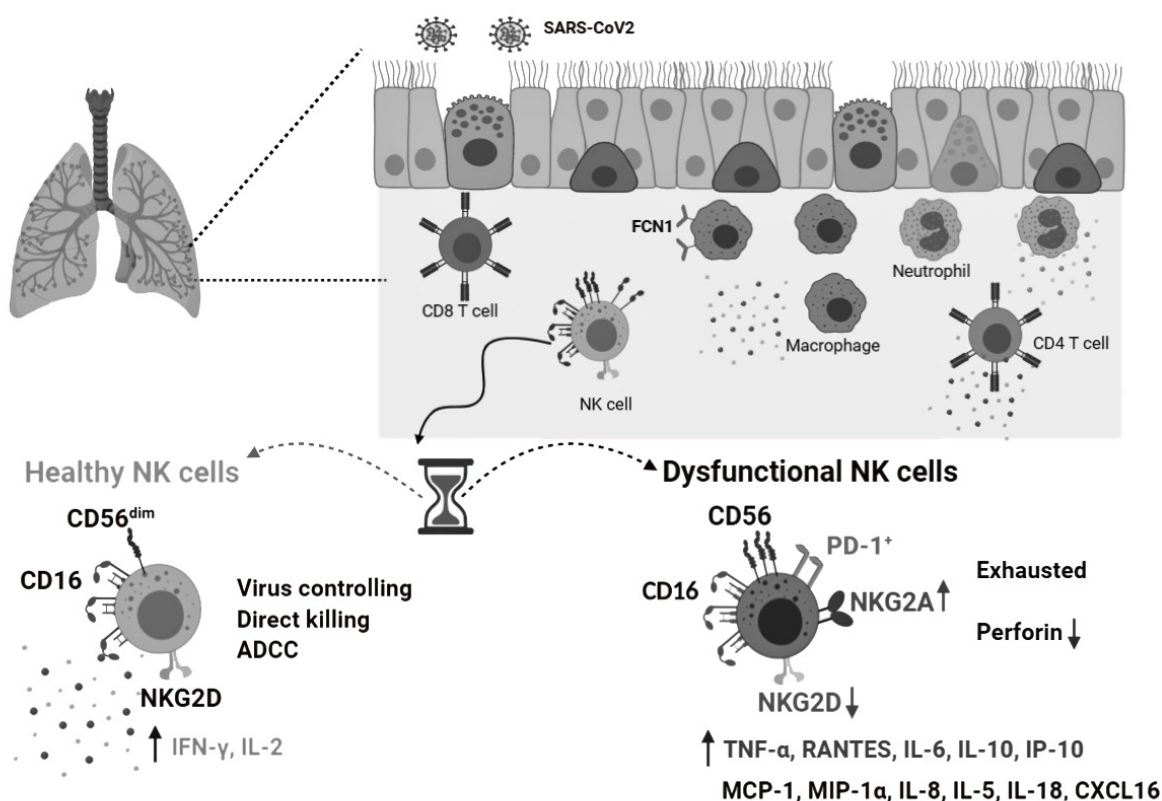


Figure 1. Overview of NK cells in COVID-19. Functional antiviral NK cells that exist prior to viral infection are transformed into dysfunctional cells over the course and severity of the disease. Infection in the airways leads to systemic inflammation that may potentiate the change in NK cell activity. Chemotaxis of circulating NK cells to the lungs may further increase dysfunction of NK cells and/or pathologic NK responses in the lungs. Changes in cell populations and inflammatory molecules are some potential targets for therapeutic intervention

This viral clearance, however, may have secondary effects, such as resulting lung pathology. In a mouse model of high dose influenza infection, it was the depletion of NK cells that ameliorated the virus-induced pathology in the lungs (Abdul-Careem et al., 2012). In contrast, other reports show that NK cells, perhaps via IL-22 production (Kumar et al., 2013), are essential for down-regulating pathogenic inflammatory responses and maintaining equilibrium after influenza vaccination (Mooney et al., 2020) and also in diabetes and coronary arterial disease (Gong et al., 2016).

Given these conflicting reports on the roles of NK cells in lung pathologies, the question becomes one of dissecting the roles of timing, trafficking, and different NK subsets. A group working with cell lines, an animal model (ferret) and sub-acute patient samples,

found SARS-CoV-2 infection to be characterized by a distinct immune response compared to common respiratory viruses (Blanco-Melo et al., 2020). In patient serum, and similarly in upper respiratory lavages from infected ferrets, this group found a lack of type I and II interferons, and an over-abundance of transcripts for cytokines and chemokines; significant increases were found with respect to IL-6, CCL2 (MCP-1), CCL8, CXCL2, CXCL8 (IL-8), CXCL9, and CXCL16 levels. Notably, CXCL16 and CXCL19 (chemoattractants for NK or T cells, respectively) were significantly upregulated. CCL8 and CCL2 (which recruit monocytes and/or macrophages), and CXCL8 (to recruit neutrophils) were also upregulated, suggesting that the chemotaxis of these cells may be crucial for the pathology observed in the lungs of COVID-19 patients.

Another study investigating severe versus mild COVID-19 cases found that infiltrating monocyte-derived FCN1⁺ inflammatory macrophages dominated the bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe COVID-19 disease. These inflammatory macrophages upregulated interferon-signaling genes and monocyte recruiting chemokines including CCL2, CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) as well as the cytokines IL-6, IL-8, TNF- α and TGF- β , (Liao et al., 2020). Somewhat contradictorily, in another study, the interferon response was less notable in NK cells found in the bronchoalveolar lavage fluid from severe versus moderate COVID-19 patients, however this group did note increased perforin and granzyme, and noted increased adaptive NK cells and CD56^{bright} NK cells with a more activated and cytotoxic profile in severe versus moderate cases (Maucourant et al., 2020). It is worth noting that the relative increase in the interferon response in moderate patients in the above study may be related to earlier, protective, interferon responses, versus later pathogenic interferon responses seen in other studies with severe patients. In children with severe disease (a relatively rare cohort), the interferon pathway, pro-inflammatory cytokines and activated NK and CD8 T cells were found to be increased in airway cells (Sajuthi et al., 2020).

In contrast to the reports finding migration of NK cells from the blood to the lungs, a study using sequencing from bronchoalveolar lavage found a decrease in resting NK cells, but no changes in activated NK cells in the airways of COVID patients (Z. Zhou et al., 2020). This may be explained by the fact that this group was working with samples taken close to the onset of symptoms, and thus this reinforces the idea that the changes in the NK compartment are time dependent.

In another similar report, single-cell transcriptomes of nasopharyngeal and bronchial samples similarly found that in critical patients, CCL2, CCL3, CCL5 (RANTES), CXCL9, CXCL10, IL-6, IL-1 β , IL-8 and TNF- α transcripts were increased in macrophages. Inflammatory macrophages and T cells that were presumed to have trafficked to the lungs were hyperactivated and strongly interacted with epithelial cells (Chua et al., 2020). These inflammatory macrophages are suggested as major sources of IL-6 (Antonoli et al., 2020) and it is notable that increased pulmonary IL-6 has been shown to lead to airway neutrophilia in asthma and colitis (Fu et al., 2013; Mateer et al., 2018). TNF- α produced by activated macrophages might contribute to differentiation of NK cells and induce IFN production (Almishri et al., 2016). A similar cy-

tokine storm of hyperactive inflammatory responses was observed in SARS-CoV and MERS-CoV with consequential severe lung fibrosis (Azhar et al., 2019; Tseng et al., 2005).

The evidence discussed above raises the question: what is the difference between individuals who are able to rapidly clear SARS-Cov-2 infections, and those who develop the clinical manifestations of severe COVID-19? One possible clue would be the local and systemic cytokine milieu pre-infection. These might very obviously change with age, chronic heart or kidney disease, obesity, diabetes, and other risk factors associated with severe COVID-19 responses. One interesting observation is that, while originally assumed to be a risk factor, allergic asthma, characterized by a Th17 profile, is not currently considered a risk factor, even though this is a disease with a very strong pulmonary component (Chhiba et al., 2020). It is possible that IL-22 produced by Th17 cells is protective in COVID-19, as was seen in influenza infections (Ivanov et al., 2013). Another interesting hypothesis is that a subset of patients may be predisposed to severe COVID-19 due to preexisting high ACE2 expression and low baseline cytotoxic NK and T cell populations in the lung (Duijf, 2020).

Potential therapeutic applications

Much as the immune response of NK cells in COVID-19 depends on timing and location, so too do the potential therapies that might leverage NK cell biology in the fight against the disease. Currently, this is a topic of great interest which has been amply reviewed by Market et al. (2020). Therapies that are not related or possibly related to NK responses and signaling are not discussed. The potential therapies can be divided into those with potential efficacy in patients in late stage/severe COVID-19, in patients that range from paucisymptomatic to mildly symptomatic, and therapies that might be considered as a general prophylactic in the absence of a vaccine.

For the most severely ill patients, those with respiratory distress and high systemic levels of pro-inflammatory cytokines, the following treatments are considered most promising: (1) Anti-cytokine therapies, such as anti-IL-6R (tocilizumab, sarilumab) (Benucci et al., 2020), anti-RANTES (CCL5) receptor leronlimab (Patterson et al., 2020), anti-IL-8 (clinical trial NCT04347226), anti-GM-CSF (De Luca et al., 2020), Anakinra, the recombinant IL-1-receptor anta-

gonist (IL-1RA) (Huet et al., 2020); or tyrosine kinase inhibitors which would inhibit the downstream effects of cytokine binding and have broad immunosuppressive effects (NIH, 2020), the most promising are baricitinib, a JAK inhibitor, which inhibits the effects of STAT phosphorylation (Cantini et al., 2020) and cytosorb, the mechanical adsorption of cytokines from the patient's blood outside of the body; (2) Anti-inflammatory corticosteroids, such as dexamethasone, hydrocortisone or methylprednisolone (The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, 2020; Tomazini et al., 2020)(Corral et al., 2020); and (3) Controversially, some would also advocate the use of immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1 (Di Cosimo et al., 2020) and anti-NKG2A (Yaqinuddin & Kashir, 2020), to reactivate NK and T cells; however, this may be risky in the face of severe inflammation and a cytokine storm.

In the second group, those patients beginning their defense against SARS-CoV2, the use of convalescent serum, or intravenous immunoglobulin, therapies have been widely discussed as a means of rapidly delivering preformed neutralizing antibodies to high risk patients (Casadevall & Pirofski, 2020; Duan et al., 2020). Such therapies may also have a salutary effect on NK cell function and reduce the release of IL-6 by activated inflammatory cells by promoting NK-cell mediated ADCC of activated dendritic cells (Prete et al., 2020). Osman et al. (2020) point out the similarities between the cytokine storm seen in COVID-19 and hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, where patients are also characterized by the loss of NK effector activity. A similar cytokine storm is also seen in the related Kawasaki disease; and in this disease IVIG therapy was found to augment NKG2D expression, possibly enhancing the perforin pathway and NK cell cytolytic activity (Ge et al., 2013). Similarly, recent preliminary results from a clinical trial with a monoclonal anti-spike protein IgG cloned from patient serum (LY-CoV555, BLAZE-1 Trial) found early administration of this monoclonal antibody to significantly reduce risk of hospitalization when given to mild or moderate patients (ClinicalTrials.gov, 2020).

Additionally, clinical trials have begun with CYNK-001, an NK cell therapy that is developed from placental hematopoietic stem cells (NCT04365101), and with NKG2D-ACE2 Chimeric Antigen Receptor -NK cells (NCT04324996); no results from either of these trials have been reported as of yet. Likewise, exogenous administration of IL-15 has been proposed as a mechanism to hyperactivate the NK response (Kandikattu et al., 2020).

Others have proposed treatments with TGF- β blockers (George et al., 2020). However the results of such a therapy might depend greatly upon time of administration, as early application might assist in activating NK and T cells (via inhibition of Tregs and inhibitory NK cells) but later application may have unforeseen secondary effects on NK cells (Wu et al., 2017). Treg percentages in COVID-19 patients have been shown to correlate inversely with disease severity (Qin et al., 2020). TGF- β has been implicated in lung fibrosis and a significant increase in TGF- β at the later stages of the disease has been reported, raising hopes for therapeutic applications (George et al., 2020). In SARS-CoV-1, lung fibrosis was mediated by the epidermal growth factor receptor, and TGF- β induction drove expression of EGFR ligands (Venkataraman & Frieman, 2017).

In the third group, where therapies would potentially be administered prophylactically, the administration of interferon α , β and λ has been proposed (Acharya et al., 2020; Market et al., 2020). Here, the goal would be to counteract the dysregulated interferon responses that arise as a result of the immunomodulatory strategies used by beta coronaviruses. During the incubation phase, SARS-CoV-2 replicates in host cells and viral products inhibit the interferon response, thus leading to high viral loads; administration of interferon might inhibit subsequent encounters with the virus by priming the innate immune system. Again, timing will be important. Of note is the fact that, in mice, early IFN- β application prior to peak viral replication was protective against MERS-CoV infection, while late IFN administration impeded viral clearance and resulted in increased immunopathology (Channappanavar et al., 2019). Currently clinical trials are underway with several interferon based therapies; while safety and efficacy have not been proven, IFN alfa-2b may be promising (Q. Zhou et al., 2020).

Another prophylactic proposal involves the use of the common diabetes medicine metformin, which has an effect on increasing perforin (controversially, this may increase ACE2 stability), and has been shown to decrease mortality in diabetic COVID 19 patients (Luo et al., 2020).

Strategies to prophylactically activate toll-like receptors (TLRs) or pattern recognition (PRRs) include the administration of heterologous vaccines, such as BCG or similar. The theory behind these treatments is that they would provide early activation to monocyte/macrophages, which would then secrete IL-1 β , feeding back to further stimulate the innate response. BCG

has been found to increase perforin production in NK cells (Semple et al., 2011) and re-vaccination in adults boosted NK responses (Suliman et al., 2016).

Conclusions

While the search for therapies to activate the adaptive immune system (increase the production of neutralizing antibodies), mitigate the cytokine storm and resolve disease in the lungs remain paramount, the role of the innate immune system in the fight against COVID-19 should not be forgotten.

In summary, early in the infection, increased populations of aberrantly activated macrophages may lead to an increased pro-inflammatory environment in the lungs of some patients, which might inhibit the NK response. This could be advantageous, in terms of the pathogenic NK response, but negative in terms of antiviral response and long-term survivability. The ability of different populations of NK cells in the lung to participate in ADCC against virally infected cells is not clear, nor is it certain if such a response would be protective or pathogenic when NK cells migrate to the lung, relatively late in the course of the disease. The roles of unique subsets such as CD56^{bright} or adaptive NK cells have yet to be fully described.

The available evidence leads to the suspicion that the innate immune system might be primed or pre-oriented towards a weaker response in a certain subset of patients. This response may be characterized by the transit of poorly cytotoxic NK cells to the lungs. An alternative explanation is this response may be characterized by the exacerbated levels of IL-6, such that when NK cells arrive and encounter virus infected airway epithelial cells, these NK cells lose cytotoxicity and switch to a more inflammatory profile. The still relevant and not yet completely answered question is the point might this switch occur, and how is it controlled.

In light of the above, when considering new therapies aimed at activating NK cells to fight against COVID-19, care must be taken to evaluate these therapies at different time points in the disease, considering the possibility that re- or hyper- activation of NK cells might have deleterious consequences.

References

- Abdul-Careem, M. F., Mian, M. F., Yue, G., Gillgrass, A., Chenoweth, M. J., Barra, N. G., ... Ashkar, A. A. (2012). Critical role of natural killer cells in lung immunopathology during influenza infection in mice. *Journal of Infectious Diseases*, 206(2), 167-177. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis340>
- Abel, A. M., Yang, C., Thakar, M. S., & Malarkannan, S. (2018). Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in Immunology*, 9, 1869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
- Acharya, D., Liu, G., & Gack, M. U. (2020). Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 397-398. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
- Akbar, A. N., & Gilroy, D. W. (2020). Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*, 369(6501), 256-257. <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>
- Almishri, W., Santodomingo-Garzon, T., Le, T., Stack, D., Mody, C. H., & Swain, M. G. (2016). TNF α augments cytokine-induced NK cell IFN γ production through TNFR2. *Journal of Innate Immunity*, 8(6), 617-629. <https://doi.org/10.1159/000448077>
- Antonioli, L., Fornai, M., Pellegrini, C., & Blandizzi, C. (2020). NKG2A and COVID-19: Another brick in the wall. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(6), 672-674. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0450-7>
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- Arregue-Garcia, N. A., Daneri-Navarro, A., del Toro-Arreola, A., Cid-Arregui, A., Gonzalez-Ramella, O., Jave-Suarez, L. F., ... Del Toro-Arreola, S. (2008). Augmented serum level of major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) protein and reduced NKG2D expression on NK and T cells in patients with cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer*, 8(16). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-16>
- Azhar, E. I., Hui, D. S. C., Memish, Z. A., Drosten, C., & Zumla, A. (2019). The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infectious Disease Clinics*

- of North America, 33(4), 891-905. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.001>
- Balsamo, M., Manzini, C., Pietra, G., Raggi, F., Blengio, F., Mingari, M. C., ... Vitale, M. (2013). Hypoxia downregulates the expression of activating receptors involved in NK-cell-mediated target cell killing without affecting ADCC. *European Journal of Immunology*, 43(10), 2756-2764. <https://doi.org/10.1002/eji.201343448>
- Benucci, M., Giannasi, G., Cecchini, P., Gobbi, F. L., Damiani, A., Grossi, V., ... Manfredi, M. (2020). COVID-19 pneumonia treated with sarilumab: A clinical series of eight patients. *Journal of Medical Virology*, 1-3. 10.1002/jmv.26062. <https://doi.org/10.1002/jmv.26062>
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., ... Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case Series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012-2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Möller, R., ... tenOever, B. R. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036-1045.e1039. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- Bordoni, V., Sacchi, A., Cimini, E., Notari, S., Grassi, G., Tartaglia, E., ... Agrati, C. (2020). An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa577. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa577>
- Campisi, J. (2016). Cellular senescence and lung function during aging. Yin and yang. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(Suppl 5), S402-S406. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-703AW>
- Cantini, F., Niccoli, L., Matarrese, D., Nicastrì, E., Stobbione, P., & Goletti, D. (2020). Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *Journal of Infection*, 81(12), 318-356. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
- Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Centers for Disease Control and Prevention. (June 30,2020). Interim clinical guidance for management of patients with confirmed Coronavirus disease (COVID-19). Retrieved from <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980>
- Channappanavar, R., Fehr, A. R., Zheng, J., Wohlford-Lenane, C., Abrahante, J. E., Mack, M., ... Perlman, S. (2019). IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *Journal of Clinical Investigation*, 129(9), 3625-3639. <https://doi.org/10.1172/JCI126363>
- Chhibi, K. D., Patel, G. B., Vu, T. H. T., Chen, M. M., Guo, A., Kudlaty, E., ... Peters, A. T. (2020). Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(2), 307-314.e304. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>
- Chua, R. L., Lukassen, S., Trump, S., Hennig, B. P., Wendisch, D., Pott, F., ... Eils, R. (2020). Cross-talk between the airway epithelium and activated immune cells defines severity in COVID-19. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084327>
- Cifaldi, L., Prencipe, G., Caiello, I., Bracaglia, C., Locatelli, F., De Benedetti, F., & Strippoli, R. (2015). Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: Implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis and Rheumatology*, 67(11), 3037-3046. <https://doi.org/10.1002/art.39295>
- ClinicalTrials.gov. (2020) A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Participants With Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427501?cond=ly-cov555&draw=2>
- Cong, J., & Wei, H. (2019). Natural killer cells in the lungs. *Frontiers in Immunology*, 10, 1416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01416>
- Cooper, G. E., Ostridge, K., Khakoo, S. I., Wilkinson, T. M. A., & Staples, K. J. (2018). Human CD49a⁺ lung natural killer cell cytotoxicity in response to influenza A virus. *Frontiers in Immunology*, 9, A1671. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01671>

- Consiglio, C. R., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Zicari, S., ... Brodin, P. (2020). *The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148353>
- Corral, L., Bahamonde, A., Delas Revillas, F.A., Gomez-Barquero, J., Abadia-Otero, J., ... Riancho, J.A. (2020). GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020.06.17.20133579; <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>
- Cunningham, L., Simmonds, P., Kimber, I., Basketter, D. A., & McFadden, J. P. (2020). Perforin and resistance to SARS coronavirus 2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 52-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.007>
- De Luca, G., Cavalli, G., Campochiaro, C., Della-Torre, E., Angelillo, P., Tomelleri, A., ... Dagna, L. (2020). GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: A single-centre, prospective cohort study. (2020). *Lancet Rheumatology*, 2(8), e465-e473. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3)
- Demaria, O., Carvelli, J., Batista, L., Thibult, M. L., Morel, A., André, P., ... Vivier, E. (2020). Identification of druggable inhibitory immune checkpoints on Natural Killer cells in COVID-19. *Cellular & Molecular Immunology* 17, 995-997 <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0493-9>
- Di Cosimo, S., Malfettone, A., Pérez-García, J. M., Llombart-Cussac, A., Miceli, R., Curigliano, G., & Cortés, J. (2020). Immune checkpoint inhibitors: a physiology-driven approach to the treatment of coronavirus disease 2019. *European Journal of Cancer*, 135, 62-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.026>
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., ... Chen, Y. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11, Article 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- Diefenbach, A., & Raulet, D. H. (2001). Strategies for target cell recognition by natural killer cells. *Immunological Reviews*, 181, 170-184. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1810114.x>
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., . . . Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 117(17), 9490-9496. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Duijf, P. H. G. (2020). *Baseline pulmonary levels of CD8+ T cells and NK cells inversely correlate with expression of the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2*. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.075291>
- Fu, J. J., Baines, K. J., Wood, L. G., & Gibson, P. G. (2013). Systemic inflammation is associated with differential gene expression and airway neutrophilia in asthma. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 17(4), 187-199. <https://doi.org/10.1089/omi.2012.0104>
- Ge, X., Li, C. R., Yang, J., & Wang, G. B. (2013). Aberrantly decreased levels of NKG2D expression in children with Kawasaki disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 77(5), 389-397. <https://doi.org/10.1111/sji.12022>
- George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., ... Koutsoukou, A. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 27(6), 992-1000.e1003. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
- Gong, F., Wu, J., Zhou, P., Zhang, M., Liu, J., Liu, Y., ... Liu, Z. (2016). Interleukin-22 might act as a double-edged sword in type 2 diabetes and coronary artery disease. *Mediators of Inflammation*, Article 8254797. <https://doi.org/10.1155/2016/8254797>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., . . . Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672-675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

- Huet, T., Beaussier, H., & Voisin, O. (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2(7), e393-e400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- Ivanov, S., Renneson, J., Fontaine, J., Barthelemy, A., Paget, C., Fernandez, E. M., ... Trottein, F. (2013). Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection. *Journal of Virology*, 87(12), 6911-6924. <https://doi.org/10.1128/JVI.02943-12>
- Jurado, A., Martin, M. C., Abad-Molina, C., Orduna, A., Martinez, A., Ocana, E., ... Molina, J. (2020). COVID-19: age, interleukin-6, C-reactive protein and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study in Spain. *medRxiv*, 2020.2005.2013.20101345. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20101345>
- Kandikattu, H. K., Venkateshaiah, S. U., Kumar, S., & Mishra, A. (2020). IL-15 immunotherapy is a viable strategy for COVID-19. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 54, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.008>
- Kumar, P., Thakar, M. S., Ouyang, W., & Malarkannan, S. (2013). IL-22 from conventional NK cells is epithelial regenerative and inflammation protective during influenza infection. *Mucosal Immunology*, 6(1), 69-82. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.49>
- Laing, A. G., Lorenc, A., Del Molino Del Barrio, I., Das, A., Fish, M., Monin, L., ... Hayday, A. (2020). A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125112>
- Lanier, L. L., Le, A. M., Civin, C. I., Loken, M. R., & Phillips, J. H. (1986). The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Immunology*, 136(12), 4480-4486.
- Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., & Shaman, J. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 368(6490), 489-493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., ... Zhang, Z. (2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
- Ljunggren, H. G., & Kärre, K. (1990). In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunology Today*, 11(7), 237-244. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(90\)90097-s](https://doi.org/10.1016/0167-5699(90)90097-s)
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Luo, P., Qiu, L., Liu, Y., Liu, X. L., Zheng, J. L., Xue, H. Y., ... Li, J. (2020). Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(1), 69-72. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
- Malhotra, A., & Shanker, A. (2011). NK cells: Immune cross-talk and therapeutic implications. *Immunotherapy*, 3(10), 1143-1166. <https://doi.org/10.2217/imt.11.102>
- Marcos-Jimenez, A., Sanchez-Alonso, S., Alcaraz-Serna, A., Esparcia, L., Lopez-Sanz, C., ... Alfranca, A. (2020). *Deregulated cellular circuits driving immunoglobulins and complement consumption associate with the severity of COVID-19*. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131706>
- Market, M., Angka, L., Martel, A. B., Bastin, D., Olanubi, O., Tennakoon, G., ... Auer, R. C. (2020). Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell-based immunotherapies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1512. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01512>
- Mateer, S. W., Mathe, A., Bruce, J., Liu, G., Maltby, S., Fricker, M., ... Keely, S. (2018). IL-6 drives neutrophil-mediated pulmonary inflammation associated with bacteremia in murine models of colitis. *American Journal of Pathology*, 188(7), 1625-1639. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.016>

- Maucourant, C., Filipovic, I., Ponzetta, A., Aleman, S., Cornillet, M., Hertwig, L., ... Bjorkstrom, N. K. (2020). *Natural killer cell activation related to clinical outcome of COVID-19*. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20148478>
- Mazzoni, A., Salvati, L., Maggi, L., Capone, M., Vanni, A., Spinicci, M., ... Cosmi, L. (2020). Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4696-4703. <https://doi.org/10.1172/JCI138554>
- Merad, M., & Martin, J. C. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 355-362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
- Michel, T., Poli, A., Cuapio, A., Briquemont, B., Iserentant, G., Ollert, M., & Zimmer, J. (2016). Human CD56bright NK cells: An update. *Journal of Immunology*, 196(7), 2923-2931. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502570>
- Mooney, J. P., Qendro, T., Keith, M., Philbey, A. W., Groves, H. T., Tregoning, J. S., ... Riley, E. M. (2020). Natural killer cells dampen the pathogenic features of recall responses to influenza infection. *Frontiers in Immunology*, 11, 135. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00135>
- NIH. (2020). *COVID-19 Treatment Guidelines. Kinase Inhibitors: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors and Janus Kinase Inhibitors*. National Institutes of Health. Retrieved from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/kinase-inhibitors/>
- Oberfeld, B., Achanta, A., Carpenter, K., Chen, P., Gilette, N. M., Langat, P., ... Pillai, S. (2020). SnapShot: COVID-19. *Cell*, 181(4), 954-954.e951. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.013>
- Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Annals of International Medicine*, 173(5), 362-367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Osman, M. S., van Eeden, C., & Cohen Tervaert, J. W. (2020). Fatal COVID-19 infections: Is NK cell dysfunction a link with autoimmune HLH? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102561. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102561>
- Pahl, J. H. W., Cerwenka, A., & Ni, J. (2018). Memory-like NK cells: Remembering a previous activation by cytokines and NK cell receptors. *Frontiers in Immunology*, 9, 2796. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02796>
- Patterson, B. K., Seethamraju, H., Dhody, K., Corley, M. J., Kazempour, K., Lalezari, J. P., ... Sacha, J. B. (2020). *Disruption of the CCL5/RANTES-CCR5 pathway restores immune homeostasis and reduces plasma viral load in critical COVID-19*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20084673>
- Pesce, S., Greppi, M., Tabellini, G., Rampinelli, F., Parolini, S., Olive, D., ... Marcenaro, E. (2017). Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: A phenotypic and functional characterization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), 335-346.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.025>
- Pinto, D., Park, Y. J., Beltramello, M., Walls, A. C., Tortorici, M. A., Bianchi, S., ... Corti, D. (2020). Structural and functional analysis of a potent sarbecovirus neutralizing antibody. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.023903>
- Prete, M., Favoino, E., Catacchio, G., Racanelli, V., & Perosa, F. (2020). SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102559-102559. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102559>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71, 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Robinson, B. W., Pinkston, P., & Crystal, R. G. (1984). Natural killer cells are present in the normal human lung but are functionally impotent. *Journal of Clinical Investigation*, 74(3), 942-950. <https://doi.org/10.1172/JCI111513>
- Sajuthi, S. P., DeFord, P., Jackson, N. D., Montgomery, M. T., Everman, J. L., Rios, C. L., ... Seibold, M. A. (2020). *Type 2 and interferon inflammation strongly regulate SARS-CoV-2 related gene expression in the airway epithelium*. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.034454>

- Semple, P. L., Watkins, M., Davids, V., Krensky, A. M., Hanekom, W. A., Kaplan, G., & Ress, S. (2011). Induction of granzysin and perforin cytolytic mediator expression in 10-week-old infants vaccinated with BCG at birth. *Clinical and Developmental Immunology*. <https://doi.org/10.1155/2011/438463>
- Shi, H., Wang, W., Yin, J., Ouyang, Y., Pang, L., Feng, Y., ... Chen, D. (2020). The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8. *Cell Death & Disease*, 11(6), 429. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2636-4>
- Spurrell, J. C., Wiehler, S., Zaheer, R. S., Sanders, S. P., & Proud, D. (2005). Human airway epithelial cells produce IP-10 (CXCL10) in vitro and in vivo upon rhinovirus infection. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 289(1), L85-95. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00397.2004>
- Stokic-Trtica, V., Diefenbach, A., & Klose, C. S. N. (2020). NK Cell Development in Times of Innate Lymphoid Cell Diversity. *Frontiers Immunology*, 11, Article 813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00813>
- Suliman, S., Geldenhuys, H., Johnson, J. L., Hughes, J. E., Smit, E., Murphy, M., ... Scriba, T. J. (2016). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) revaccination of adults with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection induces long-lived BCG-reactive NK cell responses. *Journal of Immunology*, 197(4), 1100-1110. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501996>
- Tan, M., Liu, Y., Zhou, R., Deng, X., Li, F., Liang, K., & Shi, Y. (2020). Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, 160(3), 261-268. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>
- The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. (2020). Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 324(13), 1317-1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., ... Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., ... Coalition COVID-19 Brazil III Investigators. (2020). Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 324(13), 1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Tokunaga, R., Zhang, W., Naseem, M., Puccini, A., Berger, M. D., Soni, S., ... Lenz, H. J. (2018). CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy. *Cancer Treatment Reviews*, 63, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.007>
- Tseng, C. T., Perrone, L. A., Zhu, H., Makino, S., & Peters, C. J. (2005). Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *Journal of Immunology*, 174(12), 7977-7985. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7977>
- Varchetta, S., Mele, D., Oliviero, B., Mantovani, S., Ludovisi, S., Cerino, A., ... Mondelli, M. U. (2020). Unique immunological profile in patients with COVID-19. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-23953/v1>
- Venkataraman, T., & Frieman, M. B. (2017). The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Research*, 143, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.022>
- Vitale, M., Cantoni, C., Della Chiesa, M., Ferlazzo, G., Carlomagno, S., Pende, D., ... Sivori, S. (2019). An historical overview: The discovery of how NK cells can kill enemies, recruit defense troops, and more. *Frontiers in Immunology*, 10, 1415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01415>
- Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer

- cells. *Nature Immunology*, 9(5), 503-510. <https://doi.org/10.1038/ni1582>
- Wang, Y., Liao, B., Guo, Y., Li, F., Lei, C., Zhang, F., ... Guan, Y. (2020). Clinical characteristics of patients infected with the novel 2019 Coronavirus (SARS-Cov-2) in Guangzhou, China. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(6), ofaa187. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa187>
- Wilk, A. J., Rustagi, A., Zhao, N. Q., Roque, J., Martínez-Colón, G. J., McKechnie, J. L., ... Blish, C. A. (2020). A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1070-1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
- Wu, J., Gao, F. X., Wang, C., Qin, M., Han, F., Xu, T., ... Dai, T. Y. (2019). IL-6 and IL-8 secreted by tumour cells impair the function of NK cells via the STAT3 pathway in oesophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 321. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1310-0>
- Wu, Y., Tian, Z., & Wei, H. (2017). Developmental and functional control of Natural Killer cells by cytokines. *Frontiers in Immunology*, 8, 930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00930>
- Yaqinuddin, A., & Kashir, J. (2020). Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Chloroquine, and antiviral agents. *Medical Hypotheses*, 140, 109777. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109777>
- Zeng, X., Moore, T. A., Newstead, M. W., Deng, J. C., Lukacs, N. W., & Standiford, T. J. (2005). IP-10 mediates selective mononuclear cell accumulation and activation in response to intrapulmonary transgenic expression and during adenovirus-induced pulmonary inflammation. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 25(2), 103-112. <https://doi.org/10.1089/jir.2005.25.103>
- Zheng, H. Y., Zhang, M., Yang, C. X., Zhang, N., Wang, X. C., Yang, X. P., ... Zheng, Y. T. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 541-543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., ... Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 533-535. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
- Zhou, Q., Chen, V., Shannon, C. P., Wei, X. S., Xiang, X., Wang, X., ... Fish, E. N. (2020). Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, 1061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
- Zhou, Z., Ren, L., Zhang, L., Zhong, J., Xiao, Y., Jia, Z., ... Wang, J. (2020). Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*, 27(6), 883-890.e882. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>

Asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19

Association of ABO blood group with COVID-19 susceptibility

Rafael Fernández-Botrán

Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Universidad de Louisville,
Louisville, Kentucky, Estados Unidos

*Autor al que se dirige la correspondencia: rafael@louisville.edu

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 18 de agosto 2020 / Aceptado: 15 de octubre 2020

Resumen

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha infectado ya a más de 25 millones de personas, ocasionando más de 850,000 muertos y causando serios problemas en hospitales y sistemas de salud en todo el mundo. Una de las mayores dificultades que presenta la infección por SARS-CoV-2 es su gran variación en presentación clínica, que puede ir desde casos asintomáticos hasta síndromes de distrés respiratorio agudo, fallo múltiple de órganos y muerte. De aquí la importancia del estudio de factores demográficos, clínicos y genéticos que permitan la identificación de personas con mayor riesgo de adquirir la infección y sufrir manifestaciones graves de la enfermedad. Un número creciente de reportes en la literatura han sugerido que el grupo sanguíneo ABO está relacionado con el riesgo a COVID-19, coincidiendo en que personas con sangre del grupo A muestran el mayor riesgo, mientras que personas con sangre del grupo O el menor. Los objetivos de esta revisión son presentar un resumen de la evidencia existente en la literatura científica reciente y discutir estas observaciones en el contexto del conocimiento sobre la asociación de los grupos sanguíneos a varias infecciones y otras enfermedades, así como de los mecanismos potenciales involucrados. Finalmente, las implicaciones de la relación entre el grupo sanguíneo y susceptibilidad a COVID-19 son también discutidas con relación a la población guatemalteca.

Palabras claves: Coronavirus, COVID-19, Factores de riesgo, Grupo sanguíneo, SARS-CoV-2

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has already infected more than 25 million people, resulting in more than 850,000 deaths and causing serious problems in hospitals and health systems worldwide. One of the biggest problems posed by the SARS-CoV-2 infection is its great variation in clinical presentation, which can range from asymptomatic cases to syndromes of acute respiratory distress, multiple organ failure, and death. Hence the importance of studying demographic, clinical and genetic factors that allow the identification of people at increased risk of suffering serious manifestations. A growing number of reports in the literature have suggested that the ABO blood group is related to the risk of COVID-19, demonstrating that people with type A blood have the highest risk, while people with type O blood the lowest. The objective of this review is to present a summary of the existing evidence in the recent scientific literature and to discuss these observations in the context of the knowledge of the association of blood groups to various infections and other diseases, as well as the potential mechanisms involved. Finally, the implications of the relationship between the blood groups and COVID-19 susceptibility are also discussed in relationship to the Guatemalan population.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Risk factors, Blood groups, SARS-CoV-2



Introducción

La infección causada por el virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), conocida también como *Coronavirus disease 2019* (COVID-19), ha afectado ya más de 25 millones de individuos y causado más de 850 mil muertes alrededor del mundo, incluyendo 73,912 casos y 2,740 muertes en Guatemala (Johns Hopkins University Medicine, 2020). Los pacientes infectados con el SARS-CoV-2 presentan una gran variación en el cuadro presentación clínico (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Aunque aproximadamente el 80% de las personas infectadas permanecen asintomáticas o desarrollan síntomas respiratorios leves a moderados (Wu & McGoogan, 2020). Cerca de 20% de pacientes desarrollan infección respiratoria severa y manifestaciones sistémicas, incluyendo síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, síndrome de coagulación intravascular diseminada y síndrome de disfunción multiorgánica (Berlin et al., 2020; Yang et al., 2020). Aunque la patogénesis de estas manifestaciones sistémicas no ha sido completamente esclarecida, actualmente se considera que un proceso inflamatorio sistémico severo, involucrando una “tormenta de citocinas”, juega un rol esencial en todas ellas (Liu et al., 2020; Yang et al., 2020).

La severidad potencial de la enfermedad, aunada a la actual crisis hospitalaria y de recursos provocada por la pandemia, han puesto en evidencia la gran importancia que reviste la identificación y priorización de aquellos individuos con el mayor riesgo a desarrollar síntomas severos. Aunque la infección por SARS-CoV-2 puede afectar a todas las edades, se ha establecido que la edad avanzada y las comorbilidades preexistentes como la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria, son factores de riesgo importantes relacionados con un aumento en las tasas de mortalidad (N. Chen et al., 2020; H. Li et al., 2020; Zhou et al., 2020). Asimismo, su gran variación en presentación clínica ha generado gran interés en la investigación de factores genéticos que pudiesen estar involucrados en el desarrollo o susceptibilidad a COVID-19.

Un reporte inicial por médicos del área de Wuhan, China, el primer epicentro del COVID-19, sugirió hace unos meses que la susceptibilidad y quizás incluso la mortalidad a la infección por SARS-CoV-2, pudiesen estar influenciadas por el grupo sanguíneo ABO (Zhao et al., 2020). Desde entonces, varios reportes provenientes de China y Estados Unidos, así como

estudios de asociación genética provenientes de Europa, han confirmado la validez de dicha publicación. El objetivo de este artículo es presentar la evidencia existente en la literatura de COVID-19, poniéndola en el contexto del conocimiento existente sobre la asociación de grupos sanguíneos y varias enfermedades y la de sus implicaciones para Guatemala.

Primera evidencia de asociación del grupo sanguíneo ABO y susceptibilidad a COVID-19

El primer reporte sobre una potencial asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a COVID-19 fue realizado por un grupo de médicos y científicos en China, quienes analizaron datos sobre el grupo sanguíneo de 2,173 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 en tres hospitales en Wuhan y Shenzhen, comparándolos con la prevalencia general de los distintos grupos sanguíneos en la misma región (Zhao et al., 2020). Estos investigadores encontraron una sobrerepresentación relativa del grupo A y una subrepresentación relativa del grupo O entre los pacientes infectados y fallecidos. Por ejemplo, mientras que en la región estudiada aproximadamente 31% de la población tiene sangre tipo A, pacientes con sangre de este tipo representaron aproximadamente 37% de los casos y 41% de las muertes. En contraste, mientras que 34% de personas en la misma región tienen sangre tipo O, los pacientes con este tipo de sangre representaron sólo 26% de los casos y muertes. Mediante un meta-análisis de los datos, los autores calcularon que personas con el grupo sanguíneo A tenían un riesgo significativamente mayor de infección por COVID-19, con una razón de probabilidades (O.R., *odds ratio*) de 1.28 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.02-1.43; $p = .02$). Las personas con el grupo sanguíneo O, sin embargo, tuvieron un riesgo significativamente menor de contraer la enfermedad en comparación con otras personas (no O), con un O.R. de 0.68 (IC95%: 0.60-0.75, $p < .001$). Estos resultados sugirieron que el riesgo de contraer COVID-19 estaría asociado al grupo sanguíneo ABO, con un mayor riesgo para personas del tipo A y un menor riesgo para personas de tipo O.

Otros estudios

Subsecuentemente al reporte anterior, otros estudios han parecido confirmar la asociación entre el grupo sanguíneo y COVID-19. Otro estudio retrospectivo

similar en el área de Wuhan, por J. Li y colaboradores (2020), encontró una distribución de aproximadamente 39, 25, 10 y 26% para pacientes con COVID-19 con grupos sanguíneos A, B, AB y O, respectivamente. De nuevo, la proporción de pacientes con sangre tipo A fue significativamente más alta comparada con el grupo control ($p = .017$), mientras que la proporción de pacientes con sangre tipo O fue significativamente menor frente al grupo control ($p < .01$). Las distribuciones observadas no fueron influenciadas por la edad ni el sexo de los pacientes. Este estudio no encontró diferencias estadísticas significativas entre el grupo sanguíneo y la tasa de mortalidad, lo cual indicaría que aunque el grupo sanguíneo pudiese estar asociado al riesgo de contraer la enfermedad, no lo estaría con el riesgo de muerte. Es de hacer notar, sin embargo, que dicho estudio fue realizado con un número reducido ($n = 265$) de pacientes.

Posteriormente, estudios provenientes también de China han analizado la asociación del grupo sanguíneo ABO con la severidad clínica por COVID-19. Por ejemplo, Zeng y colaboradores (2020) estudiaron pacientes con síntomas leves y severos de la enfermedad, encontrando una mayor prevalencia del tipo A en ambos grupos (36 y 39%, respectivamente) en comparación a una población de referencia. Las razones de probabilidades (O.R.) en este estudio fueron de 1.40 (IC95%: 1.01-1.96) y 1.63 (IC95%: 1.10-2.42) para los grupos con síntomas leves y severos, respectivamente. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el tipo de sangre y el riesgo a tener manifestaciones graves de la enfermedad, como síndrome de distrés respiratorio agudo, daño renal agudo o muerte. Sin embargo, otro estudio retrospectivo de 101 casos de muerte por COVID-19, también proveniente de China, reportó una diferencia significativa en la proporción de pacientes fallecidos con sangre de tipo A frente a un grupo control (J. Chen et al., 2020). Estos resultados son consistentes con un mayor riesgo de personas con sangre de tipo A y menor del tipo O, a contraer COVID-19, pero aún queda por determinar si el grupo sanguíneo está realmente asociado a una mayor severidad y mortalidad de la enfermedad.

Un informe más reciente, esta vez proveniente de los Estados Unidos e incluyendo a 1,559 individuos con pruebas de COVID-19 (62% de los cuales dieron resultados positivos) en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, encontró una mayor proporción de sangre tipo A y menor de tipo O, en aquellos individuos que dieron resultados positivos en comparación a los negativos (Zietz & Tatonetti, 2020). Interesantemente,

esta relación resultó estadísticamente significativa sólo para individuos con tipos de sangre Rh positivo (Rh+). Asimismo, los autores reportaron una asociación, por primera vez, con los grupos B y AB. Los investigadores explican en su reporte que el efecto del grupo sanguíneo no estuvo influenciado por otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, hipertensión, diabetes, sobrepeso, o enfermedades cardiovasculares o pulmonares crónicas preexistentes. Sin embargo, este estudio no encontró una asociación significativa del tipo de sangre con la necesidad de intubación respiratoria o la mortalidad en los pacientes con COVID-19.

Estudios de asociación genética

Recientemente, un estudio parece haber confirmado la asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19 (Ellinghaus et al., 2020). Este estudio, empleó la técnica conocida como “Estudio de Asociación del Genoma Completo (*Genome-Wide Association Study* - GWAS)”, que es una metodología que analiza variaciones en todo el genoma humano con el objetivo de encontrar asociaciones (polimorfismos) con alguna enfermedad específica. El estudio en cuestión involucró a 1,980 pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 en siete hospitales en Italia y España y grupos control de ambos países. Los autores encontraron asociaciones significativas ($p < 5 \times 10^{-8}$) con dos loci, 3p21.31 y 9q34.2, el segundo de los cuales corresponde al grupo sanguíneo ABO. En la cohorte estudiada, el grupo sanguíneo A demostró tener un riesgo mayor que otros grupos (O.R.: 1.45; IC95%: 1.2-1.75, $p = 1.48 \times 10^{-4}$), mientras que el grupo O demostró tener un efecto protector comparado con los otros (O.R.: 0.65; IC95%: 0.53-0.79, $p = 1.06 \times 10^{-5}$), resultados que son consistentes con los de los estudios mencionados anteriormente. Con respecto al locus 3p21.31, éste incluye a los genes *SLC6A20*, *LZT-FL1*, *FYC01*, *CCR9*, *CXCR6* y *XCRI*.

Aunque se desconocen los mecanismos potenciales que pudiesen explicar el efecto de estos genes en la infección por COVID-19, es interesante observar que el *SLC6A20* codifica una proteína transportadora de sodio-prolina que interactúa con la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), el receptor del SARS-CoV-2 (Kuba et al., 2010). Además, los tres últimos genes codifican receptores de quimiocinas, que pudiesen estar involucradas en la respuesta inmunológica contra el virus. Por ejemplo, el receptor CCR9 se reporta que modula la respuesta inflamatoria alérgica en las vías respiratorias, regulando el reclutamiento inicial de

eosinófilos y linfocitos (López-Pacheco et al., 2016), mientras que el receptor CXCR6 regula la localización de linfocitos T CD8 de memoria en los pulmones (Wein et al., 2019).

Interesantemente, los autores del estudio anterior sugieren que el locus 3p21.31 está posiblemente involucrado en la susceptibilidad a COVID-19, ya que el alelo de riesgo se encontró más frecuentemente en pacientes que necesitaron ventilación mecánica comparados con los que sólo necesitaron oxígeno suplementario. En contraste, no se encontraron diferencias significativas en la distribución de grupos sanguíneos entre pacientes que necesitaron ventilación mecánica y los que necesitaron oxígeno suplementario únicamente. Estos resultados, aunque no definitivos, parecen ser consistentes con los de estudios anteriores que no detectaron una asociación entre el grupo sanguíneo y la severidad o mortalidad por COVID-19 (Tabla 1).

Mecanismos potenciales de susceptibilidad asociados al grupo sanguíneo

Aunque los resultados sobre la asociación de los grupos sanguíneos ABO y la susceptibilidad a COVID-19 son obviamente nuevos, las asociaciones entre grupos sanguíneos y distintas enfermedades

han sido estudiadas desde principios del siglo pasado. Una revisión de la asociación de grupos sanguíneos y susceptibilidad a enfermedades está fuera del enfoque de este artículo, pero los lectores son referidos a dos excelentes artículos para mayor información (Anstee, 2010; Ewald & Summer, 2016).

La asociación de distintos grupos sanguíneos con la resistencia o susceptibilidad a varios patógenos y riesgo de otras enfermedades ha quedado establecida, no sólo para antígenos del grupo ABO, sino para muchos otros sistemas de grupos sanguíneos, como Rh, Lewis, Duffy y muchos más (Anstee, 2010; Ewald & Summer, 2016). Los antígenos de grupos sanguíneos, carbohidratos por lo general, son casi siempre el resultado de cambios genéticos, ocasionados por inserciones, eliminaciones, polimorfismos de nucleótido simple en un gen único. Sin embargo, a través de la historia distintos patógenos han actuado como presión selectiva, influenciando la expresión de grupos sanguíneos en varias poblaciones.

Algunos ejemplos son la protección del grupo O hacia malaria severa por *Plasmodium falciparum* (Fry et al., 2008; Rowe et al., 2007); la pérdida de expresión del antígeno Duffy en eritrocitos de personas de origen africano asociada a resistencia a la malaria por *Plasmodium vivax* (Miller et al., 1976); o la baja prevalencia del grupo O en habitantes del delta del Ganges (el antígeno

Tabla 1

Evidencia de Asociación entre el grupo sanguíneo ABO y Susceptibilidad a COVID-19

No. pacientes (Localidad)	Riesgo de infección por COVID-19 (O.R.)**	Riesgo a severidad y/o muerte	Referencia
2,173 (China)	>A (1.28); <O (0.67)	N.C.*	Zhao et al., 2020
265 (China)	>A (N.C.); <O (N.C.)	No significativo	J. Li et al., 2020
234 (China)	>A (1.40, casos leves) >A (1.63, casos severos)	No significativo	Zeng et al., 2020
101 (China)	>A (N.C.)	Significativo	J. Chen et al., 2020
1,559 (EEUU)	>A Rh+; <O Rh+	No significativo	Zietz & Tatonetti, 2020
1,980 (Italia, España)	>A (1.45); <O (0.65)	No	The Severe Covid-19 GWAS Group, 2020

Nota. *N.C.: No calculado **O.R.: Razón de probabilidades (odds ratio); grupo A en comparación con grupos no-A; grupo O en comparación con grupos no-O.

O está asociado a un mayor riesgo de infecciones severas por *Vibrio cholerae*) (Harris et al., 2005).

Los mecanismos responsables de la asociación de grupos sanguíneos con distintas enfermedades no están completamente definidos, mucho menos en particular, para COVID-19. Los antígenos de grupos sanguíneos pueden ser utilizados como receptores por una variedad de virus, bacterias y parásitos o ser imitados por otros. Además, muchos antígenos de grupos sanguíneos toman parte en interacciones a nivel de adhesión celular, incluyendo eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células endoteliales (Ewald & Summer, 2016). Es importante resaltar que los antígenos de grupos sanguíneos no son sólo expresados por eritrocitos, sino también por todas esas otras células, en varios tejidos y aún en proteínas plasmáticas y fluidos corporales (Green, 1989). En el caso de los grupos ABO, además de los antígenos expresados en la superficie de las células o proteínas, las personas con un grupo sanguíneo determinado tienen, por lo general, anticuerpos que reaccionan contra otros grupos, como anti-A o anti-B. Estos anticuerpos se conocen también como isohemaglutininas. Por ejemplo, un individuo con sangre tipo A tendrá anticuerpos contra los antígenos de sangre tipo B; un individuo tipo B contra el tipo A; un individuo tipo O contra ambos y un individuo tipo AB, contra ninguno. Estos son los mismos anticuerpos responsables de muchas reacciones transfusionales, o aún rechazos de trasplantes o abortos espontáneos. Teniendo en cuenta que varios patógenos se disfrazan imitando nuestros propios antígenos para evadir detección y destrucción por el sistema inmune, si un patógeno expresara antígenos similares al tipo de sangre A, las personas con tipo B u O tendrían anticuerpos contra los antígenos tipo A y por lo tanto, serían menos susceptibles. En contraste, los individuos con sangre tipo A o AB, que carecen de anticuerpos anti-A, sufrirían de una mayor susceptibilidad.

Si éste es el mecanismo en el caso de la mayor susceptibilidad de personas con sangre tipo A a COVID-19, queda aún por investigarse. En este respecto, se ha reportado que anticuerpos anti-A son capaces de bloquear la interacción entre el receptor viral, ACE2, y la proteína S del SARS-CoV-1 si ésta última es sintetizada por células que expresan antígenos tipo A (Guillon et al., 2008). Esto es importante pues el SARS-CoV-2 usa también ACE2 como su receptor. Además, este estudio sugiere que las envolturas de viriones de SARS-CoV-1 (y potencialmente también SARS-CoV-2) podrían incorporar antígenos A o B, dependiendo si fueron producidos en pacientes con di-

chos tipos de sangre, y que la presencia de anticuerpos anti-A y/o anti-B pudiese ser protectora. Por lo tanto, la menor susceptibilidad a infección por SARS-CoV-2 en pacientes con sangre tipo O pudiese ser debida a la presencia de anticuerpos anti-A y anti-B en estas personas. Estos estudios también sugieren la posibilidad que los patrones de infección entre distintas personas pudiesen estar influenciados por los tipos de sangre del portador y la persona infectada (Breiman et al., 2020).

Otro posible mecanismo que podría estar involucrado en la asociación entre el grupo A y el mayor riesgo a la infección por SARS-CoV-2 es a través de su relación con el sistema de coagulación. Personas con sangre de tipos diferentes al O (A, B o AB), sufren de una mayor incidencia de desórdenes vasculares, incluyendo isquemia cerebral arterial, tromboembolismo venoso, enfermedad vascular periférica, angina e infarto del miocardio (Franchini et al., 2012; Limbruno & Franchini, 2013). Se ha establecido que el mecanismo está relacionado a una mayor vida media y concentraciones más altas en circulación del factor de Von Willebrand y el factor VIII del sistema de coagulación en personas con sangre tipo A, B o AB, en comparación con el tipo O (Ewald & Summer, 2016). Se sabe que la infección severa por COVID-19 está relacionada con un estado de hipercoagulabilidad y mayor riesgo a desarrollar microtrombos en la circulación y coagulación intravascular diseminada (Becker, 2020). De aquí que pacientes con sangre tipo A podrían tener un riesgo mayor de desarrollar problemas relacionados con hipercoagulación. La Tabla 2 resume los mecanismos potenciales por medio de los cuales podría explicarse la susceptibilidad o resistencia de personas con ciertos grupos sanguíneos a COVID-19.

Conclusiones

La evidencia presentada hasta ahora, respalda la interpretación que existe una asociación entre el grupo sanguíneo ABO y COVID-19, con un mayor riesgo para personas con sangre tipo A y un menor riesgo para el tipo O. Estos resultados son consistentes también con reportes de una asociación negativa del tipo O y susceptibilidad a infección por SARS-CoV-1 (Cheng et al., 2005). Sin embargo, aún son necesarios más estudios para establecer si en realidad existe una asociación del grupo sanguíneo (mayor para el tipo A) con la severidad y mortalidad por COVID-19 y para comprobar si además existen asociaciones con los tipos B y AB y el grupo Rh.

Tabla 2

Posibles mecanismos de la asociación del grupo sanguíneo ABO y susceptibilidad o resistencia a COVID-19

Grupo sanguíneo	Efecto	Mecanismo (Referencia)
O	Resistencia	Isohemaglutininas anti-A y B; potencial bloqueo de la unión del virus SARS-CoV-2 con su receptor ACE-2 (demostrado sólo para el SARS-CoV-1) (Guillon et al., 2008)
A	Susceptibilidad	Niveles más elevados de los factores de coagulación, Von Willebrand y VIII asociados a mayor coagulabilidad de la sangre (Ewald & Summer, 2016; Franchini et al., 2012)

Conclusiones e implicaciones para la población guatemalteca

En conclusión, una variedad de estudios ha coincidido en una asociación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a COVID-19. Personas con sangre tipo A, poseen una mayor susceptibilidad a la infección, mientras que con personas del tipo O parecen tener el menor riesgo, comparado con los otros grupos sanguíneos. El grado de riesgo, sin embargo, parece ser de un nivel moderado y no implica que individuos con sangre tipo O sean resistentes. Aunque una mayoría de la población guatemalteca, sobre todo la indígena, es de tipo O (Tejada et al., 1961), esto no significaría que, como población, vaya a ser menos afectada. Es muy posible que otros factores de riesgo, particularmente comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, el sobrepeso o enfermedades circulatorias, así como la falta de acceso a servicios médicos, jueguen un papel más decisivo en el riesgo a la infección y sobre todo, a desarrollar una enfermedad más severa. Estudios a nivel nacional serán necesarios para determinar el rol que el grupo sanguíneo juega en el riesgo a la infección por COVID-19 y su severidad en Guatemala.

Referencias

- Anstee, D. J. (2010). The relationship between blood groups and disease. *Blood*, 115(23), 4635-4643. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261859>
- Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Breiman, A., Ruvén-Clouet, N., & Le Pendu, J. (2020). Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, 16(5), e1008556. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008556>
- Chen, J., Fan, H., Zhang, L., Huang, B., Zhu, M., Zhou, Y., ... Zhang, H. (2020). Retrospective analysis of clinical features in 101 death cases with COVID-19. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033068>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, X. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng, Y., Cheng, G., Chui, C. H., Lau, F. Y., Chan, P. K. S., Ng, M. H. L., ... Wong, R. S. M. (2005). ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 293(12), 1450-1451. <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species *Severe acute respiratory virus syndrome-related coronavirus*: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5, 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

- Ewald, D. R., & Summer, S. C. J. (2016). Blood type biochemistry and human disease. *WIREs Biology and Medicine*, 8(6), 517-535. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1355>
- Franchini, M., Favaloro, E. J., Targher, G., & Lippi, G. (2012). ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 49, 137-149. <https://doi.org/10.3109/10408363.2012.708647>
- Fry, A. E., Griffiths, M. J., Auburn, S., Diakite, M., Forton, J. T., Green A, ... Kwiatkowski, D. P. (2008). Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Human Molecular Genetics*, 17(4), 567-576. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm331>
- Green, C. (1989). The ABO, Lewis and related blood group antigens; a review of structure and biosynthesis. *FEMS Microbiology and Immunology*, 1, 321-330. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1989.tb02417.x>
- Guillon, P., Clément, M., Sébille, V., Rivain, J.-G., Chou, C.-F., Ruvoën-Clouet, N., ... Le Pendu, J. (2008). Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*, 18(12), 1085-1093. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn093>
- Harris, J. B., Khan, A. I., LaRocque, R. C., Dorer, D. J., Chowdhury, F., Faruque, A. S. G., ... Calderwood, S. B. (2005). Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infection and Immunity*, 73(11), 7422-7427. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.11.7422-7427.2005>
- Johns Hopkins University Medicine. (2020). COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Recuperado el 31 de agosto de 2020, de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology and Therapy*, 128(1), 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
- Li, H., Liu, Z., & Ge, J. (2020). Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV2 in the first five months. *Journal of Cell and Molecular Medicine*, 24(12), 6558-6570. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15364>
- Li, J., Wang, X., Chen, J., Cai, Y., Deng, A., & Yang, M. (2020). Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV2 pneumonia. *British Journal of Haematology*, 190(1), 24-27. <https://doi.org/10.1111/bjh.16797>
- Limbruno, G. M., & Franchini, M. (2013). Beyond immunohaematology: The role of the ABO group in human diseases. *Blood Transfusion*, 11, 491-499. <https://doi.org/10.2450/2013.0152-13>
- Liu, J., Li, S., Lui, J., Liang, B., Wang, X., Li, W., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2-infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
- López-Pacheco, C., Soldevilla, G., Du Pont, G., Hernández-Pando, R., & García-Zepeda, E. A. (2016). CCR9 is a key regulator of early phases of allergic airway inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2016, 3635809. <https://doi.org/10.1155/2016/3635809>
- Miller, L. H., Mason, S. J., Clyde, D.F., & McGinniss, M. H. (1976). The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks: The Duffy blood group genotype FyFy. *New England Journal of Medicine*, 295(6), 302-304. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608052950602>
- Rowe, J. A., Handel, I. G., Thera, M. A., Deans, A. M., Lyke, K. E., Koné, A., ... Moulds, J. M. (2007). Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced resetting. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 104(44), 17471-17476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705390104>
- Tejada, C., Sánchez, M., Guzmán, M. A., Bregni, E., & Scrimshaw, N. S. (1961). Distribution of blood antigens among Guatemalan indians. *Human Biology*, 33(4), 319-334.
- Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Fernández, J., ... Karlsen, T. H. (2020). Genomewide association

- study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- Wein, A. N., McMaster, S. R., Takamura, S., Dunbar, P. R., Cartwright, E. K., Hayward, S. L., ... Kohlmeier, J. E. (2019). CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. *Journal of Experimental Medicine*, 216(12), 2748-2762. <https://doi.org/10.1084/jem.20181308>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). 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 of Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia J, Liu, H., ... Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zeng, X., Fan, H., Lu, D., Huang, F., Meng, X., Li, Z., ... Hu, X. (2020). Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20063107>
- Zhao, J., Yang, Y., Huang, H., Li, D., Gu, D., Lu, X., ... Wang, P. G. (2020). Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Lui, Y., Liu, Z., ... Cao, O. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zietz, M., & Tatonetti, N. P. (2020). Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation and death. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>

Tratamiento del paciente pediátrico con COVID-19

COVID-19 treatment for pediatric patients

Mónica E. Rosales-Salán^{1*}, Aída G. Barrera-Pérez², Magda F. Velásquez-Tohom³

¹Unidad Didáctica de Farmacología, ²Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud (CICS),

³Dirección de Investigación, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: mrosales2657@medicina.usac.edu.gt

Recibido: 29 de julio 2020 / Revisión: 14 de septiembre 2020 / Aceptado: 20 de octubre 2020

Resumen

COVID-19 afecta entre el 1.2 al 5% de niños y adolescentes en diversos países incluyendo Guatemala, la mayoría con manifestaciones clínicas leves a moderadas. La terapéutica farmacológica para enfermedad grave aún no está completamente establecida, por lo que se realizó una revisión de literatura de artículos científicos publicados en revistas indizadas para proporcionar una actualización del tratamiento de COVID-19 en niños y adolescentes, que ayude a orientar las decisiones clínicas. El tratamiento de casos leves consiste en antipiréticos, antibióticos en neumonía leve; en casos moderados, monitoreo de signos vitales, cánula binasal, manejo de líquidos, antipiréticos y analgésicos, toma de hemocultivo, inicio de antibióticos y uso de beta agonistas de acción corta o esteroides inhalados. En enfermedad grave, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, ventilación pronotemprana, soporte nutricional, hídrico y vasopresor, mantenimiento del equilibrio ácido base y de electrolitos. Se indica el uso de antibióticos y antivirales como remdesivir y el manejo inmunológico con interferón alfa, esteroides y/o inmunoglobulina. Se monitorea función hepática, renal, inmunológica, hematológica y cardíaca. No se ha encontrado evidencia de que la hidroxiquina, ivermectina y algunos antivirales disminuyan la mortalidad en pacientes pediátricos. Actualmente no existe ningún medicamento específico, validado científicamente para el tratamiento de COVID-19 en niños. El tratamiento para casos graves se decide a partir de las experiencias del tratamiento en adultos, por lo cual es importante continuar con investigación de fármacos específicos para la población pediátrica.

Palabras claves: Infecciones por coronavirus, terapéutica, tratamiento farmacológico, enfermedades transmisibles, niño, adolescente, pediatría

Abstract

COVID-19 affects among 1.2 to 5% of children and adolescents in various countries, counting Guatemala, the most with mild to moderate clinical manifestations. Pharmacological therapy for severe disease has not yet been fully established. A literature review of scientific articles from indexed journals was conducted to provide an update on the treatment of COVID-19 in children and adolescents, to help guide clinical decisions. Treatment of mild cases consists of antipyretics and antibiotics for pneumonia. In moderate cases is recommended to monitor vital signs, to obtain blood cultures and to treat with binasal cannula, fluids, antipyretics and analgesics, short-acting beta agonists and/or inhaled steroids and antibiotics when needed. In severe illness, treatment includes non-invasive or invasive mechanical ventilation, early prone ventilation, nutritional, hydration and vasopressor support, maintenance of acid-base, and electrolyte balance. The use of antibiotics and antivirals as remdesivir is recommended, as well as the use of immunomodulators such as interferon alfa, steroids and/or immunoglobulin. To monitor patient's evolution; liver, kidney, immunological, hematological, and cardiac function must be assessed. No evidence has been found that hydroxychloroquine, ivermectin and other antivirals decrease mortality in pediatric patients. Currently, there is no specific, scientifically validated medication for the treatment of COVID-19 in children. Treatment for severe cases is decided based on management experiences in adults, so it is important to doing research on specific drugs for the pediatric population.

Keywords: Coronavirus Infections, Therapeutics, Drug Therapy, Transmissible diseases, Child, Adolescent, Pediatrics



Introducción

La pandemia relacionada a COVID-19 o SARS-CoV-2 ha tenido impacto social, económico y sobre todo en el ámbito de salud a nivel mundial, tanto por la tasa de mortalidad como por el desborde de la capacidad de atención en adultos, ya que se estima que los casos se duplican en número cada cuatro días (Uddin et al., 2020), causando el cierre incluso de ciudades y naciones como medida en pro de la contención del contagio (She et al., 2020).

A pesar del alto número de casos en adultos, la incidencia es de alrededor de 1-5% en menores de 19 años (Ludvigsson 2020; Rehman et al., 2020) a nivel mundial y 1% a nivel nacional (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2020).

El agente causal es un virus ARN con genoma no fragmentado de 29,903 kb; relacionado con los causantes del síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés) y del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS por sus siglas en inglés) (Lin et al., 2020) que interactúa con las células que poseen receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés) (Uddin et al., 2020) y en el caso específico de las células de la inmunidad con aquellas que poseen la molécula de adhesión intercelular específica de las células dendríticas 3 y su proteína relacionada (Yuki et al., 2020).

El diagnóstico se realiza con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT por sus siglas en inglés) de hisopado nasofaríngeo (Mantovani et al., 2020; de Souza et al., 2020). En general los niños son asintomáticos o con manifestaciones clínicas leves, aunque alrededor del 8% de los pacientes pueden llegar a requerir ingreso a terapia intensiva (Götzinger, et al., 2020) debido al síndrome inflamatorio multisistémico, síndrome de dificultad respiratoria aguda o shock (Castagnoli et al., 2020; Li et al., 2020; Liguoro et al., 2020; Lin et al., 2020; Yong et al., 2020).

Al momento, si bien los casos leves únicamente requieren tratamiento con analgésico, antipirético e hidratación, los moderados presentan un reto en el uso apropiado de las medidas de sostén y monitoreo para evitar la progresión, mientras se disminuye el potencial de diseminación del germen al ambiente y personal de salud (uso de sistema de aporte de oxígeno en bajo y alto flujo, nebulizaciones) así como el uso racional de antibiótico para el tratamiento de coinfecciones adquiridas en la comunidad, que representa también un reto significativo (Calvo et al., 2020; Sankar et al., 2020).

En el caso de los pacientes con manifestaciones graves, el conflicto es mayor, ya que no existe al momento un tratamiento específico (Liguoro et al., 2020). Por lo que en general se extrapola de los estudios en adultos, entrando en conflicto con los datos de farmacocinética y farmacodinamia, propios de la edad pediátrica.

En dicha línea de pensamiento, se realiza una revisión de literatura de publicaciones científicas en revistas indizadas e informes técnicos que permita a los equipos multidisciplinarios tomar decisiones científicamente avaladas, estimulando la estandarización de clasificación y terapéutica, permitiendo el adecuado seguimiento de casos y favorecer el buen pronóstico de los mismos (Riggioni et al., 2020).

Contenido

Epidemiología

Los coronavirus son patógenos que atacan al ser humano, provocando enfermedades principalmente del tracto digestivo y respiratorio, afectando a personas de todas las edades (Rothan & Byrareddy 2020). Las manifestaciones clínicas causadas por la infección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos, han sido poco descritas y diferenciadas para los diferentes grupos de edad (Hong et al., 2020).

Han pasado más de 7 meses desde el inicio de la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 y todavía existe poca información sobre la incidencia de la infección en niños. Datos de Europa obtenidos a través de un estudio multicéntrico que incluyó información de 454 menores de 18 años en 21 países y 77 centros clínicos, mostró que en general los niños tienen manifestaciones leves, aunque el 8% presentó manifestaciones severas con ingreso a unidades de cuidados intensivos y ventilación prolongada. Además encontró una razón de 1.15 niños por cada niña (Götzinger et al., 2020). La frecuencia de casos de COVID-19 en niños que se ha reportado es 2% en China, 1.2% en Italia y 5% en Estados Unidos (Ludvigsson, 2020).

En Guatemala los datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social muestran que los niños de 0-9 años representan alrededor del 1% de todos los casos y los de 10-20 años el 4%. El sexo masculino representa el 52% de los niños de 0-9 años y el 55% del grupo de 10-20 años. La mortalidad del grupo total de 0-20 años, es alrededor de 1% (MSPAS, 2020). De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de la

Enfermedad de Europa, la tasa de seropositividad en niños de 11-20 años se encontró en valores de 1-1.2% en Italia y 0% en Islandia de 848 niños menores de 10 años examinados. Sin embargo, en población sintomática, el 6.7% positivos eran menores de 10 años (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC], 2020a).

La transmisión de persona a persona es el mecanismo de infección a través de las gotas respiratorias > 5 µ. En China se identificó que la infección en los niños fue secundaria al contacto cercano con adultos con síndrome respiratorio agudo COVID-19 (89%) o a la exposición a áreas comunitarias epidémicas (33%) (Qiu et al., 2020; Zimmermann & Curtis, 2020). La transmisión placentaria se sospechó en un neonato que a las 30 h de vida fue positivo para COVID-19. No se ha demostrado el contagio a través de la leche materna (Rasmussen et al., 2020). Muestras de placenta de embarazadas con COVID-19 han resultado positivas por RT-PCR con resultados negativos en los neonatos (ECDC, 2020b).

Se considera que los niños pueden jugar un papel importante en la transmisión comunitaria del virus SARS-CoV-2, debido a que los cuadros de infección respiratoria aguda del tracto superior son prolongados y también a la excreción del virus en heces fecales. La transmisión respiratoria, oral y fecal podrían ser una preocupación en guarderías, escuelas y el hogar (Cruz & Zeichner, 2020), aunque todavía es incierto si la detección del virus por RT-PCR en las heces fecales representa una replicación viral activa o material viral genómico residual (Balasubramanian et al., 2020).

Se ha descrito que el periodo de incubación de SARS-CoV-2 es de 1-14 días, más comúnmente de 3-7 días. En los niños se han encontrado periodos similares (She et al., 2020) y se recuperan en 1-2 semanas (Shen et al., 2020).

Etiología y fisiopatología

SARS-CoV-2 es un coronavirus similar a los causantes de SARS y MERS. Es un virus ARN con envoltura, de cadena simple en sentido positivo, con genoma no fragmentado de 29,903 kb; el cual codifica 16 proteínas no estructurales necesarias para su replicación y cuatro proteínas estructurales incluida la de la envoltura (E), la de membrana (M), de nucleocápside (N) y glicoproteína espiculada (S), esta última permite la subtipificación. Comparte el 75-80% del genoma con SARS-CoV hallado en murciélagos, que son los

reservorios primarios, mientras que los hospederos intermediarios son los pangolines. Se han detectado mutaciones en el gen que codifica la proteína S y en el dominio de unión al receptor (*receptor-binding domain RBD*), que determina la posibilidad de invasión al hospedero y el tropismo celular (Lega et al., 2020; Li et al., 2020; Uddin et al., 2020).

La proteína S posee dos subunidades funcionales: S1 encargada de la unión a la célula del hospedero y S2 a cargo de la fusión de membranas viral y celular. Esto a través de su receptor funcional ACE2 presente en pulmón, corazón, íleo y riñón (Dhochak et al., 2020; Yuki et al., 2020).

Las células de la inmunidad innata como macrófagos y células dendríticas tienen expresión limitada para ACE2; para poder ser infectadas requieren de la unión del virus a la molécula de adhesión intercelular específica de las células dendríticas 3 (*dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin [DC-SIGN]*), y su proteína relacionada (*DC-SIGN-related protein (DC-SIGNR, L-SIGN)*) (Yuki et al., 2020).

El ARN viral es reconocido por los receptores tipo Toll (TLR por sus siglas en inglés) TLR7/8, TLR3, llevando a la producción de interferón-1 (IFN-1 por sus siglas en inglés) a través de MyD88 e IRF7, expresión de moléculas de coestimulación de célula T (mediante TRAF6 e IRF3) y la producción de moléculas proinflamatorias (vía p38MAPK y AP-1). COVID-19 produce una preponderancia de estas últimas, según los hallazgos de incremento de citocinas como interleucinas (IL-1b, IL-6) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10), compatibles con el síndrome de activación del macrófago y las lesiones observadas a nivel epitelial y endotelial que conducen a la falla orgánica múltiple (Li et al., 2020; Lin et al., 2020; Tian & Ye, 2020). En el caso de los niños, también debe analizarse la función de las células plasmáticas generadas por las células B residentes en el timo a nivel del espacio perivascular CD138(+), las cuales secretan primordialmente IgG3 e IgG1 asociadas con la inmunidad a infecciones virales comunes y que pueden proveer inmunidad cruzada en este grupo etario (Dhochak et al., 2020; Felsenstein et al., 2020; Rehman et al., 2020; Yuki et al., 2020).

La tormenta de citoquinas como IL-6, IL-1β, IL-12, IL-18, IL-33, interferón-α (IFN-α), IFN-γ y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), quimiocinas como el ligando de quimiocina 2 (CCL-2), CCL-3, CCL-5 y los receptores de quimiocinas C-X-C 8, 9 y 10 (CXCL-8, CXCL-9, CXCL-10), se asocian con la activación del macrófago hacia el fenotipo (M1) y linfocitos T (Th1).

Esta activación con retroalimentación positiva en las células de la inmunidad innata se asocia a la liberación de TNF- α , proteína inflamatoria de macrófagos 1A (MIP-1A), proteína quimioatrayente de monocitos-1 e IL-7, factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y proteína quimiotrayente de monocitos 1 (MCP1, por sus siglas en inglés), las que se encuentran elevadas en relación a la gravedad del cuadro clínico presente. Otro aspecto que considerar es la observación de células CD4+ con expresión de interferón gama (IFN- γ) y la producción de IL8 por las células epiteliales invadidas que actúa como un quimioatrayente, tanto de neutrófilos como de células T. Así también, la mayor expresión de CD69, CD38 y CD44 habla de la activación excesiva de linfocitos T CD4+ y CD8+ lo que conduce a su agotamiento, evidente por el mayor porcentaje de los receptores Tm3+PD-1+ y NK grupo 2 miembro A (NKG2A) (Castagnoli et al., 2020; Dixon et al., 2020; Li et al., 2020; Lin et al., 2020; Moore & June, 2020; Wang & Ma, 2008; Yuki et al., 2020).

En relación a la fisiopatología de lesión orgánica, la lesión miocárdica inducida por SARS-CoV-2 se plantean tres hipótesis; (1) la lesión directa al miocardio, como en el caso de otros coronavirus (identificación de ARN viral en los miocitos hasta en el 35% de sujetos infectados), (2) lesión asociada a la hipoxia tisular (desequilibrio entre disponibilidad y demanda de oxígeno miocárdico), la generación de radicales libres y la peroxidación de los lípidos de membrana y (3) la respuesta inflamatoria y la depresión de miocardio relacionada a los mediadores como IL-1 β , IFN- γ , IP-10, MCP-1 y linfocitos Th1 (Sanna et al., 2020).

Otros aspectos bajo investigación en relación a la patogénesis son; (1) la expresión de ACE2 en células linfoides innatas (ILC) tipos 2 y 3, (2) el papel de la activación de las células endoteliales, las cuales también expresan ACE2, (3) en el perfil protrombótico la pérdida de la integridad microvascular y mayor invasión viral (Castagnoli et al., 2020; Henry et al., 2020; Jin et al., 2020; Yuki et al., 2020) y (4) la regulación de ACE2 en la expresión del transportador de aminoácidos B0AT1, que disminuye la absorción de triptófano a nivel intestinal, necesario para la expresión de ARN mensajero de péptidos antimicrobianos (He et al., 2020).

En relación a la evasión inmune de SARS-CoV-2, se plantean hipótesis como la inhibición temprana del IFN-I en las células infectadas de forma directa e indirecta. Además, altera la función normal de las células de la inmunidad innata (macrófagos, células dendrí-

cas, células NK) y adaptativa (linfocitos T CD4 y CD8) polarizándolas hacia las formas menos eficientes en infección (Th2, M2). Por otra parte, se considera la alteración en la activación del sistema inmune adaptivo por la presentación de antígeno vía MHC clase I/II y la mutación viral que puede guiar a una estimulación crónica y agotamiento de la respuesta de la célula T así como estados de hiperinflamación relacionada a la actividad persistente de los monocitos/mononucleares (Felsenstein et al., 2020; Gasparyan et al., 2020; Lega et al., 2020; Maggi et al., 2020).

Diagnóstico

En neonatos hijos de madres con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (con o sin síntomas) se recomienda realizar la primera prueba 24 h después del nacimiento. Si la prueba es negativa, se debe repetir a las 48 h. Si existe sospecha de infección materna, la prueba al neonato se realiza solamente si presenta síntomas. Si es asintomático, se hará la prueba si el resultado de la madre resulta positivo. La prueba recomendada es PCR-RT, con una muestra de nasofaringe, orofaringe o recto. No se recomienda el uso de pruebas serológicas (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020a; Naranje et al., 2020; Velásquez-Gómez et al., 2020).

En niños y adolescentes el diagnóstico se realiza al igual que en los adultos, a través de hisopados nasofaríngeos u orofaríngeos con la prueba de PCR-RT (de Souza et al., 2020).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes en los neonatos infectados con SARS-CoV-2 son fiebre, taquipnea, tos y vómitos. Las manifestaciones severas o críticas de la enfermedad se han descrito más en recién nacidos pretérmino y de bajo peso al nacer o en hijos de madres con diagnóstico de COVID-19 (Durán et al., 2020; Gil et al., 2020; Velásquez-Gómez et al., 2020). Los hallazgos radiológicos incluyen imágenes de neumonía, aumento de la trama pulmonar, engrosamiento o sombras nodulares de alta densidad. Los resultados de laboratorio muestran alteraciones menores e inespecíficas, pero en enfermedad severa, se alteran las enzimas hepáticas (Durán et al., 2020).

En una revisión sistemática que incluyó 1,117 niños, se detectó que 14.2% fueron asintomáticos (de Souza, 2020). De los niños enfermos 36.3% se cla-

sificaron con enfermedad leve, 46% moderada, 2.1% severa y 1.2% crítica. Las manifestaciones leves son más frecuentes en menores de 5 años, las moderadas y severas en menores de 1 año y en mayores de 9 años. El riesgo de enfermedad severa o crítica es mayor en niños con inmunodepresión, cardiopatías, patología respiratoria crónica (como asma o fibrosis quística) y otras como diabetes mellitus tipo I, insuficiencia renal, síndrome del intestino corto y tratamiento con diálisis (de Souza et al., 2020; Gil et al., 2020; Qiu et al., 2020; World Health Organization [WHO], 2020a).

En la revisión de los autores, de Souza y colaboradores (2020) se encontró que, a diferencia de los adultos, los niños presentan menos anormalidades de laboratorio y la linfopenia no es un signo patognomónico de la enfermedad. El 63% de tomografías de pulmón reveló anormalidades, principalmente opacidades en vidrio esmerilado, sombras irregulares y consolidaciones. Solo se informó de una muerte (de Souza et al., 2020). En la Tabla 1 se presentan las manifestaciones clínicas, según la gravedad de la enfermedad.

Los resultados de una revisión sistemática conducida por Mantovani y colaboradores (2020) y un metaanálisis de Götszinger y colaboradores (2020), condujeron a las mismas conclusiones: en los adolescentes, al igual que en los niños, la COVID-19 se manifiesta de forma leve y tiene un buen pronóstico; el 47% de 2,855 pacientes incluidos, presentó fiebre, 37% tos, 4% diarrea, 2% congestión nasal y 1% disnea. El 79% presentó síntomas leves y 4%, enfermedad crítica.

El trastorno inflamatorio multisistémico resulta de la liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias y se relaciona con los datos de lesión endotelial, pulmonar y cardiovascular observado en el paciente críticamente enfermo (Lotfi et al., 2020).

Otro hallazgo es la aparición de lesiones cutáneas secundarias a la infección por SARS CoV-2. Gottlieb y Long (2020) identificaron los tipos de lesiones cutáneas más frecuentes en niños y adolescentes: exantema maculopapular, urticaria (19%), vesículas, petequias, púrpura, eritema multiforme, tumefacciones (19%) y menos frecuente, livedo racemosa e isquemia distal que puede acompañarse de necrosis. En la mayoría de los casos, las lesiones se manifiestan después de los síntomas respiratorios, pero si los preceden, podría indicar riesgo de complicaciones (Wollina et al., 2020).

Tratamiento

Se hace la anotación que aún no hay un medicamento específico y científicamente validado, aproba-

do por la Organización Mundial de la Salud (OMS)/ Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el tratamiento en niños (Liguoro et al., 2020). Varios estudios sobre antivirales, hidroxicloroquina y otros no han demostrado mejoría en la ya baja tasa de mortalidad en pediatría a nivel mundial (0.0018%) (Patel, 2020). El uso de plasma de paciente convaleciente no tiene un efecto como factor independiente en la recuperación (Nguyen et al., 2020) e ivermectina no cuenta con publicaciones en revistas indizadas.

Se realiza una descripción de las opciones terapéuticas propuestas en pacientes pediátricos según su nivel de severidad (Tablas 2 y 3).

Algunos investigadores están proponiendo la inclusión de población pediátrica en ensayos clínicos de terapias para el tratamiento de COVID-19, para que las dosis que se empleen para tratarlos no sean producto de una extrapolación de las dosis de los adultos, sino que tomen en cuenta el metabolismo y la fisiopatología de los menores (Hwang et al., 2020). Algunas de las terapéuticas en investigación son las enlistadas en la Tabla 4.

Al momento de esta revisión, se toman como criterios de egreso para pacientes hospitalizados la resolución de los síntomas y signos clínicos, así como de la lesión radiológica pulmonar y el aclaramiento virológico en dos muestras con 24 h de diferencia en la toma (Sankar et al., 2020).

Pronóstico

En general, los niños se han presentado asintomáticos o con manifestaciones clínicas leves teniendo recuperación favorable en alrededor de 2 semanas (Riggioni et al., 2020). En aquellos que requirieron atención en cuidados intensivos, se ha evidenciado la necesidad de estandarizar criterios para recolectar información epidemiológica y clínica que permita un adecuado seguimiento de casos (WHO, 2020b).

Vacunas

La pandemia COVID-19 representa el problema de salud pública más serio asociado a una infección viral respiratoria desde 1918, sin que se cuente todavía con una vacuna específica y eficaz contra SARS-CoV-2 (Safadi-Palazzi, 2020). Actualmente la WHO (2020b), registra 23 ensayos clínicos de vacunas que se encuentran en diferentes fases y otros más en fase preclínica (WHO, 2020c).

Tabla 1

Manifestaciones clínicas de COVID-19 en niños

Leves Síntomas respiratorios superiores: congestión faríngea, dolor de garganta y fiebre, de corta duración. Puede haber mialgia, tos, secreción nasal y estornudos. En algunos casos no hay fiebre y solo se presentan síntomas digestivos como náusea, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Al examen físico se detecta congestión faríngea, sin anormalidades a la auscultación. Sin anormalidades radiológicas. Hallazgos de laboratorio: poco frecuentes linfopenia y elevación de la proteína C reactiva.
Moderadas Neumonía leve. Fiebre, tos seca al inicio, que luego se vuelve productiva, algunos pueden tener sibilancias. Puede haber fatiga, dolor de cabeza y mialgia. Al examen físico no se detecta fatiga ni hipoxemia, pero podrían auscultarse roncus o estertores secos y/o húmedos. Lesiones pulmonares subclínicas en TAC de algunos pacientes asintomáticos y sin signos clínicos. Hallazgos de laboratorio: linfopenia, elevación de la proteína C reactiva y de la procalcitonina.
Severas A partir de síntomas tempranos como fiebre y tos que pueden acompañarse de síntomas gastrointestinales, la enfermedad progresa en alrededor de una semana hacia disnea y cianosis central: - Taquipnea (> 70 respiraciones/min en < 1 año; ≥ 50 respiraciones/min en > 1 año; $SO_2 < 92\%$), hipoxia y cianosis. - Pérdida de consciencia, letargia, convulsiones, coma. - Deshidratación, dificultad para alimentarse, disfunción gastrointestinal. - Daño al miocardio. - Lesiones a órganos blanco manifestadas por coagulopatías, rabdomiólisis y otras. - Hallazgos de laboratorio: los enumerados en las manifestaciones leves y moderadas + elevación de creatinina MB, procalcitonina y dímero D (relacionadas con riesgo de manifestaciones severas).
Enfermedad crítica Enfermedad de rápida progresión hacia el deterioro acompañada de: - Fallo respiratorio y necesidad de ventilación mecánica debido a hipoxia permanente que no mejora con cánula nasal o mascarilla con oxígeno o síndrome agudo respiratorio severo. - Encefalopatía, shock séptico, daño miocárdico, fallo cardíaco, encefalopatía. - Enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico. - Fallo multiorgánico. - Hallazgos de laboratorio similares a los de las manifestaciones severas + elevación de enzimas hepáticas.

Nota. Referencias (de Souza et al., 2020; Gil et al., 2020; Lot et al., 2020; Qiu et al., 2020).

Tabla 2

*Tratamiento para niños en casos leves y moderados de COVID-19***Casos leves**

Pacientes sin dificultad respiratoria, con saturación de oxígeno > 92%:

- Ingreso a área de aislamiento hospitalaria si existe disponibilidad o aislamiento en el hogar, con seguimiento por telemedicina.
- Uso de antibióticos si hay síntomas de neumonía leve cubriendo gérmenes comunitarios (amoxicilina clavulanato: 50 mg/kg).

Tratamiento de sostén:

- Antipirético y analgésico paracetamol (10-15 mg/kg/ dosis).
- Hidratación, educación a padres sobre datos de alerta y uso apropiado de equipo de protección personal (EPP).

Casos moderados

Medidas generales y monitoreo de signos vitales.

Mantener aporte de oxígeno para alcanzar saturación > 92%, uso secuencial de cánula binasal a cánula de alto flujo.

Manejo de líquidos a 70-80% de requerimientos si no hay datos de hipovolemia.

Antipirético y analgésico paracetamol (10-15 mg/kg/dosis).

Toma de hemocultivo.

Inicio de antibiótico (ceftriaxona 100 mg/kg/día) si hay datos de sepsis o choque séptico.

Fármacos inhalados (esteroides, beta agonistas de acción corta) si hay datos de obstrucción bronquial, con uso de MDI para minimizar aerosoles.

Nota. Referencias: (Calvo et al., 2020; Sankar et al., 2020).

Se espera que se diseñen estudios específicos que consideren los beneficios directos y los riesgos aceptables, para iniciar las aplicaciones de las nuevas vacunas en población pediátrica, evaluando eficacia y seguridad y considerando la diversidad de las manifestaciones clínicas (U.S. Department of Health and Human Services et al., 2020).

Prevención

Para que los niños no enfermen, es necesario que los padres estén informados de la forma de transmisión de la enfermedad, que den el ejemplo cumpliendo las acciones preventivas como el lavado de manos y el uso correcto de la mascarilla y que les expliquen de forma sencilla y de acuerdo con su edad, qué es la enfermedad, por qué no pueden salir a jugar con otros niños y por qué deben evitar abrazar y acercarse a familiares, estén o no estén enfermos.

Para prevenir la dispersión de la enfermedad hay que evitar que el niño tenga contacto con otras personas, especialmente si son adultos mayores o con enfermedades crónicas y procurar que salga de su domicilio lo menos posible. A partir de los 2 años, se les puede explicar el uso correcto de la mascarilla y colocarles una bajo supervisión de un adulto responsable, evitando el uso de mascarilla en los menores de 2 años. La limpieza y desinfección de la casa, las superficies y los juguetes de los niños es de particular importancia para evitar el contagio (CDC, 2020b; Mayo Clinic, 2020).

Con los adolescentes es importante mantener una comunicación adecuada, darles el ejemplo con las medidas de prevención y el cumplimiento de las normas que dicte el gobierno local para contener la pandemia, así como proporcionar información veraz y adecuada acerca del virus y las recomendaciones concretas acerca de cómo prevenir su propagación. Se recomienda

Tabla 3

Esquema de seguimiento en casos graves de COVID-19

Ventilación mecánica: vigilar frecuencia y esfuerzo respiratorio. - Ventilación no invasiva (Prevención de contagio por generación de aerosoles). - Ventilación invasiva si el paciente no tolera ventilación no invasiva, hay inestabilidad hemodinámica, hipoxemia o incremento de trabajo respiratorio. - Usar ventilación de protección pulmonar (volúmenes tidal bajos (4-8 ml/kg), PEEP óptima, presión meseta $\leq 28-32$ cmH₂O, <i>driving pressure</i> < 15 cmH₂O, hipercapnia permisiva, etc.). - Usar tempranamente ventilación pronó. - Considerar ECMO (<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>).
Hemodinamia: monitoreo de signos vitales y datos de perfusión distal: - Reconocimiento temprano de choque. - Soporte hídrico y vasopresor según la campaña de sobrevivencia a la sepsis.
Antimicrobianos: no existe agente específico aprobado/ no abusar de la prescripción Lopinavir/itonavir. Remdesivir. - Es un profármaco antiviral análogo de nucleótido. Las dosis propuestas para la población pediátrica son: - ≥ 40 kg de peso: el primer día de 200 mg/iv seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/iv al día desde el día 2 al día 10. - < 40 Kg de peso: dosis primer día de 5 mg/kg iv seguido de una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/kg iv al día desde el día 2 al día 9. Antibióticos según patología bacteriana o viral confirmada.
Reanimación: Los reanimadores requieren uso estricto de Equipo de Protección Personal (EPP). - Minimizar la cantidad de personal expuesto. - Colocar filtro en la bolsa válvula mascarilla (ambu®).
Manejo inmunológico Interferón α (200,000-400,000 IU/kg o 2-4 μg/kg en 2 mL de agua estéril cada 12 por 5-7 días). Esteroides: metilprednisolona 1-2 mg/kg/día (en casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA o miocardio depresión). Inmunoglobulina: (miocardio depresión, encefalitis, síndrome hemo fagocítico, trastorno inflamatorio multi-sistémico). Antagonistas de IL-6: Tocilizumab (400 mg diluido en solución salina para completar 100 ml), durante 1 h (máximo dos dosis).
Medidas generales Mantener ingesta calórica. Mantener equilibrio ácido-base y electrolitos.
Laboratorios Hemograma, química sanguínea, tiempos de coagulación, dímero D, proteína C reactiva, IL-6, pruebas de función renal y hepática, panel cardíaco (troponinas, BNP), gasometría arterial y venosa, cultivos.

Nota. Referencias: (Antonucci, et al., 2014; Calvo, et al., 2020; Dixon, et al., 2020; Echeverri, et al., 2017; Hunter & Doddi, 2010; Jouvet et al., 2015; Kache, et al., 2020; Liguoro, et al., 2020; Lotfi, et al., 2020; Matthay, et al., 2018; Price et al., 2020; Rothan & Byrareddy, 2020; Sankar, et al., 2020; Sanna, et al., 2020; Shen, et al., 2020; Szabari, et al., 2019; World Health Organization, 2020b; Zimmermann & Curtis, 2020).

Tabla 4

Propuestas de tratamiento de trastorno inflamatorio multisistémico

-
- OMS/I λ : activación de células epiteliales, reducción de reclutamiento de neutrófilos, no hay datos sobre reducción significativa de la mortalidad.
 - Cloroquina: inhibidor de producción y liberación de TNF e IL-6, no útil por el incremento de mortalidad y efectos adversos cardiovasculares.
 - Ulinastatina: producto endógeno que reduce los niveles de factores proinflamatorios TNF- α , IL-6 e IFN- γ e induce el incremento de IL-10.
 - Procesos de captación de citoquinas: Citosorb[®], aun no utilizado en niños.
 - Antagonista de IL-1: Anakinra, no existe experiencia en el tratamiento de COVID-19, al momento de la preparación de esta revisión.
-

Nota. Referencia: (Lega et al., 2020).

utilizar plataformas digitales de sitios con información oficial y científicamente validada (Fondo de Población de las Naciones Unidas, 2020).

En relación con la contaminación durante el periodo perinatal, Zullo y colaboradores (2020) han propuesto un algoritmo para realizar tamizaje con prueba rápida de anticuerpos IgM-IgG y si una o ambas salen positivas, aislar a la paciente hasta confirmar con PCR-RT. Esto permitiría detectar los casos positivos y manejarlos adecuadamente, disminuyendo el contagio a los neonatos y al personal de salud, en pacientes que ingresan por emergencia obstétrica. Otros autores han propuesto que es mejor considerar como positivas a todas las pacientes obstétricas, pues los falsos negativos para PCR-RT en muestras nasofaríngeas oscilan entre 17 y 63% (Kelly et al., 2020).

Consideraciones y cuidados especiales en recién nacidos asintomáticos y con infección leve

En cuanto a los efectos perinatales del COVID-19, una revisión sistemática y un metaanálisis concluyeron que la mayoría de recién nacidos no presenta síntomas, o son leves. Las complicaciones perinatales detectadas en recién nacidos con prueba positiva fueron síndrome de distrés respiratorio, neumonía con fiebre, asfixia perinatal, estrés fetal intrauterino, nacimiento pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y líquido amniótico con meconio. No se reportaron casos de asfixia severa ni muerte (Di Mascio et al., 2020; Duran et al., 2020).

Según los resultados de la revisión sistemática de Durán y colaboradores (2020), el corte retardado del cordón, el contacto piel con piel y la lactancia materna pueden continuar si la madre con diagnóstico o sospecha de COVID-19 está en condiciones de cuidar al neonato. Se recomienda el uso de una mascarilla quirúrgica siempre que la madre esté con su hijo, que realice una adecuada higiene de manos y de mamas antes de alimentarlo y use una bata de algodón cada vez que amamante. Si no está en condiciones de cuidarlo, se recomienda que se extraiga la leche, conservando las normas de higiene, para evitar contaminación y alimentar al niño usando cuchara o paladai. Si la madre ha salido de cuidados intensivos, es necesario revisar los medicamentos que ha consumido antes de aconsejar la extracción de leche. La WHO (2020d) realizó una revisión sistemática y concluyó que los beneficios de la lactancia materna y la interacción nutritiva madre-hijo para prevenir las infecciones y promover la salud y el desarrollo del niño, deben ser preservados. El aislamiento del neonato al momento de nacer, solo se aconseja si la madre está críticamente enferma (Boelig et al., 2020; CDC, 2020a; Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva [CNEGSR], 2020; Ministerio de Salud de Costa Rica, 2020; Naranje et al., 2020).

Tanto la madre como su hijo (sea o no positivo), requieren monitorización inmediata al nacimiento y vigilancia continua con seguimiento domiciliario. Si la madre está en condiciones de cuidar a su hijo, deben permanecer en un cuarto aislado de otras personas con adecuada ventilación y se debe colocar al recién

nacido en cuna, a 1.8 m de distancia de la cama de la madre. Los pañales deben ser cambiados con guantes y descartados como material bioinfeccioso, pues se sospecha que los niños pueden excretar virus por las heces, aunque sus hisopados nasofaríngeos sean negativos (CDC, 2020b; Ministerio de Salud de Costa Rica, 2020; Naranje et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en la pandemia de mayor impacto para la salud pública de todo el mundo desde 1918. Han pasado cerca de 8 meses desde el reconocimiento del primer caso de COVID-19, los datos aún son dispersos y no estandarizados, lo que no permite contar con referentes sólidos sobre el comportamiento de la enfermedad en niños. Las manifestaciones en menores de 19 años han sido reconocidas como más leves que en los adultos, sin embargo, hay registros de niños hospitalizados en cuidados intensivos y fallecidos a causa de esta enfermedad.

Hace falta investigación para comprender qué tan importante es la participación de los niños en la transmisión del SARS-CoV-2, así como datos de seroprevalencia específicos por edad para contar con información de la dinámica de transmisión y de los niveles de inmunidad de la población para diseñar programas de vigilancia epidemiológica y revisión de las políticas de salud.

No existe ningún medicamento específico científicamente validado para el tratamiento de COVID-19. Actualmente en niños, se toman decisiones terapéuticas basadas en experiencias del tratamiento en adultos, particularmente en los casos severos que se han descrito como un síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente a SARS-CoV-2, para lo que se recomienda el abordaje a través de un equipo médico multidisciplinario integrado por pediatras especialistas en cuidado crítico, infectólogos, reumatólogos y cardiólogos entre otros.

Referencias

- Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F. S., Franchi, F., & Scolletta, S. (2014). Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*, 29(4), 500-511. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>
- Balasubramanian, S., Rao, N. M., Goenka, A., Roderick, M., & Ramanan, A. V. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children - What we know so far and what we do not. *Indian Pediatrics*, 57(5), 435-442. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1819-5>
- Boelig, R. C., Manuck, T., Oliver, E. A., Di Mascio, D., Saccone, G., Bellussi, F., & Berghella, V. (2020). Labor and delivery guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(2), Article e100110. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100110>
- Calvo, C., García López-Hortelano, M., Vicente, J. C., & Martínez Vázquez, J. L. (2020). Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *Anales de Pediatría*, 92(4), 241.e1-241.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S., ... Marseglia, G. L. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatrics*, 174(9), 882-889. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020a). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19. Recuperado el 22 de julio de 2020 de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020b). Mantenga sanos a los niños durante el brote de COVID-19. Recuperado el 22 de julio de 2020 de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children.html>
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. (2020). Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. Secretaría de Salud. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/cnegrp/prensa/lineamiento-para-la-prevencion-y-mitigacion-de-covid-19-en-la-atencion-del-embarazo-parto-puerperio-y-de-la-persona-recien-nacida?idiom=es>

- Cruz, A. T., & Zeichner, S. L. (2020). COVID-19 in Children: Initial characterization of the pediatric disease Andrea. *Pediatrics*, 145(6), 6-10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>
- de Souza, T. H., Nadal, J. A., Nogueira, R. J. N., Pereira, R. M., & Brandão, M. B. (2020). Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 55, 1892-1899. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
- Dhochak, N., Singhal, T., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Why children fare better than adults? *Indian Journal of Pediatrics*, 87(7), 537-546. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
- Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., ... D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(2), Article e100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- Dixon, D. L., Van Tassell, B. W., Vecchié, A., Bonaventura, A., Talasaz, A., Kakavand, H., ... Abbate, A. (2020). Cardiovascular considerations in treating patients with coronavirus (COVID-19). *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 75(5), 359-367. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000836>
- Duran, P., Berman, S., Niermeyer, S., Jaenisch, T., Forster, T., Gomez, R., ... Serruya, S. (2020). COVID-19 and newborn health: systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.54>
- Echeverri, D., Fontanilla, M., Buitrago, L., Bruchfeld, A., Carrero, J. J., Qureshi, A. R., ... Xia, X. Z. (2017). The surviving sepsis campaign. *Molecular Immunology*, 44(2), 266-277. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000246898.65692.34>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020a). Epidemiology of COVID-19, Demographic profiles Children. Recuperado de <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2020b). Epidemiology of COVID-19. *Epidemiology of COVID-19* 1. Recuperado de <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
- Felsenstein, S., Herbert, J. A., Mcnamara, P. S., & Hedrich, C. M. (2020). COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 215, 108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
- Fondo de Población de las Naciones Unidas. (24 de marzo de 2020). Los adolescentes y los jóvenes y la enfermedad del coronavirus (COVID-19). Recuperado de <https://www.unfpa.org/sites/default/files/resource-pdf/COVID19-TechBrief-Youth-24Mar20.pdf>
- Gasparyan, A. Y., Misra, D. P., Yessirkepov, M., & Zimba, O. (2020). Perspectives of immune therapy in coronavirus disease 2019. *Journal of Korean Medical Science*, 35(18), Article e176. <https://doi.org/10.3346/JKMS.2020.35.E176>
- Gil, R., Jacinto, L., Lemus, P., Barillas, G., Velásquez, S., & Recinos, F. (2020). *Guía de diagnóstico clínico y manejo de pacientes pediátricos sospechosos y confirmados de COVID-19*. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Recuperado el 22 de julio de 2020 en <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/05/Guia-de-Diagnostico-y-Manejo-de-Pacientes-Pediatricos-Sospechosos-y-confirmados-COVID-19.pdf>
- Gottlieb, M., & Long, B. (2020). Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1715-1721. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>
- Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julían, A., Lanasa, M., Lancella, L., Calò Carducci, F. I., ... Riordan, A. (2020). COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4642(20), 1-9. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2)
- He, Y., Wang, J., Li, F., & Shi, Y. (2020). Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. *Frontiers in Microbiology*, 11(1302), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01302>
- Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical

- and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/ccm-2020-0369>
- Hong, H., Wang, Y., Chung, H. T., & Chen, C. J. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatrics and Neonatology*, 61(2), 131-132. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- Hunter, J. D., & Dodd, M. (2010). Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia*, 104(1), 3-11. <https://doi.org/10.1093/bja/aep339>
- Hwang, T. J., Randolph, A. G., & Bourgeois, F. T. (2020). Inclusion of children in clinical trials of treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatrics*, 174(9), 825-826. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1888>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 1-17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Jouvet, P., Thomas, N. J., Willson, D. F., Erickson, S., Khemani, R., Smith, L., ... Bembea, M. (2015). Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5), 428-439. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
- Kache, S., Chisti, M. J., Gumbo, F., Mupere, E., Zhi, X., Nallasamy, K., ... Carcillo, J. (2020). COVID-19 PICU guidelines: For high- and limited-resource settings. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1053-9>
- Kelly, J. C., Dombrowski, M., O'Neil-Callahan, M., Kernberg, A. S., Frolova, A. I., & Stout, M. J. (2020). False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Consideration in obstetrical care. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, Article e100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100130>
- Lega, S., Naviglio, S., Volpi, S., & Tommasini, A. (2020). Recent insight into SARS-CoV2 immunopathology and rationale for potential treatment and preventive strategies in COVID-19. *Vaccines*, 8(2), 1-30. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020224>
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., ... Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*, 2019(20), 8-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Liguoro, I., Pilotto, C., Bonanni, M., Ferrari, M. E., Pusiol, A., Nocerino, A., ... Cogo, P. (2020). SARS-CoV-2 infection in children and newborns: A systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 179(7), 1029-1046. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 727-732. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*, 508, 254-266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(6), 1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Maggi, E., Canonica, W., & Moretta, L. (2020). COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 146(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>
- Mantovani, A., Rinaldi, E., Zusi, C., Beatrice, G., Saccomani, M. D., & Dalbeni, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: A meta-analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>
- Matthay, M. A., Zemans, R. L., Zimmerman, G. A., Arabi, Y. M., Beitler, J. R., Mercat, A., ... Calfee, C. S. (2018). Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>

- Mayo Clinic. (2020). COVID-19 (coronavirus) en bebés y niños. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-in-babies-and-children/art-20484405>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2020). Lineamientos generales sobre lactancia materna y COVID-19. Recuperado de https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/prensa/docs/lactancia_materna_vl_19032020.pdf
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020). Situación de COVID-19 en Guatemala. Recuperado el 22 julio 2020 de <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
- Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368(6490), 473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
- Naranje, K. M., Gupta, G., Singh, A., Bajpai, S., Verma, A., Jaiswal, R., ... Birthare, A. (2020). Neonatal COVID-19 infection management. *Journal of Neonatology*, 32(1-2), 88-98. <https://doi.org/10.1177/0973217920928638>
- Nguyen, A. A., Habiballah, S. B., Platt, C. D., Geha, R. S., Chou, J. S., & McDonald, D. R. (2020). Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clinical Immunology*, 216, Article e108459. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108459>
- Patel, N. A. (2020). Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *American Journal of Otolaryngology*, 41(5), Article e102573. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102573>
- Price, S., Singh, S., Ledot, S., Bianchi, P., Hind, M., Tavazzi, G., & Vranckx, P. (2020). Respiratory management in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 9(3) 229-238. <https://doi.org/10.1177/2048872620924613>
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., & Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 689-696. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednický, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Rehman, S., Majeed, T., Azam, M., Ali, U., & Sabit, H. (2020). Current scenario of COVID-19 in pediatric age group and physiology of immune and thymus response. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(10), 2567-2573. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.024>
- Riggioni, C., Giovannini, M., Agache, Ioana., Akdis, M., Alves-Correia, M., ... Akdis, C. A. (2020). A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*. 1-39. <https://doi.org/10.1111/all.14449>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, Article e102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Safadi-Palazzi, M. A. (2020). The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *Jornal de Pediatria*, 96(3), 265-268. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.04.001>
- Sankar, J., Dhochak, N., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2020). COVID-19 in children: Clinical approach and management. *Indian Journal of Pediatrics*, 87(6), 433-442. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1>
- Sanna, G., Serra, G., Bassareo, P. P., Neroni, P., Fanos, V., & Marcialis, M. A. (2020). Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 179, 1079-1087. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0>
- She, J., Liu, L., & Liu, W. (2020). COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 747-754. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
- Shen, K.-L., Yang, Y.-H., Jiang, R.-M., Wang, T.-Y., Zhao, D.-C., Jiang, Y., ... Global Pediatric Pulmonology Alliance (2020). Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: Experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World Journal of Pediatrics*, 16(3), 232-239. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00362-4>

- Szabari, M. V., Takahashi, K., Feng, Y., Locascio, J. J., Chao, W., Carter, E. A., ... Musch, G. (2019). Relation between respiratory mechanics, inflammation, and survival in experimental mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 60(2), 179-188. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0100OC>
- Tian, D., & Ye, Q. (2020). Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1818-1824. <https://doi.org/10.1002/jmv.26036>
- Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Al Suwaidi, H., Al-Marzouqi, H., ... Senok, A. C. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*, 10, 526. <https://doi.org/10.3390/v12050526>
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, & Center for Biologics Evaluation and Research. (2020). *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry*. (FDA-2020-D-1137). Recuperado de <https://www.fda.gov/media/139638/download>
- Velásquez-Gómez, L., Pinillos-Montenegro, N., Calderón-Rivera, V., Álvarez-Castañeda, A., & Gómez-Hernández, V. (2020). *Guía de consenso para el manejo de COVID-19 en neonatos* (V.02-15/06/20). Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Recuperado de <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/05/Guia-de-consenso-para-el-manejo-de-COVID-19-en-neonatos.pdf?137>
- Wang, H., & Ma, S. (2008). The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *American Journal of Emergency Medicine*, 26(6), 711-715. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.10.031>
- Wollina, U., Karadağ, A. S., Rowland-Payne, C., Chiriac, A., & Lotti, T. (2020). Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatologic Therapy*, 2020, Article e13549, 1-6. <https://doi.org/10.1111/dth.13549>
- World Health Organization (2020a) *Management of Covid-19, Interim Guidance*, 27 May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- World Health Organization. (15 May 2020b). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- World Health Organization. (2020c). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Recuperado el 15 May 2020, de <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- World Health Organization. (2020d). Breastfeeding and COVID-19. (WHO/2019-nCoV/SciBrief/Breastfeeding/ 2020). Recuperado de: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1
- Yong, S. E. F., Anderson D. A. Wei, W. E., Pang, J., Chia, W. N., Tang, C. H., ...Lee, V. J. M. (2020). Connecting clusters of COVID-19: An epidemiological and serological investigation. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), 809-815. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30273-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5)
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhang, B., Liu, S., Dong, Y., Zhang, L., Zhong, Q., Zou, Y., & Zhang, S. (2020). Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Infection*, 81(2), 13-37. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.023>
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(5), 355-368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>
- Zullo, F., Di Mascio, D., & Saccone, G. (2020). COVID-19 antibody testing in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(3), 100142. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100142>

La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos *in silico*: Revisión

The accelerated search for drug candidates against SARS-CoV-2, in silico methods: Review

Oscar M. Cobar^{1,3,4*} Rodrigo J. Vargas^{2,3,4}

¹Universidad del Istmo, ²Universidad Galileo, ³Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Pautas de Farmacogenómica Clínica (RELIVAF-CYTED), ⁴Unidad de Química Teórica y Computacional, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: ocobar@gmail.com

Recibido: 18 de agosto 2020 / Revisión: 03 de octubre 2020 / Aceptado: 12 de octubre 2020

Resumen

El reposicionamiento de fármacos como la derivatización química, que se han aplicado en los estudios de descubrimiento y diseño de fármacos contra el SARS-CoV-2, dependen del ciclo de vida del virus, las dianas moleculares identificadas y un diseño basado en su estructura e interacciones moleculares. Se realizó una revisión extensa en las bases de datos públicas e institucionales RSCB-Protein Data Bank, ZINC, NCBI (PubMed, PMC), PubChem, Science Direct e instituciones como CDC, NIH y revistas científicas especializadas sobre los avances en la búsqueda de nuevas moléculas contra el nuevo coronavirus basadas en estudios *in silico*, detectándose más de 40,000 publicaciones sobre SARS-CoV-2 y cerca de 200 relacionadas a dichos estudios, las consideradas más relevantes fueron analizadas e incluidas en este artículo. Su análisis evidencia el avance acelerado de las herramientas computacionales y fortaleza del diseño de fármacos asistido por computadora (*in silico approach*) para la generación de nuevas moléculas con posibilidad de ser activas contra COVID-19 y presenta las principales dianas moleculares sobre la que actúan estos agentes con potencial antiviral.

Palabras claves: Estudios *in silico*, SARS-CoV-2, Mpro, Productos Naturales

Abstract

The search of new applications for approved drugs by the regulatory authorities around the world, as well as their chemical derivatization in the search for new and effective drugs against SARS-CoV-2 depends of the viral life cycle, action of the drug and a receptor-based design. We performed a deep bibliographic research in peer reviewed scientific journals, data bases RSCB-Protein Data Bank, ZINC, NCBI (PubMed, PMC), PubChem, Science Direct and institutions (CDC, NIH) in the search of new molecules tested *in silico* against the novel coronavirus. As a result, we found more than 40,000 research papers related to SARS-CoV-2 and nearby 200 look on *in silico* studies, taking into consideration for this work all the more relevant for us, evidenced the accelerated advance and strength of the drug design assisted by computer (*in silico approach*) to develop new molecules that can be effective against COVID-19 and, at the same time, it exposes the main molecular targets.

Keywords: *in silico* approach, SARS-CoV-2, Mpro, Natural Products



Introducción

La pandemia generada por COVID-19 sigue afectando al mundo mientras un tratamiento terapéutico efectivo o vacuna logre reducir su impacto. El desarrollo de fármacos es un proceso largo y complejo, que lleva muchos años de experimentación y distintas fases antes de ser sujeto a posibles ensayos clínicos. En la última década, gracias al avance de las tecnologías que impulsan la Química Computacional y Bioinformática, el desarrollo moderno de fármacos y su diseño asistido por computadora (diseño *in silico*) se ha convertido en una herramienta para alcanzar etapas clínicas en menos tiempo (Bruno et al., 2019).

La mejor oportunidad de éxito para un fármaco en ensayos clínicos dependerá de fases preclínicas robustas, incluido el diseño *in silico*. Hasta el momento, millones de moléculas han sido analizadas por computadora y tres dianas farmacológicas han sido exploradas contra el SARS-CoV-2. Moléculas de fármacos aprobados contra enfermedades virales como Ébola, VIH, MERS y SARS-CoV, antimicrobianos, antimaláricos y antiparasitarios e incluso productos naturales han sido estudiadas, promoviendo la síntesis de las más prometedoras, alcanzando varias de ellas resultados preliminares prometedores en estudios clínicos (Farag et al., 2020). La *Main Protease* (M^{PRO}), la ARN-dependiente ARN polimerasa (RdRp) y la proteína S del SARS-CoV-2 son hasta el momento, los objetivos terapéuticos más utilizados para orientar estos esfuerzos (Cava et al., 2020; Chamdel et al., 2020; Li & De Clerck, 2020; Oliveira et al., 2020; Wrapp et al., 2020). Los datos obtenidos de estudios *in silico* aportan evidencia preliminar a favor de favipiravir como el más prometedor (Sanders et al., 2020), sin descartar moléculas de origen natural que, de llegar a ensayos clínicos, sin duda, a nuestro criterio, serán validadas para el tratamiento de esta y otras enfermedades que azotan a la humanidad.

En este trabajo se realizó una extensa revisión de la literatura científica relacionada con la estructura del SARS-CoV-2, su mecanismo de ingreso a la célula humana, las estrategias terapéuticas actuales y estudios *in silico* de moléculas presentes en productos naturales y medicamentos aprobados para su utilización por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos y otras agencias reguladoras contra diferentes enfermedades, para estudiarlos contra el virus en la iniciativa de la

Organización Mundial de la Salud “Reutilización de Medicamentos” (Repurposing Drugs).

Contenido

Diseño de fármacos

El objetivo en el diseño de fármacos es encontrar moléculas que puedan convertirse en medicamentos contra las enfermedades que afectan a la humanidad. Para ello y alcanzar el éxito en los ensayos clínicos necesarios para comercializarlos, las compañías farmacéuticas, desde hace más de 15 años, han desarrollado diferentes estrategias para el descubrimiento de entidades farmacológicamente activas, siendo la identificación de objetivos terapéuticos, mejora de sus procesos de diseño y validación las más importantes (Weinmann & Metternich, 2005). En la actualidad, los enfoques en el diseño de fármacos se apoyan en la farmacogenética y epigenética, generación de nuevas herramientas computacionales, mejor conocimiento de los objetivos moleculares del potencial fármaco y el trabajo multidisciplinario, fundamentales en la optimización de los procesos de ingeniería de medicamentos y mayor probabilidad de éxito en los ensayos clínicos correspondientes (Ganesan et al., 2019).

En los últimos 30 años, el diseño de nuevos fármacos ha sido fortalecido por disciplinas como biología molecular, genética y farmacología entre otras, centrándose los avances en el entendimiento de mecanismos de acción y modulación de funciones del objetivo terapéutico (Monaghan & Barrett, 2006). El tiempo promedio para la aprobación de un nuevo fármaco es de 7.2 años dependiendo del área terapéutica; desde 5.2 años para antivirales hasta 7.9 en antineoplásicos. El tomar en cuenta los estudios *in silico*, *in vitro* e *in vivo* previos, lo eleva hasta los 9 años. Sin embargo, se compensa con la cada vez mayor tasa de éxito (16%) y la disminución significativa del costo estimado en 1.24 mil millones de dólares americanos. (Kaitin, 2010).

La prometedora y cada vez más importante etapa preclínica *in silico* es clave para el descubrimiento temprano de fármacos, al hacer mucho más eficiente la obtención de su estructura, su síntesis química y principalmente, el estudio de su interacción con el objetivo terapéutico, permitiendo la optimización de moléculas obtenidas de bancos de datos o bien, su diseño basado en homología estructural con medicamentos ya existentes (Bruno et al., 2019).

Ciclo de vida del SARS-CoV y estrategias terapéuticas

Desafortunadamente, a la fecha, ningún medicamento o vacuna ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2. Varias opciones se han evaluado para prevenir, controlar y curar el COVID-19, incluyendo terapia con plasma de convalecientes, vacunas, anticuerpos monoclonales, terapias basadas en oligonucleótidos, péptidos, interferón y medicamentos (Li & De Clercq, 2020).

El ingreso del virus a la célula humana depende de su enlace al receptor celular, ACE2 y su fusión directa con la membrana celular (Boopathi et al., 2020; Hoffmann et al., 2020; Lukassen et al., 2020).

Para ello, su proteína S es escindida en dos subunidades S1 y S2 por la enzima TMPRSS2. S1 se enlaza con ACE2 como en el SARS-CoV (Li et al., 2005) y S2 se funde con la membrana celular.

A su ingreso, el virus libera su ARN en el citoplasma, es traducido en el ribosoma para generar las poliproteínas que luego participan en el proceso de transcripción y traducción del virus para generar sus proteínas estructurales y funcionales. Dichas proteínas se ensamblan dentro del aparato de Golgi vía su previa traducción en el retículo endoplásmico (Sanders et al., 2020).

Los principales objetivos terapéuticos son tres; el complejo ACE2-TMPRSS2, la 3-*chymotrypsin-like-protease* (3CL o M^{PRO}) y la RdRp.

Al complejo ACE2-TMPRSS2 lo inhiben medicamentos como umifenovir (Arbidol®) y los mesilatos de camostat y nafamostat, este último ha mostrado promesa en ensayos clínicos Fase III en curso.

Favipiravir (comercializado por empresas japonesas, chinas, rusas e indias) y remdesivir por Gilead Sciences de Estados Unidos inhiben a RdRp, siendo a la fecha los más promisorios, de acuerdo con resultados preliminares de ensayos clínicos Fase III (Sisay, 2020).

M^{PRO} o 3CL^{PRO} es inhibida por medicamentos como lopinavir, ritonavir y darunavir, siendo los dos primeros en combinación los más estudiados en ensayos clínicos con resultados poco prometedores (Li et al., 2020).

Actualmente, se estudian combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción antiviral para buscar su efectividad. Mesilato de nafamostat/favipiravir, ribavirina, lopinavir-ritonavir e interferón beta 1b, remdesivir/baricitinib, remdesivir-dexametasona, favipiravir-dexametasona, entre otros (Li & De Clercq, 2020).

Genoma del SARS-CoV-2 y estructura de proteínas-objetivo

El genoma del SARS-CoV-2 consta de 29,811 nucleótidos, que se estima expresan entre 25 y 29 proteínas (Kim et al., 2020), (GenBank: NC_045512.2) entre ellas sus proteínas estructurales Nucleocápsida (N), Membrana (M), Envoltura (E) y *Spike* (S).

La cápside es la capa de protección del virus que resguarda su material genético. En su interior se encuentra la proteína N enlazada con la cadena de ARN del virus, habilitándolo para ingresar a la célula humana y realizar los procesos de transcripción y replicación viral.

Su extremo N-terminal está unido al ARN genómico y subgenómico de los viriones MHV e IBV, lo que permite procesar su replicación y transcripción (Maranon et al., 2020).

La proteína M juega un papel importante en la fusión de la subunidad S2 de la proteína S con la membrana celular, adicionalmente a su función estructural dentro del virus de dar forma a su envoltura (Huang et al., 2020).

La proteína E es una glicoproteína, la más pequeña del virus, responsable de las propiedades conformacionales y de las interacciones proteína-proteína, importantes para el ingreso del virus a la célula.

Las proteínas E y M del SARS-CoV-2, comparten entre el 76 y 97% de identidad aminoacídica con SARS-CoV y la proteína expresada por el gen del virus del pangolín y la obtenida del murciélago chino (RaTG13) respectivamente (Bianchi et al., 2020).

Estructura de la proteína S

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína altamente glicosilada S para ingresar a la célula. Es una proteína trimérica Fusión-Clase I, típica de los coronavirus, que existe en una conformación de prefusión metastable, que bajo rearrreglos estructurales, es la responsable de la fusión del virus con la membrana de la célula humana (Bosch et al., 2003).

Su ingreso depende de su enlace al receptor celular ACE2 y su fusión directa con la membrana celular (Boopathi et al., 2020; Hoffmann et al., 2020; Lukassen et al., 2020).

TMPRSS2 como en el SARS-CoV, es la responsable de la escisión de la proteína S en S1 y S2 (Glowacka et al., 2011; Hoffmann et al., 2018; Matsuyama et al., 2010; Rensi et al., 2020; Shulla et al., 2011). S1 se

enlaza con ACE2 como en el SARS-CoV (Li et al., 2003) y S2 se funde con la membrana celular.

El estado conformacional predominante del trímero de la proteína S se subdivide en tres dominios (*Receptor Binding Domains -RBD-*), los que rotan para ubicarse en la posición adecuada para el enlace con su receptor (Wrapp et al., 2020).

Estructura de RdRp

La enzima RdRp o nsp12 (*non structural protein 12*), es la estructura esencial para el funcionamiento de la maquinaria que regula los procesos de replicación y transcripción del SARS-CoV-2.

RdRp sintetiza una cadena de ARN con orientación negativa (3'-5') que funciona como molde para crear los ARN con orientación positiva (5'-3') que posteriormente se traducirán en las proteínas estructurales del virus (Liu et al., 2020). Adicionalmente, cataliza la síntesis del ARN viral al formar un complejo con las enzimas no estructurales nsp7 y nsp8 (Gao et al., 2020).

Estas enzimas son generadas en las primeras etapas del ciclo viral, al ser traducido el ARN viral dentro del ribosoma cuando es liberado al citoplasma.

Las regiones del genoma del SARS-CoV-2 ORF1 y ORF1ab generan varias poliproteínas (nsp7, nsp8 y nsp12 entre otras) claves en los procesos de replicación y transcripción del virus (Holshue et al., 2020).

En la cadena N-terminal de la enzima, posee un dominio β -hairpina, el que es el blanco de antivirales como remdesivir y favipiravir.

Su estructura, elucidada por microscopía crio-electrónica consta de tres dominios fundamentales; el *right-hand* o dominio de polimerasa (residuos S367 a F920), el dominio N-terminal (residuos D60 a R249) que adopta una conformación denominada *Nidovirus RdRp-associated nucleotidyl transferase* (NiRAN) (residuos A4 a T28 y Y69 a R249) y el dominio β -hairpina (residuos D29 a K50) (Gao et al., 2020).

Ambos dominios se conectan vía una interfaz entre los residuos A250 a R365 y con el dominio β -hairpina (residuos D29 a K50), quien se encuentra ubicado entre los dos dominios mayores. La orientación del complejo nsp8-nsp12 es opuesta a nsp7-nsp8, similar al del SARS-CoV, el que incluso posee una similitud en un 82% del complejo nsp7-nsp8-nsp12 (Mirza & Froeyen, 2020).

Los residuos N215 a D218 de nsp12 forman una hoja plegada β que al hacer contacto con el residuo V96 a A100 estabilizan su conformación, lo que resulta en

la formación de una estructura tipo “barril” compacto de las cuatro cadenas polipeptídicas.

El dominio β -hairpina se encuentra entre los dominios NiRAN y polimerasa, lo que es clave para la estabilización de la estructura de la enzima (Mirza & Froeyen, 2020).

Al inhibirse a β -hairpina, se desestabiliza la estructura de nsp12 y por ende del complejo nsp7-nsp8-nsp12, dejando de funcionar correctamente en los procesos de transcripción y replicación viral. Derivado a que tanto remdesivir como favipiravir se unen al dominio de β -hairpina, se tiene esperanza de su actividad terapéutica contra el COVID-19 (Chen et al., 2020).

Estudios sobre mutaciones del SARS-CoV-2 y su efecto sobre la estructura de RdRp indican que ha sufrido pequeños cambios, especialmente en su superficie, llamando la atención uno en su dominio de interfase, clave en las interacciones proteína-proteína. (Pachetti et al., 2020).

Estructura de “3C-like protease” (M^{PRO} o 3CL^{PRO})

M^{PRO} o 3CL^{PRO} es una enzima clave para la subsistencia y reproducción del SARS-CoV-2 al jugar un rol vital en sus procesos de replicación y transcripción.

La enzima de 33.8 kDa (306 aminoácidos), es responsable de generar los polipéptidos funcionales del virus vía un extenso proceso proteolítico, que se inicia cuando es escindida por las poliproteínas 1a y 1ab (ppl1a y ppl1b).

M^{PRO} al inicio del ciclo vital del virus dentro del citoplasma celular, genera 12 proteínas no estructurales (nsp4-nsp16), incluyendo a ARN-dependiente ARN polimerasa (RdRp, nsp12) y helicasa (nsp13), enzima que convierte al ARN viral de su sentido negativo (3'-5') a positivo (5'-3') para facilitar su proceso de transcripción-replicación (Rut et al., 2020).

La escisión catalítica se realiza entre glutamina de posición P1 y serina, alanina o glicina en posición P1', actuando en 11 sitios conservados de la poliproteína viral (Jin et al., 2020).

Su sitio activo lo compone la pareja cisteína-histidina, en donde el azufre de la cisteína actúa como nucleófilo y el anillo imidazólico de histidina como donador de electrones. También juega un papel importante leu-gln, que puede intercambiar a gln por ser, ala o gli en el sitio activo funcional de la enzima (Zhang et al., 2020).

La estructura cristalina de M^{PRO} del SARS-CoV-2 es muy parecida a la del SARS-CoV (96%), sin embargo, es 1,900% más sensible en su actividad derivado de los pequeños cambios estructurales a lo largo de toda la enzima y principalmente en interacciones de largo alcance. Estas se localizan alrededor de Cis-145 en el sitio catalítico y es el principal objetivo del diseño de inhibidores contra la enzima.

M^{PRO} ha sido cristalizada de forma aislada y en complejo con inhibidores, estando disponibles sus estructuras en el sitio RCSB *Protein Databank*, su secuencia aminoacídica en NCBI (Chain A, SARS-CoV-2 *main protease*) y con identificación P0DTD1 en la base de datos *Protein Data Bank* (Ullrich & Nitsche, 2020).

Los dominios I y II (residuos 10-99 y 100-182), son seis hojas β antiparalelas que contienen el sitio activo de la enzima y el objetivo de las estrategias terapéuticas para inhibirla (Bzówka et al., 2020; Estrada, 2020).

El dominio III (residuos 198-303) es un cluster globular de cinco hélices α que juegan un papel importante en regular la dimerización de M^{PRO}. Lo hace vía la interacción dipolar entre glu-290 y arg-4 de los protómeros de los dominios I y II respectivamente. El dímero que forma M^{PRO} se mantiene unido por una interfase de 1394 Å, ubicada principalmente en el dominio II de la enzima (Zhang et al., 2020).

La importancia funcional de esta enzima dentro del ciclo de vida del virus y la ausencia de estructuras homólogas en humanos, hacen a M^{PRO} un objetivo terapéutico atractivo para el diseño de medicamentos antivirales contra SARS-CoV-2 (Liu et al., 2020).

Estudios *in silico* en búsqueda de nuevas moléculas contra SARS-CoV-2

El descubrimiento de nuevas moléculas y la búsqueda de nuevas propiedades farmacológicas de moléculas ya existentes, son los principales objetivos de la farmacología moderna.

La secuenciación del genoma humano y su publicación en 2003, abrió oportunidad a la bioinformática de convertirse en una herramienta esencial en el análisis de la expresión y función génica (Leelananda & Linder, 2016).

Avances en quimioinformática han permitido la creación de nuevos métodos computacionales para predecir actividad farmacológica y bibliotecas de com-

puestos diseñados *in silico* (Terstappen & Reggiani, 2001).

La bioinformática también ha contribuido a interpretar el genoma del SARS-CoV-2 y esclarecer su origen, al asociarlo estrechamente con el SARS-CoV obtenido de especies de murciélago, coadyuvando a la comprensión de su biología y develando futuros posibles tratamientos orientados hacia objetivos moleculares como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la trans membrana proteasa serina 2 (TM-PRSS2), utilizadas por el virus para ingresar a la célula humana (Choudhury & Mukherjee, 2020).

El enfoque *in silico* ha sido ampliamente adoptado en el descubrimiento de nuevos fármacos y utilizado en combinación con métodos quimio- y bioinformáticos para el estudio de oportunidades terapéuticas de moléculas derivadas de productos naturales (Chamdel et al., 2020; Lagunin et al., 2014).

La industria farmacéutica participa en el desarrollo de nuevas herramientas computacionales, incluyendo estudios de toxicidad, permitiendo modelar datos farmacocinéticos y la disminución en la utilización de animales de laboratorio (Kapetanovic, 2008).

La pandemia de COVID-19, generó un acelerado avance en la búsqueda de entidades farmacológicas que solas o combinadas, puedan ser una opción de tratamiento farmacológico.

El primer enfoque busca el análisis de moléculas ya disponibles en el mercado utilizadas contra otras afecciones, que puedan tener actividad contra el SARS-CoV-2 (Shah et al., 2020) y el segundo generar vía métodos de química computacional, compuestos derivados de moléculas existentes para desarrollar posibles nuevos fármacos.

Métodos *in silico* basados en homología, lograron elucidar el proteoma completo del virus, lo que permitió conocer su estructura y focalizar objetivos terapéuticos (Srinivasan et al., 2020).

Estudios bioinformáticos y filogenéticos han permitido comparar 15 genomas completos de SARS-CoV y SARS-CoV-2, encontrándose una similitud del 79.7% entre ambos genomas y de forma más conservada las proteínas E y N en un 96 y 89.6% respectivamente, lo que permite orientar objetivos farmacológicos basados en evidencia de su efectividad frente al SARS-CoV (Zhou et al., 2020).

Los métodos *in silico* permiten un análisis amplio de moléculas en tiempo reducido, lográndose, por ejemplo, analizar 4,384 moléculas frente a M^{PRO} del SARS-CoV-2, utilizando dinámica molecular y cal-

culando su energía libre de unión a la proteína, identificándose moléculas como ergotamina y daunorubicina, para experimentación *in vitro* y ensayos clínicos (Jiménez-Alberto et al., 2020).

Ya en 2013 se reportan estudios *in silico* buscando inhibidores de TMPRSS2, proponiéndose varios derivados de amidino-bencilamida y de 4-sulfonil-3-aminofenilalanilamida con constantes de inhibición (Ki) de hasta 8 nM (Meyer et al., 2013).

Recientemente Rahman y colaboradores (2020), estudiaron *in silico* la inhibición de metabolitos secundarios de plantas medicinales contra la enzima, resaltando compuestos como el lignano schisphenin A y el diterpeno de origen marino excavatolide M, mostrando valores de *Docking Score* de hasta -14.69.

Sobre M^{PRO}, fueron analizadas moléculas aprobadas por FDA de Estados Unidos, donde ribavirina, telbivudina y las vitaminas B12 y nicotinamida fueron estudiadas por haber sido utilizadas contra SARS-CoV. El análisis se basó en la comparación bioinformática del receptor de la M^{PRO} de SARS-CoV y SARS-CoV-2 fundamentada en la homología de los receptores, concluyendo en la posibilidad del uso de estos fármacos contra el virus (Kandeel & Al-Nazawi, 2020).

Otro enfoque muy utilizado en técnicas *in silico*, es obtener moléculas de bancos de datos y generar posibles candidatos, los cuales pueden también ser optimizados para generar nuevas moléculas con menor toxicidad y mayor eficacia terapéutica.

Muchas de estas moléculas pueden tener origen en productos naturales como líquenes, de los cuales un cribado virtual, basado en su afinidad al receptor proteasa principal y cálculos farmacocinéticos, identificó a calicina y ácido rizocárpico con potenciales propiedades farmacológicas contra SARS-CoV-2 (Joshi, Sharma et al., 2020).

Otras moléculas de origen natural como la glicirricina, triptantrina y berberina, han mostrado también cierta evidencia de actividad *in silico* contra el virus (Narkhede et al., 2020).

También en la línea de productos naturales, la amentoflavona, un flavonoide presente en *Ginkgo biloba* L. ha despertado interés clínico derivado de una comparación *in silico* con fármacos como el antiviral ritonavir con resultados prometedores (Mishra et al., 2020). La hesperidina, otro flavonoide, también ha mostrado mayor efectividad que el antiviral nelfinavir frente M^{PRO} *in silico* (Adam et al., 2020).

Capsaicina y piperina han mostrado plegamiento de 3CLproteasa *in silico* (Gonzalez-Paz et al., 2020)

Sin duda los productos naturales son una línea importante de investigación en búsqueda de moléculas con actividad contra COVID-19 (Khaerunnisa et al., 2020).

Algunos componentes de la miel también han sido estudiados, el ácido 3-fenil-láctico mostró fuerte interacción contra M^{PRO} y actividad inhibitoria contra el virus (Hashem, 2020).

Por otro lado, derivado de la alta biodiversidad, algunas regiones del mundo como China, India e incluso Guatemala, cuentan con productos naturales únicos de interés científico. Carnosol y rosmanol, presentes en especies nativas de la región mediterránea o bien *Psidium guajava* L. de origen americano, han demostrado en Indonesia que son moléculas de alto peso molecular con algunas propiedades farmacocinéticas de interés en posibles tratamientos contra COVID-19 (Erlina et al., 2020; Umesh et al., 2020).

El polifenol oolonghomobisflavan-A presente en el té de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze posee actividad inhibitoria sobre M^{PRO} del SARS-CoV-2, los resultados sobre su energía de enlace, lo posicionan para avanzar hacia estudios *in vitro* e *in vivo* (Bhardwaj, 2020; Ghosh et al., 2020).

En total, catorce flavonoides han sido identificados en múltiples estudios *in silico* e incluso *in vitro*, a la espera de proceder a ensayos clínicos (Peterson, 2020).

A pesar de las bondades del diseño *in silico* de fármacos, el éxito y reducción de tiempo en el desarrollo de nuevos fármacos debe estar acompañado de un profundo conocimiento del organismo a combatir, su ciclo de vida y objetivo terapéutico y una combinación de diferentes ensayos.

Un ejemplo es el estudio realizado con 10,000 moléculas obtenidas de bancos de datos e incluso fármacos aprobados por FDA para otras enfermedades, que arrojó resultados optimistas al mostrar actividad antiviral en el complejo N3 de M^{PRO}, clave en la replicación del virus. Los ensayos, además de *in silico*, fueron realizados por RT-PCR en líneas celulares y cristalografía por rayos X para determinar la estructura del sitio de unión entre la molécula y el receptor, además de su actividad (Jin et al., 2020).

Antivirales como nelfinavir, un antirretroviral aprobado para utilizarse contra el VIH, ha mostrado resultados positivos como inhibidor de M^{PRO} del SARS-CoV-2 (Kumar et al., 2020).

La flavina adenina dinucleótido (FAD), fármaco utilizado en deficiencia de coenzima A, ha mostrado resultados prometedores en su comparación con el antiviral indinavir (Hall & Ji, 2020).

Los métodos *in silico*, también se utilizan para dilucidar mecanismos de acción clave para el posterior desarrollo de fármacos.

Un ejemplo es la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y los receptores nicotínicos, que, vía simulaciones *in silico*, explican su patogenicidad e infectividad (Oliveira et al., 2020).

Si bien la reproducibilidad en las investigaciones es fundamental, modificaciones en la metodología pueden arrojar distintos resultados, tal es el caso de 7,922 compuestos que fueron analizados frente a M^{PRO} del virus, destacándose seis moléculas: lasinavir, brecanavir, telinavir, rotigaptido, pimelautida y 1,3-bis-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-2-(lisiloxi)propano.

Las diferencias en la metodología utilizada, radican en la selección de ligandos, preparación de receptores para su análisis y criterios para determinar la fortaleza de la interacción (Durdagi, 2020).

Una revisión de literatura sobre cefuroxima, una cefalosporina de segunda generación, recopiló evidencia sobre su efectividad contra SARS-CoV-2 en tres receptores proteicos, M^{PRO}, ARN-dependiente ARN polimerasa y el complejo proteína S-ACE2, generando interés en investigar *in vitro* e incluso clínicamente sobre esta cefalosporina (Durojaiye et al., 2020).

Hasta ahora los métodos basados en el acoplamiento y medición de su energía de enlace, han presentado resultados interesantes, sin embargo, con la metodología *Deep docking* es posible evaluar miles de compuestos de forma ágil.

La plataforma permite modelar la relación cuantitativa estructura-actividad farmacológica (QSAR por sus siglas en inglés), la que unida a bibliotecas de bancos de datos como ZINC15, puede analizar de forma rápida más de un millón de moléculas (Gentile et al., 2020).

Deep docking junto con ZINC15 se utilizaron para evaluar 1.3 millones de moléculas contra M^{PRO} de SARS-CoV-2, obteniéndose 1,000 moléculas como potenciales inhibidores (Ton et al., 2020).

Los inhibidores de VIH-proteasa, ritonavir y lopinavir han sido estudiados contra el COVID-19 con resultados desalentadores, incluso en estudios *in silico*, compuestos como la viomicina formó más puentes de hidrógeno y mostró mayor afinidad a la M^{PRO} viral (Kumar et al., 2020; Mahanta et al., 2020).

Fármacos utilizados en primera línea contra enfermedades como la influenza pandémica A y B, también han sido ensayados *in silico*, algunos con resultados negativos, tal es el caso del oseltamivir, ineficaz clínicamente contra COVID-19 (Tan & Jin, 2020).

Estudios *in silico* también buscan oportunidades para anticuerpos monoclonales humanizados como CR3022, que puede mejorar su interacción con M^{PRO} con la sustitución de tres de sus aminoácidos en su estructura. Esto, derivado de la recién descubierta interacción entre sus dominios de enlace con el dominio receptor del SARS-CoV-2 y ACE2 (Corrêa et al., 2020).

Esta interacción ha sido elucidada gracias al estudio de la relación entre proteínas y genes que propone la existencia de 222 posibles, lo que abre un escenario para profundizar en mecanismos y fármacos potencialmente activos (Cava et al., 2020).

TMPRSS2 ha sido recientemente objeto de estudios para su inhibición, incluso *in silico*, con medicamentos como los mesilatos de nafamostat y camostat en búsqueda de posibles fármacos contra el COVID-19 (Hoffmann et al., 2020). Ambos poseen evidencia *in vitro* de inhibir a TMPRSS2 y están siendo estudiados en ensayos clínicos para ser utilizados contra el SARS-CoV-2.

En algunos países, nafamostat se utiliza como antiviral profiláctico y en cuadros de coagulopatía (Shrimp et al., 2020).

Algunos fármacos han ganado popularidad en los últimos meses como medicamentos que previenen o combaten al COVID-19, tal es el caso de ivermectina (mezcla 80/20 de sus formas b1a como b1b), presenta *in silico* afinidad a la enzima 3Cl^{PRO} y su dominio HR2, lo que promete una opción sinérgica con otros fármacos contra el SARS-CoV-2 (Paz et al., 2020).

Sin embargo, recientemente estudios *in vitro* demostraron que la dosis requerida para atacar al virus es entre 50 a 100 veces mayor de la utilizada como antiparasitario humano y veterinario (Chaccour et al., 2020), por lo que no se recomienda su utilización.

La hidroxiclороquina (HQC), también ha causado polémica en su utilización debido a la falta de consenso sobre su efectividad derivada de resultados de estudios clínicos, sin embargo, desde la perspectiva *in silico*, HQC puede formar un enlace covalente con M^{PRO} de SARS-Cov-2, lo que implica que, al modificarse su estructura para hacer este enlace más fuerte, puede disminuir su virulencia.

Mepacrina en el mismo estudio, mostró una mayor fortaleza de dicho enlace covalente (Jokhakar et al., 2020; Srivastava et al., 2020).

Paritaprevir, un fármaco utilizado para el tratamiento de hepatitis C se muestra prometedor (-10.73 kcal/mol de energía de enlace con ACE2) en estudios *in silico* contra el COVID-19 (Kadioglu et al., 2020; Shah et al., 2020).

Estudios *in silico* con 318 moléculas de origen fitoquímico, muestra a quercetina-3-vicianosida como la molécula de mayor afinidad al receptor (-8.3 kcal/mol para M^{PRO} y -11.0 kcal/mol para ACE2) en este estudio (Joshi, Joshi et al., 2020).

La estructura cristalina de M^{PRO} de SARS-Cov-2 fue elucidada y con ello, fue posible observar la interacción con el antiviral nelfinavir, proponiéndose las modificaciones estructurales en la molécula para incrementar su potencia y efectividad, así como aumentar la comprensión sobre su mecanismo de acción (Huynh et al., 2020).

En un escenario sobre el diseño de nuevos fármacos, los antivirales glecaprevir y maraviroc, utilizados contra HIV, son candidatos a ser derivatizados en un potencial nuevo agente activo como inhibidores de M^{PRO} del SARS-Cov-2 (Shamsi et al., 2020).

Rubitecan y loprazolam han sido ensayados *in silico* como inhibidores de TMPRSS2, sin embargo, el compuesto ZINC000015988935 (-12.39 kcal/mol) en energía de inhibición para M^{PRO} y -4.64 kcal/mol en su enlace con TMPRSS2 por mecánica molecular y superficie de Poisson-Boltzmann ha mostrado ser un mejor candidato (Elmezayen et al., 2020).

Un nuevo candidato denominado GC376, con nombre comercial ANIV-19[®], presenta mejor interacción con M^{PRO} del SARS-CoV-2 (energía libre de enlace de -51.59 kcal/mol) y cuenta con datos de ensayos *in vivo* (Hung et al., 2020).

Yoshino y colaboradores (2020) del Instituto de Tecnología de Tokio, en sus estudios de simulaciones de dinámica molecular con M^{PRO}, identificaron a los aminoácidos His41, Gly143 y Glu166 como los residuos que interaccionan con los grupos funcionales comunes en péptidos, convirtiéndolos en un objetivo terapéutico contra el SARS-CoV-2.

Los fármacos antivirales más prometedores a la fecha por su avance en ensayos clínicos, son los inhibidores de la RdRp favipiravir (T-705) y remdesivir (GS-44152).

Ambos continúan siendo estudiados en ensayos clínicos de Fase III, mostrando favipiravir mayor efectividad y menos efectos secundarios, que lo convierten en el medicamento contra el COVID-19 más promisorio a la fecha (Naik et al., 2020; Wang et al., 2020).

El éxito terapéutico de un fármaco o combinación de fármacos que puedan ser utilizados en COVID-19, también depende de la anticipación a mutaciones que el virus pueda tener.

Por ello, es importante conocer el genoma y la secuencia completa del virus para determinar si el mis-

mo ha mutado y cuáles son las estructuras virales que han sido modificadas, poniendo atención a proteína S, M^{PRO} y RdRp.

Métodos bioinformáticos actuales son capaces de comparar más de 4,000 genomas entre sí y relacionar sus variantes con mayor virulencia.

Recientemente se reporta que SARS-CoV-2 ha mutado desde marzo de 2020 de la cepa D614 a la G614 (Korber et al., 2020).

La mutación está en el cambio de ácido aspártico por glicina en la posición 614 del dominio A de la proteína S del virus, lo que facilita la escisión de dicha proteína en las dos subunidades S1 y S2.

Glicina no tiene la capacidad de establecer puentes de hidrógeno con la treonina de la posición 859 del dominio B. El ácido aspártico original lo hacía fuertemente. Al “perder” estos puentes de hidrógeno al incorporarse glicina, las dos subunidades de la proteína S se pueden “separar” más fácilmente haciendo más efectivo el proceso de ingreso del virus a la célula.

G614 tiene mayor capacidad para ingresar a la célula humana que D614 aunque su capacidad de transcripción, replicación y reproducción sigue siendo la misma.

Por ello en los países de América Latina, Estados Unidos de América y Europa Occidental en donde predomina la cepa G614, la tasa de mortalidad es mayor que en asiáticos con D614, ya que mientras más cantidad de virus hay dentro de la célula, los síntomas pueden aparecer más rápidamente y la eficacia de los tratamientos actuales, incluyendo terapia antiviral disminuye, requiriéndose una dosis mayor (Easwar-khanth et al., 2020).

La Tabla 1, muestra la estructura de las moléculas que mayor Energía de Enlace mostraron en estudios de inhibición *in silico* contra M^{PRO}.

Es evidente, entonces, la necesidad de profundizar en el estudio a nivel molecular de las estructuras del virus y sus mecanismos de ingreso a la célula humana, transcripción, replicación y traducción, para encontrar moléculas con efectividad terapéutica, en donde los estudios *in silico*, sin duda, juegan y jugarán un papel muy importante.

Conclusiones

Las técnicas de diseño *in silico* (*in silico approach*) de fármacos han sido utilizadas exitosamente en la búsqueda de nuevos medicamentos, generando una contribución importante en el desarrollo de nuevos

Tabla 1

Estructura y valores de Energía de Enlace de Inhibidores in silico de M^{PRO}

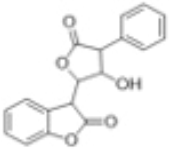
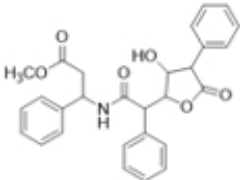
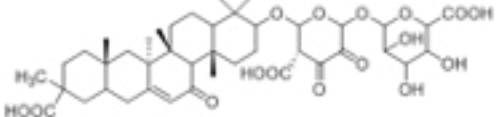
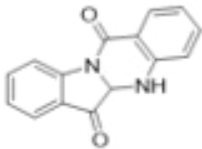
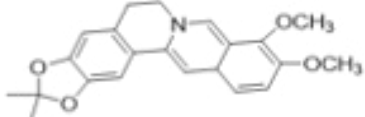
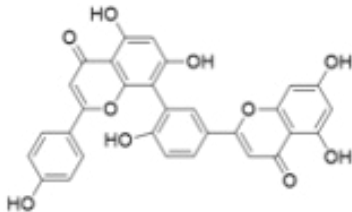
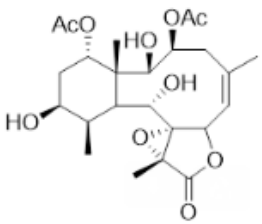
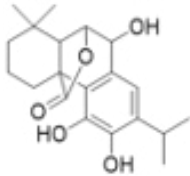
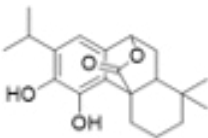
Molécula		ΔG (kcal/mol)
Calicina		-8.4
Ácido Rizocárpico		-9.11
Glicirricina		-8.1
Triptantrina		-8.2
Berberina		-8.1
Amentoflavona		-9.13
Excavatolide M		-14.38

Tabla 1 (Continuación)

Molécula		ΔG (kcal/mol)
Rosmanol		-7.99
Carnosol		-8.2

Nota. ΔG representa la Energía Libre de Gibbs de la interacción entre la molécula y M^{PRO} (*Docking Score*). Valor negativo más alto indica mayor fortaleza de enlace y por ende, mayor afinidad por el sitio activo de la enzima.

fármacos, al escalar moléculas a estudios *in vitro* y clínicos. Decenas de miles de compuestos; medicamentos actualmente en uso, derivados de productos naturales y moléculas modeladas, han sido estudiadas *in silico* en búsqueda de actividad contra el SARS-CoV-2, contribuyendo adicionalmente al entendimiento de sus mecanismos de acción. Se evidenció a lo largo de esta revisión la fortaleza de estas técnicas y su contribución en la búsqueda de moléculas capaces de inhibir a M^{PRO} , TRMPSS2 y proteína S como los principales objetivos terapéuticos en la búsqueda de una cura para COVID-19.

Referencias

- Adam, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasuli, A., & Ali, M (2020). *Identification of potent Covid-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An in silico strategy unveils a hope against Corona*. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprint202003.0333.v1>
- Bhardwaj, R. (2020). A predictive model for the evolution of COVID-19. *Transactions of the Indian National Academy of Engineering*, 5, 133-140. <https://doi.org/10.1007/s41403-020-00130-w>
- Bianchi, M., Benvenuto, D., Giovanetti, M., Angeletti, S., Ciccozzi, M., & Pascarella, S. (2020). SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins: Differences from closely related proteins linked to cross-species transmission? *BioMed Research International*. Article 4389089. <https://doi.org/10.1155/2020/4389089>
- Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., & Rottier, P. J. M. (2003). The Coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: Structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of Virology*, 77(16), 8801-8811. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>
- Bruno, A., Costantino, G., Sartori, L., & Radi, M. (2019). The *in silico* drug discovery toolbox: Applications in lead discovery and optimization. *Current Medicinal Chemistry*, 26(21), 3838-3873. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171107101035>
- Bzówka, M., Mitusińska, K., Raczyńska, A., Samol, A., Tuszyński, J., & Góra, A. (2020). Structural and evolutionary analysis indicate that the

- SARS-CoV-2 M^{PRO} is a challenging target for small-molecule inhibitor design. *International Journal of Molecular Science*, 21(9), Article 3099. <https://doi.org/10.3390/ijms21093099>
- Cava, C., Bertoli, G., & Castiglioni, I. (2020). *In silico* discovery of candidate drugs against Covid-19. *Viruses*, 12(4), Article 404. <https://doi.org/10.3390/v12040404>
- Chaccour, C., Hamman, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(6), 1156-1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>
- Chandel, V., Raj, S., Rath, B. & Kumar, D. (2020). *In silico* identification of potent Covid-19 main protease inhibitors from FDA approved antiviral compounds and active phytochemicals through molecular docking: A drug repurposing approach. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0349.v1>
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., ... Wang, X. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Choudhury, A., & Mukherjee, S. (2020). *In silico* studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *Journal of Medical Virology*, 92(10). <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>
- Corrêa, C., Laaksonen, A., & Barroso da Silva, F. L. (2020). On the interactions of the receptor-binding domain of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 spike proteins with monoclonal antibodies and the receptor ACE2. *Virus Research*, 285, Article 198021. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198021>
- Durdagi, S. (2020). Virtual drug repurposing study against SARS-CoV-2 TMPRSS2 target. *Turkish Journal of Biology*, 44(3), 185-191. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-112>
- Durojaiye, A. B., Clarke, J.-R. D., Stamatiades, G. A., & Wang, C. (2020). Repurposing cefuroxime for treatment of COVID-19: A scoping review of *in silico* studies. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1777904>
- Eaaswarkhanth, M., Al Madhoun, A., & Al-Mulla, F. (2020). Could the D614G substitution in the SARS-CoV-2 spike (S) protein be associated with higher COVID-19 mortality? *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 459-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.071>
- Elmezayen, A. D., Al-Obaidi, A., Şahin, A. T., & Yelekçi, K. (2020). Drug repurposing for coronavirus (COVID-19): *In silico* screening of known drugs against coronavirus 3CL hydrolase and protease enzymes. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758791>
- Estrada, E. (2020). Topological analysis of SARS CoV-2 main protease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 30(6), 061102. <https://doi.org/10.1063/5.0013029>
- Erlina, L., Paramita, R. I., Kusuma, W. A., Fadilah, F., Tedjo, A., Pratomo, I. P., ... Yanur, A. (2020). Virtual screening on Indonesian herbal compounds as COVID-19 supportive therapy: Machine learning and pharmacophore modeling approaches. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-29119/v1>
- Farag, A. B., Wang, P., Ahmed, M. S., & Sadek, H. A. (2020). Identification of FDA approved drugs targeting COVID-19 virus by structure-based drug repositioning. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12003930.v1>
- Ganesan, A., Arimondo, P. B., Rots, M. G., Jeronimo, C., & Berdasco, M. (2019). The timeline of epigenetic drug discovery: From reality to dreams. *Clinical Epigenetics*, 11(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0776-0>
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., ... Ge, J. (2020). Structure of RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779-782. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
- Gentile, F., Agrawal, V., Hsing, M., Ton, A.-T., Ban, F., Norinder, U., ... Cherkasov, A. (2020). Deep docking: A deep learning platform for augmentation of structure based drug discovery. *ACS Central Science*, 6(6), 939-949. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00229>

- Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., & Chowdhuri, S. (2020). Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors – an *in silico* docking and molecular dynamics simulation study. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1-13. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1779818>
- Glowacka, I., Bertram, S., Müller, M. A., Allen, P., Soilleux, E., Pfefferle, S., ... Pöhlmann, S. (2011). Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *Journal of Virology*, 85(9), 4122-4134. <https://doi.org/10.1128/JVI.02232-10>
- Gonzalez-Paz, L. A., Lossada, C. A., Moncayo, L. S., Romero, F., Paz, J. L., Vera-Villalobos, J. ... Alvarado, Y. J. (2020). *Theoretical molecular docking study of the structural disruption of the viral 3CL-protease of COVID19 induced by binding of capsaicin, piperine and curcumin Part I: A comparative study with chloroquine and hydrochloroquine to antimalaric drugs*. Research Square, preprint. <https://doi.org/10.21203/rs-3-rs-21206/v1>
- Hall, D. C., & Ji, H.-F. (2020). A search for medications to treat COVID-19 via *in silico* molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 35, 101646. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646>
- Hashem, H. E. (2020). *In Silico approach of some selected honey constituents as SARS-CoV-2 main protease (COVID-19) inhibitors*. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12115359.v2>
- Hoffmann, M., Hofmann-Winkler, H., & Pöhlmann, S. (2018). Priming time: How cellular proteases arm coronavirus spike proteins. En E. Böttcher-Friebertshäuser, W. Garten & H. D. Klenk (Eds.), *Activation of Viruses by Host Proteases* (pp. 71-98). Cham: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75474-1_4
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Krüger, N., Müller, M., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). *The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells*. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... Pillai, S. K. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 929-936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-F., Xu, W., & Liu, S.-w. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41, 1141-1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- Hung, H.-C., Ke, Y.-Y., Huang, S. Y., Huang, P.-N., Kung, Y.-A., Chang, T.-Y., ... Hsu, J. T.-A. (2020). Discovery of M protease inhibitors encoded by SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64, Article e200872. <https://doi.org/10.1128/AAC.00872-20>
- Huynh, T., Wang, H., & Luan, B. (2020). *In silico* exploration of the molecular mechanism of clinically oriented drugs for possibly inhibiting SARS-CoV-2's main protease. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 11(11), 4413-4420. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c00994>
- Jiménez-Alberto, A., Ribas-Aparicio, R. M., Aparicio-Ozores, G., & Castelán-Vega, J. A. (2020). Virtual screening of approved drugs as potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*, 88, 107325. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107325>
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Jokhakar, P. H., Kalaria, R., & Patel, H. K. (2020). *In silico docking studies of antimalarial drug hydroxychloroquine to SARS-CoV proteins: An emerging pandemic worldwide*. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12488804.v1>
- Joshi, T., Joshi, T., Sharma, P., Mathpal, S., Pundir, H., Bhatt, V., & Chandra, S. (2020). *In silico* screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using

- molecular docking. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(8), 4529-4536. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21036
- Joshi, T., Sharma, P., Joshi, T., Pundir, H., Mathpal, S., & Chandra, S. (2020). Structure-based screening of novel lichen compounds against SARS Coronavirus main protease (Mpro) as potentials inhibitors of COVID-19. *Molecular Diversity*. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10118-x>
- Kadioglu, O., Saeed, M., Greten, H. J., & Efferth, T. (2020). Identification of novel compounds against three targets of SARS CoV-2 coronavirus by combined virtual screening and supervised machine learning. [Preprint]. *Bulletin of the World Health Organization*. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.255943>
- Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: The new face of innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(3), 356-361. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.293>
- Kandeel, M., & Al-Nazawi, M. (2020). Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sciences*, 251, 117627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627>
- Kapetanovic, I. M. (2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions*, 171(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.12.006>
- Khaerunnisa, S., Kurniawa, H., Avaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential inhibitor of Covid-19 main protease (M^{pro}) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Kim, D., Lee, J.-Y., Yang, J.-S., Kim, J.-W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*, 181(4), 914-921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
- Korber, B., Fischer, W., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., ... Montefiori, D. (2020). Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 182(4), 812-827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Kumar, D., Chandel, V., Raj, S., & Rathi, B. (2020). In silico identification of potent FDA approved drugs against Coronavirus COVID-19 main protease: A drug repurposing approach. *Chemical Biology Letters*, 7(3), 166-175. <http://pubs.iscience.in/journal/index.php/cbl/article/view/1033>
- Kumar, Y., Singh, H., & Patel, C. N. (2020). In silico prediction of potential inhibitors for the main protease of SARS-CoV-2 using molecular docking and dynamics simulation based drug-repurposing. *Journal of Infection and Public Health*, 13(9), 1210-1223. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.016>
- Lagunin, A. A., Goel, R. K., Gawande, D. Y., Pahwa, P., Gloriovova, T. A., Dmitriev, A. V., ... Poroikov, V. V. (2014). Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: A critical review. *Natural Product Reports*, 31(11), 1585-1611. <https://doi.org/10.1039/C4NP00068D>
- Leelananda, S. P., & Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12(1), 2694-2718. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>
- Li, F., Li, W., Farzan, M., & Harrison, S. C. (2005). Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 309(5742), 1864-1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>
- Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(3), 149-150. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Li, H., Zhou, Y., Zhang, M., Wang, H., Zhao, Q., & Liu, J. (2020). Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(6), Article e00483-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li, W., Zhang, C., Sui, J., Kuhn, J. H., Moore, M. J., Luo, S., ... Farzan, M. (2005). Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to

- human ACE2. *The EMBO Journal*, 24(8), 1634-1643. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., ... Albaiu, D. (2020). Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human Coronavirus diseases. *ACS Central Science*, 6(3), 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
- Lukassen, S., Chua, R. L., Trefzer, T., Kahn, N. C., Schneider, M. A., Muley, T., ... Eils, R. (2020). *SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches*. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.991455>
- Mahanta, S., Chowdhury, P., Gogoi, N., Goswami, N., Borah, D., Kumar, R., ... Gogoi, B. (2020). Potential anti-viral activity of approved repurposed drug against main protease of SARS-CoV-2: An *in silico* based approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1768902>
- Maranon, D. G., Anderson, J. R., Maranon, A. G., & Wilusz, J. (2020). The interface between coronaviruses and host cell RNA biology: Novel potential insights for future therapeutic intervention. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA*, 11(5), Article e1614. <https://doi.org/10.1002/wrna.1614>
- Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., Kawase, M., Takeda, M., & Taguchi, F. (2010). Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *Journal of Virology*, 84(24), 12658-12664. <https://doi.org/10.1128/JVI.01542-10>
- Meyer, D., Sielaff, F., Hammami, M., Bottcher-Friebertshauser, E., Garten, W., & Steinmetzer, T. (2013). Identification of the first synthetic inhibitors of the type II transmembrane serine protease TMPRSS2 suitable for inhibition of influenza virus activation. *Biochemical Journal*, 452(2), 331-343. <https://doi.org/10.1042/BJ20130101>
- Mirza, M. U., & Froeyen, M. (2020). Structural elucidation of SARS-CoV-2 vital proteins: Computational methods reveal potential drug candidates against main protease, Nsp12 polymerase and Nsp13 helicase. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(4), 320-328. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.04.008>
- Mishra, A., Pathak, Y., Choudhir, G., Kumar, A., Mishra, S. K., & Tripathi, V. (2020). *Natural compounds as potential inhibitors of novel coronavirus (COVID-19) main protease: An in silico study*. Research Square, preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-22839/v2>
- Monaghan, R. L., & Barrett, J. F. (2006). Antibacterial drug discovery - Then, now and the genomics future. *Biochemical Pharmacology*, 71(7), 901-909. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.11.023>
- Naik, V. R., Munikumar, M., Ramakrishna, U., Srujana, M., Goudar, G., Naresh, P., ... Hemalatha, R. (2020). Remdesivir (GS-5734) as a therapeutic option of 2019-nCoV main protease – *in silico* approach. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1-14. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1781694>
- Narkhede, R. R., Pise, A. V., Cheke, R. S., & Shinde, S. D. (2020). Recognition of natural products as potential inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro): *In-silico* evidences. *Natural Products and Bioprospecting*, 10, 297-306. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00253-1>
- Oliveira, A. S. F., Ibarra, A. A., Bermudez, I., Casalino, L., Gaieb, Z., Shoemark, D. K., ... Mulholland, A. J. (2020). *Simulations support the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with nicotinic acetylcholine receptors and suggest subtype specificity*. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.206680>
- Pachetti, M., Marini, B., Benedetti, F., Giudici, F., Mauro, E., Storici, P., ... Ippodrino, R. (2020). Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *Journal of Translational Medicine* 18, Article 179. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02344-6>
- Paz, L. A. G., Lossada, C. A., Moncayo, L. S., Romero, F., Paz, J. L., Vera-Villalobos, ... Alvarado, Y. J. (2020). *Molecular docking and molecular dynamic study of two viral proteins associated with SARS-CoV-2 with ivermectin*. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0334.v1>

- Peterson, L. E. (2020). COVID-19 and flavonoids: *In silico* molecular dynamics docking to the active catalytic site of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main protease. *Social Science Research Network*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3599426>
- Rahman, N., Basharat, Z., Yousuf, M., Castaldo G., Rastrelli, L., & Khan, H. (2020). Virtual screening of natural products against type II transmembrane serine protease (TMPRSS2), the priming agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Molecules*, 25(10), 2271. <https://doi.org/10.3390/molecules25102271>
- Rensi, S., Altman, R. B., Liu, T., Lo, Y.-C., McInnes, G., Derry, A., & Keys, A. (2020). *Homology modeling of TMPRSS2 yields candidate drugs that may inhibit entry of SARS-CoV-2 into human cells*. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12009582>
- Rut, W., Groborz, K., Zhang, L., Sun, X., Zmudzinski, M., Pawlik, B., ... Drag, M. (2020). *Substrate specificity profiling of SARS-CoV-2 main protease enables design of activity-based probes for patient-sample imaging*. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.981928>
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1824-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Shah, B., Modi, P., & Sagar, S. R. (2020). *In silico* studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. *Life Sciences*, 252, 117652. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117652>
- Shamsi, A., Mohammad, T., Anwar, S., Al Ajmi, M. F., Hussain, A., Rehman, M. T., ... Hassan, M. I. (2020). Glecaprevir and Maraviroc are high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: Possible implication in COVID-19 therapy. *Bioscience Reports*, 40(6), BSR20201256. <https://doi.org/10.1042/BSR20201256>
- Shrimp, J. H., Kales, S. C., Sanderson, P. E., Simeonov, A., Shen, M., & Hall, M. D. (2020). *An enzymatic TMPRSS2 assay for assessment of clinical candidates and discovery of inhibitors as potential treatment of COVID-19*. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.23.167544>
- Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., Zhao, J., Perlman, S., & Gallagher, T. (2011). A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome Coronavirus receptor and activates virus entry. *Journal of Virology*, 85(2), 873-882. <https://doi.org/10.1128/JVI.02062-10>
- Sisay, M. (2020). Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: Could it be a promising therapeutic option for COVID-19? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 791. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00791>
- Srinivasan, S., Cui, H., Gao, Z., Liu, M., Lu, S., Mkandawire, W., ... Korkin, D. (2020). Structural genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *Viruses*, 12(4), 360. <https://doi.org/10.3390/v12040360>
- Srivastava, A. K., Kumar, A., Tiwari, G., Kumar, R., & Misra, N. (2020). *In silico investigations on the potential inhibitors for COVID-19 protease*. ArXiv. arXiv:2003.10642v2
- Tan, Q., & Jin, Y. (2020). *Oseltavimvir is ineffective against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20102392>
- Terstappen, G. C., & Reggiani, A. (2001). *In silico* research in drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(1), 23-26. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01584-4](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01584-4)
- Ton, A.-T., Gentile, F., Hsing, M., Ban, F., & Cherkasov, A. (2020). Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Molecular Informatics*, 39(8). <https://doi.org/10.1002/minf.202000028>
- Ullrich, S., & Nitsche, C. (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(17), 127377. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127377>
- Umesh, Kundu, D., Selvaraj, C., Singh, S. K., & Dubey, V. K. (2020). Identification of new anti-nCoV drug chemical compounds from Indian spices exploiting SARS-CoV-2 main protease as target. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763202>

- Wang, Y., Zhang, D., Guangua, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395(10236), 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Weinmann, H., & Metternich, R. (2005). Editorial: Drug discovery process for kinase inhibitors. *ChemBioChem*, 6(3), 455-459. <https://doi.org/10.1002/cbic.200500034>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., ... McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Yoshino, R., Yasuo, N., & Sekijima, M. (2020). Identification of key interactions between SARS-CoV-2 main protease and inhibitor drug candidates. *Scientific Reports*, 10, 12493. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69337-9>
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., ... Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 6(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>

Evidencia disponible sobre el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19: una revisión narrativa

*Available evidence regarding therapeutic approach of patients with COVID-19:
a narrative review*

Ronald E. Galdamez^{1*}, Jorge L. Ranero², Dorian E. Ramírez³

¹Servicio de Infectología de Adultos, ²Unidad de Medicina Crítica, Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ³Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: ronaldgaldamez87@gmail.com

Recibido: 28 de julio 2020 / Revisión: 14 de septiembre 2020 / Aceptado: 09 de octubre 2020

Resumen

La ausencia de tratamiento específico para COVID-19 demanda una revisión dinámica de la evidencia científica disponible que permita un manejo dirigido a lograr la mejoría clínica, reducción de complicaciones y una menor mortalidad. Los factores independientes de riesgo asociados a mayor mortalidad, falla ventilatoria y necesidad de ventilación mecánica incluyen edad avanzada, enfermedades crónico-degenerativas, obesidad, elevación de ferritina, LDH, ALT y AST, marcadores de incremento en la generación de trombina, datos de daño cardíaco (elevación de troponinas y NT-pro-BNP) y niveles de IL-6 elevados. En ausencia de antivirales de acción directa, el abordaje terapéutico temprano con terapia anti-IL-6, la supresión de la cascada inflamatoria y transducción de señales mediante uso de glucocorticoides, la profilaxis trombótica y anticoagulación, así como la inhibición de la trombogénesis y noxa cardíaca con el uso de colchicina, pueden ser considerados hasta el momento como medidas plausibles en el manejo de los pacientes con COVID-19 en estado moderado y grave. Remdesivir puede considerarse para el tratamiento de pacientes con lesión pulmonar severa sin falla ventilatoria, tras evidencia sólida que ha demostrado mejoría clínica y reducción de mortalidad. En el subgrupo de pacientes graves y bajo ventilación mecánica, el uso de plasma de paciente convalciente ha producido mejoría clínica, aunque la evidencia es limitada. La pronación en el paciente despierto y bajo ventilación mecánica puede considerarse como medida para mejorar la oxigenación con poca influencia sobre la mortalidad. Esta revisión plantea las medidas terapéuticas disponibles al momento y la estratificación de riesgo para el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, tratamiento médico, síndrome respiratorio agudo grave, pandemia

Abstract

The absence of a specific treatment for COVID-19 demands a dynamic review of the available scientific evidence that allows a management aimed at achieving clinical improvement, reduction of complications, and lower mortality. Independent risk factors associated with increased respiratory failure, mechanical ventilation requirement, and mortality include older age, chronic illness, obesity, ferritin, LDH, ALT, and AST elevation, thrombin release markers, cardiac damage markers (troponins and NT-proBNP elevation) and elevated levels of IL-6. In the absence of specific antiviral agents, the early treatment of mild to severe COVID-19 using IL-6 inhibitors, suppression of inflammatory cascade and signal transduction by using glucocorticoids, use of anti-thrombotic prophylaxis and anticoagulation, as well as thrombogenesis and cardiac damage inhibition by using colchicine, could be considered as a plausible route. Another drug to be considered in patients with severe lung injury without respiratory failure is remdesivir, which has shown substantial evidence reducing mortality and clinical improvement. In severe COVID-19 and in those that require ventilatory assistance, convalescent plasma use has resulted in clinical improvement despite limited evidence. Prone positioning in awake and intubated patients might be considered to improve oxygenation with scarce effect on mortality. The present review aims to expose the current therapeutic options and risk stratification course for the management of SARS-CoV-2 positive patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, medical treatment, severe acute respiratory syndrome, pandemics



Introducción

COVID-19 es el síndrome respiratorio agudo severo que inició como un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. El agente infeccioso, el virus SARS-CoV-2, fue identificado en enero de 2020. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote progresó a una pandemia global (Cucinotta & Vanelli, 2020). Las medidas de control involucran tres niveles de prevención: primaria, para evitar la enfermedad; secundaria, que se orienta hacia la detección y tratamiento temprano y terciaria, para reducir el impacto de la enfermedad (Gordis, 2015).

El gobierno y la autoridad sanitaria tienen la responsabilidad de implementar políticas que protejan la salud de la población, así como las medidas de control, es decir, la identificación de casos, su aislamiento, la vigilancia de los contactos (Kucharski et al., 2020), la dotación de equipo de protección personal para los trabajadores sanitarios (Emanuel et al., 2020; M. Liu et al., 2020) y otras. La población tiene, por su parte, la responsabilidad de adherirse a las medidas de distanciamiento físico, al uso de mascarilla en lugares públicos (Chu et al., 2020; Islam et al., 2020) y a las prácticas higiénicas, como el lavado frecuente de manos entre otras.

Vacunas y medicamentos específicos siguen en desarrollo, con resultados preliminares prometedores. Actualmente, diez vacunas se encuentran en la fase III de los ensayos clínicos (Folegatti et al., 2020; Jackson et al., 2020), pero, aun si resultaran seguras y efectivas, pasarán varios meses antes de estar disponibles para su uso masivo en el país. Guatemala participa en la iniciativa COVAX (Centro de Acceso Global a Vacunas COVID-19), que busca el acceso temprano y equitativo a vacunas cuya seguridad y efectividad sea demostrada. Los fármacos remdesivir (Beigel et al., 2020), dexametasona (RECOVERY Collaborative Group et al., 2020) y tocilizumab (Guaraldi et al., 2020; Somers et al., 2020) han demostrado, hasta el momento, una reducción de la mortalidad y mejoría clínica en pacientes moderados y graves.

Entre grandes limitaciones y esfuerzos acelerados por desarrollar intervenciones seguras y efectivas, la medicina se enfrenta al imperativo de brindar los mejores cuidados posibles con la mejor evidencia disponible (Ruano et al., 2020). El objetivo de este artículo es revisar y resumir las estrategias terapéuticas de las que se tiene la mejor evidencia para tratar a personas

adultas, que requieren de cuidados hospitalarios por COVID-19, incluyendo los casos graves que necesitan de cuidados críticos.

Contenido

Estratificación de riesgo de casos confirmados de COVID-19

Varias características clínicas y de laboratorio han sido descritas como factores independientes asociados al desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo y aumento de la mortalidad (C. Wu et al., 2020), los cuales deben tomarse en cuenta para la estratificación de riesgo y la decisión de tratamiento intrahospitalario o ambulatorio, o bien, el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Existe cada vez más evidencia de que la obesidad debe incorporarse como factor independiente de desenlace adverso, incluida la muerte (Lockhart & O'Rahilly, 2020, en prensa).

En una cohorte china de 201 pacientes con neumonía confirmada por SARS-CoV-2, los factores independientes asociados al desarrollo de SDRA y su progresión a muerte fueron edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y trastornos de coagulación (elevación de LDH y dímero D) (C. Wu et al., 2020). En el estudio de Zhou y colaboradores (2020), los marcadores asociados a pobre supervivencia fueron linfopenia, niveles elevados de dímero D, troponina I ultrasensible, ferritina sérica, LDH e IL-6. En los pacientes que no sobrevivieron, los niveles de troponina I ultrasensible se incrementaron rápidamente desde el día 16 después de la instauración de la enfermedad, mientras que los niveles de LDH se incrementaron de forma temprana, tanto en sobrevivientes, como en no sobrevivientes, pero a diferencia de los que murieron, el nivel de LDH disminuyó al día 13 en los sobrevivientes. El aumento de la mortalidad en el contexto de lesión cardíaca demostrada mediante valores elevados de troponina I ultrasensible y NT-pro-BNP al ingreso del paciente también ha sido documentado (Shi et al., 2020).

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, se identificaron los factores predictores de ingreso a UCI, mortalidad y SDRA. Predijeron el ingreso a la UCI: una elevación de leucocitos, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina; el SDRA fue predicho por la elevación de la LDH, mientras que el incremento leucocitario y la elevación de LDH se

asociaron a una mayor mortalidad (J. J. Y. Zhang, et al., 2020).

El desarrollo de neumonía por SARS-CoV-2 está dado por una hiperactivación de células T efectoras y la producción excesiva de citoquinas inflamatorias, particularmente IL-6; adicionalmente a esta, otras citoquinas (por ejemplo IL-1, TNF e IFN- γ), producidas en el contexto de una “tormenta de citoquinas”, contribuyen al proceso patológico que provoca fuga plasmática, aumento de la permeabilidad vascular y coagulación intravascular diseminada (Monteleone et al., 2020). Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Coomes y Haghbayan (2020) evidenció que la elevación de IL-6 por arriba de 2.9 veces el valor de corte superior se asocia a COVID-19 complicado, correlacionándose con compromiso pulmonar ($r = 0.45$ $p = .001$) y temperatura corporal máxima ($r = 0.52$, $p = .001$), así como un mayor riesgo de SDRA (valor medio de 7.39 pg/mL) y muerte. Su elevación mayor a 80 pg/ml descrita por Herold y colaboradores (2020), predijo de forma temprana la falla ventilatoria y la necesidad de ventilación mecánica 22 veces más que los pacientes con niveles de IL-6 más bajos.

Ya son varios los reportes de caso sobre coagulopatía, trombosis y síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos asociados a COVID-19 (Y. Zhang et al., 2020). La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés) establece la estratificación de riesgo en la admisión del paciente con COVID-19 y el manejo de la coagulopatía asociada (Thachil et al., 2020). La guía propone que los pacientes que tengan niveles de dímero D marcadamente elevados (3 a 4 veces el límite superior) al ingreso deberían ser considerados, incluso en ausencia de otros síntomas de severidad, como pacientes con un claro incremento en la generación de trombina y por tanto, con un riesgo aumentado de eventos trombóticos. Otros factores de riesgo descritos son tiempo de protrombina (TP) arriba de 15.5 s y consumo plaquetario. Se ha descrito también la utilidad en la medición del fibrinógeno plasmático por riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) cuando se alcanza un valor por arriba de 800 mg/dL.

En la Tabla 1 se exponen los laboratorios sugeridos al ingreso hospitalario y los valores de riesgo a ser considerados en los pacientes con COVID-19. La Tabla 2 presenta el puntaje validado para su clasificación en bajo, moderado y alto riesgo de los eventos de muerte, ventilación mecánica e ingreso a la UCI (Liang et al., 2020).

Tabla 1

Marcadores al ingreso de riesgo de SDRA y desenlace fatal en pacientes con COVID-19

Prueba de laboratorio	Parámetro de riesgo
Parámetros inflamatorios	
Albúmina	< 3.0 g/dL
Alanino aminotransferasa (ALT)	> 40 U/L
Creatinina	> 1.5 mg/dL
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	> 245 U/L
IL-6	> 40 pg/mL
Ferritina sérica	> 300 ng/mL
Procalcitonina	≥ 0.5 ng/mL
Linfocitos totales	< $0.8 \times 10^3/uL$
Parámetros de lesión cardíaca	
Troponina I de alta sensibilidad	> 28 pg/mL
Creatin kinasa	> 185 U/L
N-terminal pro-BNP	≥ 900 pg/mL
Parámetros de Coagulopatía	
Tiempo de protrombina	> 15.5 segundos
Dímero D	> 1,500 ng/mL
Fibrinógeno	> 800 mg/dL
Conteo plaquetario	< $250 \times 10^3/uL$

Tabla 2

Riesgo de muerte, ventilación mecánica e ingreso a UCI en pacientes con COVID-19

Dato	Respuesta
Anormalidad radiográfica torácica	Si o No
Edad	X Año
Hemoptisis	Si o No
Disnea	Si o No
Inconsciente	Si o No
Número de comorbilidades	0 a 9: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, cáncer, hepatitis B, VIH, evento vascular cerebral.
Historia de cáncer	Si o No
Índice neutrófilos/linfocitos	0 – 80
LDH	0 – 1500 U/L
Bilirrubina directa	0 – 24 umol/L
Probabilidad:	- Bajo riesgo: 0.7% - Mediano riesgo: 7.3% - Alto riesgo: 59%

Nota. Adaptado de “Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19” por W. Liang, H. Liang, L. Ou..... y colaboradores, 2020, *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1087 (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>).

Tratamiento

En ausencia de tratamiento específico del patógeno, el abordaje terapéutico inicial será de soporte, vigilancia y tratamiento de complicaciones. Sin embargo, se describen tratamientos prometedores que han demostrado reducción de la mortalidad, mejoría clínica y menor estancia hospitalaria.

Tras revisión de la evidencia científica disponible, se propone la combinación de un tratamiento antiviral constituido por remdesivir, el manejo de la respuesta inflamatoria mediante corticosteroides, al cual puede añadirse el bloqueo de IL-6 mediante tocilizumab

como tratamiento de una tormenta de citoquinas (síndrome de hiperinflamación) y el manejo de complicaciones trombóticas (anticoagulación y bloqueo de trombogénesis e inflamósoma mediante colchicina) y ventilatorias (pronación, oxigenoterapia de bajo y alto flujo). En la Figura 1 se presenta el algoritmo de manejo para casos leves, moderados y severos, el cual se describe a continuación:

Síndrome respiratorio leve. Todo paciente sin datos clínicos de gravedad, factores de riesgo de desenlace fatal o evidencia radiológica de neumonía, podrá egresarse con tratamiento sintomático ambulatorio

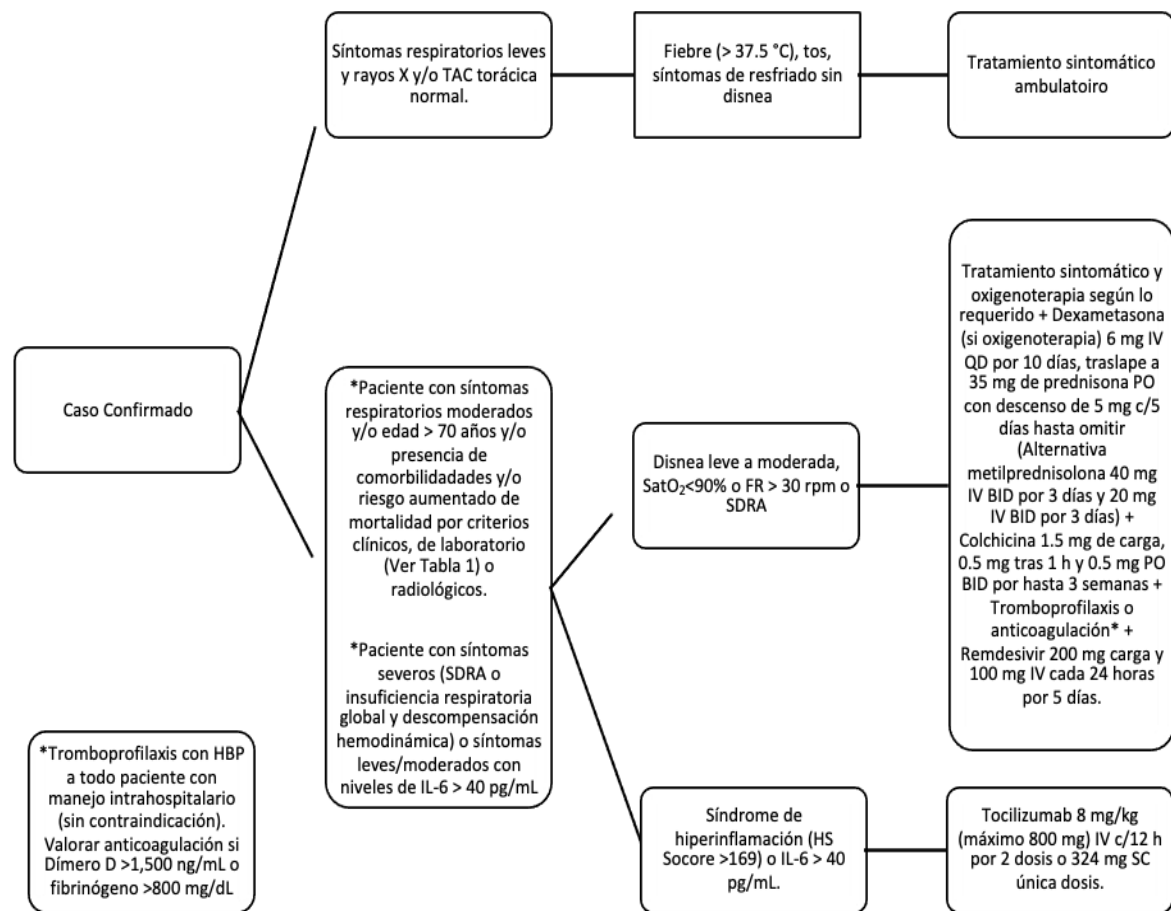


Figura 1. Algoritmo de manejo de caso confirmado con COVID-19

(antipirético, antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos) y plan educacional extenso sobre las medidas de aislamiento domiciliario (si el contexto social lo permite), la oximetría diaria y a la mínima sospecha de deterioro clínico mediante prueba de esfuerzo, así como la realización de proteína C reactiva como predictor de lesión pulmonar en fase temprana (Wang, 2020). La Tomografía Computada Axial de tórax (TAC) ofrece una excelente correlación con la RT-PCR para SARS-CoV-2 y puede servir como predictora de SDRA (Ai et al., 2020; Fang et al., 2020), por lo que representa una herramienta útil para la estratificación de riesgo y en el contexto de pacientes con rayos X de tórax con lesiones pulmonares iniciales o poco específicas, que podrían estar subestimadas.

Neumonía moderada a grave. Se incluyen aquí los pacientes con evidencia radiológica de neumonía, edad mayor de 70 años, comorbilidades de alto riesgo

como hipertensión arterial no controlada, cardiopatía descompensada, infección por VIH, cáncer activo, enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus (DM) I o II no controladas, lesión renal aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y obesidad; inestabilidad hemodinámica, riesgo incrementado de mortalidad (PSI clase III/IV), al menos un marcador de laboratorio de riesgo de SDRA o riesgo aumentado de mortalidad, saturación de $O_2 < 90\%$ o frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$. El abordaje con mayor evidencia científica para este grupo incluye lo siguiente:

- Colchicina 1.5 mg vía oral de carga, 0.5 mg tras 60 min y luego 0.5 mg cada 12 horas por un máximo de 3 semanas (Devereaux et al., 2020).
- Si el paciente tiene requerimiento de oxígeno se podrá iniciar dexametasona 6 mg IV cada 24 horas por un máximo de 10 días o hasta el egreso, lo que sea más corto (RECOVERY Collaborative

Group et al., 2020); por considerarse dosis alta de glucocorticoide deberá traslaparse a su equivalente (37.5 mg) de prednisona vía oral, con disminución progresiva de la dosis de 5 mg cada 5 días hasta omitir, a partir de una dosis inicial de 35 mg.

- Como alternativa a la dexametasona se puede utilizar, de segunda línea, metilprednisolona 40 mg IV BID por 3 días, seguido de 20 mg BID por 3 días (Corral et al., 2020; C. Wu et al., 2020).
- Remdesivir 200 mg IV de carga y 100 mg IV cada 24 horas por 5 días (Beigel et al., 2020; Goldman et al., 2020; Grein et al., 2020; Mehta et al., 2020 en prensa; Wang et al., 2020)
- El presente tratamiento de casos moderados estará aunado a tromboprofilaxis o anticoagulación según se requiera (ver abajo), así como tocilizumab si se cumplen los criterios para su utilización.
- Pronación del paciente despierto con una duración mínima de 3 h, tres veces al día en el paciente despierto (Caputo et al., 2020; Coppo et al., 2020).
- Se deben evitar las nebulizaciones con el objetivo de reducir la generación de aerosoles, por lo que la realización de broncoscopias no está indicada.

Síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis o disfunción orgánica por sepsis; requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, síndrome de hiperinflamación (HS score > 169) o niveles de IL-6 > 40 pg/mL (Coomes & Hagh-bayan, 2020; Herold et al., 2020; Mehta et al., 2020).

Se utilizará el tratamiento de neumonía moderada a grave. En el contexto de síndrome de hiperinflamación o niveles de IL-6 > 40 pg/mL considerar el uso de tocilizumab a dosis de 8 mg/kg (dosis máxima de 800 mg) IV, cada 12 horas por 2 dosis (diluir en 100 mL de SSN 0.9%, invertir bolsa o frasco de infusión gentilmente para mezclar evitando espuma, administrar como infusión única en el transcurso de 1 hora); de no existir el fármaco para administración IV, podrá optarse como alternativa su administración subcutánea de 162 mg en dos dosis simultáneas (una en cada muslo, 324 mg en total) (Guaraldi et al., 2020; Le et al., 2018; Somers et al., 2020; Xu et al., 2020; C. Zhang et al., 2020; Zhang et al., 2013).

Tromboprofilaxis y anticoagulación. Todo paciente con criterios de ingreso hospitalario debe recibir profilaxis trombótica (Poterucha et al., 2017; Thachil et al., 2020), de preferencia con heparinas de

bajo peso molecular (HBPM) a menos que presente alguna contraindicación (falla renal terminal, sangrado activo y conteo plaquetario < 250 mil/uL). Si el paciente presentara dímero D mayor a 1,500 ng/mL o fibrinógeno mayor a 800 mg/dL, iniciar HBPM a dosis de anticoagulación a menos que exista alguna contraindicación (Thachil et al., 2020). En el paciente que haya recibido HBPM a dosis de anticoagulación de forma intrahospitalaria y presente bajo riesgo de sangrado, podrá considerarse el uso de anticoagulantes orales de acción directa (edoxaban, rivaroxaban, etc.) durante 30 días tras el egreso (Driggin et al., 2020; Lateef et al., 2019). Considerar realizar angiotomografía pulmonar, ecocardiograma y doppler venoso de miembros inferiores en sospecha de tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda (Levi et al., 2020).

Razonamiento científico de la terapia elegida

La mayor evidencia disponible hasta el momento está sustentada por los estudios RECOVERY, GRECCO-19, SIMPLE y TESEO, en los cuales se ha demostrado mejoría clínica y de la mortalidad con el uso de dexametasona, colchicina, remdesivir y tocilizumab, respetivamente.

El estudio de *Nuffield Department of Population Health* (2020) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a gran escala, con un estimado de 15 mil participantes, el cual pretende evaluar la eficacia de múltiples brazos de tratamiento para pacientes hospitalizados con COVID-19 frente al cuidado estándar. Los brazos de tratamiento descritos incluyen el uso de lopinavir-ritonavir, corticosteroides, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumab, inmunoglobulinas, anticuerpos neutralizantes sintéticos y uso de plasma convaleciente. Se trata de un estudio de diseño pragmático, de etiqueta abierta y factorial adaptativo, lo cual permite en un menor tiempo, evaluar la interacción entre los diferentes factores que pueden influir en la ocurrencia de un evento, en este caso, mortalidad por cualquier causa a 28 días como punto primario, pero, con el consiguiente riesgo de escasa validez interna. En los reportes preliminares se recomienda dexametasona a una dosis de 6 mg/día por 10 días como un tratamiento prometedor con reducción de la mortalidad a 28 días de un tercio de los pacientes que requirieron ventilación mecánica y un quinto de los pacientes con uso de oxígeno sin ventilación mecánica invasiva, sin efecto sobre la mortalidad de pacientes que no requieren de oxígeno. Redujo también la necesidad de ventilación

mecánica invasiva en comparación con el tratamiento convencional.

Se debe considerar los efectos de supresión adrenal que una dosis de 6 mg al día de dexametasona puede producir; dicha dosis es equivalente a 150 mg de hidrocortisona y a 37.5 mg de prednisona, las cuales entran en el rango de dosis altas, por lo que el uso de dosis más altas de dexametasona podría ser contraproducente. Al final de los 10 días de tratamiento, o al egreso, debe considerarse un plan para reemplazo de corticoides; considerando que su uso fue durante menos de 3 semanas y puede optarse por un esquema de reducción rápida de 5 mg cada 5 días hasta su omisión.

Resultado del nivel de evidencia disponible, como terapia alternativa a dexametasona, puede considerarse el uso de metilprednisolona. Un estudio de cohorte retrospectiva ha evaluado el desarrollo de SDRA y muerte en pacientes con COVID-19 destacando el uso temprano de metilprednisolona como factor protector del riesgo de muerte en pacientes con factores de riesgo independientes de complicaciones (HR, 0.38; IC 95%, 0.20-0.72) (C. Wu et al., 2020). Resultados similares fueron obtenidos en el estudio GLUCOCOVID el cual evaluó el resultado clínico primario compuesto como muerte, admisión a UCI y requerimiento de ventilación mecánica no invasiva, demostrando un efecto beneficioso sobre el mismo en el brazo de metilprednisolona (Corral et al., 2020).

El daño miocárdico es uno de los principales efectos de COVID-19, incluso en ausencia de enfermedad cardíaca preexistente; mientras que un aparente mecanismo productor de este daño parece ser un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno dado por el SDRA. La miocarditis secundaria a SARS-CoV-2 ha sido histológicamente documentada (Tavazzi et al., 2020). Recientemente la colchicina ha sido reconocida como un inhibidor del inflamósoma NLRP3 y como un mitigador de la activación de interleuquinas (Misawa et al., 2013).

El estudio GRECCO-19 (Devereaux et al., 2020) (*the Greek Study in the Effects of Colchicine in COVID-19 Complications Prevention*, por sus siglas en inglés), estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en el cual se evaluó el efecto del tratamiento con colchicina sobre biomarcadores cardíacos y características clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19, demostró una mejoría del tiempo al deterioro clínico en el grupo con colchicina versus el grupo con tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en los niveles de troponinas de alta sensibilidad o proteína C reactiva. A pesar de su potencial beneficio, los autores

del estudio GRECCO-19 afirmaron que la solidez de los resultados es limitada, por lo que los beneficios deben sopesarse contra sus riesgos potenciales hasta obtener los resultados de los ensayos clínicos COLCORONA y ECLA PHRI COLCOVID.

Existe evidencia de que el SARS-CoV-2 puede desencadenar un síndrome de hiperinflamación (linfocitosis hemofagocítica secundaria), mediado por citoquinas inflamatorias (Mehta et al., 2020), preponderantemente IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, por sus siglas en inglés), las cuales lideran una tormenta inflamatoria, resultante en un intercambio gaseoso capilar-alveolar disfuncional, alteración de la difusión de oxígeno y, eventualmente, fibrosis pulmonar y falla orgánica (T. Liu et al., 2020). El uso de tocilizumab mediante la unión específica a sIL-6R (receptor de IL-6 soluble) y mIL-6R (de membrana) produce una inhibición de las señales de transducción que llevan a la tormenta inflamatoria producida por SARS-CoV-2. Este efecto ha mostrado beneficio en la evolución clínica y en la reducción del deterioro en los pacientes con COVID-19 severo (Xu et al., 2020; C. Zhang et al., 2020).

El estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva más grande realizado hasta el momento para evaluar tocilizumab en COVID-19 (estudio TESEO), ha demostrado que su uso, indistinto de la vía de administración (endovenoso o subcutáneo), reduce el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía severa por COVID-19 (HR ajustado 0.61, IC95% 0.40-0.92; $p = .020$), a costa, como esperado, de una mayor tasa de infecciones bacterianas concomitantes (Guaraldi et al., 2020), coinfecciones que no se tradujeron en una mayor mortalidad a 28 días en el estudio de Somers y colaboradores (2020). Los casos de reactivación tuberculosa son anecdóticos y el beneficio del tamizaje de tuberculosis latente en el contexto de COVID-19 es desconocido, por lo que la tuberculosis activa, latente y sepsis bacteriana son las principales contraindicaciones para su uso.

Pese a los resultados prometedores con el uso de tocilizumab en las cohortes analizadas, el ensayo clínico COVACTA (Hoffmann-La Roche, 2020; Infectious Disease Special Edition, 2020) no ha logrado evidenciar beneficio en cuanto a mejoría clínica o mortalidad en el brazo de tocilizumab. Sin embargo, la respuesta a tocilizumab se relaciona con el fenotipo de SDRA y no puede descartarse su beneficio fuera de la monoterapia, por lo que deben esperarse los resultados de los estudios que evalúan la terapia combinada con antivirales (Cheng & Hill, 2020). Se ha diseñado el

estudio REMDACTA para evaluar la eficacia y seguridad de tocilizumab en combinación con remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía severa por COVID-19. Será relevante conocer los resultados de la segunda aleatorización del estudio RECOVERY (Nuffield Department of Population Health, 2020), los estudios EMPACTA, MARIPOSA y el informe preliminar del estudio CORIMUNO-19, el cual alcanzó el punto primario compuesto, definido como caída en ventilación mecánica y muerte (La Merie Biologics, 2020), lo que remarca su mayor utilidad en la fase temprana de lesión pulmonar.

Por lo tanto, la información disponible hasta el momento sobre el potencial efecto beneficioso de tocilizumab, permite su uso en lesión pulmonar temprana con niveles de IL-6 elevados, sobre todo en tratamiento combinado con agente antiviral, hasta la obtención de resultados de los ensayos clínicos en mención. Se hace necesaria una segunda dosis de tocilizumab IV tras 12 h de la primera por su farmacocinética que evidencia que los niveles plasmáticos de la droga pueden ser obtenidos solo después de dos dosis, (Dostalek et al., 2013; Le et al., 2018). La administración de dos dosis subcutáneas simultáneas se basa en la tasa variable de absorción por esta vía (X. Zhang et al., 2013).

El análogo de adenosin trifosfato (ATP) remdesivir, el cual compite con el sustrato natural de ATP por su incorporación a las cadenas de ARN nascentes, actúa como un inhibidor de la ARN dependiente ARN-polimerasa interfiriendo en la replicación de SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Inicialmente Grein y colaboradores (2020) evidenciaron mejoría clínica tras su uso compasivo. En el ensayo clínico controlado SIMPLE (Beigel et al., 2020), remdesivir fue superior al placebo en acortar el tiempo de recuperación (11 vs 15 días, $p < .001$) y no hubo diferencia entre el tratamiento por 5 o 10 días según el análisis de Goldman y colaboradores (2020) en los pacientes con COVID-19 severo, por lo que un curso de 5 días resulta plausible, considerando que su mayor efectividad es en los primeros cinco días de enfermedad sintomática, las limitantes de abastecimiento, con la consiguiente reducción de efectos adversos de transaminitis, náusea, constipación y exacerbación de la falla respiratoria.

Respecto al protocolo de pronación, el estudio PRON-COVID, estudio realizado en pacientes bajo oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva, evaluó la variación de la oxigenación entre el estado basal y la resupinación (3 como mínimo en decúbito prono) como una medida de reclutamiento alveolar, demostrando mejoría en la oxigenación con un efecto

mantenido tras una hora desde la resupinación en la mitad de los pacientes (Coppo et al., 2020). Caputo y colaboradores (2020) también demostraron mejoría en la oxigenación de los pacientes tras la pronación temprana.

El resultado de estudios controlados -incluyendo el reciente reporte preliminar del estudio RECOVERY- y de cohortes retrospectivas en los que se evidencia la escasa mejoría clínica y el aumento de efectos adversos principalmente cardiovasculares, así como el reciente pronunciamiento de la Food and Drug Administration (FDA) contra el uso de hidroxiquina sola o en combinación con otra terapia antiviral, demanda el cese de su uso como manejo protocolizado (FDA, 2020a; Geleris et al., 2020; Tang et al., 2020). Su utilización de forma temprana, en pacientes con cuadro leve de COVID-19, también falló en alcanzar beneficio clínico y aclaramiento viral (Mitjà et al., 2020).

Respecto a lopinavir/ritonavir, un ensayo clínico reciente no ha logrado demostrar diferencia frente a la terapia estándar en cuanto al tiempo de mejoría clínica ni la disminución de la mortalidad a 28 días (Cao et al., 2020). El estudio RECOVERY tampoco encontró beneficio sobre el estado clínico ni sobre la mortalidad. En cuanto al análisis farmacocinético, Schoergenhofer y colaboradores (2020) sugieren que las concentraciones de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19 deberían ser 60 a 120 veces mayores de las alcanzadas con las dosis de tratamiento para pacientes con VIH, por lo que su uso no se recomienda fuera de ensayos clínicos.

No se recomienda el uso de ivermectina ya que estudios de análisis farmacocinético han demostrado el requerimiento de dosis 50-100 veces más altas que la habitual de 200 mcg/kg (dosis máxima segura de 120 mg) para producir aclaramiento viral, lo que supone efectos tóxicos (Chaccour et al., 2020). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) proscribió su uso (2020) y la OMS la ha excluido del estudio "Solidarity".

El uso del plasma del paciente convaleciente ha sido propuesto como una opción terapéutica para pacientes con cuadro de COVID-19 severo con SDRA, choque o falla orgánica. El primer ensayo clínico que ha evaluado su uso fue terminado de forma prematura tras reclutar a 103 de los 200 pacientes planeados, lo que no permitió alcanzar el punto primario de mejoría clínica en los primeros 28 días o el punto secundario de reducción de mortalidad a 28 días. El punto primario fue alcanzado en el subgrupo de pacientes con enfermedad severa, sin falla orgánica o amenaza de muerte (L. Li et al., 2020).

Los productos que contienen dióxido de cloro no han demostrado ser seguros ni eficaces para el tratamiento de COVID-19 y han sido promocionados por mercados fraudulentos. La FDA (2020b) ha emitido un comunicado que proscribire su uso, el cual conlleva un peligro para la salud del consumidor, incluyendo el riesgo de muerte.

Manejo de coinfecciones

El tratamiento de las coinfecciones bacterianas ha sido de suma importancia en pandemias previas por influenza. Según un metaanálisis reciente, las coinfecciones bacterianas que debemos considerar en pacientes hospitalizados son dadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, con mayor proporción en UCI que en encamamiento general. La tasa de coinfecciones bacterianas en general fue baja (7%) (Lansbury et al., 2020). Pese a estos datos, se debe considerar la prevalencia bacteriana y los patrones de resistencia locales. El sistema de PCR multiplex (FilmArray™), como en la era pre-COVID-19, ha demostrado un mejor rendimiento que el cultivo en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI. Las bacterias encontradas con mayor frecuencia tras un análisis del rendimiento de esta técnica molecular en el contexto de infección por SARS-CoV-2 fueron *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp* y *P. aeruginosa* en pacientes con neumonía intrahospitalaria o asociada a ventilador; las infecciones virales concomitantes fueron casi nulas (Dhesi et al., 2020).

Quimioprofilaxis

Hasta el momento no existe evidencia suficiente en profilaxis primaria y post exposición para infección por SARS-CoV-2, por lo que su uso no está justificado.

Oxígeno nasal de alto flujo (ONAF)

Basados en la experiencia del uso de ONAF en SDRA, éste método de soporte respiratorio podría reducir los requerimientos de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 (Silva Santos & Esquinas, 2016). Sin embargo, en el estudio HOT-ER, en el que se comparó el ONAF con el oxígeno dado mediante dispositivo estándar, ONAF no demostró ningún beneficio en la caída a ventilación mecánica (Jones et al., 2016).

En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado en el que se evaluó la intubación traqueal por fibra óptica, asistida mediante ONAF en pacientes con neumonía por COVID-19, ONAF demostró un tiempo más corto de intubación y menor frecuencia en la incidencia de desaturación durante la intubación traqueal (C.-N. Wu et al., 2020).

Considerando que la OMS establece que para el uso de ONAF se debe asegurar su administración en un cuarto de aislamiento respiratorio con presión negativa, o bien, cuarto individual por paciente o filtro de partículas de alta eficacia y sopesando el riesgo de infección por aerosoles del personal de salud con la baja eficacia demostrada para prevenir la caída en ventilación mecánica de los pacientes con SDRA, su uso debe ser condicional si se cumplen las medidas de aislamiento respiratorio citadas y su asistencia en intubación traqueal por fibra óptica mediante anestesiólogo experto. De lo contrario, los riesgos superarían a los beneficios. Dicha conducta deberá ser discutida entre los especialistas en enfermedades infecciosas, intensivología, anestesiología y neumología.

Manejo del paciente en estado crítico

Para iniciar con el tema de abordar al paciente en estado crítico con COVID-19, primero hay que decir que se comporta de una forma totalmente heterogénea. En un inicio se consideró que se trataba de un SDRA secundario a la neumonía viral, pero tras la experiencia acumulada en el tratamiento de la enfermedad, se hizo evidente que el comportamiento clínico de esta entidad no era único. En este sentido, la literatura médica ha descrito como mínimo dos tipos –también llamados fenotipos–, los cuales se comportan diferente en cuanto al proceso fisiopatológico y por lo tanto, su consideración hace diferencia en el manejo de estos pacientes. Por lo tanto, no todos los pacientes críticamente enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 se comportan ni se tratan igual.

Fenotipos

Se describen dos fenotipos primarios: tipo 1 o L (valores bajos de elastancia, relación ventilación/perfusión pulmonar, peso pulmonar y reclutamiento) y el tipo 2 o H (valores altos de elastancia, derivación de derecha a izquierda, peso pulmonar y capacidad de reclutamiento).

Tipo 1 (Fenotipo L). Representa el 70 a 80% de los casos. En él se cumple con la definición de ARDS de Berlín, pero presenta una forma atípica del síndrome. Clínicamente, a un inicio se presenta con respiración normal, pero está presente una hipoxemia “silente” con marcada hipocapnia. La mecánica pulmonar se caracteriza por baja elastancia y complianza prácticamente normal, bajo radio ventilación/perfusión, que se presenta por pérdida de la regulación de la perfusión y vasoconstricción que conlleva a hipoxia pulmonar. Típicamente el peso del pulmón es bajo y en imágenes de tomografía se presentan opacidades en vidrio despulido. Este fenotipo se caracteriza por baja reclutabilidad alveolar porque la cantidad de tejido no ventilado es muy baja, lo cual es muy importante en el manejo ventilatorio.

En tal sentido, la maniobra de programación del ventilador es con volúmenes tidales (VT) de 6 a 8 ml/kg y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) no es alta, pensando no en reclutamiento alveolar, sino en una redistribución de la perfusión en respuesta a la presión (presión inspiratoria o presión de soporte) y a fuerzas de gravedad en la maniobra de pronación. En cuanto al manejo ventilatorio de este fenotipo debemos considerar dos aspectos:

En pacientes que reciben tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias o ventilación no invasiva y que presentan signos clínicos de esfuerzos inspiratorios excesivos, se debe priorizar la intubación para evitar presiones negativas intratorácicas excesivas y lesiones pulmonares asociadas al manejo del ventilador (Brochard et al., 2017).

La PEEP alta en un pulmón poco reclutable, no obtiene mejoría en oxigenación y conlleva a efectos deletéreos en la hemodinamia por aumento de la presión intratorácica con disminución del retorno venoso comprometiendo el volumen eyectado.

Por lo tanto, lo más recomendable en la ventilación de estos enfermos es ser pacientes y esperar causar el mínimo daño adicional, propio del manejo ventilatorio, manteniendo la PEEP más baja posible y una ventilación suave.

Tipo 2 (Fenotipo H). Este tipo corresponde al 20 a 30 % de los pacientes. Clínicamente, el paciente se presenta taquipneico, marcadamente disneico, con normo o hipercapnia. La mecánica pulmonar se caracteriza por alta elastancia, baja complianza y un descenso en el contenido del oxígeno intraalveolar, con alta desviación derecha-izquierda, secundario al edema

pulmonar. Se describe el comportamiento similar al SDRA, en donde la respuesta inflamatoria sistémica se manifiesta con edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar y fuga al tercer espacio. Esto ocasiona a nivel alveolar, la presencia de un componente líquido y de detritos inflamatorios, lo que se traduce en hipoxemia refractaria. Existe compromiso de la hemodinamia con alta fracción del gasto cardíaco, que perfunde tejido no ventilado en regiones pulmonares dependientes a consecuencia del edema pulmonar. El pulmón edematizado es pesado y, en el estudio tomográfico con análisis cuantitativo, el peso pulmonar es mayor a 1.5 kg, en el rango de lo observado en SDRA severo. Esto permite alta “reclutabilidad” pulmonar con el uso de presiones positivas del ventilador.

Transición entre los distintos fenotipos. Una característica importante del COVID-19, es que los pacientes L permanecen un tiempo en esta fase y pueden evolucionar posteriormente a mejoría o a fase H. Esto es posible por la presencia de factores tales como la severidad de la infección viral y el daño pulmonar autoinfligido (*Patient self-inflicted lung injury*, P-SILI, por sus siglas en inglés) (Bone et al., 1992) debido a una mayor profundidad de la presión negativa intratorácica en respiración espontánea secundaria al aumento en la actividad ventilatoria (frecuencia respiratoria > 20/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) el cual ha sido clásicamente un criterio para el diagnóstico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) o las últimas definiciones de sepsis, que clínicamente se traduce en aumento de la permeabilidad vascular y franco edema pulmonar. Así, una demanda ventilatoria (o drive) aumentada (volumen minuto sobre 12 L) debe ser interpretada como la persistencia de un cuadro séptico o inflamatorio y un factor de riesgo para la transición a un fenotipo diferente.

Manejo ventilatorio

En términos generales el manejo inicial está destinado a corregir la hipoxemia. Para ello se debe instalar un protocolo de escalada de opciones terapéuticas que van desde la utilización de cánula nasal a 3 L/min hasta 6 L/min. Si la hipoxia persiste, el siguiente paso es la mascarilla con reservorio, la cual, con la utilización de 10-15 L/min, nos asegura una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de casi el 100%. El siguiente paso sería la utilización de un sistema de alto flujo de oxígeno que asegura la utilización de 30-50 L/min y la

ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (Bellani et al., 2017), por medio de la utilización de una interfase nasobucal.

Ante la falla del soporte ventilatorio no invasivo, está indicada la intubación orotraqueal, la cual debe cumplir todas las medidas de protección ante aerosoles y debe de ser realizada por un experto en intubación o el personal más capacitado del equipo. Una vez con soporte mecánico invasivo, se debe cumplir con los criterios de manejo propios del fenotipo 1 y 2. Para el tipo L, el VT debe ser de 8-9 ml/kg porque debido a la alta complianza, resulta en una distensión tolerable sin riesgo de lesión asociada al ventilador (VILI) utilizando PEEP no mayores de 10, ya que no es una patología reclutable. En contraparte, los pacientes con tipo H, se deben ventilar con volúmenes tidales bajos de 4-6 mL/kg (Brower et al., 2000) y PEEP alta para asegurar el mayor reclutamiento alveolar posible con el menor FiO_2 manteniendo adecuada saturación (Briel et al., 2010).

La maniobra de ventilación en decúbito prono es una técnica de ventilación destinada a mejorar la oxigenación por medio de la redistribución del líquido alveolar, mejorando la disponibilidad de tejido pulmonar ventilado y oxigenado. Es una maniobra descrita ampliamente en el manejo de SDRA hace más de 20 años, realizada por primera vez en Guatemala en un paciente en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. La maniobra se describe como de rescate y se asocia con mejores resultados en pacientes con COVID-19 moderados y severos, mejorando la ventilación/perfusión, logrando una ventilación más homogénea en el pulmón dañado con menor riesgo de VILI. Por norma general está indicada en pacientes con un índice de oxigenación ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 150 (Munshi et al., 2017).

Medidas preventivas

Aislamiento y restricciones

Si el paciente presenta enfermedad leve, puede ser manejado de forma domiciliar, asegurando que sus contactos en el hogar están informados de los riesgos y las medidas de control a tomar.

Se debe conocer la diferencia entre cuarentena y aislamiento. Cuarentena se refiere a la restricción del movimiento de personas que pueden haber estado expuestas al virus y no lo saben, la duración es de 14

días en casa, correspondiente al periodo de incubación del virus.

Aislamiento se refiere a la toma de medidas de protección para evitar el contagio por parte de un caso confirmado de COVID-19, la cuales incluyen, en el caso de hacerlo en el hogar: permanecer en una habitación con ventana hacia la calle, con adecuada ventilación, si es posible con sanitario (con cierre de tapa previo a descarga de agua en cada uso para evitar aerosolización viral, ya evidenciada en este caso (Y. Li et al., 2020) y ducha exclusivos para el paciente, lavado de lozas, cubiertos y ropa utilizada por el paciente de forma separada de la del resto de la familia, utilizando el encargado del lavado, guantes y mascarilla para su manipulación, asegurando el lavado de manos luego del contacto; si fuera necesario hablar con el paciente, este debe tener mascarilla quirúrgica y colocarse al menos a 1.8 m de distancia del contacto/familiar.

Egreso de aislamiento hospitalario

Un caso confirmado puede ser egresado de aislamiento si cumple los siguientes criterios:

- El paciente ha estado afebril en las últimas 72 h.
- Resolución de la enfermedad aguda en las 72 h previas. Algunos pacientes pueden tener enfermedad respiratoria preexistente, con signos y síntomas respiratorios crónicos. Para estas personas, el clínico debe evaluar la resolución de los síntomas relacionados con COVID-19. Si el paciente tiene tos productiva debido a enfermedad respiratoria preexistente u otra enfermedad del tracto respiratorio inferior, el esputo u otro espécimen del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, aspirado traqueal o lavado bronqueoalveolar) debe estar negativo en la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Estar al menos en el décimo día desde el inicio de la enfermedad aguda si el paciente fue sintomático leve o moderado, sin uso de oxígeno de alto flujo (Kampen et al., 2020).
- Para pacientes hospitalizados clasificados como casos moderados o severos con requerimiento de oxigenoterapia, la evidencia actual ha demostrado viabilidad viral hasta el día 20 (media de 8 días) desde el inicio de los síntomas, con una probabilidad de detección de virus infectante por debajo del 5% después de 15.2 días desde el inicio de los síntomas; por lo que se considerará como

caso recuperado al que lleve asintomático 3 o más días y se encuentre como mínimo en el día 15 desde el inicio de los síntomas (sin prueba control) o bien tenga la posibilidad de realizarse una titulación de anticuerpos neutralizantes totales con un valor de al menos 1:20 (Kampen et al., 2020; Mermel, 2020).

Consideraciones en poblaciones especiales

Manejo de casos confirmados con enfermedad pulmonar crónica de base

Se ha encontrado que entre los pacientes con COVID-19, aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentaron mortalidad incrementada (Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020). Sin embargo, en general existe una baja prevalencia reportada de asma y EPOC en los pacientes diagnosticados con COVID-19. La posibilidad de que los corticoides inhalados podrían prevenir el desarrollo de síntomas o presentaciones severas de COVID-19 no puede ser ignorada (Halpin et al., 2020).

Cualquiera que sea el caso, no se justifica en ningún momento los cambios en el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas preexistentes. Se deben evitar las nebulizaciones de estos pacientes e incentivar la utilización de pulverizadores y aerocámaras espaciadoras con el objetivo de reducir la generación de aerosoles (Attaway, 2020).

Pacientes con coinfección SARS-CoV-2/VIH

Se ha descrito en una cohorte sudafricana un mayor riesgo de desenlace fatal en personas que viven con VIH (PLWH, por sus siglas en inglés) (Davies, 2020) aún en ausencia de falla virológica e inmunológica, como es el caso de aquellos pacientes con conteo de células T CD4+ >500 cel/mm³ y carga viral plasmática indetectable. Sin embargo, Sigel y colaboradores (2020) no encontraron diferencias en cuanto a progresión a ventilación mecánica, muerte y egreso, en la cohorte neoyorkina analizada. Por lo tanto, la adherencia óptima al tratamiento antirretroviral que asegure la supresión viral y la recuperación inmunológica puede ser preponderante para reducir las complicaciones en caso de infección por SARS-CoV-2. No es necesario

cambiar el régimen establecido a uno que incluya inhibidores de proteasa, considerando los estudios descritos anteriormente, los cuales evidencian su falta de efectividad sobre mejoría clínica, aclaramiento viral y mortalidad.

Pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARA)

Se ha planteado la hipótesis que los inhibidores de la ECA o ARA podrían sensibilizar al paciente con infección por SARS-CoV-2 a una mayor carga viral y peor desenlace considerando la regulación al alza del receptor viral, la ECA.

Un estudio de cohorte retrospectiva del registro danés ha evaluado si los IECAs o ARAs se asocian a un peor desenlace de COVID-19, evaluando como resultado clínico primario la muerte y como resultado clínico secundario compuesto, el desenlace de muerte o COVID-19 severo, concluyendo que el uso de estos fármacos no se vio asociado a mayor mortalidad ni a un cuadro de COVID-19 más severo (Fosbøl et al., 2020). Las sociedades americana y europea de cardiología mantienen dicha postura (de Simone, 2020; Sommerstein et al., 2020).

Mujeres embarazadas

Es debatible si el embarazo deba considerarse una condición de riesgo potencial mayor, por lo que toda mujer embarazada debe monitorizarse constantemente, incluyendo la evaluación de la frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas. Debe considerarse oxigenoterapia temprana (objetivos de oxigenación SatO₂ ≥ 95% o PaO₂ ≥ 70 mmHg). En insuficiencia respiratoria se debe considerar ventilación mecánica invasiva temprana. Las técnicas de ventilación no invasivas incrementan el riesgo de aspiración durante el embarazo. Se recomienda evaluar líquidos intravenosos de manera conservadora a menos que exista inestabilidad hemodinámica. Los corticoesteroides no deben considerarse de forma rutinaria, sino individualmente, según el requerimiento de maduración fetal.

En cuanto a la estratificación de riesgo y tratamiento farmacológico, se actuará bajo los mismos criterios de gravedad e insuficiencia respiratoria. Se prefiere evitar el uso de colchicina, remdesivir y tocilizumab por falta de datos clínicos. El uso de dexa-

metasona debe ser evaluado en conjunto con obstetricia. Favipiravir y cloroquina están contraindicados (Rasmussen et al., 2020).

Conclusiones

La evidencia que soporta las acciones encaminadas al manejo actual de COVID-19 es sólida. Sin embargo, la ausencia de un tratamiento antiviral directo y específico que evite el desarrollo de complicaciones como lesión pulmonar severa, trombosis, daño cardíaco y renal, falla multiorgánica y muerte, tiene un impacto directo sobre el desgaste continuo de los sistemas de salud. Un tratamiento óptimo sería aquel que produzca aclaramiento viral *in vivo* a corto plazo compitiendo contra el avance de la carga viral y las complicaciones inherentes a la noxa producida por el tropismo multiorgánico de SARS-CoV-2. Más allá de las medidas preventivas generales conocidas, el desarrollo de vacunas con un potencial de generación de anticuerpos neutralizantes óptimos vislumbra, a corto plazo, un futuro diferente a la nueva normalidad.

Referencias

- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2), E32-E40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Attaway, A., & Hatipoğlu, U. (2020) Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(9). <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc007>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... ACTT-1 Study Group Members. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Preliminary report. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Madotto, F., Fan, E., Brochard, L., ... ESCIM Trials Group (2017). Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: Insights from the LUNG SAFE study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(1), 67-77. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Briel, M., Meade, M., Mercat, A., Brower, R. G., Talmor, D., Walter, S. D., ... Guyatt, G. (2010). Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 303(9), 865-873. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.218>
- Brochard, L., Slutsky, A., & Pesenti, A. (2017). Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), 438-442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>
- Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., Schoenfeld, D., Thompson, B. T., & Wheeler, A. (2000). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18), 1301-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... Wang, C. (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Caputo, N. D., Strayer, R. J., & Levitan, R. (2020). Early self-proning in awake, non-intubated patients in the Emergency Department: A single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Academic Emergency Medicine*, 27(5), 375-378. <https://doi.org/10.1111/acem.13994>
- Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(6), 1156-1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>

- Cheng, G.-S., & Hill, J. A. (2020). To tocí or not to tocí for COVID-19: Is that still the question? *Clinical Infectious Diseases*, ciae1133. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1133>
- Chu, D. K., Akl, E. A., Duda, S., Solo, K., Yaacoub, S., Schünemann, H. J., ... Reinap, M. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395(10242), 1973-1987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Coomes, E. A., & Haghighyan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, Article e2141 <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
- Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., Di Pierro, M., Soria, A., Faverio, P., ... Foti, G. (2020). Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 765-774. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30268-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X)
- Corral, L., Bahamonde, A., Revillas, F. A. delas, Gomez-Barquero, J., Abadia-Otero, J., Garcia-Ibarbia, C., ... Investigators, G. (2020). *GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, 91(1), 157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Davies, M.-A. (9 June 2020). Western Cape: COVID-19 and HIV/Tuberculosis. Western Cape Government. Recuperado de https://storage.googleapis.com/stateless-bhekisisa-website/wordpress-uploads/2020/06/94d3ea42-covid_update_bhekisisa_wc_3.pdf
- de Simone, G. (13 Mar. 2020). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. European Society of Cardiology. Recuperado de [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
- Deftereos, S. G., Giannopoulos, G., Vrachatis, D. A., Siasos, G. D., Giotaki, S. G., Gargalianos, P., ... GRECCO-19 investigators. (2020). Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(6), Article e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- Dhesi, Z., Enne, V. I., Brealey, D., Livermore, D. M., High, J., Russell, C., ... Gant, V. A. (2020). *Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20131573>
- Dostalek, M., Gardner, I., Gurbaxani, B. M., Rose, R. H., & Chetty, M. (2013). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clinical Pharmacokinetics*, 52, 83-124. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0027-4>
- Driggin, E., Madhavan, M., Bikdeli, B., & Parikh, S. A. (Jun 12, 2020). Prophylaxis and treatment of venous thromboembolic disease in COVID-19. *American College of Cardiology*. Recuperado de <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/06/12/08/16/prophylaxis-and-treatment-of-venous-thromboembolic-disease-in-covid-19>
- Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., ... Phillips, J. P. (2020). Fair allocation of scarce medical resources in the time of covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2049-2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020). [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 41(2), 145-151. Chinese. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003>
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of chest CT for

- COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, 296(2), E115-E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Food and Drug Administration. (2020a). FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- Food and Drug Administration. (2020b). Warning Letter, Genesis 2 Church. Recuperado de <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/genesis-2-church-606459-04082020>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 396(10249), 467-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Fosbøl, E. L., Butt, J. H., Østergaard, L., Andersson, C., Selmer, C., Kragholm, K., ... Køber, L. (2020). Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *Journal of the American Medical Association*, 324(2), 168-177. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301>
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., ... Schluger, N. W. (2020). Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2411-2418. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2012410>
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., ... Subramanian, A. (2020). Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
- Gordis, L. (2015). Introducción. En *Epidemiología* (5.^a ed., pp. 2-18). Barcelona, España: Elsevier.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., ... Flanigan, T. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327-2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*, 2, Article e474-e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Halpin, D. M. G., Faner, R., Sibila, O., Badia, J. R., & Agustí, A. (2020). Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 436-438. [https://doi.org/10.1016/S2213-2660\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2660(20)30167-3)
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Hellmuth, J. C., Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). *Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
- Hoffmann-La Roche. (2020). A study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (COVACTA). ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04320615). Recuperado de <https://Clinicaltrials.Gov/Show/NCT04320615>
- Infectious Disease Special Edition. (July 31, 2020). Disappointing results from first phase 3 trial of tocilizumab for COVID-19. Recuperado de <https://www.idse.net/Covid-19/Article/07-20/Disappointing-Results-From-First-Phase-3-Trial-of-Tocilizumab-for-COVID-19/59141>
- Islam, N., Sharp, S. J., Chowell, G., Shabnam, S., Kawachi, I., Lacey, B., ... White, M. (2020). Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: Natural experiment in 149 countries. *British Medical Journal*, 370, m2743. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... mRNA-1273 Study Group. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>

- Jones, P. G., Kamona, S., Doran, O., Sawtell, F., & Wilsher, M. (2016). Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: The HOT-ER study. *Respiratory Care*, 61(3), 291-299. <https://doi.org/10.4187/respcare.04252>
- Kampen, J. J. A. van, Vijver, D. A. M. C. van de, Fraaij, P. L. A., Haagmans, B. L., Lamers, M. M., Okba, N., ... van der Eijk, A. A. (2020). *Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): Duration and key determinants*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125310>
- Kucharski, A. J., Klepac, P., Conlan, A. J. K., Kissler, S. M., Tang, M. L., Fry, H., ... Edmunds, W. J. (2020). Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: A mathematical modelling study. *Lancet. Infectious Diseases*, 20(10), 1151-1160. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30457-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30457-6)
- La Merie Biologics (2020). Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. (28 April, 2020). *PipelineReview.com*. Recuperado de <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Lateef, N., Khan, M. S., Khan, S. U., Ranka, S., Mannan, A., Kaluski, E., & Alla, V. M. (2019). Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(9). [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(19\)32715-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(19)32715-9)
- Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., Shord, S. S., Nie, L., Habtemariam, B. A., ... Pazdur, R. (2018). FDA Approval Summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The Oncologist*, 23(8), 943-947. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0028>
- Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematology*, 7(6), Article e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
- Li, L., Zhang, W., Hu, Y., Tong, X., Zheng, S., Yang, J., ... Liu, Z. (2020). Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. *Journal of the American Medical Association*, 324(5), 460-470. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Li, Y., Wang, J.-X., & Chen, X. (2020). Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Physics of Fluids*, 32(6), Article 065107. <https://doi.org/10.1063/5.0013318>
- Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., ... He, J. (2020). Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1081-1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Liu, M., Cheng, S. Z., Xu, K. W., Yang, Y., Zhu, Q. T., Zhang, H., ... Xiao, H. P. (2020). Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: Cross sectional study. *British Medical Journal*, 369, m2195. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2195>
- Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., ... Yi, J. (2020). *The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Lockhart, S. M., & O'Rahilly, S. (en prensa). When two pandemics meet: Why is obesity associated with increased COVID-19 mortality? *Med*. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

- Mermel, L. A. (2020). Disposition of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) whose respiratory specimens remain positive for severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) by polymerase chain reaction assay (PCR). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-2. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.286>
- Misawa, T., Takahama, M., Kozaki, T., Lee, H., Zou, J., Saitoh, T., & Akira, S. (2013). Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology*, 14(5), 454-460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>
- Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Tebe, C., Peñafiel, J., Tobias, A., ... BCN PEP-CoV-2 Research Group. (2020). Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: A randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
- Monteleone, G., Sarzi-Puttini, P., & Ardizzone, S. (2020). Preventing COVID-19-induced pneumonia with anti-cytokine therapy. *Lancet Rheumatology*, 2(5), Article e255-e256. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30092-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30092-8)
- Munshi, L., Del Sorbo, L., Adhikari, N. K. J., Hodgson, C. L., Wunsch, H., Meade, M. O., ... Fan, E. (2017, October 25). Prone position for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(s4), s280-s288. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201704-343OT>
- Nuffield Department of Population Health (2020). Recovery Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Recuperado de <https://www.recoverytrial.net/for-site-staff/randomisation>
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). Advertencia: La ivermectina no debe ser usada para el tratamiento de COVID-19. Recuperado de https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/06/OPS_Declaracion_sobre_ivermectina_para_COVID-19.pdf
- Poterucha, T. J., Libby, P., & Goldhaber, S. Z. (2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis*, 117(3), 437-444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednický, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2021436. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Ruano, J., Gómez-García, F., Pieper, D., & Puljak, L. (2020, April 28). What evidence-based medicine researchers can do to help clinicians fighting COVID-19? *Journal of Clinical Epidemiology*, 124, 183-185. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.04.015>
- Schoergenhofer, C., Jilma, B., Stimpfl, T., Karolyi, M., & Zoufaly, A. (2020). Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/m20-1550>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... Huang, C. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Sigel, K., Swartz, T., Golden, E., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., ... Glicksberg, B. S. (2020). Covid-19 and people with HIV infection: Outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa880. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa880>
- Silva Santos, P., & Esquinas, A. M. (2016). The use of high-flow nasal oxygen in COPD patients. *International Journal of COPD*, 11(1), 2259-2260. <https://doi.org/10.2147/COPD.S117028>
- Somers, E. C., Eschenauer, G. A., Troost, J. P., Golob, J. L., Gandhi, T. N., Wang, L., ... Pogue, J. M.

- (2020). *Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358>
- Sommerstein, R., Kochen, M. M., Messerli, F. H., & Gräni, C. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *Journal of the American Heart Association*, 9(7), e016509 <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>
- Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 369, m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., ... Arbustini, E. (2020) Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 911-915. doi: 10.1002/ejhf.1828
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ... Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), 332-334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30, 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., ... Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu, C.-N., Xia, L.-Z., Li, K.-H., Ma, W.-H., Yu, D.-N., Qu, B., ... Cao, Y. (2020). High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 125(1), Ae166-e168. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.020>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., ... Second, A. F. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970-10975.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), Article e105954. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105954>
- Zhang, J. J. Y., Lee, K. S., Ang, L. W., Leo, Y. S., & Young, B. E. (2020). Risk factors of severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa576. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>
- Zhang, X., Georgy, A., & Rowell, L. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, following single-dose administration by subcutaneous and intravenous routes in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 51(6), 443-455. <https://doi.org/10.5414/CP201819>
- Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(17), Article e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): revisión de la literatura

Clinical manifestations and complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Herberth Maldonado Briones^{1,2,3}, Mario Melgar Toledo^{3,4,5},
Nancy Sandoval Paiz^{5,6}, Hugo Pezzarossi Zelaya⁷

¹Centro de Estudios en Salud, Universidad del Valle de Guatemala, ²Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala,

³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala, ⁴Unidad de Oncología Pediátrica, Guatemala,

⁵Hospital Roosevelt, Guatemala, ⁶Facultad de Medicina, Universidad Rafael Landívar, Guatemala,

⁷Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital El Pilar, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: hmaldonado@ces.uvg.edu.gt

Recibido: 06 de septiembre 2020 / Revisión: 20 de septiembre 2020 / Aceptado: 12 de octubre 2020

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) supone un reto sin precedentes para la salud pública. Los médicos deben fortalecer sus habilidades clínicas para combatir esta nueva enfermedad. El objetivo de esta revisión fue describir los signos, síntomas y complicaciones de pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda en la literatura en la base de datos PubMed incluyendo publicaciones entre 1 de diciembre 2019 y 15 de agosto 2020, sin restricciones de lenguaje, utilizando las palabras clave 'COVID-19' cruzada con 'manifestaciones clínicas', 'signos y síntomas' y 'complicaciones'. Se incluyeron revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios epidemiológicos y series de casos. Se identificaron 1,066 artículos, de los cuales se seleccionaron 71 de acuerdo a los contenidos previamente definidos por los autores. La COVID-19 presenta un curso de leve a moderado y severo-crítico, específicamente en mayores de 65 años con o sin comorbilidades. Los signos y síntomas no son específicos y usualmente se superponen de acuerdo a la edad y a la fase de la enfermedad. Los síntomas más comunes son fiebre, tos y fatiga. Síntomas menos comunes incluyen escalofríos, dolor de garganta, cefalea, mialgias/artralgias, pérdida del gusto y del olfato, diarrea, náusea, vómitos, congestión nasal, palpitaciones, opresión precordial y dolor pleurítico. La sintomatología en niños difiere de la de los adultos y el curso es usualmente benigno y de baja mortalidad. La evaluación clínica de COVID-19 supone un reto hoy en día. Sin embargo, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad permite situar los síntomas comunes e inespecíficos en el contexto clínico correcto.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, signos, síntomas, complicaciones

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) presents an unprecedented challenge to public health. Physicians must strengthen clinical skills for this new disease. This review aimed to describe the signs, symptoms and complications of patients with COVID-19. A literature search was conducted in the PubMed database, including publications between December 1, 2019, to August 15, 2020, without language restrictions, using the keywords 'COVID-19' crossed with 'clinical manifestations', 'signs and symptoms', and 'complications'. Systematic reviews, meta-analysis, epidemiological studies, and case report series were included. A total of 1,066 articles were identified, among 71 were selected according to the contents previously defined by the authors. COVID-19 has a mild to moderate or severe-critical course, specifically in over 65 years of age, with or without comorbidities. Signs and symptoms are not specific and usually overlap according to the age and stage of the disease. The most common symptoms are fever, cough, and fatigue. Less common symptoms include chills, sore throat, headache, myalgia/arthritis, loss of taste and smell, diarrhea, nausea, vomiting, nasal congestion, palpitations, chest tightness, and pleuritic pain. The symptomatology in children differs from that of adults, and the course is usually benign and low mortality. Clinical evaluation of COVID-19 is challenging today. However, knowledge of the disease's natural history allows placing common and nonspecific symptoms in the correct clinical context.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, signs, symptoms, complications



Introducción

En diciembre 2019 se reportaron en Wuhan, China los primeros casos del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que se ha propagado a otros países y continentes, siendo declarada la pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (Cucinotta & Vanelli, 2020). El primer caso se registró en Guatemala el 13 de marzo de 2020 y al 30 de septiembre se reportan 92,408 casos y 3,453 decesos, con una incidencia acumulada de 548 casos por 100,000 habitantes (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [MSPAS], 2020a).

Dado que la COVID-19 se considera endémica hasta la aparición de una vacuna efectiva, los médicos deben fortalecer el conocimiento para esta nueva enfermedad. Los signos y síntomas de COVID-19 son inespecíficos, sin embargo los médicos afinarán su capacidad de diagnóstico conforme la creciente experiencia en la clínica.

El abordaje de COVID-19 supone un reto importante para los médicos y proveedores de salud en nuestro país, pues existe escaso recurso humano y el acceso es limitado a pruebas diagnósticas confiables que detecten ácidos nucleicos como la reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa (RT-PCR). En relación al recurso humano, Guatemala reporta apenas 2.8 médicos por cada 10,000 habitantes, el segundo más bajo de las Américas, encontrándose cuatro y ocho veces por debajo del promedio del istmo centroamericano y latinoamericano respectivamente (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2019).

Luego de más de ocho meses de creciente conocimiento sobre esta nueva enfermedad, presentamos esta revisión de literatura con el propósito de proporcionar información clínica relevante y sintetizada, que pueda ser utilizada por el clínico para su apoyo durante el abordaje diario de pacientes con sospecha de COVID-19. La revisión fue realizada en PubMed entre 1 de diciembre de 2019 y 15 de agosto de 2020 cruzada con ‘manifestaciones clínicas’, ‘signos y síntomas’ y ‘complicaciones’. Se incluyeron revisiones sistemáticas y meta-análisis, estudios epidemiológicos y series de casos. Se identificaron 1,066 artículos, de los cuales se seleccionaron 71 de acuerdo a los contenidos previamente definidos por los autores.

Contenido

Ruta de transmisión

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, la principal ruta de transmisión es por vía aérea luego de la inhalación de partículas virales presentes en núcleos de gotitas o aerosoles. Las gotitas se generan cuando personas enfermas tosen o estornudan, alcanzando una distancia de hasta 2 por efecto de la gravedad, mientras que los aerosoles (< 5 micras) permanecen en el ambiente por algunas horas (Klompas et al., 2020). Otra importante ruta de transmisión es a través del contacto directo con la mucosa ocular, oral y nasal, generalmente a través de la autoinoculación de las manos contaminadas que han tocado superficies contaminadas. La vía fecal-oral y la vía vertical madre-hijo también han sido descritas aunque su papel es menor en la diseminación de la enfermedad en seres humanos (Yang et al., 2020).

Sitio de entrada y el receptor ACE2

La entrada de los coronavirus se produce cuando su proteína de espiga (S) se une a un receptor celular específico llamado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), tras lo cual una proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) facilita su ingreso a la célula alcanzada. La mayor co-expresión de ACE2 y TMPRSS2 se encuentra en las células caliciformes o de goblet nasales y las células ciliares del aparato respiratorio. También se expresan en la córnea, esófago, íleo, colon, hígado, vesícula biliar, corazón, riñón y testículo. No se encuentra presencia de ACE2 y TMPRSS2 en el bazo, músculo esquelético, retina, cerebro ni en la piel (Sungnak et al., 2020).

En pacientes infectados con y sin síntomas, los hisopados nasales muestran mayor carga viral que los orofaríngeos, implicando que el epitelio nasal es el principal portal inicial de la infección y transmisión (Zou et al., 2020).

Período de incubación, período de latencia, shedding viral y período de infecciosidad

El período de incubación (tiempo entre la exposición y la aparición de síntomas), es de 2 a 5 días luego de la exposición, con un rango de 2 a 14 días (Lauer

et al., 2020). El período de latencia (tiempo entre la infección hasta la capacidad de transmitir) es de 3.69 días (Q. Li et al., 2020 et al., 2020). El *shedding* es un término acuñado para describir la liberación al medio ambiente de partículas virales desde células infectadas, ya sea a través de secreciones o de líquidos corporales, siendo la duración media de 20 días (RIC 17-24) y la mayor duración hasta 37 días (Zhou et al., 2020). Sin embargo, el período de infecciosidad, durante el cual el individuo permanece infeccioso se ha establecido desde 2 días antes del inicio de síntomas hasta 10 días después, con el pico en tres días y medio (He et al., 2020b).

Factores de riesgo asociados a severidad

Las condiciones y comorbilidades asociados a severidad y mortalidad son edad avanzada, obesidad, diabetes e hipertensión. La enfermedad severa y crítica está asociada con daño de órganos afectando principalmente el corazón, hígado y riñones. La inflamación y la disfunción de la coagulación también son factores de mal pronóstico (Wolff et al., 2020).

Presentación de la enfermedad

La infección por SARS-CoV-2 se presenta como una infección asintomática o bien como una enfermedad, —la COVID-19— con un curso leve, moderado, severo y crítico.

Las infecciones asintomáticas representan del 30 al 50% de los casos, siendo diagnosticados por la detección de ácidos nucleicos virales durante investigaciones de contactos. Aunque no presentan signos ni síntomas, ni anomalías radiológicas aparentes, tienen el potencial de transmisión igual al de aquellos con síntomas. La incidencia de infecciones asintomáticas en niños son menores, posiblemente debido a niveles altos de receptores ACE2 (Gao et al., 2020).

El tiempo de duración de la enfermedad es de dos semanas desde el inicio de síntomas hasta la recuperación para los casos leves y de tres a seis semanas para los casos severos. Las manifestaciones más comunes de COVID-19 son similares al resfriado común, como fiebre, tos seca, disnea y fatiga. Síntomas menos comunes incluyen escalofríos, dolor de garganta, cefalea, mialgia/artralgia, pérdida del gusto y del olfato, diarrea, náusea, vómitos, congestión nasal, palpitaciones, opresión precordial y dolor pleurítico (Goyal et al., 2020; Guan et al., 2020).

En Guatemala, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social ha informado que en 64,870 casos confirmados de todas las edades los síntomas reportados fueron fiebre (84%), tos (59%), malestar general (57%), cefalea (53%), mialgias (44%), faringodinia (32%), anosmia o disgeusia (30%), disnea (22%), rinorrea (21%) y vómitos (17%) (MSPAS, 2020).

Se ha propuesto la clasificación de la infección en tres fases que pueden ser progresivas: temprana (I), fase pulmonar con y sin hipoxia (IIa/IIb) y fase de hiperinflamación (III). La fase I corresponde a una replicación viral activa y la presencia de síntomas como fiebre de corta duración, tos y constitucionales leves, linfopenia y usualmente ningún hallazgo radiológico. Luego de cinco a siete días algunos pacientes progresan al estadio II, que corresponde a una enfermedad moderada con neumonía radiológicamente comprobada, disnea y fatiga, acompañada de desaturación ($\text{SatO}_2 < 90\%$) e hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$). La fase III representa la progresión a un estado hiperinflamatorio que será descrito más adelante, con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque cardiogénico, con una elevación importante de biomarcadores inflamatorios, alteraciones de la coagulación (Siddiqi & Mehra, 2020) como se muestra en la Figura 1.

Evaluación clínica: anamnesis y exploración física

La anamnesis y el examen físico minuciosos forman la columna vertebral del razonamiento clínico y elaboración del diagnóstico diferencial. Durante la pandemia, los tiempos de evaluación clínica son reducidos o inexistentes (van Dam et al., 2020). La sobrecarga laboral, el distanciamiento físico, así como el uso continuo y a veces excesivo de equipo de protección personal, incluyendo mascarillas de alta eficiencia, protectores faciales, gafas, batas y guantes producen un distanciamiento entre el médico y el paciente (Chow, 2004). El motivo de consulta es la motivación más importante para buscar atención, sin embargo, los pacientes pueden modificar la motivación a consultar por temor a los prejuicios y a la discriminación de estar enfermos de COVID-19. El médico debe ser intuitivo y realizar preguntas primero abiertas y luego cerradas para obtener información relevante sobre los principales síntomas y su aparición. La anamnesis debe incluir los antecedentes médicos, historial de viajes y exposiciones, ocupación laboral, composición del

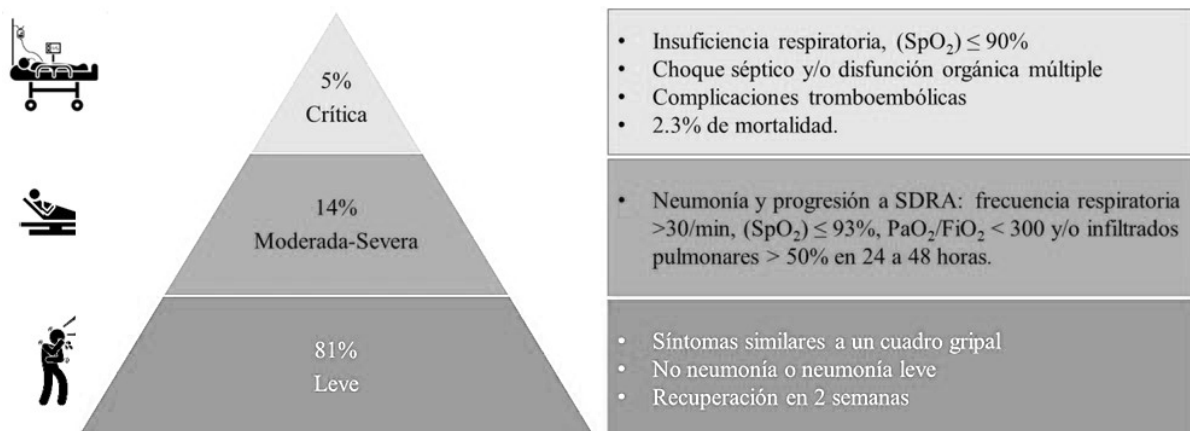


Figura 1. Presentación clínica y complicaciones de la COVID-19

núcleo familiar, frecuencia de interacción e historial de signos y síntomas en las últimas dos semanas. El interrogatorio por sistemas debe realizarse de forma cefalocaudal, realizando preguntas directas estructuradas, evitando inducir una respuesta (Cruz et al., 2012). El examen físico debe incluir la toma de signos vitales, incluyendo la oximetría de pulso digital. La exploración física debe ser orientada a la búsqueda de hallazgos relevantes, utilizando guantes y bata impermeable en la exploración de las mucosas y posible exposición a fluidos corporales.

Las prácticas de control y prevención de SARS-CoV-2 deben ser implementadas en la clínica e incluyen la higiene de manos en los cinco momentos de atención, el adecuado uso del equipo de protección personal, la limpieza y desinfección frecuente del entorno de atención. Las guías técnicas para su implementación se encuentran disponibles en línea en los sitios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2020) y de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, 2020).

Manifiestaciones oculares

Se ha reportado la presencia de SARS-CoV-2 por RT-PCR en tejidos y secreciones oculares de enfermos de COVID-19, vía inoculación directa o bien por migración desde la nasofaringe o el tracto lagrimal, pudiendo afectar la conjuntiva, el segmento anterior, retina e incluso el nervio óptico (Seah & Agrawal, 2020). Entre los síntomas predominan conjuntivitis como ojo rojo, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y quemosis. A la exploración se encuentran hallazgos de conjuntivitis folicular, inyección conjun-

tival unilateral o bilateral y edema leve del párpado. Usualmente los síntomas oculares están asociados a tos y fiebre, con recuperación espontánea (Ma et al., 2020; Wu et al., 2020).

Manifiestaciones en aparato respiratorio

El portal de entrada para la infección y mayor carga viral ocurre en el aparato respiratorio, sin embargo, la presentación clínica de síntomas es variable de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

En la vía aérea superior los síntomas más frecuentemente reportados son faringodinia (12.4%), congestión nasal (3.7%) y rinorrea (4%) (Lovato & de Filippis, 2020). De forma similar a otras neumonías, los síntomas encontrados en pacientes COVID-19 son la fiebre, fatiga y tos seca o productiva, disnea y dolor torácico (D. Zhao et al., 2020). A medida que avanza la enfermedad, se pueden auscultar crepitantes finos, como en la neumonía temprana. Una vez que un paciente ha desarrollado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se auscultan estertores y roncus difusos (Wang et al., 2020).

Las manifestaciones radiológicas de neumonía viral por COVID-19 más frecuentes son opacidades en vidrio despulido con o sin consolidaciones difusas, de predominio bilateral en las bases y periferia, presentes en hasta la mitad de los pacientes. En menor frecuencia se encuentran broncogramas aéreos (20%), patrones reticulares (14%), engrosamiento bronquial y pleural (10%) (Gravell et al., 2020; Z. Ye et al., 2020).

La tomografía computada (TC) tiene una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de neumonía y enfermedad pulmonar, mientras que para la radiografía

de tórax y el ultrasonido es del 82% y del 78% respectivamente. La especificidad de la TC es apenas del 18%, mientras que no ha sido establecida para la radiografía de tórax y ultrasonido (Lu et al., 2020; Salameh et al., 2020; Wong et al., 2020).

La realización de estudios radiológicos de rutina no está justificada. Para los casos moderados a severos la radiografía de tórax es la modalidad de preferencia dada su mayor disponibilidad y menor costo, siendo posible realizarla con equipos portátiles, debiendo apoyarse en la lectura e interpretación por especialistas en radiología (Jacobi et al., 2020). La TC juega un papel importante en la detección temprana y monitoreo de la evolución de la enfermedad pulmonar, sin embargo presenta un mayor costo y exposición a radiación al paciente, por lo que debe tenerse precauciones en niños y mujeres embarazadas. El ultrasonido pulmonar es una alternativa, sin embargo requiere personal entrenado y mayor tiempo de exposición del operador (Hu & Wang, 2020).

Manifestaciones cardíacas y vasculares

Los pacientes con COVID-19 pueden manifestar signos de enfermedad cardíaca, presentando un síndrome coronario agudo o falla cardíaca congestiva por disfunción ventricular. Los síntomas de un síndrome coronario agudo incluyen dolor precordial, disnea y disfunción del seno que se traslapa con los síntomas de COVID-19. El diagnóstico requiere la elevación de troponina cardíaca y/o anomalías ecocardiográficas y electrocardiográficas. La disfunción ventricular en COVID-19 se presenta con características de falla cardíaca, choque cardiogénico y miocarditis. El diagnóstico se establece al evidenciar la elevación de biomarcadores cardíacos y por hallazgos de carditis en la resonancia magnética cardíaca y biopsia (Sattar et al., 2020). La disfunción eléctrica se manifiesta con arritmias, choque cardiogénico y muerte súbita, teniendo mayor riesgo aquellos pacientes críticamente enfermos con alteraciones metabólicas y múltiples interacciones farmacológicas proarritmias (Dhakal et al., 2020).

La hipertensión es frecuentemente documentada en pacientes con COVID-19, que se considera producto de una vasoconstricción favorecida por una desregulación del control de angiotensina II, empeorado por una hipertensión subyacente por disfunción endotelial y el estrés oxidativo, que limita la disponibilidad de óxido nítrico y de la inhibición de la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa (Schiffrin et al., 2020).

La hipercoagulabilidad y enfermedad tromboembólica es otra manifestación vascular multifactorial desencadenada por la tormenta de citocinas, la elevación de angiotensina II, endotelina-1, inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), factor tisular, especies reactivas de oxígeno y la cascada extrínseca de la coagulación (Connors & Levy, 2020). El perfil de coagulación de pacientes con COVID-19 muestra trombocitopenia, elevación del dímero-D, tiempo de protrombina prolongado y del INR, así como un tiempo de tromboplastina parcial activada corto (aPTT), predisponiendo al paciente a complicaciones trombóticas (Bikdeli et al., 2020).

Manifestaciones gastrointestinales

El SARS-CoV-2 puede infectar células del epitelio intestinal vía el receptor ACE2, excretándose a través de las heces por varias semanas. Se ha reportado evidencia de la transmisión fecal-oral aunque se desconoce su alcance (Nouri-Vaskeh & Alizadeh, 2020). Los médicos deben monitorear los signos y síntomas en el aparato digestivo, específicamente a nivel intestinal y hepático de pacientes con COVID-19 de forma temprana y reforzar la prevención a través de la higiene de manos y de la preparación de los alimentos (Kopel et al., 2020).

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes en pacientes con COVID-19 son anorexia y diarrea, seguido de náusea y vómitos, con mayor incidencia de diarrea en adultos que en niños (Y. Zhao et al., 2020). Aunque se ha reportado mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales en enfermedad severa no se ha demostrado una correlación entre ambos (Liu et al., 2020). En pacientes con COVID-19, puede haber coexistencia de presentación quirúrgica como apendicitis o bien una imitación de un cuadro quirúrgico por la inflamación mesentérica (Ashcroft et al., 2020).

Manifestaciones en piel y anejos

Las manifestaciones en piel son infrecuentes, sin embargo, con el conocimiento de las diversas presentaciones en piel, los médicos de primera línea deben incorporar estos signos a su evaluación clínica rutinaria.

El exantema maculopapular acompañado o no de prurito ha sido reportado en uno de cada dos enfermos en España, con un promedio de duración de nueve días y asociado a enfermedad más severa (Galván et al., 2020). Las presentaciones de exantema petequeial, purpúrico, urticarial, variceliforme han sido reportados en

COVID-19 leve a moderado. El exantema tipo eritema multiforme es más común en niños con enfermedad leve (Wollina et al., 2020).

Las erupciones acrales o “dedos de COVID-19” son lesiones similares a los sabañones o también llamado eritema pernio (lesiones inflamatorias producidas por el frío y la humedad). Estas se presentan mayormente en niños y pacientes adultos jóvenes que son asintomáticos o desarrollan una enfermedad leve (Galván et al., 2020). En contraste, las lesiones acro-isquémicas en dedos de manos y pies, con bullas y gangrena seca se presentan en pacientes críticamente enfermos, asociado a un estado de hipercoagulabilidad y coagulación intravascular diseminada (Zhang et al., 2020).

En España se ha observado de que los casos severos de COVID-19 en hombres tenían una alta prevalencia de alopecia androgénica, sugiriendo una vulnerabilidad en el sexo masculino asociada a la sensibilidad a los andrógenos y su actividad inmunosupresora (Goren et al., 2020). Se ha sugerido llamar a esto “signo de Gabrin” en honor al primer médico estadounidense fallecido por COVID-19 quien la padecía siendo sobreviviente de cáncer testicular (Wambier et al., 2020). Dado que la alopecia androgénica tiene una predisposición genética, es importante su identificación clínica en varones como un posible factor de riesgo para sufrir enfermedad severa.

Las lesiones de uñas son raras, aunque se han reportado lesiones descritas como bandas rojas transversales, denominadas “signo media luna roja”, considerado un fenómeno transitorio secundario a inflamación vascular (Mendez-Flores et al., 2020).

Manifestaciones genitourinarias

Se ha reportado un caso de úlceras orales y genitales (úlceras de Lipschütz) en una mujer de 41 años con una presentación leve de COVID-19 en quien se realizó una investigación exhaustiva descartando otras causas, sugiriendo que la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenarlo, como sucede para otras infecciones virales (Falkenhain-López et al., 2020).

El tejido genital masculino presenta una alta expresión del receptor ACE2 y existe evidencia reciente, aunque insuficiente de infertilidad masculina en pacientes recuperados de COVID-19. El mecanismo fisiopatológico propuesto es el fallo de la espermatogénesis por la afección directa del virus o por una orquitis causada por elevaciones de temperatura durante los episodios de fiebre y respuestas autoinmunes secundarias (Youssef & Abdelhak, 2020).

La lesión renal aguda con manifestaciones de proteinuria (44%), hematuria (26.7%), elevación de creatinina sérica (15.5%) y nitrógeno de urea (14.1%) es relativamente común en la enfermedad severa por COVID-19, prolongando la estancia hospitalaria e incrementando la mortalidad (Cheng et al., 2020). Se considera que la lesión renal es multifactorial, producto de la lesión directa por infección de las células del riñón que expresa el receptor ACE2, lesión hipóxica por sepsis, alteraciones hemodinámicas, coagulación intravascular diseminada y tormenta de citocinas (Asgharpour et al., 2020; Braun et al., 2020).

Manifestaciones neurológicas

SARS-CoV-2 tiene tropismo por el sistema nervioso central, principalmente a través de la mucosa nasal vía los nervios periféricos utilizando las vías transinápticas, infectando tanto neuronas como neuroglías que expresan el receptor ACE2. La inflamación neuronal en conjunto con la hipoxia prolongada puede producir trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones cognitivas agudas y crónicas (Stearo et al., 2020).

La anosmia (pérdida del olfato) y la ageusia (pérdida del gusto) se presentan con mayor frecuencia como síntomas independientes o en asociación con las manifestaciones más comunes de la enfermedad, como fiebre, tos y disnea (Tanasa et al., 2020).

La sintomatología neurológica ha sido asociada a COVID-19, sin embargo, no es específica para esta enfermedad. El SARS-CoV-2 tiene el potencial de acceso directo al sistema nervioso, pero solo se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo en dos casos (Chen et al., 2020). En un estudio prospectivo en 239 pacientes en Turquía, se encontraron hallazgos neurológicos en el 34.7%, siendo cefalea el más frecuente (26.7%), seguido de trastornos del dormir (12.6%), estado confusional (9.6%), anosmia (7.5%), mareos (6.7%), ageusia (6.7%), neuralgia glosofaríngea (3.7%) y neuralgia del trigémino (3.3%) (Karadas et al., 2020).

Las psicosis agudas han sido relacionadas previamente a infecciones por otros coronavirus. Las presentaciones clínicas más frecuentemente reportadas son delirios estructurados mezclados con características confusionales. Una relación causal entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de síntomas psicóticos no ha sido establecida, se postula que puede ser resultado de la invasión neuronal, inflamación sistémica, respuesta psicosocial resultante de efectos estresantes de aislamiento prolongado y cambio de la vida durante la pandemia (Huarcaya-Victoria et al., 2020; Parra et al., 2020).

Manifestaciones inflamatorias y autoinmunes

En casos severos de COVID-19, las complicaciones inmunológicas como el síndrome de activación de macrófagos, también conocido como linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, es resultado de una liberación incontrolada o “tormenta” de citocinas que causa SDRA y disfunción de órganos en los pacientes que la sufren (Soy et al., 2020). Esta respuesta inmune tiene una patogénesis compleja, con progresión rápida y mortalidad alta, requiriendo un esfuerzo por controlar la respuesta inflamatoria con inmunomoduladores como los corticosteroides y antagonistas de las citocinas IL-1, IL-6 y medidas efectivas para aliviar la inflamación celular en el tejido pulmonar (Q. Ye et al., 2020).

En niños se ha descrito un cuadro hiperinflamatorio con características similares a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de choque tóxico, denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMTS), que ocurre luego de dos a cuatro semanas de la infección aguda. La presentación clínica incluye fiebre, exantema (52%), inyección conjuntival (45%) y síntomas no específicos como vómitos, dolor abdominal y diarrea. Los análisis paraclínicos revelan alteraciones inflamatorias con proteína C reactiva y ferritina elevadas, con evidencia de lesión miocárdica, choque y desarrollo de aneurismas arteriales. En comparación con la enfermedad de Kawasaki, se presenta en niños mayores (media de nueve años versus tres años) y con una mayor elevación de biomarcadores inflamatorios (Whittaker et al., 2020) como se muestra en la Figura 2.

Presentación clínica en adultos mayores

En adultos mayores la COVID-19 es particularmente severa, con una letalidad de 8% en el grupo de 70 a 80 años y del 14.8% en el grupo mayor de 80 años. Dado que la edad avanzada se acompaña de comorbilidades, los adultos mayores tienen más complicaciones y daño de órganos, incluyendo SDRA, lesión renal aguda, lesión cardíaca y disfunción hepática (Nanda et al., 2020). Una revisión sistemática de la literatura encontró que los síntomas predominantes en pacientes con edad media entre 71 a 74 años fueron fiebre, tos seca, disnea, astenia, anorexia, opresión de pecho, diarrea y en menor grado mialgia, faringitis, náusea,

mareo, cefalea, dolor abdominal y vómitos (Sacco et al., 2020). En una encuesta de síntomas en mayores de 70 años en Francia, se encontró diferencia significativa en los mayores de 80 años quienes presentaron mayor frecuencia de síntomas como caídas, astenia, delirio y alteración de la conciencia (Annweiler et al., 2020).

Presentación clínica en niños

Las manifestaciones clínicas en niños difieren de las que presentan los adultos. En una revisión sistemática de la literatura, de un total de 38 estudios en 1,117 pacientes, se estableció el curso de la enfermedad con infección asintomática en 14.2%, leve en 36.3%, moderado 46%, 2.1% severo y crítico 1.2%, con una muerte reportada. El síntoma más prevalente fue la fiebre (47.5%), seguido de tos seca (41.55%), síntomas nasales (11.2%), diarrea (8.1%) y náusea/vómitos (7.1%). El 36.9% de los niños presentó neumonía y el 10.9% una infección limitada al tracto respiratorio superior (de Souza et al., 2020). La recuperación de COVID-19 en niños usualmente ocurre en una a dos semanas. Los casos severos muestran disnea, dificultad respiratoria que progresa a SDRA, choque séptico, acidosis metabólica refractaria, disfunción de la coagulación y fallo orgánico múltiple (Assaker et al., 2020; Shen et al., 2020). Aunque la severidad y mortalidad es menor en los niños, los neonatos y lactantes tienen mayor riesgo de presentar COVID-19 severa, aunque la mortalidad es baja (Raba et al., 2020) ver Tabla 1.

Presentación clínica en el embarazo

En mujeres embarazadas se ha reportado que el 78% presenta enfermedad leve o asintomática, mientras que el resto se presentan con enfermedad moderada a severa. El primer grupo presenta síntomas limitados a tos, fiebre, mialgia, faringodinia, opresión de pecho, cefalea, diarrea, náusea, anosmia y ageusia. La presentación moderada a severa incluye tos, disnea, taquipnea (> 30 respiraciones/min), hipoxemia ($\text{SatO}_2 < 93\%$ al aire ambiente) e infiltrados pulmonares en $> 50\%$ del volumen pulmonar en la radiografía de tórax dentro de las 48 horas de presentación (Andrikopoulou et al., 2020). Dado que los síntomas respiratorios en mujeres embarazadas con COVID-19 son leves, es necesario realizar un tamizaje efectivo en la admisión a labor (N. Li et al., 2020).

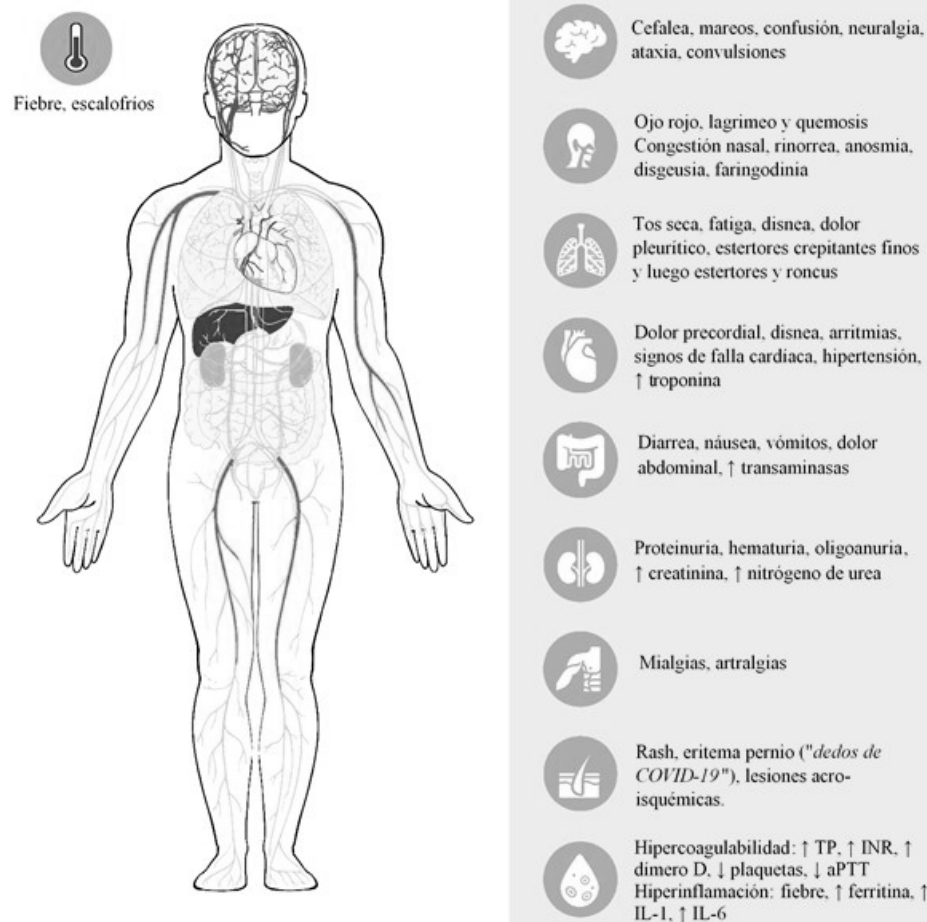


Figura 2. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la COVID-19

COVID-19 y Cáncer

En una serie de casos en Reino Unido, Italia y España, se reportó que en 204 pacientes con cáncer la fiebre se presentó con mayor frecuencia (66.7%), seguido de tos (58.3%), disnea (39.7%), fatiga (25%), mialgia (11.8%) y diarrea (9.8%). La tasa de complicaciones fue alta, insuficiencia renal aguda y SDRA (62.7% y 24% respectivamente), con una mortalidad estimada del 29%. Se identificó que edad mayor de 65 años y tener más de dos comorbilidades son predictores de mortalidad independientemente del estadiaje tumoral, la malignidad activa o la terapia anti cáncer (Pinato et al., 2020). En una serie de casos en Perú en 69 niños con cáncer, los síntomas más frecuentes fueron fiebre y tos (66.7%) con una presentación moderada-severa en 18.8% y una mortalidad del 10% (Montoya et al., 2020).

COVID-19 y trasplante de órgano sólido

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiográficos de los pacientes portadores de trasplante de órgano sólido (p.ej. riñón, hígado, pulmón) son similares a los de la población general, aunque presentan con mayor frecuencia síntomas gastrointestinales. En estos individuos la COVID-19 parece ser más grave y tiene una mayor mortalidad (18.4%) en comparación con la población general (Moosavi et al., 2020).

Coinfecciones e infecciones secundarias

En un meta-análisis que incluyó 3,834 pacientes, se encontró evidencia de coinfección viral en un 3%, con virus sincitial respiratorio e influenza A como los más comunes y coinfección bacteriana en 7% de

Tabla 1

Signos y síntomas comunes y poco comunes de la COVID-19

Paciente	Comunes	Poco comunes
Adultos	Fiebre, tos seca, fatiga, anosmia, disgeusia, cefalea, mialgias/artralgias	Conjuntivitis, dolor pleurítico, diarrea, dolor abdominal, rash, eritema pernio
Niños	Fiebre, tos seca, rinorrea, diarrea, náuseas, vómitos	Conjuntivitis, rash

los casos, principalmente *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. La mayoría de pacientes (> 90%) recibió antibióticos (Lansbury et al., 2020).

Aunque a la fecha no se ha reportado un incremento de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) o de la resistencia antimicrobiana en las instituciones que atienden COVID-19, sin embargo se debe fortalecer la vigilancia, las medidas de prevención y control, especialmente la higiene de manos y la optimización y uso racional de antimicrobianos (Ribas et al., 2020).

Coinfección SARS-CoV-2 y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

La presentación clínica y pronóstico en personas con coinfección VIH y SARS-CoV-2 son similares a la población general, con predominio de síntomas respiratorios incluyendo tos, esputo y disnea (Byrd et al., 2020; SeyedAlinaghi et al., 2020).

Recuperación y secuelas

En un estudio de cohorte de 279 pacientes con enfermedad moderada a severa, se encontró que algunos síntomas pueden persistir por muchos meses después del alta, siendo los más frecuentemente reportados fatiga (55%), disnea (42%), pérdida de memoria (34%), trastornos del dormir (31%) y pérdida de cabello (20%). Entre los pacientes que trabajaban antes de enfermar, el 69% habían regresado a laborar al momento de la entrevista, mientras que de los pacientes que practicaban algún deporte de forma regular, el 72% habían reiniciado la actividad aunque la mitad a una exigencia baja (Garrigues et al., 2020).

Reactivación o reinfección

Algunos pacientes experimentan lo que parece ser una reactivación de una portación crónica del virus o bien una posible reinfección con efectos potenciales a largo plazo de los fármacos o enfermedades que alteran la respuesta inmune, constituyendo un tema importante en la vigilancia de la enfermedad a nivel de individuo y de la población (Batisse et al., 2020).

Conclusiones

Como nunca antes había ocurrido para una nueva enfermedad, una riqueza de conocimiento clínico se ha generado a nivel mundial desde enero 2020. Se conoce que la COVID-19 es una enfermedad altamente transmisible en seres humanos y aunque la vía aérea es la principal ruta de transmisión, es posible la transmisión indirecta al encontrarse el virus presente en las heces y también es capaz de permanecer en superficies inertes por horas a días. Hasta la mitad de casos tienen una presentación asintomática, mientras que, en los sintomáticos, la presentación inicial puede ser un cuadro febril acompañado o no de síntomas respiratorios, pudiendo presentar signos y síntomas inespecíficos que se sobreponen y que difieren en niños y adultos. Aunque la enfermedad suele presentarse como una infección respiratoria y evolucionar a neumonía, también puede producir manifestaciones en otros órganos, siendo la hiperinflamación sistémica y SDRA las complicaciones más severas.

Lo principal para los clínicos durante la pandemia (y probablemente por mucho tiempo) es el reconocimiento temprano de la enfermedad y los factores de riesgo asociados a mayor severidad, la confirmación

del diagnóstico con pruebas confiables, las decisiones sobre el manejo ambulatorio u hospitalario. Para la mejora en la atención de los casos severos, es imprescindible reconocer de forma temprana las complicaciones multiorgánicas, prescribiendo opciones terapéuticas eficaces que reduzcan el riesgo de la mortalidad. Aún falta mucho por conocer sobre la “nueva” enfermedad, pero la creciente evidencia de reportes de reactivación o reinfecciones es motivo de reflexión a enfocarnos en aquellos que se han recuperado, pues como sabiamente dijo Sir William Osler “no existen enfermedades sino enfermos”.

Referencias

- Andrikopoulou, M., Madden, N., Wen, T., Aubey, J. J., Aziz, A., Baptiste, C. D., . . . Friedman, A. M. (2020). Symptoms and critical illness among obstetric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obstetrics & Gynecology*, 136(2), 291-299. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003996>
- Annweiler, C., Sacco, G., Salles, N., Aquino, J. P., Gautier, J., Berrut, G., . . . Gavazzi, G. (2020). National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa792. <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>
- Asgharpour, M., Zare, E., Mubarak, M., & Alirezaei, A. (2020). COVID-19 and kidney disease: Update on epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology and management. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 30(6), 19-25. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.Supp1.S19>
- Ashcroft, J., Hudson, V. E., & Davies, R. J. (2020). COVID-19 gastrointestinal symptoms mimicking surgical presentations. *Annals of Medicine and Surgery*, 56, 108-109. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.025>
- Assaker, R., Colas, A. E., Julien-Marsollier, F., Bruneau, B., Marsac, L., Greff, B., . . . Dahmani, S. (2020). Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *British Journal of Anaesthesia* 125(3), Article e330-e332. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.026>
- Batisse, D., Benech, N., Botelho-Nevers, E., Bouiller, K., Collarino, R., Conrad, A., . . . Wyplosz, B. (2020). Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *Journal of Infection*, 81(5), 816-846 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.073>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., . . . Right Ventricular, F. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Braun, F., Lutgehetmann, M., Pfefferle, S., Wong, M. N., Carsten, A., Lindenmeyer, M. T., . . . Huber, T. B. (2020). SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*, 396(10251), 597-598. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1)
- Byrd, K. M., Beckwith, C. G., Garland, J. M., Johnson, J. E., Aung, S., Cu-Uvin, S., . . . Kantor, R. (2020). SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *Journal of the International AIDS Society*, 23(7), Article e25573. <https://doi.org/10.1002/jia2.25573>
- Center of Disease Control and Prevention. (2020). Infection control guidance for healthcare professionals about coronavirus (COVID-19). Recuperado de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>
- Chen, X., Laurent, S., Onur, O. A., Kleineberg, N. N., Fink, G. R., Schweitzer, F., & Warnke, C. (2020). A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., . . . Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Chow, C. B. (2004). Post-SARS infection control in the hospital and clinic. *Paediatric Respiratory Reviews*, 5(4), 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2004.07.006>

- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
- Cruz, J., Hernández, P., Dueñas, N., & Salvato, A. (2012). Importancia del método clínico. *Revista Cubana de Salud Pública*, 38(3), 422-437.
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, 91(1), 157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- de Souza, T. H., Nadal, J. A., Nogueira, R. J. N., Pereira, R. M., & Brandao, M. B. (2020). Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 55(8), 1892-1899. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
- Dhakal, B. P., Sweitzer, N. K., Indik, J. H., Acharya, D., & William, P. (2020). SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart. *Heart Lung and Circulation*, 29(7), 973-987. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
- Falkenhain-López, D., Agud-Dios, M., Ortiz-Romero, P. L., & Sánchez-Velázquez, A. (2020). COVID-19-related acute genital ulcers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/jdv.16740>
- Galván, C., Catala, A., Carretero, G., Rodríguez-Jimenez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa, A., . . . Garcia-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71-77. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. (2020). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Bot, A. L., Hamon, A., Gouze, H., . . . Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Goren, A., Vano-Galvan, S., Wambier, C. G., McCoy, J., Gomez-Zubiaur, A., Moreno-Arrones, O. M., . . . Washenik, K. (2020). A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(7), 1545-1547. <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>
- Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., . . . Satlin, M. J. (2020). Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Gravell, R. J., Theodoreson, M. D., Buonsenso, D., & Curtis, J. (2020). Radiological manifestations of COVID-19: key points for the physician. *British Journal of Hospital Medicine*, 81(6), 1-11. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0231>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., . . . Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- He, X., Lau, E. H. Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., . . . Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672-675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hu, L., & Wang, C. (2020). Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(8), 4523-4528. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21035
- Huarcaya-Victoria, J., Meneses-Saco, A., & Luna-Cuadros, M. A. (2020). Psychotic symptoms in COVID-19 infection: A case series from Lima, Peru. *Psychiatry Research*, 293, 113378. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113378>
- Jacobi, A., Chung, M., Bernheim, A., & Eber, C. (2020). Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging*, 64, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001>

- Karadas, O., Ozturk, B., & Sonkaya, A. R. (2020). A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*, 41(8), 1991-1995. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04547-7>
- Klompas, M., Baker, M. A., & Rhee, C. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: Theoretical considerations and available evidence. *Journal of the American Medical Association*, 324(5), 441-442. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458>
- Kopel, J., Perisetti, A., Gajendran, M., Boregowda, U., & Goyal, H. (2020). Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(7), 1932-1939. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06362-8>
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., . . . Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li, N., Han, L., Peng, M., Lv, Y., Ouyang, Y., Liu, K., . . . Yang, L. (2020). Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 71(16), 2035-2041. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., . . . Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Liu, J., Cui, M., Yang, T., & Yao, P. (2020). Correlation between gastrointestinal symptoms and disease severity in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open Gastroenterology*, 7(1), Article e000437. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000437>
- Lovato, A., & de Filippis, C. (2020). Clinical presentation of COVID-19: A systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear, Nose & Throat Journal*, 99(9), 569-576. <https://doi.org/10.1177/0145561320920762>
- Lu, W., Zhang, S., Chen, B., Chen, J., Xian, J., Lin, Y., . . . Su, Z. Z. (2020). A clinical study of noninvasive assessment of lung lesions in patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by bedside ultrasound. *Ultraschall Med*, 41(3), 300-307. <https://doi.org/10.1055/a-1154-8795>
- Ma, N., Li, P., Wang, X., Yu, Y., Tan, X., Chen, P., . . . Jiang, F. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association Ophthalmology*, 138(10), 1079-1086. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3690>
- Mendez-Flores, S., Zaladonis, A., & Valdes-Rodriguez, R. (2020). COVID-19 and nail manifestation: Be on the lookout for the red half-moon nail sign. *International Journal of Dermatology*, 59(11), 1414. <https://doi.org/10.1111/ijd.15167>
- Montoya, J., Ugaz, C., Alarcon, S., Maradiegue, E., Garcia, J., Diaz, R., . . . Vasquez, L. (2020). COVID-19 in pediatric cancer patients in a resource-limited setting: National data from Peru. *Pediatric Blood Cancer*, Article e28610. <https://doi.org/10.1002/pbc.28610>
- Moosavi, S. A., Mashhadiagha, A., Motazedian, N., Hashemazar, A., Hoveidaei, A. H., & Bolignano, D. (2020). COVID-19 clinical manifestations and treatment strategies among solid-organ recipients: a systematic review of cases. *Transplant Infectious Diseases*, Article e13427. <https://doi.org/10.1111/tid.13427>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020a). Casos COVID-19. Recuperado el 1 de octubre 2020 de <https://tablerocovid.mspas.gob.gt>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020b). Vigilancia epidemiológica COVID-19, Guatemala. Disponible en archivo del Departamento de Epidemiología.
- Nanda, A., Vura, N., & Gravenstein, S. (2020). COVID-19 in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1199-1202. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01581-5>

- Nouri-Vaskeh, M., & Alizadeh, L. (2020). Fecal transmission in COVID-19: A potential shedding route. *Journal of Medical Virology*, 92(10). <https://doi.org/10.1002/jmv.25816>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV). <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Indicadores Básicos 2019: Tendencias de salud en las Américas.
- Parra, A., Juanes, A., Losada, C. P., Alvarez-Sesmero, S., Santana, V. D., Marti, I., . . . Rentero, D. (2020). Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Research*, 291, 113254. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113254>
- Pinato, D. J., Lee, A. J. X., Biello, F., Segui, E., Aguilar-Company, J., Carbo, A., . . . Gennari, A. (2020). Presenting features and early mortality from SARS-CoV-2 infection in cancer patients during the initial stage of the COVID-19 pandemic in Europe. *Cancers*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/cancers12071841>
- Raba, A. A., Abobaker, A., Elgenaidi, I. S., & Daoud, A. (2020). Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: A systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatrica*, 109(10), 1948-1955. <https://doi.org/10.1111/apa.15422>
- Ribas, R. M., Campos, P. A., Brito, C. S., & Gontijo-Filho, P. P. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and healthcare-associated infections: Emerging and future challenges for public health in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101675. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101675>
- Sacco, G., Briere, O., Asfar, M., Guerin, O., Berrut, G., & Annweiler, C. (2020). Symptoms of COVID-19 among older adults: systematic review of biomedical literature. *Geriatric Psychologie Neuropsychiatrie Vieillesse*, 18(2), 135-140. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0863>
- Salameh, J. P., Leeftang, M. M., Hooft, L., Islam, N., McGrath, T. A., van der Pol, C. B., . . . McInnes, M. D. (2020). Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), Article CD013639. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013639.pub2>
- Sattar, Y., Ullah, W., Rauf, H., Virk, H. U. H., Yadav, S., Chowdhury, M., . . . Chadi Alraies, M. (2020). COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculture*, 29, 100589. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100589>
- Schiffrin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., & Webb, R. C. (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 33(5), 373-374. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
- Seah, I., & Agrawal, R. (2020). Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocular Immunology and Inflammation*, 28(3), 391-395. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
- SeyedAlinaghi, S., Ghadimi, M., Hajiabdolbaghi, M., Rasoolinejad, M., Abbasian, L., Nezhad, M. H., . . . Ahmadinejad, Z. (2020). Prevalence of COVID-19-like symptoms among people living with HIV, and using antiretroviral therapy for prevention and treatment. *Current HIV Research*, 18(5), 373-380. <https://doi.org/10.2174/1570162X18666200712175535>
- Shen, K. L., Yang, Y. H., Jiang, R. M., Wang, T. Y., Zhao, D. C., Jiang, Y., . . . Wang, X. F. (2020). Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World Journal of Pediatrics*, 16(3), 232-239. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00362-4>
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Soy, M., Keser, G., Atagunduz, P., Tabak, F., Atagunduz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical Rheumatology*, 39(7), 2085-2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>

- Stearo, L., Steardo, L., Jr., Zorec, R., & Verkhatsky, A. (2020). Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*, 229(3), Article e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
- Sungnak, W., Huang, N., Becavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., . . . Network, H. C. A. L. B. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681-687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
- Tanasa, I. A., Manciu, C., Carauleanu, A., Navolan, D. B., Bohiltea, R. E., & Nemescu, D. (2020). Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known? *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(3), 2344-2347. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8808>
- van Dam, M. V., Ramani, S., & Ten Cate, O. (2020). Breathing life into bedside teaching in the era of COVID-19. *Medical Teacher*, 1-3. <https://doi.org/10.1080/0142159x.2020.1798368>
- Wambier, C. G., Vano-Galvan, S., McCoy, J., Gomez-Zubiaur, A., Herrera, S., Hermosa-Gelbard, A., . . . Goren, A. (2020). Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 680-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafrou, M., Jones, C. E., Shah, P., . . . PIMS-TS Study Group (2020). Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., & Marschollek, M. (2020). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>
- Wollina, U., Karadag, A. S., Rowland-Payne, C., Chiriac, A., & Lotti, T. (2020). Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatologic Therapy*, 33(5), Article e13549. <https://doi.org/10.1111/dth.13549>
- Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., . . . Ng, M. Y. (2020). Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
- Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *Journal of the American Medical Association Ophthalmology*, 138(5), 575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Yang, C., Ma, Q. Y., Zheng, Y. H., & Yang, Y. X. (2020). Transmission routes of 2019-novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, [Chinese Journal of Preventive Medicine]* 54(4), 374-377. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200216-0016>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pictorial review. *European Radiology*, 30(8), 4381-4389. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
- Youssef, K., & Abdelhak, K. (2020). Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian Journal of Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2020.06.005>

- Zhang, Y., Cao, W., Xiao, M., Li, Y. J., Yang, Y., Zhao, J., . . . Li, T. S. (2020). Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro- ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 41(0), Article e006. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>
- Zhao, D., Yao, F., Wang, L., Zheng, L., Gao, Y., Ye, J., . . . Gao, R. (2020). A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia with other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 756-761. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>
- Zhao, Y., Cao, Y., Wang, S., Cai, K., & Xu, K. (2020). COVID-19 and gastrointestinal symptoms. *British Journal of Surgery*, 107(10). <https://doi.org/10.1002/bjs.11821>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., . . . Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177-1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2.

Una revisión narrativa

Guillain-Barré Syndrome in patients with a history of epidemic virus of Zika virus and SARS-CoV-2. A narrative review

Susy Chang-Quezada, Elisa Hernández

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: susychang20145@gmail.com

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 22 de septiembre 2020 / Aceptado: 03 de noviembre 2020

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una neuropatía periférica autoinmune que ha sido asociado recientemente con las infecciones de los virus del Zika (ZIKV) y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la actualización de los avances sobre SGB, la incidencia, autoinmunidad, fisiopatología, genética, diagnóstico, tratamiento y su pronóstico. Para ello, se realizó una revisión de la literatura de los mecanismos que presenta SGB secundarios a los virus epidémicos ZIKV y SARS-CoV-2. Fue revisada la base de datos de NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR y Google Scholar e incluyeron 61 artículos relacionados con estas patologías. Las alteraciones genéticas y epigenéticas producidas por ZIKV y SARS-CoV-2 en el sistema neurológico, contribuyen a la aparición del SGB, caracterizado por ser de inicio agudo y subagudo, produce debilidad ascendente y progresiva en extremidades superiores e inferiores, arreflexia, pérdida de sensibilidad, insuficiencia respiratoria, disociación albumino citológica, cuadriplejía e incluso, la muerte. Durante los últimos años, han surgido varias investigaciones que relacionan el SGB con la infección de ZIKV y SARS-CoV-2. Se han realizado análisis moleculares, histológicos y epidemiológicos que explican dicha relación. La revisión presenta una recopilación de varios artículos y casos que explican cómo están relacionadas las infecciones víricas y las consecuencias crónicas que pueden presentarse en el sistema nervioso.

Palabras claves: Enfermedad autoinmune, síndrome agudo respiratorio severo, anticuerpos antigangliósidos, neuropatía

Abstract

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune peripheral neuropathy that has recently been associated with Zika virus (ZIKV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. The objective of this review is to describe the importance of updating advances on GBS, incidence, autoimmunity, pathophysiology, genetics, diagnosis, treatment, and prognosis. To do this, a literature review of the mechanisms that GBS presents secondary to epidemic viruses, ZIKV and SARS-CoV-2, was carried out. The NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR and Google Scholar database was reviewed and 61 articles related to these pathologies were included. Genetic and epigenetic alterations produced by ZIKV and SARS-CoV-2 in the neurological system contribute to the appearance of GBS, characterized by being of acute and subacute onset, producing ascending and progressive weakness in upper and lower extremities, areflexia, loss of sensitivity, respiratory failure, cytological albumine dissociation, quadriplegia and even death. In recent years, several investigations have emerged linking GBS to ZIKV and SARS-CoV-2 infection. Molecular, histological and epidemiological analyzes have been carried out to explain this relationship. The review presents a compilation of several scientific articles and cases that explain the way in which viral infections are linked and the chronic consequences that can occur in the nervous system.

Keywords: Autoimmune disease, severe acute respiratory syndrome, anti-ganglioside antibodies, neuropathy



Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) conocido como poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda de tipo desmielinizante, es una de las neuropatías más frecuentes de evolución rápida y potencialmente fatal. Tiene la característica epidemiológica de presentarse en 1/1,000 personas (Dash et al., 2015). El cuadro es más común en hombres que en mujeres en una relación de 1.5:1 (Jasti et al., 2016). La variante del síndrome de Miller Fisher (SMF) es menor de 1 millón de personas (Guisset et al., 2016).

El SGB, es una enfermedad autoinmune de inicio agudo y progresión rápida a cuadriparesia flácida, arreflexia, con o sin déficit de los nervios craneales con predominio de parálisis facial (Muñoz et al., 2017). Debemos diferenciar que la parálisis flácida es un tipo de parálisis en la cual el músculo se torna laxo y blando, no resistiendo a un estiramiento pasivo, lo que da lugar a una debilidad extrema y la pérdida completa de los reflejos tendinosos y cutáneos. Al definir la localización de la debilidad muscular ayudará al diagnóstico si la debilidad distal sugiere una neuropatía como el SGB que es de tipo inmunitario y electrofisiológicamente es una variante axonal con un proceso desmielinizante. Los primeros síntomas del síndrome de Guillain-Barré son debilidad y parestesias de miembros inferiores seguidos de una diplejía facial, ataxia, tetraparesia o tetraplejía flácida generalizada. La patogénesis implica una respuesta desencadenada por una infección, inmunización o procedimiento quirúrgico. El diagnóstico clínico ha sido en gran medida a través del electro diagnóstico y por laboratorio inmunológico (Dash et al., 2015). Sin embargo, se especula que los trastornos son causados por la autoinmunidad a las proteínas ubicadas en el nodo de Ranvier o componentes de la mielina de los nervios periféricos. No se han identificado anticuerpos asociados a la enfermedad para todos los trastornos, debido a los numerosos subtipos de neuropatías inmunomediadas (Kieseier et al., 2018).

Se tiene documentado que en diferentes partes del mundo SGB tiene una clínica de signos y síntomas similares. Por lo que el 32.1% de los pacientes que presentaron esta patología, debieron ser cambiados o retirados de sus de sus trabajo por las secuelas neurológicas que presentaron y el 21.43% debió modificar sus actividades de tiempo libre (Silva et al., 2020). A nivel mundial ha causado muchos casos con secuelas y fallecidos. En 2011 se estimó por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados

Unidos que la incidencia del SGB en todo el mundo era 0.89-1.89 casos/100,000 habitantes/año, con predominio del género masculino de 1.78:1. El aumento en el número de casos de SGB durante el brote de virus de Zika (ZIKV) en las Américas proporciona evidencia epidemiológica del vínculo entre la infección por ZIKV y el SGB (Carod-Artal, 2018).

Entre 2015 y 2016, surgieron grupos de SGB poco después del brote de ZIKV en las Américas, en un patrón que destacó una asociación temporal y geográfica entre los casos de SGB y la transmisión del ZIKV (Rebolledo-García et al., 2018). Clínicamente predominó entre las regiones afectadas por la epidemia, pero el espectro de enfermedades neurológicas en los adultos parece más amplio, ya que también se han informado casos de encefalopatía, encefalitis, meningitis, mielitis y convulsiones. Se ha descrito un perfil temporal para-infeccioso de SGB asociado a ZIKV en estudios clínicos, lo que sugiere un efecto neuropático viral directo. Se consideran cambios genéticos virales adaptativos e interacciones inmunológicas con otros flavivirus circulantes y otros factores (Muñoz et al., 2017).

Por su parte, para el SARS-CoV-2, durante la pandemia mundial de COVID-19 que se vive en este momento, se han documentado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2, siendo un total de 10 pacientes, ocho masculinos y dos femeninos. El primer caso documentado fue el caso de un paciente masculino de Wuhan, en diciembre 2019, seguido de los casos de Francia, Irán e Italia, así como de las dos pacientes femeninas entre enero y marzo 2020 (Virani et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Estos datos epidemiológicos dejan claro que existe una relación entre el ZIKV y el SARS CoV-2 y el aumento de casos del SGB. Derivado que SGB es una poliradiculoneuropatía inflamatoria inmune de tipo desmielinizante, se desencadena por múltiples estímulos antigénicos, principalmente por infecciones víricas, bacterianas o vacunas. SGB es una parálisis motora ascendente con arreflexia y disociación albumino citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, no es un fenómeno totalmente comprendido, por lo que es necesario seguir realizando investigaciones acerca del tema y recopilar la información más pertinente que permita desarrollar metodologías preventivas que reduzcan el daño al sistema nervioso por parte de ambos virus. Para el desarrollo de esta revisión se consultó la base de datos de NCBI, NEJMc, JAMA, PubMed, NSR y Google Scholar, se detectaron 61 artículos, de

los cuales 55 fueron revisados y analizados. Se revisaron los últimos 10 años, sobre la presentación de esta enfermedad en base a sus antecedentes históricos, epidemiológicos, la respuesta del sistema inmunológico ante ambos virus y su diagnóstico.

Contenido

Virus del Zika (ZIKV)

El ZIKV es un arbovirus, transmitido por artrópodos y es miembro del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, los ZIKV están envueltos, son icosaédricos y contienen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario y no segmentado, que codifica tres proteínas estructurales y siete no estructurales que se expresan como una sola poliproteína que posteriormente se divide. El ARN genómico del Zika se replica en el citoplasma de las células huésped infectado. El virus permaneció oscuro, con algunos casos humanos confinados a África y Asia. Existen dos linajes del ZIKV, africano y asiático. La cepa asiática causó brotes en Micronesia en 2007 y en la Polinesia Francesa en 2013-2014. A partir de aquí, el virus se propagó a Brasil, documentado con el primer informe de transmisión autóctona de ZIKV en las Américas en marzo de 2015 (White et al., 2016). Se incluye otros patógenos humanos a nivel mundial como el virus del dengue (DENV), el virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (VETG).

En la actualidad se hacen estudios del genoma del VNO 3' y 5', se han identificado secuencias que forman la interacción ARN-ARN de larga distancia requerida para el inicio de la hebra negativa y se han mapeado los sitios de contacto en el bucle de ARN de 5' para NS5 (Brinton, 2014).

El ZIKV es un virus envuelto con un genoma de ARN simple de sentido positivo de aproximadamente 10.7 kb de longitud con dos regiones no codificantes flanqueantes (5' y 3'NCR) y un solo marco de lectura, que codifica para una poliproteína de 3,419 residuos de aminoácidos, 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2BNS3-NS4A-NS4B-NS5-3' que se escinde en la cápsida (C), precursor de membrana (prM), envelope (E) y siete proteínas no estructurales (NS), de las cuales las más conservadas son NS1, NS3 y NS5. Las proteínas NS2A, NS2B, NS4A y NS4B son pequeñas e hidrofóbicas. (Pimental-Rodríguez et al., 2016; Kuno & Chang, 2007).

ZIKV es miembro del grupo de virus Spondweni dentro del grupo de flavivirus transmitidos por mosquitos, estando estrechamente relacionado con los cuatro serotipos del DENV, con aproximadamente un 43% de identidad de aminoácidos en la poliproteína viral y en el ectodominio de E (González-Collantes, 2017).

Las cepas de ZIKV aisladas de humanos o mosquitos durante 1947-2014, se clasificaron mediante análisis de secuencia de nucleótidos en dos genotipos; africano y asiático. Las cepas epidémicas del ZIKV (aisladas durante 2007-2016) pertenecen al genotipo asiático. El linaje asiático ZIKV reemergente que se introdujo en la Polinesia Francesa en 2014 y luego se extendió a Brasil y América probablemente surgió de un fundador viral común, que comparte una homología de secuencia de nucleótidos >98% y exhibe una mayor neurovirulencia que el linaje asiático de Yap descrito en 2007. Sin embargo, los cambios genéticos en el genoma viral o las sustituciones de aminoácidos en las proteínas virales no pueden explicar el cambio en la neurovirulencia del genotipo asiático, desde la enfermedad leve inducida en la población de Yap hasta el aumento dramático de las complicaciones neurológicas asociadas con el ZIKV en las Américas (González-Collantes, 2017).

En mayo de 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó sobre la primera transmisión local del ZIKV en la región de las Américas, con casos autóctonos identificados en Brasil (Maluca et al., 2015). La situación epidemiológica del ZIKV (en mayo de 2015) registró 47 países/territorios de las Américas que confirmaron casos autóctonos de la infección y 23 países confirmaron casos de microcefalia en el 2016. Durante el brote en la región de la Polinesia Francesa de 2014, se reportaron 42 casos de SGB secundario a ZIKV. Posteriormente Brasil, Colombia, El Salvador, Surinam y Venezuela reportaron un aumento del SGB (Muñoz et al., 2017).

Dentro de las vías de transmisión observadas por el ZIKV se encuentran la transmisión propiamente del virus por vector, por transfusión sanguínea, transmisión sexual y la transmisión materna fetal con manifestación clínica de la microcefalia. En Colombia una epidemia que inicio en septiembre de 2015 y terminó el 23 de enero de 2016 produjo 20,297 casos de los cuales 1,050 fueron confirmados por laboratorio, 17,115 fueron confirmados por clínica y 2,132 casos fueron solamente sospechosos (Rodríguez y Willamil, 2016). El 26 de junio del 2018 se presentaron datos en la Conferencia Anual de la Sociedad de Teratología, se indicó que la etiología de la microcefalia y los de-

fectos del sistema nervioso central (SNC) durante la epidemia de Zika en Colombia; el estudio diseñó los datos clínicos para casos de microcefalia y/o defectos del SNC notificados nacionalmente entre 2015 y 2017. Se analizaron infecciones congénitas y anomalías cromosómicas. Se clasificaron en teratogénicas, genéticas, multifactoriales y desconocidas. Se los casos ingresados al estudio como potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV, se obtuvo 858 casos, respaldados con el diagnóstico de microcefalia o defectos del SNC. De estos, 124 (24.7%) tuvieron evidencia fuerte, 232 (46.1%) moderada, 147 (29.2%) limitado. Los otros 355 (41.4%), se atribuyeron a otras como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes virus 1 y 2, desconocido 265 (30.9%) y multifactorial 42 (4.9%). Se llegó a la conclusión que el 58% de los casos de microcefalia y/o defectos del SNC fueron potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

A partir de su etiología se clasificaron en teratogénicas, genéticas, multifactoriales y desconocidas. De los casos ingresados al estudio como potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV, se obtuvo 858 casos respaldados con el diagnóstico de microcefalia o defectos del SNC. De estos, 124 (24.7%) tuvieron evidencia fuerte, 232 (46.1%) moderada, 147 (29.2%) limitado. Los otros 355 (41.4%) se atribuyeron a otras como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes virus 1 y 2, desconocido 265 (30.9%) y multifactorial 42 (4.9%). Se llegó a la conclusión que el 58% de los casos de microcefalia y/o defectos del SNC fueron potencialmente atribuibles a la infección congénita por ZIKV (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

En otro estudio realizado en las Islas Vírgenes de Estados Unidos, entre el 19 al 24 marzo del 2018, se organizó una brigada en las islas de St. Thomas y St. Croix para realizar exámenes a los bebés nacidos de madres con evidencia de laboratorio de exposición al ZIKV durante el embarazo. Por la falta de especialistas, los costos de los exámenes y la complejidad de hacer visitas dentro y fuera de las islas, hizo que las brigadas brindaran la visita de neurólogos pediátricos, audiólogos pediátricos y pediatras del desarrollo. Se visitó tres a cuatro veces por año, se evaluaron a 88 lactantes, 23 (26.1%) era de St. Croix, 65 (73.9%), 53 (60.2%) eran varones, 35 (39.8%) eran mujeres, por edad, de 0-2 meses 8 (9.1%), 3-6 meses 18 (20.5%), 7-12 meses 40 (45.4%), y de 13-24 meses 22 (25.0%) (Hillman et al., 2018).

Dentro de los hallazgos que se han encontrado están la microcefalia, con una medida ajustada para

la edad gestacional y sexo, medición que se hace al nacimiento, dentro de las 2 semanas de vida, o bien con pérdida de embarazo con más de tres desviaciones estándar por debajo de la media basada en ultrasonido o circunferencia de la cabeza del feto menor que desde que el tercer percentil, que van desde los 22 cm de perímetro cefálico, anormalidades cerebrales, microcefalia, calcificaciones intracraneales, anormalidades del cuerpo calloso, formación cortical anormal, pie zambo, displasia congénita de cadera, sordera congénita, defectos del tubo neural, anomalías oculares, cataratas, calcificaciones intraoculares, microftalmia o enoftalmia, atrofia del nervio óptico, artrogriposis (contractura articular), atrofia cerebral, ventriculomegalia, hidrocefalia y anomalías cerebelosas por estudios de radio imágenes (Honein et al., 2017).

En julio de 2015, el estado de Bahía, Brasil, informó 42 casos de SGB, de los cuales el 42% tenía antecedentes consistentes con infección por ZIKV. Según estudios epidemiológicos, en 2016 la incidencia estimada de SGB aumentó entre 2.0 y 9.8 veces en siete países de las Américas afectados por la epidemia de ZIKV (Dos Santos et al., 2016).

En Colombia, antes de la introducción del ZIKV, la frecuencia promedio de SGB era de 242 casos/año, lo que equivale a una incidencia de 0.49 casos/100,000 habitantes/año. Entre noviembre de 2015 y marzo de 2016, Colombia notificó 320 casos de SGB, lo que representa un aumento del 211% en la incidencia de SGB en comparación con la incidencia antes de la introducción del ZIKV. Hubo clara evidencia de una asociación temporal entre la epidemia de ZIKV y el marcado aumento en el número de casos de SGB en este país (Shapiro-Mendoza et al., 2017). Se ha relacionado ZIKV, como un trastorno neurológico donde aumentaron los casos por la transmisión de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, dando como consecuencia su relación con microcefalia y SGB, así como síntomas de conjuntivitis, artralgia, erupción cutánea, fiebre y dolor muscular (Shapiro-Mendoza et al., 2017).

En estudios realizados de la incidencia de SGB en las Américas se pudieron documentar 9,853 casos sin contar Guatemala, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, México, Estados Unidos y otros países de América del Sur. La OMS indica que para 2013 y 2014, hay un brote de 42 casos en la Polinesia Francesa que dieron positivos a dengue y a ZIKV. Los antecedentes anuales de Índice Regional (IR) de SGB en América Latina oscilaron entre 0.40 en Brasil y 2.12/100,000 en Chile. El IR anual agrupado en el Caribe fue 1.64 (IC 95% 1.29-2.12, $I^2 < 0.01$, $p = 0.44$). Durante la epidemia

de ZIKV, los IR de SGB variaron de 0.62/100,000 en México a 9.35/100,000 en Martinica. El SGB aumentó 2.6 (IC 95% 2.3-2.9) veces durante ZIKV y 1.9 (IC 95% 1.1-3.4) veces durante brotes de Chikunkunya sobre las tasas de fondo (Capasso et al., 2019).

Los resultados del examen postmortem de pacientes con SGB, indican desmielinización del nervio ciático y craneal IV, lo que proporciona evidencia de una polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda. Se considera en este estudio que la fisiopatología fue mediada por anticuerpos sin Neurotropismo. El hallazgo fue de un infiltrado linfocítico mononuclear perivascular y pérdida leve de mielina asociada. En el análisis de coloración de Inmuno Histoquímica para CD68 fueron positivas por inmunohistoquímica con abundantes macrófagos (Dirlikov et al., 2018).

En mayo del año 2015 se presentaron los primeros casos de transmisión autóctona de ZIKV en Brasil, seguido de esto fueron detectados diversos casos en Colombia, El Salvador, Guatemala, Paraguay, Surinam y Venezuela. En México fue reportado el primer caso de zika en noviembre del año 2015 en un paciente con residencia en Nuevo León, quien no había realizado ningún viaje a lugares donde circula el vector ni contacto con casos confirmados de zika ((Ortega et al., 2017).

El primer caso documentado de ZIKV en Guatemala se registró en la semana epidemiológica No. 46 del 2015 (15 al 21 de noviembre) en un paciente masculino de 26 años de edad, originario y residente del departamento de Zacapa, positivo a RT-PCR del ZIKV, en diagnóstico realizado en el Laboratorio Nacional de Salud y confirmado por el CDC. Para finales del 2015 se acumularon 223 casos sospechosos que cumplieran los criterios clínicos epidemiológicos según el Protocolo elaborado para el Sistema Institucional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud pública y Asistencia Social (MSPAS) de los cuales 68 fueron confirmados por laboratorio. La notificación al sistema institucional de vigilancia epidemiológica registra a la semana epidemiológica No. 34 (que finaliza el 27 de agosto) 2,728 casos sospechosos. La caracterización de los casos reportados durante el 2016 muestra: los hombres han sido 869 (32%) y las mujeres 1,859 (68%). Para el presente año el ZIKV continúa afectando principalmente al grupo en edad productiva, en los de 15 a 49 se han notificado 1,6976 (62%). El 65% de casos notificados se encuentran en Guatemala, Santa Rosa, Chiquimula, Quetzaltenango y Zacapa. Los casos con manifestaciones neurológicas confirmados provienen

tres de Santa Rosa, dos de Zacapa, Quetzaltenango y Guatemala y uno de San Marcos, Jutiapa, Huehuetenango y Alta Verapaz. Desde el 11 de noviembre del año 2015 a la fecha del 14 de diciembre 2016, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social - MSPAS, tiene registrados: 3,236 casos sospechosos, 703 casos confirmados, 965 sospechosos en embarazadas, 275 confirmados en embarazadas, 33 niños sospechosos de microcefalia, 17 fueron confirmados con microcefalia (MSPAS, 2016).

Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son virus de ARN grandes, envueltos y de cadena con orientación positiva. Tienen el genoma más grande entre todos los virus ARN, que suelen oscilar entre 27 y 32 kb. Su genoma está empaquetado dentro de una cápside helicoidal formada por la proteína nucleocápside (N) y además rodeada por una envoltura. Asociadas con la envoltura viral hay al menos tres proteínas estructurales: la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) involucradas en el ensamblaje del virus, mientras que la proteína espiga (S) media la entrada del virus en las células huésped. El alfa y el beta coronavirus infectan a los mamíferos, los gamma coronavirus infectan a las especies de aves y el delta coronavirus infecta a las especies de mamíferos y aviares (Shang et al., 2018).

Se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa en el SNC en condiciones normales (Hamming et al., 2004). Se desconoce si la expresión de ACE2 se induce en condiciones patológicas como la infección por SARS-CoV-2. Debido a la existencia de ACE2 en el SNC, es posible inducir la invasión SARS-CoV-2 a través de ACE2 en la membrana celular neuronal y causar lesión cerebral y síntomas neurológicos. Según un estudio previo sobre el coronavirus, la unidad S1 de la proteína de espiga en la superficie del coronavirus se une al receptor neuronal ACE2 y se une a la superficie de las células diana; entonces, la proteasa de la serina TMPRSS2 activa la proteína de la espiga, y el virus entra en la neurona (Hoffmann et al., 2020).

Además, las células endoteliales de los vasos sanguíneos tienen alta expresión de ACE2 y la infección por SARS-CoV-2 puede atacar las células endoteliales en los vasos sanguíneos cerebrales a través del receptor ACE2 y alterar la barrera hematoencefálica (BBB), lo que resulta en una mayor permeabilidad del BBB,

edema cerebral e hipertensión intracraneal. Un BBB interrumpido puede promover la invasión en los tejidos cerebrales y las neuronas. En humanos, los coronavirus suelen afectar en especial al tracto respiratorio superior y al tracto gastrointestinal. Los síntomas pueden ser leves, como los de un resfriado común, hasta llegar a bronquitis e incluso a neumonías con afectación renal. No se consideraron altamente patógenos para los humanos hasta el brote del SARS en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China. Se confirmó que el SARS-CoV era la causa del SARS. Este patrón de invasión del SNC fue confirmado para otros coronavirus (Bleau et al., 2015; Cowley & Weiss, 2010).

Se identificó la presencia de SARS-CoV en el hipotálamo y las neuronas corticales de los pacientes con SRAS (Ding et al., 2004). Además de la invasión de los vasos sanguíneos, los virus pueden entrar en el SNC a través de los terminales del nervio olfativo (Arbour et al., 1999). Es importante destacar que el transporte axonal también apoya la rápida propagación de la neurona a la neurona (Dubé et al., 2018). Un estudio reciente mostró que casi no se detectaron partículas de virus en células no neuronales en áreas cerebrales infectadas (Li et al., 2020), por lo tanto, el daño cerebral también puede ser causado por citoquinas secretadas de las neuronas infectadas, especialmente cuando el virus invade el sistema nervioso en individuos susceptibles con baja inmunidad a este virus (Desforges et al., 2014; Skinner et al., 2019).

En el mes de diciembre del pasado año, en Wuhan (China), fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pocas horas después la enfermedad fue nombrada: coronavirus disease 2019 (COVID-19). Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor celular de la enzima (ACE2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino (Castellón, 2020; Baig et al., 2020).

Para el 12 de marzo de 2020, la OMS consideró como pandemia un brote infeccioso causado por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, puesto que se habían notificado 125,000 casos en 118 países (Adhanom, 2020). Se considera que su origen está en los murciélagos con transmisión a otras especies y posteriormente al humano, principalmente por vía respiratoria. El foco original de la pandemia fue la

ciudad de Wuhan, China, extendiéndose rápidamente a otros continentes.

Dentro de las complicaciones clínicas de la enfermedad causada por este virus, se encuentran tos, fatiga, producciones de esputo, disnea, mialgias, artralgia y cefalea. Se suman las complicaciones neurológicas derivadas a una alta carga viral y por una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas y que recuerda al síndrome de linfocitocitosis hemofagocítica desencadenada por otras infecciones virales. Dentro de las posibles complicaciones neurológicas en estudios epidemiológicos de los síndromes inmunomediados se encuentra el SGB (Carod-Artal, 2020).

Un fenómeno relacionado con el SGB es la parálisis flácida aguda (PFA). La PFA es una entidad clínica caracterizada por arreflexia, hiporreflexia y debilidad que alcanza un máximo en días o semanas. Los poliovirus, enterovirus, flavivirus, herpes virus y virus de la rabia son bien conocidos como agentes etiológicos virales. La parálisis flácida ocurre por el daño de las neuronas motoras inferiores en el asta anterior de la médula espinal o los nervios periféricos, ya sea por invasión directa o por mecanismos inmunitarios para-infecciosos y/o postinfecciosos. Es una entidad clínica potencialmente mortal caracterizada por debilidad en los músculos de todo el cuerpo, a menudo acompañada de parálisis respiratoria y bulbar. La causa más común es el SGB, pero las infecciones, las enfermedades de la médula espinal, las enfermedades neuromusculares como la miastenia grave, las drogas y las toxinas, la parálisis hipopotasémica periódica, las alteraciones electrolíticas y el botulismo deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Un caso pediátrico reportó un ingreso con infección del tracto respiratorio inferior y parálisis flácida aguda, que detectó coinfección por un coronavirus humano (Turgay et al., 2015). Estos datos demuestran que pueden vincularse infecciones de estos virus con alteraciones neurológicas.

Sumando a esto, un estudio que analizó 214 pacientes del Hospital Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China, se determinó que la enfermedad era más frecuente en hombres, la edad promedio fue 52.7 años, 88 de ellos tenían enfermedad respiratoria severa, 78 presentaron manifestaciones neurológicas del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración del conocimiento, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (alteraciones del gusto, del olfato, de la visión y dolor

nervioso) y esquelético con manifestaciones de lesiones musculares. Según estudios recientes, la infección por SARS-CoV-2 es la causa del espectro de enfermedades neurológicas, encefalitis, meningoencefalitis, accidente cerebrovascular isquémico y accidente cerebrovascular hemorrágico (Mao et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Xiang et al., 2020; Li, Xue & Xu, 2020). Figura 1.

Además de los síntomas más comunes de la hipertensión craneal, como dolor de cabeza, náuseas y vómitos, algunos pacientes también presentan síntomas neurológicos, como mareos, fatiga y locura (Chen et al., 2020). En otro estudio de SARS-CoV-2 se observaron síntomas neurológicos en pacientes infectados. Un tercio de los pacientes experimentaron diversos síntomas neurológicos, incluida la afectación del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, aguda enfermedad cerebrovascular, ataxia y epilepsia), del sistema periférico nervioso (alteración del gusto, alteración del olfato, discapacidad visual y neuralgia) y daño al músculo esquelético. La lesión del músculo esquelético se define cuando un paciente tiene dolor en dicho músculo y suero elevado con nivel de creatina quinasa por encima de 200 U/L (Capasso et al., 2019). En pacientes con manifestaciones del sistema nervioso, los síntomas más comunes fueron mareos y dolor de cabeza. En pacientes con manifestaciones periféricas del sistema nervioso, la mayoría las quejas comunes fueron el deterioro del gusto y el olfato (Jin et al., 2020).

Las manifestaciones del sistema nervioso fueron significativamente más comunes en pacientes con infección grave, que se manifiesta como accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia cerebral diagnosticada por síntomas clínicos y tomografía cerebral con alteración de la conciencia y lesión del músculo esquelético. El deterioro por un accidente cerebrovascular, contribuye a la alta tasa de mortalidad por la hiperactivación de factores inflamatorios que finalmente causa una tormenta inflamatoria (Jin et al., 2020).

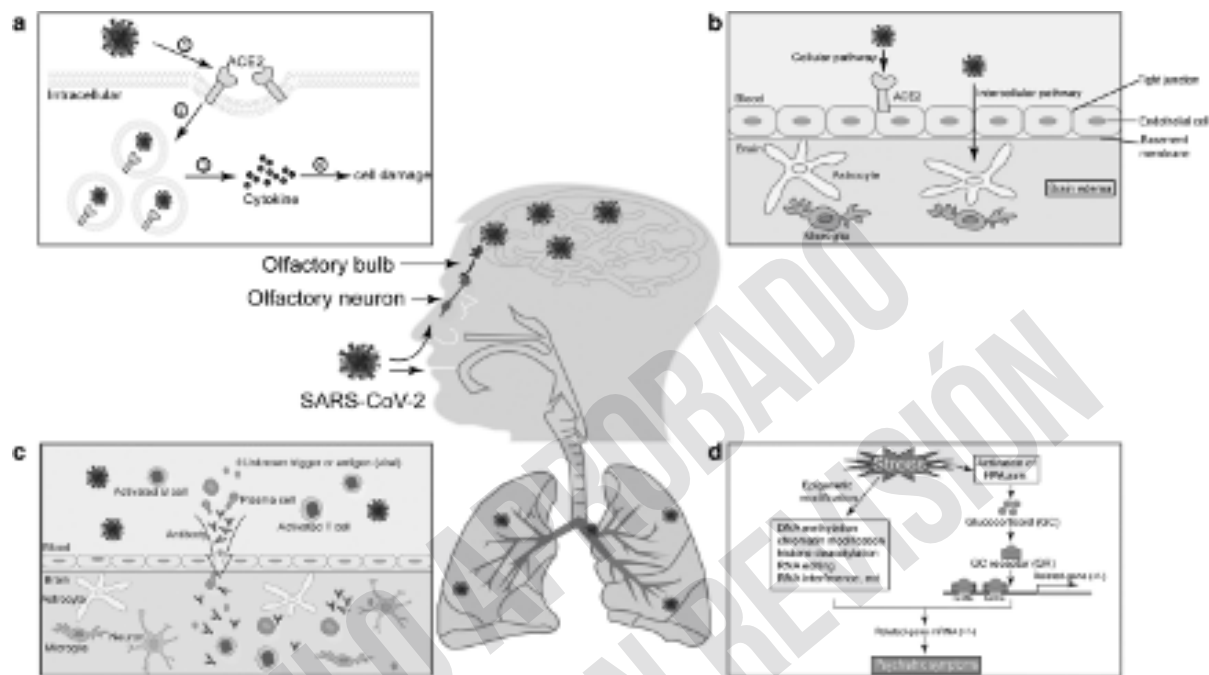
En una revisión sistemática analizaron artículos publicados que relacionan los síntomas neurológicos presentados en pacientes con SARS-CoV-2. La evaluación clínica, neurológica, electrofisiológicas, oftalmológica y otorrinolaringológica indican el deterioro de las fibras nerviosas. Estudios en cadáveres han mostrado ADN dentro del LCR, tejido nervioso y muscular. Se considera que el ingreso del virus es por una infección nasal ya que el coronavirus ingresa al SNC a través del bulbo olfatorio, causando inflamación y desmielinización de las fibras nerviosas (León-Castellón et al., 2020).

Un estudio mostró que las secuencias del genoma SARS-CoV se detectaron en el cerebro de todas las autopsias del SARS con RT-PCR en tiempo real (Gu et al., 2005). Es importante destacar que las señales eran fuertes en el hipocampo, donde encontramos inflamación en el cerebro del paciente. Un estudio reciente afirma que la secuencia genómica es similar entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 (Yu et al., 2020), especialmente los dominios de unión a receptores del SARS-CoV son estructuralmente similares a los del SARS-CoV-2 (Lu et al., 2020). Esto puede llevar a que SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten el ACE2 como un receptor. Esa podría ser la razón por la que SARS-CoV y SARS-CoV-2 podrían invadir el mismo lugar en el cerebro humano.

Los principales síntomas reportados fueron mareos (16.8%), cefalea (13.1%), hipogeusia (5.6%) e hiposmia (5.1%). Helms y colaboradores reportaron compromiso neurológico en el 84% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos. Las principales manifestaciones fueron encefalopatía, agitación, confusión y presencia de signos del tracto cortico espinal adicionalmente. Toscano y colaboradores (2020) describieron la presencia del SGB como complicación neurológica en cinco pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Italia, con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de 5-10 días. Asimismo, se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con SARS-CoV-2 de mayor severidad y riesgo cardiovascular (Orozco-Hernández et al., 2020).

Dentro de la pandemia mundial que se vive en este momento, se han detectado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2, siendo 10 pacientes, ocho masculinos y dos femeninos, dentro de las edades de 51-61 años dentro del periodo de diciembre de 2019 a diciembre 2020. El primer caso documentado fue el caso de un paciente masculino de Wuhan, en diciembre 2019, seguido de los casos de Francia, Irán e Italia, así como de las dos pacientes femeninas entre enero y marzo 2020 (Camdessanche et al., 2020; Padroni et al., 2020; Toscano et al., 2020; Virani et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Un estudio reciente, evidenció que un paciente de 61 años tuvo fiebre y tos sin disnea el día 1 de la enfermedad, fue diagnosticado y tratado como una infección por SARS-CoV-2 con neumonía tratada con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir durante 14 días. Hay pocos casos conocidos de SGB relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Este caso fue propues-



Li, H., Xue, Q., & Xu, X. (2020). Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotoxicity Research*, 38: 1–7 (2020) <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>

Figura 1. Posibles mecanismos de los síntomas del SNC relacionados con la infección por SARS-CoV-2. a SARS-CoV-2 puede entrar en el cerebro a través de las terminaciones nerviosas olfativas e infectar directamente las neuronas a través de la proteína ACE2 en la superficie de las neuronas. El transporte axonal puede promover la rápida propagación de las neuronas a las neuronas. Además, las citoquinas secretadas de las neuronas infectadas dañan las neuronas cercanas y las células gliales. b SARS-CoV-2 puede entrar en los vasos sanguíneos a través de la mucosa y los pulmones infectados. SARS-CoV-2 se une a la proteína ACE2 que se expresa abundantemente en las células endoteliales, interrumpiendo las células endoteliales y la barrera hematoencefálica y conduce al edema cerebral y la hipertensión intracraneal. c Después de la infección por SARS-CoV-2, las células inmunitarias humanas producen anticuerpos contra este coronavirus; sin embargo, algunos autoanticuerpos también atacan las células endoteliales de los vasos y las neuronas, lo que resulta en encefalitis autoinmune. d El estrés causado por el pánico o la infección por SARS-CoV-2 provoca la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRF), así como la activación del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA), lo que resulta en la sobreactivación de los glucocorticoides y GR del eje HPA y exhiben diferentes comportamientos. Al mismo tiempo, el estrés ambiental provoca cambios en la modificación epigenética de los genes relacionados con el estrés y conduce a una expresión génica anormal. Por lo tanto, el estrés ambiental de la pandemia COVID-19 puede causar afecciones psiquiátricas como depresión, ansiedad, síntomas psiquiátricos o trastorno de estrés postraumático (TEPT).

to como una variante rara de SGB en el contexto de infección SARS-CoV-2, debido a su cronología, manifestaciones clínicas y hallazgos de LCR. Se considera que la infección por SARS-CoV-2 podría haber desencadenado esta variante clínica atípica de SGB, que relacionen las variantes típicas de infección por SGB y SARS-CoV-2, por lo que se sugirió una posible asociación entre ellos, pero se necesitan más casos para respaldar la causalidad. La ausencia de anticuerpos

antigangliósidos que prueben los datos disponibles es un factor limitante en la comparación de estos casos (Caamaño & Beato, 2020).

En la provincia china de Hubei en diciembre de 2019 se documentó uno de los primeros casos de SGB y SARS-CoV-2. El examen neurológico reveló debilidad muscular predominantemente proximal en las extremidades superiores de 0/5 en los músculos proximales y 4/5 en los músculos distales, en las extremidades

inferiores debilidad proximal de 0/5 en el psoas y 1/5 en los cuádriceps y debilidad distal de 2-3/5 en los músculos tibiales anteriores. El paciente presentó arreflexia global e hipoestesia en ambas piernas, progresando distalmente desde las rodillas. Sin embargo, los síntomas de tetraparesia progresiva y arreflexia cumplen con los principales criterios clínicos para el diagnóstico del SGB. La presencia de afectación motora simétrica, alteraciones sensoriales de leves a moderadas, el dolor lumbar irradiado al inicio y los síntomas bulbares también respaldan este diagnóstico (Marta-Enguita et al., 2020). Vale la pena señalar que algunos pacientes no tienen síntomas obvios, a pesar de que los resultados de las pruebas de ácido nucleico para SARS-CoV-2 son positivos (Tong et al., 2020). Las manifestaciones neurológicas cayeron en tres categorías: manifestaciones del sistema nervioso central (mareo, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (deterioro del gusto, deterioro del olfato, deterioro de la visión y dolor nervioso) y manifestaciones de lesiones musculares esqueléticas (Mao et al., 2020).

Avances necesarios

Guatemala acumula miles de casos de infección por SARS-CoV-2 en los últimos meses, siendo una amenaza a la salud pública y economía del país. A pesar de esto, la información generada sobre este agente infeccioso y las patologías crónicas que puede llegar a producir, son escasas. Para el desarrollo de las investigaciones clínicas y moleculares de esta enfermedad, dentro del país, son necesarias varias entidades y recursos que deben ser utilizados. Entre estos se encuentra el Programa de Monitoreo de Enfermedades Emergentes (ProMED) de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (ISID). ProMED se lanzó en 1994 como un servicio de internet para identificar eventos de salud inusuales relacionados con enfermedades infecciosas y toxinas emergentes y reemergentes que afectan a humanos, animales y plantas. ProMED es el sistema público más grande que realiza informes globales de brotes de enfermedades infecciosas. Es utilizado diariamente por líderes internacionales de salud pública, funcionarios del gobierno en todos los niveles, médicos, veterinarios y otros trabajadores de la salud, investigadores, empresas privadas, periodistas y el público en general.

ProMED, ha sido el primero en informar sobre numerosos brotes de enfermedades mayores y menores, incluyendo SARS, *Middle East respiratory Syndrome* (MERS), Ébola, la propagación temprana del ZIKV y muchos otros. ProMED es un contribuyente importante y de larga data en el panorama global de vigilancia de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.

Por lo tanto, la finalidad del estudio, en base a la serie de casos documentados tanto en Guatemala como en el resto del mundo, es recolectar las características generales de la enfermedad, su prevalencia, autoinmunidad, edad de inicio, fisiopatología, ecología, genética, diagnóstico y tratamiento más efectivo y maneras de prevenir las complicaciones. Es necesario continuar la producción y recopilación de la información que relacionen tanto las infecciones por ZIKV como de SARS-CoV-2, que aporte al conocimiento de su relación con el SGB y así poder mejorar su prevención y tratamiento.

Como resultado del apareamiento de la enfermedad por el coronavirus en forma global, las estadísticas de John Hopkins University of Medicine, en su registro COVID-19 *Dashboard by the Center for System Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center*, para el día de hoy 27 de octubre de 2020 hay más de 43.561.060 millones de casos confirmados, 1.160.421 casos fallecidos, 29.234.996 recuperados en todo el mundo. Para Guatemala 113,543 casos registrados y 3,858 fallecidos, con una tasa de mortalidad de 3.4%. Entre las manifestaciones neurológicas encontradas, se reportaron complicaciones como el accidente cerebrovascular, el síndrome de GBS, mielitis transversa aguda y la encefalitis aguda. Hay dos mecanismos de daño en el SNC por lesión cerebral hipóxica y mediación inmunitaria en casos graves de pacientes chinos, franceses, iraníes, italianos (Ahmad & Rathore, 2020). Es importante destacar que la afectación del SNC puede estar asociada con un mal pronóstico y un empeoramiento de la enfermedad. Aquí, discutimos los síntomas y la evidencia de la afectación del sistema nervioso (directa e indirectamente) causada por la infección por SARS-CoV-2 y posibles mecanismos. Los síntomas del SNC podrían ser un indicador potencial de mal pronóstico. La creciente evidencia indica que SARS-CoV-2 también afecta a diferentes órganos y sistemas, incluyendo el SNC (Li, Xue, & Xu, 2020). Sin embargo, se considera necesario seguir investigando ya

que los casos positivos, se han detectado clínicamente, teniendo déficit de estudios por el riesgo de contagio y que muchos de los fallecidos deben ser cremados y enterrados lo antes posible, lo que no permite realizar estudios postmortem de cómo estos virus actúan en el sistema nervioso. Además, que no se efectúan de rutina estudios del LCR en los pacientes positivos por estar en cuidados intensivos con soporte ventilatorio. Aun cuando históricamente toma relevancia un brote de SGB secundario a SARS-CoV-2 en la provincia de Hubei en el norte de China entre los años de 2019 y 2020, es necesario seguir investigando los casos de SGB secundario a ZIKV y SARS-CoV-2 (Rebolledo-García et al., 2018).

El primer caso de meningitis asociado con SARS-CoV-2, fue un paciente transportado en ambulancia debido a una convulsión acompañada de inconsciencia, en Wuhan, China. El ARN específico del SARS-CoV-2 no se detectó en el hisopo nasofaríngeo, sino que se detectó en un CSF. No se detectaron anticuerpos Anti-HSV 1 y varicela-zoster IgM en muestras de suero. Una resonancia magnética cerebral mostró hiperintensidad a lo largo de la pared del ventrículo lateral derecho y cambios en la señal de hiperintenso en el lóbulo temporal mesial derecho y el hipocampo, lo que sugiere la posibilidad de meningitis por SARS-CoV-2. Este caso advierte a los médicos de los pacientes que tienen síntomas del SNC (Moriguchi, et al., 2020).

Conclusiones

El SGB es una de las poliradiculoneuropatías inflamatorias agudas que se han presentado y diagnosticado desde que Sir Guillain-Barre las describió, sin embargo, en la epidemia de ZIKV hubo un incremento de casos en adultos y niños, así como la presencia en mujeres embarazadas de la presencia de microcefalia y demás problemas neurológicos secundarios al virus. Esto llevó a la creación de estrategias de diagnóstico, creando nuevas pruebas de laboratorio y mejorando las existentes. Se logra integración mundial al compartirse datos estadísticos de casos sospechosos, casos positivos, casos graves en hospitalización y muertes. Para la relación de casos de SGB, se han encontrado receptores dentro del tejido nervioso que lo hace susceptible a la transmisión genética de la carga viral dentro de las células objetivo, generando sus manifestaciones neurológicas.

En estudios postmortem se han encontrado fragmentos de ARN del virus de ZIKV siendo neurotrópico en la estructura nerviosa, la existencia de reservorios virales en tejidos, como el riñón, sirviendo de amplificadores potenciales de la replicación viral y/o la fuente antigénica de una respuesta inflamatoria antiviral, con importancia patogénica en el desarrollo de síndromes neurológicos, incluso después de la viremia. Es de suma importancia continuar investigando y documentando los hallazgos encontrados para contrarrestar futuras epidemias y pandemias que arriesguen la eliminación parcial de la raza humana.

Dentro de la pandemia mundial que se vive en este momento, se han documentado varios casos de SGB secundario a SARS-CoV-2. Se han descrito algunas manifestaciones neurológicas centrales como periféricas y músculo esquelético como mareos, hipogeusia, hiposmia, hipoestesia, encefalopatía y confusión principalmente, que evolucionan a SGB. Se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con SARS-CoV-2 de mayor severidad y riesgo cardiovascular. Es necesario continuar la producción y recopilación de la información que relacionen tanto las infecciones por ZIKV, como de SARS-CoV-2, que aporte al conocimiento de su relación con el SGB y así poder mejorar su prevención y tratamiento. Podemos concluir que la infección por SARS-CoV-2 está relacionada con la encefalitis, las enfermedades cerebrovasculares, la alteración de la conciencia, la ansiedad y la depresión en pacientes con COVID-19. Los síntomas del sistema nervioso se consideran un indicador potencial de mal pronóstico, por lo tanto, la prevención y el tratamiento de los síntomas del SNC podrían ser cruciales para la recuperación de pacientes con COVID-19.

Referencias

- Ahmad, I., & Rathore, F. A. (2020). Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- Adhanom, T. (2020). WHO Director-General is opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <https://www.who.int/dg>

- Arbour, N., Côté, G., Lachance, C., Tardieu, M., Cashman, N.R., Talbot, P.J. (1999) Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *Journal of Virology*, 73, 3338-3350.
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(7), 995-998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- Bleau, C., Filliol, A., Samson, M., Lamontagne, L. (2015) Brain invasion by mouse hepatitis virus depends on impairment of tight junctions and beta interferon production in brain microvascular endothelial cells. *Journal of Virology*, 89, 9896-9908. <https://doi.org/10.1128/jvi.01501-15>.
- Brinton, M. A. (2014). Replication cycle and molecular biology of the West Nile Virus. *Virus*, 6(1), 13-53. <https://doi.org/10.3390/v6010013>
- Caamaño, D. S. J., & Beato, R. A. (2020). Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *Revista de Neurociencia. Clínica*, 77, 230-232. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.016>.
- Camdessanche, J. P., Morel, J., Pozzetto, B., Paul, S., Tholance, Y., & Botelho-Nevers, E. (2020). COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Revue Neurologique*, 176, 516-518. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>
- Capasso, A., Ompad, D. C., Vieira, D. L., Wilder-Smith, A., & Tozan, Y. (2019). Incidence of Guillain-Barré syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(8), e0007622. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007622>.
- Carod-Artal, F. J. (2018). Neurological complications of Zika virus infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 16(5), 399-410. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1466702>.
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70, 311-322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Castellón, R. L., del Busto, J. E. B., & Pérez, L. C. V. (2020). Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2).
- Chen, N. (2020a) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Cowley, T.J., Weiss, S.R. (2010) Murine coronavirus neuropathogenesis: determinants of virulence. *Journal of Neurovirology*, 16, 427-434. <https://doi.org/10.3109/13550284.2010.529238>
- Dash, S., Pai, A. R., Kamath, U., & Rao, P. (2015). Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome—challenges and needs. *International Journal of Neuroscience*, 125(4), 235-240. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588>.
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Brison, E., Meessen-Pinard, M., Talbot, P.J. (2014) Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 807, 75-96. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6
- Ding, Y., & Dai, J. (2019). Advance in stress for depressive disorder. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1180, 147-178. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9271-0_8
- Dirlikov, E., Torres, J. V., Martinez, R. B., Reagan-Steiner, S., Pérez, G. V., Rivera, A., & Zaki, S. R. (2018). Postmortem findings in-patient with Guillain-Barre syndrome and Zika virus infection. *Emerging Infectious Diseases*, 24(1), 114. <https://doi.org/10.3201/Feid2401.171331>.
- Dos Santos, T., Rodriguez, A., Almiron, M., Sanhueza, A., Ramon, P., de Oliveira, W.K., & Pimentel, R. (2016). Zika virus and the Guillain-Barré syndrome case series from seven countries. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1598-1601. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc160901>
- Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, AHM, Rini, JM., Desforges, M., Talbot, P.J. (2018) Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *Journal of Virology*, 92, e00404. <https://doi.org/10.1128/jvi.00404-18>

- González Collantes, S. (2017). Situación epidemiológica del virus zika. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 73-78. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13025>
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., ... Leong, A. S-Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415-424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
- Guisset, F., Ferreiro, C., Voets, S., Sellier, J., Debaugnies, F., Corazza, F., & Prigogine, C. (2016). Anti-GQ1b antibody syndrome presenting as acute isolated bilateral ophthalmoplegia: Report on two patients and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(3), 439-443. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.02.002>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, ML., Lely, AT., Navis, G., van Goor, H. (2004) Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, 203, 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hillman, B., Petersen, D. N., Galang, R. R., Godfred-Cato, S., Mayers, C., Thomas, Y., & Reynolds, M. (2019). 2018 US Virgin Islands Zika health brigade: Providing recommended pediatric health screenings for infants born to mothers with laboratory evidence of Zika virus exposure during pregnancy. *Birth Defects Research*, 111(7), 360. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1486>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 *Cell* 181, 271-280.e8.
- Honein, M. A., Dawson, A. L., Petersen, E. E., Jones, A. M., Lee, E. H., Yazdy, M. M., & Ellington, S. R. (2017). Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 317(1), 59-68. <https://doi:10.1001/jama.2016.19006>
- Jasti, A. K., Selmi, C., Sarmiento-Monroy, J. C., Vega, D. A., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2016). Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(11), 1175-1189. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006>
- Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., & Wang, D. (2020). Consensus For prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
- Kieseier, B. C., Mathey, E. K., Sommer, C., & Hartung, H. P. (2018). Immune-mediated Neuropathies. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-23 <https://doi.org/10.1038/s415-018-027-2>
- Kuno, G., & Chang, G-J. J (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Archives of Virology*, 152(4), 687-696. <https://doi.org/10.1007/s00705-006-0903-z>
- León-Castellón, R., Bender del Busto, J. E., & Velásquez Pérez, L. C. (2020). Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2).
- Li, H., Xue, Q., & Xu, X. (2020). Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotoxicity Research*, 38, 1-7 (2020) <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>
- Li, YC., Bai, WZ., Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 522-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Marta-Enguita, J., Rubio-Baines, I., & Gastón-Zubimendi, I. (2020). Fatal Guillain-Barre Syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurología (English Edition)*, 35(4), 265-267 <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.004>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., & Miao, X. (2020). Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., ... Shimada, S. (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03>
- MSPAS (2016). Guía para la vigilancia y manejo de la infección del virus Zika y sus Complicaciones en

- Guatemala.pdf. Retrieved from website <https://www.mspas.gob.gt>
- Muñoz, L. S., Parra, B., Pardo, C. A., & Neuro viruses emerging in the Americas Study. (2017). Neurological implications of Zika virus infection in adults. *Journal of Infectious Diseases*, 216(10), 897-905. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix511>
- OMS. (2016) Síndrome de Guillain-Barré: Brasil. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/8-february-2016-gbs-brazil/en/>.
- OMS. (2016) Síndrome de Guillain-Barré: El Salvador. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/21-january-2016-gbs-elsalvador/en/>.
- OMS. (2016). Síndrome de Guillain-Barré: Colombia y Venezuela. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <http://www.who.int/csr/don/12-february-2016-gbs-colombia-venezuela/en/>.
- OPS/OMS. (2016). Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OPS/OMS website: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en
- Orozco-Hernández, J. P., Marin-Medina, D. S., & Sánchez-Duque, J. A. (2020). Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. *Semergen*, 113(20), 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.semarg.2020.05.004>
- Ortega-Soto, E., Arellano-Anaya, ZE y Barrón, BL (2017). Chikungunya y Zika en América y México. *Investigación en Discapacidad*, 6(2), 57-68. <http://www.medigraphic.com/rid>
- Padroni, M., Mastrangelo, V., Asioli, G. M., Pavolucci, L., Abu-Rumeileh, S., Piscaglia, M.G., & Foschi, M. (2020). Guillain-Barré Syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of Neurology*, 267, 1877-1879 <https://doi.org/10.1007/s00415-02-09849-6>
- Pimienta-Rodríguez, E. T., & Fando-Calzada, R. (2016). Vacunas experimentales contra el Zika. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47(3), 138-146. <https://www.researchgate.net/publication/311425739>
- Raj, V. S., Osterhaus, A. D., Fouchier, R. A., & Haagmans, B. L. (2014). MERS: emergence of a novel human coronavirus. *Current Opinions in Virology*, 5, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.01.010>
- Rebolledo-García, D., González-Vargas, P. O., & Salgado-Calderón, I. (2018). Síndrome Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Medicina Interna de México*, 34(1), 72-81. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1922>
- Rodríguez-Morales, A. J., & Willamil-Gómez, W. E. (2016). El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. *Infectio*, 20(2), 59-61. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2016.02.001>
- Shapiro-Mendoza, C. K., Rice, M. E., Galang, R. R., Fulton, A. C., Van Maldeghem, K., Prado, M. V., & Ellington, S. R. (2017). Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy—US Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(23), 615. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6623e1>
- Shang, J., Zheng, Y., Yang, Y., Liu, C., Geng, Q., Luo, C., & Li, F. (2018). Cryo-EM Structure of infectious bronchitis coronavirus spike protein reveals structural and functional evolution of coronavirus spike proteins. *PLoS Pathogens*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007009>
- Skinner, D., Marro, BS., Lane, TE. (2019) Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. *Viral Immunology*, 32, 25-37. <https://doi.org/10.1089/vim.2018.0073>
- Silva, M. A., Palacios, E., Castillo G. A., Monsalve, J. A., & Leal-Castaño, L. F. (2020). Secuelas neurológicas del síndrome de Guillain-Barré en pacientes adultos. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217273.972>.
- Tong, ZD. (2020) Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(5), 1052-1054. <https://doi.org/10.3201/eid2605.200198>

- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Cavallini, A., Mivieli, G. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 382, 2574-2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Turgay, C., Emine, T., Ozlem, K., Muhammet, S. P., & Haydar, A. T. (2015). A rare cause of Toscano, G., of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 10(3), 280. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.165716>.
- Yu, F., Du, L., Ojcius, D. M., Pan, C., & Jiang, S. (2020). Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and Infection*, 22(2), 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>
- Virani, A., Rabold, E., Hanson, T., Haag, A., Elrufay, R., Cheema, T., & Bhanot, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, 20, e00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>
- White, M. K., Wollebo, H. S., David Beckham, J., Tyler, K. L., & Khalili, K. (2016). Zika Virus: an emergent neuropathological agent. *Annals of Neurology*, 80(4), 479-489. <https://doi.org/10.1002/ana.24748>
- World Health Organization. (2020). Coronavirus Disease 2019. Recuperado el 31 de julio de 2020 de OMS website: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Xiang, P. (2020) First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. ChinaXiv T20200300015
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome Associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence. *Lancet Neurology*, 19(5), 383-384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)

Principales plantas medicinales disponibles en Guatemala con actividad contra virus respiratorios que infectan al ser humano – Revisión narrativa

*Main medicinal plants available in Guatemala with activity against respiratory virus
that infects the human being – Narrative review*

Armando Cáceres^{1,2*}, Sebastián Cáceres¹

¹Laboratorios de Productos Naturales Farmaya, y ²Dirección General de Investigación,
Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: acaceres@farmaya.net

Recibido: 28 de julio 2020 / Revisión: 16 de agosto 2020 / Aceptado: 31 de octubre 2020

Resumen

Las infecciones respiratorias constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, incrementándose su relevancia ante la reciente infección por SARS-CoV-2, causante de la pandemia de COVID-19. Las opciones terapéuticas para esta infección respiratoria son escasas y sin eficacia comprobada. El objetivo de esta revisión fue buscar la información sobre plantas con actividad antiviral o viricida publicada en los últimos 10 años, en las bases de datos de Google Scholar, Scopus y PubMed. La búsqueda priorizó aquellas especies disponibles en Guatemala, la cual se complementó con la búsqueda de moléculas con actividad antiviral para finalmente postular aquellas que puedan prevenir la infección o aminorar la patogénesis del SARS-CoV-2. Se detectaron más de 170 especies con actividad antiviral y se organizó la información por país o región y tipo de actividad antiviral contra virus específicos. De las especies de mayor disponibilidad en Guatemala se seleccionaron 20. La revisión culmina con 15 artículos que proponen plantas o moléculas con potencial actividad específica en el manejo de la pandemia por SARS-CoV-2. Se concluye que existen especies vegetales (*Curcuma longa*, *Echinacea purpurea*, *Psidium guajava*, *Allium sativum*, *Salvia officinalis* y *Eucalyptus globulus*) y fitocompuestos vegetales (hesperidina, rutina, diosmina, apiína, aloe-emodina, piperina, capsaicina, curcumina, oleuropeína, rhamnetina y gallato de epicatequina) que podrían contribuir al manejo de la enfermedad. Se insta a académicos y autoridades a poner más atención a estas opciones terapéuticas que nos ofrece la naturaleza y que podrían contribuir a aliviar el colapso de los sistemas de salud prevalentes.

Palabras claves: *Curcuma longa*, *Echinacea purpurea*, *Psidium guajava*, hesperidina, curcumina

Abstract

Respiratory infections are an important cause of morbidity and mortality worldwide, increasing their relevance by the recent SARS-CoV-2 infection causing the COVID-19 pandemic. Therapeutic options for this respiratory infection are scarce and without proven effectiveness. The objective of this review was the search for information on plants with antiviral or viricidal activity published in the last 10 years in the Google Scholar, Scopus, and PubMed databases. The search prioritized those species available in Guatemala, was completed with the search of molecules with potential to prevent infection or reduce the activity of SARS-CoV-2 infection. More than 170 species with antiviral activity were detected and the information organized in surveys by country or region, activity against specific viruses and antiviral information on the 20 most commonly available species in the country. It is complemented with a summary of 15 articles that proposed plants or molecules with potential specific activity in the management of the SARS-CoV-2 pandemic. It is concluded there are plant species (*Curcuma longa*, *Echinacea purpurea*, *Psidium guajava*, *Allium sativum*, *Salvia officinalis* and *Eucalyptus globulus*) and phytochemicals isolated from these species (hesperidin, rutin, diosmin, apigenin, aloe-emodin, piperine, capsaicin, curcumin, oleuropein and epicatechin gallate) that could contribute to the management of the disease. Academics and authorities are urged to pay more attention to these therapeutic options that nature offer to us and could contribute to alleviate the collapse of the prevailing health systems in the country.

Keywords: *Curcuma longa*, *Echinacea purpurea*, *Psidium guajava*, hesperidin, curcumin



Introducción

Las infecciones respiratorias virales constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial dentro de las enfermedades transmisibles (World Health Organization [WHO], 2018), tanto por su rápida e indiscriminada propagación, como porque, al no contarse con vacunas eficientes, su tratamiento es generalmente inespecífico ya que es dirigido a los síntomas. Además, en el campo de la terapéutica antiviral, varias de las moléculas sintéticas, que han desplazado los tratamientos tradicionales, han causado efectos dañinos en el ser humano. El reciente desarrollo de modelos *in vitro* basados en cultivo de virus en medios celulares o programas computacionales de “*docking* molecular”, ayudan hoy día a comprobar la actividad antiviral en etapas tempranas de la innovación o desarrollo farmacéutico, e incluso a identificar el mecanismo de acción, según la etapa de inhibición en el ciclo viral del agente antiviral. Debido a estos desarrollos tecnológicos, de nuevo se ha despertado particular interés en el estudio de las plantas medicinales como una opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones virales (Akram et al., 2018; Al-Snafi, 2019), basados en la sabiduría etnomédica tradicional (Das Mahapatra et al., 2019) y aprovechando sus moléculas para desarrollar drogas antivirales (Denaro et al., 2019).

En todo el mundo las plantas medicinales han sido consideradas uno de los principales recursos terapéuticos, particularmente aquellas asociadas a sistemas médicos tradicionales como Ayurveda y medicina tradicional china (MTC), lo cual ha sido enfatizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y promovido la investigación de las plantas nativas como alternativas terapéuticas. Las plantas medicinales ocupan un lugar importante tanto para la atención primaria de salud, como en la búsqueda de nuevos medicamentos (Ben-Shabat et al., 2020), a pesar de la poca validación científica y la poca valoración por los sectores que atienden la salud pública. Varias revisiones de literatura han demostrado el potencial de los productos naturales en la búsqueda de nuevos medicamentos antivirales (Kaushik et al., 2018; Pushpa et al., 2013), a pesar de que en general se prefieren medicamentos sintetizados aún a partir de productos naturales de uso tradicional.

La reciente pandemia del COVID-19, ha despertado gran interés en la búsqueda de alternativas terapéuticas basadas en la MTC (Yang, Islam et al., 2020) o nuevas moléculas con actividad antiviral que contribuyan a tratar la enfermedad o a servir de base

para la síntesis de moléculas bioactivas (Vellingiri et al., 2020).

El objetivo de esta revisión es buscar información científica sobre plantas con actividad antiviral o viricida publicada en los últimos 10 años en las bases de datos Google Scholar, Scopus y PubMed, buscando la información general por país y por especie vegetal, dando preferencia a aquellas especies que estuvieran disponibles en Guatemala y que son de uso tradicional en el tratamiento de infecciones respiratorias, para contribuir a la validación a este conocimiento popular. Complementariamente, se revisó la información más reciente sobre plantas medicinales o moléculas fitoquímicas extraídas o derivadas que tuvieran alguna potencialidad para prevenir o combatir la infección por el SARS-CoV-2.

Contenido

Características generales de los virus y su ciclo replicativo

Las características biológicas de un virus lo definen como un agente parasitario acelular, organismo primitivo en la historia de la vida, que se origina de plásmidos de vida libre. Solo se reproduce en células de hospederos específicos, unos son desnudos y otros tienen envoltura, y pueden contener genoma de ADN o ARN que codifican diversas proteínas (Louten, 2017). La estructura y composición viral es fundamental para caracterizar, diagnosticar e implementar políticas de salud pública para disminuir la diseminación de estos agentes virales. Para un tratamiento terapéutico adecuado, es importante entender las interacciones proteína-proteína en la relación virus-hospedero en el sistema *in vitro*; que han sido recientemente validadas a través de estudios computacionales *in silico*, lo que ha permitido proponer mediadores que modulan la replicación viral, como es el caso reciente de la epidemia del virus Zika, o discriminar, si es el caso, entre papilomavirus de bajo y alto potencial oncogénico, que hace la diferencia en el tratamiento terapéutico (Lasso et al., 2019).

Retomando la biología de los virus y su evolución, existen diversas percepciones y concepciones sobre los virus y su surgimiento. Una de ellas considera que el origen de células y virus es posiblemente interdependiente, lo que se ha llamado *last universal common ancestor* (Luca) (Weiss et al., 2016). En ese orden de ideas, es legítimo decir que el árbol de la

vida se compone de la “unidad celular”, organismos codificado por genomas ADN, que, con ayuda, entre otras organelas de los ribosomas, inició su multiplicación por fisión binaria en forma de vida libre; mientras que los virus son excluidos de ese árbol ya que se propagan, requiriendo los procesos de replicación intracelulares a través de sus polimerasas virales que son bastante involutivas en sus mecanismo de corrección trascripcional. Es decir, que los virus son parásitos moleculares, considerados la principal fuente de biodiversidad genética por participación de sus polimerasas en mutaciones y funciones, sirviendo como vehículos que transfieren genes horizontalmente entre células de diferentes especies. Esta información acuñó el concepto desarrollado por Forterre que los linajes virales pueden considerarse lianas que se envuelven alrededor de tallos, ramas y hojas del árbol de la vida (Durzyńska & Goździcka-Józefiak, 2015).

En el caso particular del SARS-CoV-2, este es un virus ARN con envoltura, busca a sus células blanco mediante la proteína estructural en espiga (S), que se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2). Seguidamente se interna mediante endosomas celulares a través de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Ya dentro de la célula humana empieza la síntesis de la poliproteína vía el complejo replicasa-transcriptasa y termina sintetizando el ARN viral vía ARN dependiente ARN-polimerasa, similar a los otros coronavirus (Sanders et al., 2020). Se han identificado otros objetivos importantes susceptibles de ser atacados con drogas además de la proteína S, tales como: proteínas de envoltura, de membrana y de la nucleocápside, proteasa, hemaglutinina estearasa y helicasa, además de otras 16 proteínas no estructurales que también se pueden usar para diseñar nuevas drogas (Prajapat et al., 2020).

Especies vegetales y compuestos fitoquímicos con actividad antiviral

Plantas con actividad antiviral detectadas por país o región

Las plantas se han usado medicinalmente desde tiempos muy antiguos, aun antes de conocerse los agentes virales y los mecanismos de acción para com-

batirlos. Un interesante libro fue publicado a finales del siglo pasado por Hudson (1990) sobre los compuestos antivirales de plantas, incluyendo la actividad de preparaciones vegetales, moléculas aisladas y productos sintéticos con estas propiedades.

Una de las primeras revisiones de este siglo sobre los antivirales de origen vegetal indica su importancia y potencial, particularmente porque tienen mecanismos complementarios o que se traslapan en la prevención e inhibición de la replicación viral, encontrándose una centena de plantas medicinales o compuestos fitoquímicos que participan en 14 mecanismos de acción descritos (Jassim & Najo, 2003). Revisiones posteriores refuerzan la importancia de las plantas medicinales, sus metabolitos secundarios y moléculas sintetizadas a partir de estructuras vegetales para prevenir y combatir las infecciones virales (Ebenezer et al., 2019; Herman et al., 2011; Kapoor et al., 2017; Pushpa et al., 2013).

Una revisión reciente de las plantas con importantes propiedades antivirales indica que por lo menos 55 plantas y 11 metabolitos secundarios vegetales han demostrado potencial aplicación contra los principales virus que afectan severamente a la salud humana o que tienden a diseminarse epidémicamente (Ben-Shabat et al., 2020).

En este trabajo se encontraron por lo menos 20 estudios experimentales y de revisión sobre plantas de uso etnofarmacológico con actividad antiviral demostrada por modelos *in vitro* e *in vivo* contra diversos virus humanos, publicados entre 2011 y 2020; detectándose cuando menos un centenar de especies pertenecientes a 53 familias botánicas, nativas de diversos países y regiones del mundo (Tabla 1). En esa tabla se aprecian estudios de validación experimental *in vitro* en 13 países o regiones contra virus como citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus, así como siete estudios que revisan la literatura sobre especies vegetales de regiones específicas o globales.

Con la información de un análisis preliminar de estas especies, se preparó un listado de aquellas que se encuentran disponibles en Guatemala, ya sea por ser nativas, cultivadas o aun importadas como materia prima para productos fitoterápicos, o bien como productos naturales terminados, para finalizar haciendo una revisión más profunda en búsqueda de su acción antiviral.

Tabla 1

Principales estudios etnofarmacológicos de actividad antiviral en humanos realizados por país o región periodo 2011-2020

País/Región	Especies	Ámbito de estudio	Principales plantas antivirales	Referencias
Iraq	54	Revisión de literatura de plantas medicinales y los mecanismos de acción que explican su actividad	<i>Allium sativum</i> L., <i>Betula alba</i> L., <i>Calendula officinalis</i> L., <i>Cicer arietinum</i> L., <i>Citrus aurantifolia</i> Swingle, <i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers., <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Hedera helix</i> L., <i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Al-Snafi, 2019
Himalaya	55	Revisión etnomédica de plantas usadas contra infecciones respiratorias, solo seis tienen estudios antivirales	<i>Hyoscyamus niger</i> L., <i>Justicia adhatoda</i> L., <i>Ocimum basilicum</i> L., <i>Plantago major</i> L., <i>Verbascum thapsus</i> L., <i>Zingiber officinale</i> Rosc.	Amber et al., 2016
Uganda	71	Encuesta etnobotánica entre 90 hierberos de especies usadas para el manejo de VIH/SIDA (inmunomoduladores y viricidas)	<i>Bridelia micrantha</i> (Hochst.) Baill., <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb., <i>Jatropha curcas</i> L., <i>Psidium guajava</i> L., <i>Punica granatum</i> L., <i>Rubia cordifolia</i> L., <i>Searsia pyroides</i> (Burch.) Moffett, <i>Zanthoxylum chalybeum</i> Engl.	Anywar et al., 2020
Brasil	14	Actividad anti-rotavirus <i>in vitro</i> de plantas usadas para el tratamiento de diarrea en Minas Gerais	<i>Byrsonima verbascifolia</i> (L.) DC., <i>Curatella americana</i> L., <i>Eugenia dysenterica</i> DC., <i>Hymenaea courbaril</i> L., <i>Myracrodruon urundeuva</i> (Allemão) Engl.	Cecilio et al., 2012
China (MTC), India (Ayurveda, Unani)	44	Revisión global de sabiduría etnomédica en actividad antiviral por inhibición (ADV, CMV, CVB3, dengue, ECV, HSV, RSV, VIA) e inmunomodulación	<i>A. sativum</i> , <i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Wall. Ex Nees, <i>Angelica archangelica</i> L., <i>Caesalpinia ferrea</i> C. Mart., <i>Ophiorrhiza nicobarica</i> Balakr., <i>Terminalia chebula</i> Retz., <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. Ex Schult.) DC.	Das Mahapatra et al., 2019
Global	91	Revisión global de especies con actividad antiviral (HVS-1 y 2, VHC, VIH) y compuestos vegetales	<i>Aloe vera</i> L., <i>Epimedium koreanum</i> Nakai, <i>Strychnos pseudoquina</i> A. St. Hil., <i>Terminalia bellerica</i> (Gaertn) Roeb., <i>Toona sureni</i> (Blume) Merr.	Denaro et al., 2019
China y Europa	82	Tamizaje antiviral (VHB, VHC) de extracto de plantas de uso en la medicina tradicional china y en la fitomedicina europea	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd., <i>Alpinia oxyphylla</i> Miq., <i>Celosia cristata</i> L., <i>Evodia lepta</i> Merr., <i>Hedyotis diffusa</i> Willd., <i>Ophioglossum vulgatum</i> L., <i>Selaginella tamariscina</i> (P. Beauv.) Spring, <i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg	Herrmann et al., 2011
Nepal	18	Actividad antiviral (chikungunya, enterovirus, fiebre amarilla) de extractos etanolicos de plantas usadas por evidencia etnobotánica	<i>Ampelocissus tomentosa</i> (B. Heyne & Roth) Planch., <i>Clerodendrum serratum</i> (L.) Moon, <i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers., <i>Paris polyphylla</i> Sm., <i>T. chebula</i>	Joshi et al., 2020

Tabla 1 (Continuación)

País/Región	Especies	Ámbito de estudio	Principales plantas antivirales	Referencias
Global	41	Revisión global de plantas medicinales usadas en el tratamiento de VIH/SIDA	<i>Hypericum perforatum</i> L., <i>Hypoxis hemerocallidea</i> Fisch., C.A.Mey. & Avé-Lall., <i>Rheum palmatum</i> L., <i>Sutherlandia frutescens</i> (L.) R.Br., <i>Trigonostemon xyphophylloides</i> (Croizat) L.K.Dai & T.L.Wu, <i>Vernonia amygdalina</i> Delile	Laila et al., 2019
Sud África	5	Actividad antiviral de extractos vegetales acuosos y orgánicos contra VIA	<i>Cussonia spicata</i> Thunb., <i>Pittosporum viridiflorum</i> Sims, <i>Rapanea melanophloeos</i> (L.) Mez. in Engler	Mehrbod et al., 2018
Perú	4 (antiviral e inmunomoduladora)	Nota al editor sobre las plantas peruanas con mayor potencial ante la pandemia	<i>Cinchona officinalis</i> , <i>Lepidiummeyenii</i> , <i>Maytenus macrocarpa</i> , <i>Uncaria tomentosa</i>	Moncada-Mapelli & Salazar-Granara, 2020
África	19 (anti-viral)	Revisión de literatura sobre la actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral (chikungunya, HSV, VIA, VIH) de extractos vegetales	<i>Adansonia digitata</i> L., <i>Carissa edulis</i> (Forssk.) Vahl., <i>C. asiatica</i> , <i>Combretum micranthum</i> D. Don., <i>Euphorbia hirta</i> L., <i>Moringa oleifera</i> Lam., <i>Toddalia asiatica</i> (L.) Lam., <i>Voacanga africana</i> Stapf.	Ndhala et al., 2013.
Brasil	8	Actividad de extractos acuosos de especies del Cerrado contra herpesvirus animales y humanos por dos modelos <i>in vitro</i>	<i>Banisteriopsis variabilis</i> B. Gates, <i>Byrsonima intermedia</i> A. Juss., <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville, <i>Xylopia aromatica</i> (Lam.) Mart.	Padilla et al., 2018
India	10	Actividad <i>in vitro</i> anti-VIH de extractos metanólicos botánicos	<i>Achyranthes aspera</i> L., <i>Annona squamosa</i> L., <i>Rosa centifolia</i> (L.) Regel,	Palshetkar et al., 2020
India	100	Revisión del potencial antiviral de plantas medicinales	<i>Agastache rugosa</i> (Fisch. & C. A. Mey.) Kuntze, <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam., <i>Sambucus nigra</i> L.	Pushpa et al., 2013
Indonesia	3	Actividad anti-dengue de extractos metanólicos en modelos <i>in vitro</i> e <i>in silico</i>	<i>Acorus calamus</i> L., <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf., <i>Myristica fatua</i> Houtt.	Rosmalena et al., 2019
México	8	Tamizaje de extractos de especies del sureste mexicano contra VHS y células cancerígenas humanas	<i>Juglans mollins</i> Engelm., <i>Salvia ballotaeflora</i> Benth.	Silva-Mares et al., 2018
Filipinas	10	Actividad <i>in vitro</i> de especies vegetales y compuestos fitoquímicos con el virus Zika	<i>Blumea balsamifera</i> (L.) DC., <i>Momordica charantia</i> L., <i>P. guajava</i> , <i>Vitex negundo</i> L.	Vista et al., 2020

Tabla 1 (Continuación)

País/Región	Especies	Ámbito de estudio	Principales plantas antivirales	Referencias
Indonesia	17	Actividad contra nueve cepas de hepatitis C de extractos etanólicos de especies de uso tradicional en el este de Java	<i>Ficus fistulosa</i> Reinw. & Blume, <i>Melanolepis multi-glandulosa</i> (Reinw. ex Blume) Rechb. & Zoll., <i>Melicope latifolia</i> DC., <i>Toona sureni</i> (Blume) Merr.	Wahyuni et al., 2013
China	60	Tratamientos con hierbas de la MTC de pacientes con COVID-19 (6 preparados, 16 extractos, 14 ensayos clínicos y 11 plantas en formulaciones)	<i>A. rugosa</i> , <i>Astragalus membranaceus</i> Schischkin, <i>Dendrobium nobile</i> Lindl., <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch., <i>Lonicera japonica</i> Thunb., <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Yang, Islam et al., 2020
España/Irán	44	Plantas y compuestos antivirales por diversos mecanismos y como fuente de vacunas orales contra COVID-19	<i>Allium porrum</i> L., <i>Curcuma longa</i> L., <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>Nicotiana tabacum</i> L., <i>Rheum officinale</i> Baill., <i>S. baicalensis</i> , <i>Urtica dioica</i> L.	Yonesi & Rezadeh, 2020

Nota. Abreviaturas: ADV (adenovirus), CMV (citomegalovirus), CVB3 (Coxsackievirus B3), ECV (echovirus), HSV (Herpes simplex virus), MTC (medicina tradicional china), RSV (virus sincicial respiratorio), SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), VHB (virus de hepatitis B), VHC (virus de hepatitis C), VIA (virus de la influenza A), VIH (virus de inmunodeficiencia humana)

Plantas que muestran actividad antiviral específica

Se buscó en la literatura estudios etnofarmacológicos enfocados en la evaluación de la actividad contra agentes virales en particular, encontrándose 12 estudios acerca de la actividad contra virus patógenos al hombre, como chikungunya, coxsackievirus (CXV), dengue, hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), influenza A (VIA), rotavirus, VIH y VHS (Tabla 2).

De los 12 artículos analizados, ocho eran de revisión y cuatro de tamizaje *in vitro* contra alguno de los virus indicados provenientes de una región definida. Se detectaron al menos 70 especies vegetales pertenecientes a 44 familias, entre las que sobresalen Fabaceae y Asteraceae (12 especies cada una), Lamiaceae (8 especies) y Rutaceae (6 especies). La información etnobotánica de estos estudios provino de países específicos como Brasil (Cecilio et al., 2012; Ghandi et al., 2016), Corea (Seo et al., 2017), Paraguay (Gabaglio et al., 2019) y Sudán (Arbab et al., 2017); las demás provinieron de estudios de revisión regionales o globales.

El listado de especies vegetales del primer estudio, sumado al listado del segundo estudio indicó que al menos 150 especies tienen una actividad antiviral interesante demostrada por procedimientos *in vitro* o *in vivo*, inclusive algunos clínicos.

Moléculas fitoquímicas responsables de la actividad antiviral

Una revisión de Kapoor y colaboradores (2017) sobre las moléculas fitoquímicas que han demostrado actividad antiviral muestran que por lo menos siete familias químicas son bioactivas contra virus y de las cuales se conocen mecanismos de acción, tales como:

Alcaloides. Actúan por bloqueo de unión, inhiben el crecimiento viral y reducen las cargas virales en los casos de infección por VIH y VHS.

Flavonoides. Efecto inhibitorio sobre la transcriptasa inversa y bloqueo de la síntesis de ARN en los casos de VIA, VIH y VHS.

Lectinas. Inhiben la entrada del virus (como VIH), transcriptasa inversa y n-glicohidrolasas.

Polifenoles. Inhiben la internalización del virus en las células por modulación de la estructura de la su-

perficie viral y por efecto en la expresión de la proteína viral en la superficie celular.

Polisacáridos. Inhiben la replicación viral y la unión a la célula.

Proteínas. Inhiben la integración del ADN viral y su replicación; inhiben la transcriptasa inversa y la síntesis de proteína viral en el caso de VIH.

Terpenos (saponinas). Inhiben la replicación de virus como VIA y VHS.

Los aceites esenciales son importantes componentes de múltiples especies vegetales que les confieren una potente actividad antiviral, tanto el aceite como sus compuestos derivados, particularmente la actividad anti-VHS 1 y 2 de los hidrocarburos monoterpénicos, fenilpropanoides y sesquiterpenos como α -pineno, α -terpineol, 1,8-cineol, citral y β -cariofileno, eugenol y trans-anetol, que actúan por mecanismos diferentes a los tratamientos convencionales (Astani et al., 2011; Richling et al., 2009; Schnitzler, 2019), así como mezclas de monoterpenos que pueden ser 10 veces más efectivas (Astani et al., 2009, 2011), además de presentar actividades terapéuticamente complementarias como antimicrobiana, antioxidante y antiinflamatoria (Sharif-Rad et al., 2019).

Ebenezer y colaboradores (2019) realizaron una revisión de las especies vegetales y sus metabolitos secundarios de Asia y Europa que podrían ser utilizados en el descubrimiento de nuevos medicamentos antivirales, con la ventaja de ser menos citotóxicas y mostrar tasas de inhibición más altas que las medicinas alopáticas comúnmente usadas.

Das Mahapatra y colaboradores (2019) postulan que existen cuando menos doce modos de acción que explican cómo actúan los antivirales de origen vegetal: (1) Dirigidos a la glicoproteína viral; (2) Inhibición de absorción, penetración y propagación célula-célula; (3) Cambio de expresión del gen viral; (4) Inhibición de las etapas postadsorción; (5) Interferencia con la liberación viral; (6) Interferencia con la pérdida de la envoltura del virus; (7) Activación de las células NK y macrófago; (8) Alteración del metabolismo de nucleótidos virales; (9) Inhibición de la reactivación después de la latencia; (10) Inhibición de la replicación viral; (11) Inhibición del virus por generación de sustancias reactiva de oxígeno; y, (12) Regulación de la autofagia.

Los principales mecanismos antivirales se basan en inhibir o activar cualquiera de los pasos en el ciclo

Tabla 2

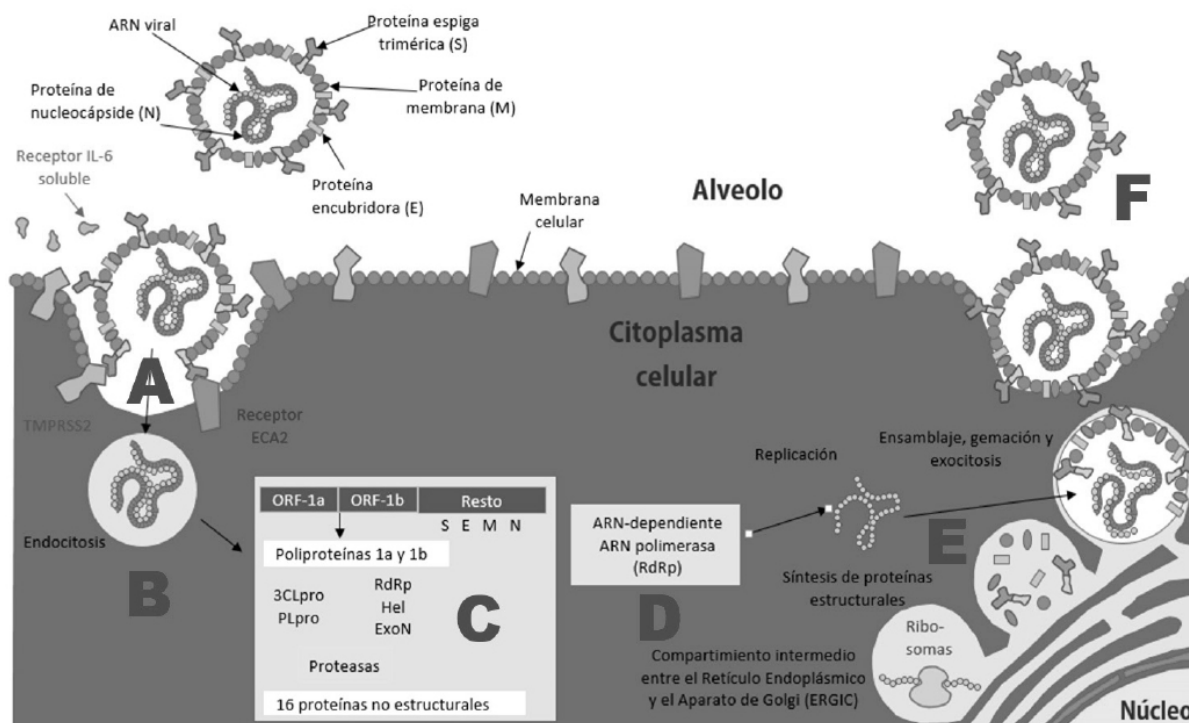
Evidencia etnofarmacológica de actividad antiviral específica con preferencia en plantas disponibles en Mesoamérica (2010-2020)

Tipo de estudio	Resultados	Principales plantas detectadas con actividad antiviral	Referencia
Revisión de literatura sobre actividad anti-dengue en especies de todo el mundo	69 estudios identificaron 31 especies y 10 compuestos fitoquímicos bioactivos	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss., <i>Carica papaya</i> L., <i>Euphorbia hirta</i> L., <i>Hippophae rhamnoides</i> L., <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit, <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britt & Wils., <i>Momordica charantia</i> L., <i>Psidium guajava</i> L., <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Schult.) DC.	Abdul Kadir et al., 2013
Revisión sistemática de plantas con actividad contra CXV, VHS, VHB, VIA, VIH	Se identificaron 54 especies con actividad <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>Caesalpinia pulcherrima</i> (L.) Sw., <i>Hypericum comatum</i> Lam., <i>Punica granatum</i> L., <i>Rheum palmatum</i> L., <i>Sambucus nigra</i> L., <i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg	Akram et al., 2018
Evaluación <i>in vitro</i> de plantas medicinales colectadas en Sudán con VHB	60 especies detectadas de las cuales 10 tuvieron actividad antiviral	<i>Abutilon figarianum</i> Webb., <i>Acacia oerfota</i> (Forsk.) Schweinf., <i>Capparis decidua</i> (Forsk.) Edgew., <i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt, <i>Fumaria parviflora</i> Lam., <i>Indigofera caerulea</i> Roxb., <i>Pulicaria crispa</i> (Forsk.) Benth. & Hook	Arbab et al., 2017
Evaluación de especies colectadas en Brasil usadas para tratar diarrea	14 especies del Cerebro se evaluaron <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra rotavirus	<i>Byrsonima verbascifolia</i> (KL.) DC., <i>Eugenia dysenterica</i> DC., <i>Hymenaea courbaril</i> L., <i>Myracrodruon urundeuva</i> (Allemão) Engl.	Cecilio et al., 2012
Revisión de productos naturales contra VHC	33 especies y productos fitoquímicos con actividad <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumacher & Thonn., <i>Valeriana wallichii</i> DC. Moléculas: Apigenina, delfidina, plumbagina, polifenoles, quercetina, silimarina	El-Tantawy & Temraz, 2018
Evaluación <i>in vitro</i> de especies colectadas en Paraguay contra VHS-1	28 especies evaluadas por actividad con VHS-1 y cuantificación por PCR	<i>Annona emarginata</i> (Schltdl.) H. Rainer, <i>Baccharis gaudichaudiana</i> (DC.) Baker, <i>B. anomala</i> DC., <i>B. spicata</i> (Lam.) Baill., <i>L. alba</i> , <i>Solanum americanum</i> Mill.	Gabaglio et al., 2019
Revisión sistemática de literatura sobre actividad de plantas y fitoquímicos contra rotavirus	41 artículos pasaron los criterios de inclusión y exclusión <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>Achyrocline bogotensis</i> (Kunth.) DC., <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf., <i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh., <i>Myristica fragans</i> Houtt., <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni, <i>Theobroma cacao</i> L., <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.	Gandhi et al., 2016
Revisión de literatura sobre nutraceuticos anti-VIA y antiinflamatorios	8 especies fueron seleccionadas por su potencial terapéutico	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim., <i>Hydrastis canadensis</i> L., <i>Hibiscus sabdariffa</i> L., <i>Ribes nigrum</i> L. Otros: Berberina, kaempferol; miel, propolis y polen	Humphreys & Busath, 2019

Tabla 2 (Continuación)

Tipo de estudio	Resultados	Principales plantas detectadas con actividad antiviral	Referencia
Revisión de literatura sobre plantas medicinales con actividad contra de dengue	35 especies vegetales y 16 compuestos bioactivos fueron detectados	<i>C. citratus</i> , <i>C. papaya</i> , <i>Curcuma longa</i> L., <i>E. hirta</i> , <i>Gymnogongrus griffithsiae</i> (Turner) C.Martius, <i>Ocimum sanctum</i> L., <i>Phyllanthus urinaria</i> L., <i>P. guajava</i> , <i>Quercus lusitanica</i> Lam., <i>U. tomentosa</i>	Kaushik et al., 2018
Revisión de literatura sobre plantas medicinales con actividad contra VIH	49 especies detectadas por demostrar evidencia de efectividad con el VIH	<i>Artemisia annua</i> L., <i>Calendula officinalis</i> L., <i>Galanthus nivalis</i> L., <i>Ginkgo biloba</i> L., <i>Humulus lupulus</i> L., <i>Hypericum perforatum</i> L., <i>Melissa officinalis</i> L., <i>Rauwolfia serpentina</i> (L.) Benth. ex Kurz	Laila et al., 2019
Revisión de literatura sobre plantas medicinales con actividad contra chikungunya	10 especies vegetales o compuestos fitoquímicos han demostrado actividad	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Nees, <i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex. Coloebr., <i>C. longa</i> , <i>Mammea americana</i> L., <i>Oroxylum indicum</i> (L.) Kurz, <i>Tectona grandis</i> L. Moléculas: Baicaleína, berberina, silimarina, silvestrol	Mohamat et al., 2020
Actividad <i>in vitro</i> de plantas de uso medicinal en Corea contra VHA	De 16 extractos analizados, 10 demostraron potente actividad viricida	<i>Alnus japonica</i> (Thunb.) Steud., <i>A. annua</i> , <i>Allium sativum</i> L., <i>Agrimonia pilosa</i> Ledeb., <i>Coriandrum sativum</i> L., <i>E. senticosus</i> , <i>Fallopia multiflora</i> (Thunb.) Haraldson, <i>G. biloba</i> , <i>Torilis japonica</i> (Houtt.) DC.	Seo et al., 2017

Nota. Abreviaturas: CXV (coxakievirus), PCR (reacción en cadena polimerasa), VHA (virus hepatitis A), VHB (virus hepatitis B), VHC (virus hepatitis C), VHS (virus herpes simplex), VIA (virus de influenza A), VIH (virus de inmunodeficiencia adquirida).



Nota. [A] Adherencia por enzima convertidora de angiotensina (ACE2) o proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2); [B] Liberación de ARNv; [C] Traslado de ARNv ARNh; [D] Expresión de proteínas virales; [E] Ensamble de nuevos viriones; [F] Liberación. Dibujo por Edgardo Cáceres, Adaptado de “Drug targets for corona virus: A systemic review” por M. Prajapat, P. Sarma, N. Shekhar, P. Avti, S. Sinha, M. Kaur ... B. Medhi, 2020, *Indian Journal of Pharmacology*, 52, 58 (https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20) y “Plants as a prospective source of natural anti-viral compounds and oral vaccines against COVID-19” por M. Yonesi & A. Rezazadeh, 2020, Preprints (<https://doi.org/10.20944/preprints202004.0321.v1>).

Figura 1. Ciclo de la infección celular por el coronavirus (SARS-CoV-2)

infeccioso viral, desde su adherencia, expresión de la información viral, ensamble molecular y liberación del virión, como se ilustra en la Figura 1 para el caso de la infección por SARS-CoV-2 (Prajapat et al., 2020; Sanders et al., 2020; Yonesi & Rezazadeh, 2020).

Principales plantas con actividad antiviral disponibles en Guatemala

A partir del listado de 150 plantas que evidencian actividad antiviral, se escogieron 16 especies disponibles y utilizadas en Guatemala, a las cuales se les agregaron cuatro que no fueron halladas en las dos revisiones preliminares. *Salvia officinalis* L. por su conocida actividad contra VHS y VIH (Bekut et al., 2018); *Cinchona ledgeriana* (Howard) Bern. Moens ex

Trimen (Malakar et al., 2018) por ser una planta americana en el que se aisló uno de sus metabolitos secundarios (quinina), que posteriormente sirvió de base para el desarrollo de medicamentos antiprotozoarios como la cloroquina y la hidroxicloquina; y dos especies nativas de Mesoamérica, con actividad antiprotozoaria y antiviral, con amplio uso en medicina tradicional, *Lippia graveolens* Kunth. (Pilau et al., 2011) y *Neurolaena lobata* (L.) R.Br. ex Cass (Bedoya et al., 2008).

La literatura sobre estas 20 especies fue revisada exhaustivamente, obteniéndose más de 100 referencias que fueron analizadas e incorporadas al resumen de la actividad antiviral reflejada en la Tabla 3. A continuación se describen, en orden de importancia y potencial aplicación como antivirales, las principales características de las 11 especies con mayor potencial.

Tabla 3
Actividades farmacológicas y composición química de plantas medicinales antivirales disponibles en Guatemala

Familia, especie, nombre	Actividad antiviral	Mecanismo de acción	Composición química	Referencias
Amaryllidaceae <i>Allium sativum</i> L. - Ajo	CMV, CXV, parainfluenza 3, pneumonia viral, rinovirus, rotavirus-2, SARS-CoV-2, VHS-1 y 2, VIA, VIB, VIH	Inhibe integrinas, aumenta anticuerpos neutralizantes, previene fusión viral e invasión por inhibición de ECA2, aumenta inmunidad	Alicina, derivados de alicina, disulfuro de alilo y dialilo, trisulfuro de dialilo, ajoene	Alam et al., 2016; Al-Ballawi et al., 2017; Bayan et al., 2014; El-Saber Batiha et al., 2020; Mukhtar et al., 2008; Phuong Thuy, et al., 2020
Araliaceae <i>Hedera helix</i> L. - Hiedra	Enterovirus 71 C3, VIA Antiinflamatoria	Eficacia sinérgica in vivo de drogas inhibidoras de neuraminidasa	Ácido rosmarínico, hederasaponina B, C y F	Al-Snafi, 2018; Hong et al., 2015; Lutsenko et al., 2010; Song et al., 2014
Asteraceae <i>Echinacea purpurea</i> L. - Equinácea	HSV-1, HSV-2, MER-S-CoV, rinovirus 14, SARS-CoV, VIA, VIH Antiinflamatoria e inmunomoduladora	Aumento de NO, IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN γ , disminuye replicación viral, sinergia con polifenoles, prevención y reducción clínica de infección	Ácidos cafeico, chicórico y clorogénico y derivados, alcámidas, polisacáridos (fructanos),	Dobrange et al., 2019; Fusco et al., 2010; Galabov et al., 2017; Hudson, 2012; Manayi et al., 2015; Mani et al., 2020; Schoop et al., 2006; Signer et al., 2020
Asteraceae <i>Neurolaena lobata</i> (L.) R. Br. ex Cass – Tres puntas	VHB, VIH Antiinflamatoria	Inhibe replicación viral y propagación de células dendríticas a linfocitos	Neuroleninas A y B, lobatina	Bedoya et al., 2008; Lajter et al., 2014; Walshe-Roussel et al., 2013
Euphorbiaceae <i>Jatropha curcas</i> L. - Piñón	Verrugas, VIA, VIH	Inhibe ECP inducido, TI, entrada a célula y tiene efecto clínico	Dimetoxicumarinas y flavonoides	Dahake et al., 2013; Matsuse et al., 1999; Marroquin et al., 1997
Lamiaceae <i>Agastache rugosa</i> (Fisch. & C.A.Mex.) Kuntze - Menta coreana	VHB, VIH, coronavirus	Inhibe integrasa y TI de VIH, componente de productos fitoterápicos para afecciones pulmonares	Ácido rosmarínico, quinonas (agastanol, agastaquinona)	Kim et al., 1999; Lee et al., 2013; Min et al., 1999, 2002; Shen et al. 2020
Lamiaceae <i>Melissa officinalis</i> L. - Melisa	ADV, EV71, HSV-1 y 2, VIA, MERS-CoV, SARS-CoV, VIH	Reduce fijación, entrada, replicación y formación de placas, similar a oseltamivir	Ácidos cafeico, ferúlico y rosmarínico	Allahverdiyev et al., 2004; Chen et al., 2017; Jalali et al., 2016; Mani et al., 2020; Moradi, Karimi, Alidadi, & Hashemi., 2016

Tabla 3 (Continuación)

Familia, especie, nombre	Actividad antiviral	Mecanismo de acción	Composición química	Referencias
Lamiaceae <i>Ocimum basilicum</i> L. - Albahaca	ADV, CXV, Denovirus, EV71, VHB, VHS-1,	Inhibición de la infección y replicación viral	Aceite esencial (linalool), ácido ursólico, apigenina,	Amber et al., 2016; Chiang et al., 2005; Romeilah et al., 2010
Lamiaceae <i>Salvia officinalis</i> L. - Salvia	HSV-1 y 2, MERS-CoV, SARS-CoV, VHS-1 aciclovir resistentes, VIH	Inhibe el ciclo viral por actividad contra la envoltura y contra la integridad	Ácidos cafeico y ferúlico, carvacrol, saffcinoido	Bailly et al., 2005; Bekut et al., 2018; Kamalabadi et al., 2018; Mani et al., 2020; Parsania et al., 2017
Malvaceae <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. - Rosa de Jamaica	Aichivirus, norovirus, VHA, sarampión, VHS, VIA, VIH, Antiinflamatorio	Reducción de carga viral por alteración de la cápside e inhibición de ureasa	Ácido clorogénico y protocatequínico, luteolina, quercetina	D'Souza et al., 2016; Hassan et al., 2017; Joshi et al., 2015; Sunday et al., 2010; Take-da et al., 2019
Myrtaceae <i>Eucalyptus globulus</i> Labill - Eucalipto	CXB, rotavirus W, VEB, VHS-1 y 2, VIA, VIH, SARSCV-2 Antiinflamatorio	Inhibición de replicación y TI, viricida por acción previa a entrar a la célula; por <i>docking</i> molecular demostró actividad anti-COVID	1,8-cineol, culinósido, grandinol, cipelocarpina, germacreno, jensenona, si-deroxilina, tereticornate A	Astani et al., 2009; Brezani et al., 2018; Davood et al., 2012; Dhakad et al., 2018; Fitriani et al., 2020; Pyankov et al., 2012; Richling et al., 2009
Myrtaceae <i>Psidium guajava</i> L. - Guayaba	Dengue, MERS, SARS, SARS-CoV-1 y 2, VIA (H1N1), VIH, Zika, Antiinflamatorio	Inhibición de TI de VIH e invasión y crecimiento de cepas de VIA resistentes a oseltamivir, inhibición de neuraminidasa y proteasa	Flavonoides (avicularina, guajaverina, hesperidina, hiperósido, quercetina) terpenos y antocianinas	Abdul Kadir et al., 2013; Alabi et al., 2019; Dewi et al., 2019; Erlina et al., 2020; Fitriani et al., 2020; Ortega et al., 2017; Sriwilajaroen et al., 2012; Umbara et al., 2015; Vista et al., 2020
Poaceae <i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf y <i>C. nardus</i> (L.) Rendle - Té de limón	Dengue, HSV-1, MAV, rotavirus, VIH	Inhibición de ECP y reducción de placas, interferencia con función Tat de VIH	Aceite esencial apigenina, flavonoides, luteolina,	Al-Ballawi et al., 2017; Chiamenti et al., 2019; Feriotto et al., 2017; Richling et al., 2009.
Punicaceae <i>Punica granatum</i> L. - Granado	Hoja: VHS-1 clínico y veterinario Cáscara: ADV, H1N1, VIA, VSH-1,	ECP <i>in vitro</i> en células MDCK, inhibición de proteasa, internalización y replicación viral	Apigenina, fenoles totales, punicalagina, ácido gálico	Angamuthu & Swaminathan, 2019; Karimi et al., 2020, Moradi, Karimi, Ali-dadi, & Hashemi, 2016; Moradi, Karimi, Shahrani, et al., 2019, Moradi et al., 2020; Prakash & Prakash, 2011

Tabla 3 (Continuación)

Familia, especie, nombre	Actividad antiviral	Mecanismo de acción	Composición química	Referencias
Rubiaceae <i>Cinchona ledgeriana</i> (Howard) Bern. Moens ex Trimen - Palo de quina	Dengue, HSV-1, VIA	Reduce producción de viriones por restricción de síntesis de ARN, proteínas y exocitos viral	Quinina, molécula base de cloroquina e hidroxiquina	Baroni et al., 2007; D'Alessandro et al., 2020; Malakar et al., 2018
Verbenaceae <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson - Salvia sija	Dengue (1-4), poliovirus, VFA, VHS-1 aciclovir resistente, VSV	Inhibición del ECP, inactivación de formación de placas, bloqueo de replicación antes y después de adsorción por las células	Aceite esencial (carvona, citral)	Abad et al., 1997; Agudelo-Gómez et al., 2010; Andrighetti-Fröhner et al., 2005; Gómez et al., 2012; Meneses et al., 2009; Ocazonez et al., 2010
Verbenaceae <i>Lippia graveolens</i> Kunth - Orégano mexicano	VHS-1 aciclovir resistente, VHS-2, VIA	Inhibición del ECP, reducción de placas y transmisión viral	Carvacrol, 1,8-cineol, timol	Lai et al., 2012; Pilau et al., 2011; Santana et al., 2018
Zingiberaceae <i>Curcuma longa</i> L. - Cúrcuma	Chikungunya, coronavirus, dengue, Ebola, papiloma, VHC, VIH, VSH-2, VSR, VSV, Zika	Inhibición de neuraminidasa, envoltura, invasión, agregación, transcripción, replicación y diseminación, reduce la carga viral	Curcumina y derivados	Baikerkar, 2017; Bonfim et al. 2020; Du et al., 2020; Lai et al., 2020; Khaerunnisa et al., 2020; Lin et al., 2017; Mounce et al., 2017; Nabila et al., 2020; Naseri et al., 2017; Vitale et al., 2020
Zingiberaceae <i>Zingiber officinale</i> Rosc. - Jengibre	Antiinflamatorio HSV-1 y 2, rotavirus, VIA, VSR	Inhibición de ECP, agregación, internalización y formación de placa	Carvacrol, gingeroles, zingerona	Al-Ballawi et al., 2017; Chang et al., 2013; Dorra et al., 2019; Richling et al., 2009; Upadhyay, 2010
Moringaceae <i>Moringa oleifera</i> - Moringa	CXV, FMDV, VEB, VHB. VHS, VIA, VIH, VSV	Inhibe replicación de VEB y VIH, afecta crecimiento de VSV y disminuye Ag de VHB	Ácido elágico, β -amirina, apigenina, auranitimida, miricetina, pterigospermina	Ashraf et al., 2017; Biswas et al., 2019; Feustel et al., 2017; Goswami et al., 2016; Nasr-Eldin et al., 2017; Nworu et al., 2013; Saif et al., 2019

Nota. Abreviaturas: ADV (adenovirus); CMV (citomegalovirus); CXV (Coxsackievirus); ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2); ECP (efecto citopático); EV71 (enterovirus 71); FMDV (Foot-and-mouth virus); IFN (interferón); IL (interleucina); MAV (mastadenovirus); MERS (Middle East respiratory syndrome); NO (óxido nítrico); SARS (severe acute respiratory syndrome); TI (transcriptasa inversa); VEB (virus de Epstein-Barr); VFA (virus de fiebre amarilla); VHB (virus de la hepatitis B); VHC (virus de la hepatitis C); VHS-1 (virus herpes simplex 1), VHS-3 (virus herpes simplex-3 o virus de varicela zoster); VIA (virus de influenza A), VIB (virus de influenza B); VIH (virus de la inmunodeficiencia humana); VSR (virus sincitial respiratorio), VSV (virus de estomatitis vesicular)

Cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae). Es una hierba acaule originaria del sudeste asiático cultivada en Guatemala. El rizoma ha demostrado actividad antiviral por diversos mecanismos que incluyen inhibición de neuraminidasa, de las proteínas de la envoltura, de la internalización, transcripción, replicación y diseminación, reduciendo la carga viral. Es efectiva *in vitro* e *in vivo* contra infecciones por virus Ébola (Baikerikar, 2017), VHC (Naseri et al., 2017), Zika, chikungunya (Mounce et al., 2017), dengue (Nabila et al., 2020), VHS-2 (Vitale et al., 2020), VIA (Lai et al., 2020), VIH (Lin et al., 2017), papiloma (Bonfim et al., 2020) e inhibe la replicación de coronavirus entéricos (Du et al., 2020) y COVID-19 (Khaerunnisa et al., 2020). Es inmunomoduladora e inhibe la cascada de las prostaglandinas y la explosión de citocinas, por la que contribuye a mejorar los síntomas de las fases más severas de infecciones virales y procesos autoinmunes (Hay et al., 2019; Rathore et al., 2020). Sus moléculas responsables son la curcumina y sus curcuminoides (Priyadarsini, 2014).

Guayaba (*Psidium guajava* L., Myrtaceae). Es un pequeño árbol frutal originario de la América tropical. Tiene actividad antiviral por mecanismos de inhibición de la proteína de superficie (Dewi et al., 2019), transcriptasa inversa, neuraminidasa y proteasa (Sriwilaijaroen, et al., 2012). Sus hojas inhiben virus dengue (Abdul Kadir et al., 2013; Saptawati et al., 2017; Trujillo-Correa et al., 2019), VIA inclusive cepas H1N1 resistentes a oseltamivir (Sriwilaijaroen, et al., 2012), VIH (Umbara et al., 2015; Ortega et al., 2017), Zika (Vista et al., 2020) y en un tamizaje por *docking* molecular de 125 compuestos vegetales fue la más efectiva contra virus SARS, MERS y SARS-CoV-2 (Erlina et al., 2020). Sus moléculas bioactivas son flavonoides (avicularina, guajaverina, hesperidina, hiperósido, quercetina), terpenos y antocianinas (DaKappa et al., 2013).

Equinácea (*Echinacea purpurea* L., Asteraceae). Es un arbusto de flor terminal originario de Norteamérica cultivado en Mesoamérica. Las raíces y hojas han demostrado actividad contra infecciones virales por mecanismos que implican disminución de la replicación viral, reducción clínica de la infección e inmunomodulación. Es efectiva *in vitro*, *in vivo* y clínicamente en el manejo de infecciones respiratorias como rinovirus (Scoop et al., 2006), VIA (Fusco et al., 2010; Raus et al., 2015), virus sincitial respiratorio (Galabov et al., 2017; Hudson, 2012), e inclusive COVID-19 (Mani et al., 2020; Signer et al., 2020). Además, ha demostrado potente actividad

inmunomoduladora que le permite prevenir infecciones y disminuir secuelas y complicaciones (Manayi et al., 2015). Sus moléculas bioactivas incluyen ácidos cafeico, chicórico y clorogénico y sus derivados, alcamidas y polisacáridos como fructanos (Dobrange et al., 2019; Manayi et al., 2015).

Ajo (*Allium sativum* L., Amaryllidaceae). Es una planta perenne originaria del suroeste de Siberia. El bulbo ha demostrado actividad antiviral por inhibición de integrinas, previene la fusión viral e invasión por inhibición del receptor celular ACE2, aumenta la inmunidad y los anticuerpos neutralizantes. Es efectivo en el manejo de infecciones por CMV, CXV, VIA, parainfluenza, rinovirus, rotavirus (Al-Ballawi et al., 2017), VHS, VIH e inclusive SARS-CoV-2 (Phuong Thuy et al., 2020). Además de sus propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras del sistema respiratorio, tiene propiedades para disminuir las infecciones oportunistas en casos de VIH (Mukhtar et al., 2008) y en el manejo de enfermedades crónicas (Alam et al., 2016; Bayan et al., 2014). Sus moléculas responsables son alicina y derivados, disulfuro de alilo y dialilo, trisulfuro de dialilo y ajoene (El-Saber Batiha et al., 2020).

Salvia (*Salvia officinalis* L., Lamiaceae). Es un arbusto ramificado aromático nativo de la región mediterránea cultivado en Guatemala. Las hojas tienen actividad antiviral por inhibición del ciclo viral contra proteínas de la envoltura e integrasas (Bailly et al., 2005). Es efectiva experimental y clínicamente contra infecciones por VHS-1 y 2 (Kamalabadi et al., 2018), inclusive contra cepas resistentes a aciclovir (Parsania et al., 2017), VIH (Bailly et al., 2005; Bekut et al., 2018), así como para el virus del *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) y SARS-CoV (Mani et al., 2020). Sus moléculas bioactivas son ácidos cafeico y ferúlico, carvacrol, safficinoido y otras moléculas con diversas actividades terapéuticas (Ghorbani & Esmailizadeh, 2017).

Eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill., Myrtaceae). Es un árbol de gran porte, de hojas aromáticas originario del sureste de Australia cultivado en Guatemala. Las hojas han demostrado ser antivirales por inhibición de la internalización y replicación viral, así como de la transcriptasa inversa. Su aceite esencial es efectivo contra CXV, rotavirus, virus de Epstein Barr (VEB), VHS-1 y 2 (Brezáni et al., 2018), incluidos aciclovir resistentes (Davood et al., 2012), VIA (Pyankov et al., 2012) y VIH. Por estudios moleculares, componentes como 1,8-cineol (Sharma & Kaur, 2020a), jensenona (Sharma & Kaur, 2020b) y

culinósido (Fitriani et al., 2020) han demostrado actividad contra SARS-CoV-2, además de conocidas propiedades como desinflamante respiratorio (Gondim, et al., 2019). Sus moléculas bioactivas son 1,8-cineol, grandinol, cipelocarpina, culinósido, germacreno, jensenona, sideroxilina y tereticornate A (Dhakad et al., 2018; Sharma & Kaur, 2020b).

Agastache o menta coreana (*Agastache rugosa* (Fisch. & C.A.Mey.) Kuntze). Hierba aromática anual de origen asiático. Las hojas y raíces han demostrado ser antiviral por inhibición de transcriptasas e integrasas (Min et al., 1999, 2002) y es un importante componente de fitoterápicos en la MTC para el tratamiento de afecciones respiratorias. Es efectiva experimental y clínicamente en el manejo de infecciones por VHB (Lee et al., 2013), VIH (Kim et al., 1999; Shen et al., 2020) y SARS-CoV-2 (Yang, Islam et al., 2020). Sus moléculas responsables son el ácido rosmarínico y quinonas como agastanol y agastaquinona (Cao et al., 2017; Lee et al., 2017).

Granado (*Punica granatum* L., Punicaceae). Es un árbol frágil ramificado caducifolio de frutos comestibles originario de Irán. Su actividad antiviral se ha demostrado *in vitro* por inhibición del efecto citopático (ECP), así como por mecanismos de inhibición de proteasas y de internalización y replicación viral. Las hojas y pericarpio del fruto son efectivas *in vitro* y clínicamente contra: adenovirus (Karimi et al., 2020; Moradi, Karimi, Alidadi et al., 2016), VHS-1 (Moradi, Karimi, Alidadi & Hashemi, 2019), VHS-3 (Angamuthu & Swaminathan, 2019) y VIA (Moradi, Karimi, Shahrani et al., 2019; Moradi et al., 2020). El fruto y pericarpio además han demostrado actividad antiinflamatoria (Ismail et al., 2012). Sus moléculas bioactivas son: apigenina, fenoles, punicalagina y ácido gálico (Haque et al., 2015; Prakash & Prakash, 2011).

Moringa (*Moringa oleifera* Lam, Moringaceae). Es un pequeño árbol originario del norte de la India, todos sus órganos tienen propiedades medicinales y alimenticias. Ha demostrado ser antiviral al inhibir la replicación por lo que disminuye la carga viral (Biswas et al., 2019). Extractos de las hojas inhiben el virus CXV-B (Saif et al., 2019), VHB (Feustel et al., 2017), VHS-1 y 2 (Goswami et al., 2016; Nasr-Eldin et al., 2017), el VIA con una actividad comparable con la amantadina (Ashraf et al., 2017), VIH (Nworu et al., 2013). Rhamnetina inhibe las proteasas de SARS-CoV-2 en un tamizaje por *docking* de más de 606 millones de moléculas (Fischer et al., 2020) y se postula que sus altos contenido de potasio lo hacen efectivo

contra este virus (Ignatov, 2020). Sus compuestos bioactivos incluyen ácido elágico, β -amirina, apigenina, aurantimida, quercetina, rhamnetina, miricetina y pterigospermina (Bridgemohan et al., 2020; Ziani et al., 2019).

Melisa (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae). Es una hierba perene de hojas crenadas originaria del mediterráneo europeo, sus hojas son aromáticas y medicinales. Ha demostrado ser antiviral *in vitro* a través de la reducción de la formación de placas virales, así como por técnicas moleculares que dilucidan sus mecanismos de acción como es la reducción de la fijación al receptor celular y por consiguiente entrada y replicación, en forma similar a oseltamivir. Sus extractos o componentes tienen actividad contra: adenovirus (Moradi, Karimi, Alidadi & Hashemi, 2016), enterovirus (Chen et al., 2017), HSV-1 y 2 (Allahverdiyev, 2004), VIA (Jalali et al., 2016), MERS-CoV, SARS-CoV y VIH (Mani et al., 2020). Sus compuestos bioactivos son ácidos cafeico, ferúlico y rosmarínico (Świader et al., 2019).

Salvia sija (*Lippia alba* (Mill.) N.E. Br. ex Brit. & P. Wil., Verbenaceae). Es un arbusto aromático de flor lila originario de Mesoamérica y el Caribe, sus hojas son aromáticas y medicinales. Se ha demostrado la actividad antiviral *in vitro* por inhibición del ECP y reducción de la formación de placas, por bloqueo de la replicación viral antes y después de la adsorción a las células hospederas. Es activo contra virus dengue (Ocazionez et al., 2010), fiebre amarilla (Gómez et al., 2012; Meneses et al., 2009), polio (Andrighetti-Fröhner et al., 2005), VHS-1 (Abad et al., 1997) resistente a aciclovir (Andrighetti-Fröhner et al., 2005; Agudelo-Gómez et al., 2010), y virus sincitial respiratorio (VSR). Sus compuestos bioactivos son aceites esenciales (carvona, citral, limoneno y neral) (Agudelo-Gómez et al., 2010).

Las otras nueve especies estudiadas también demostraron interesante actividad antiviral, aunque con un espectro menor que las arriba mencionadas, pero con buen potencial para el uso sintomático de infecciones virales basado en su uso tradicional y alguna evidencia demostrada experimental y clínicamente, siendo ellas:

De origen americano, el **orégano mexicano** (*Lippia graveolens* Kunth., Verbenaceae) es activo contra VHS-1 y 2 y VIA (Lai et al., 2012; Pilau et al., 2011; Santana et al., 2018); **tres puntas** (*Neurolaena lobata* (L.) R.Br. ex Cass., Asteraceae) es activa contra VHB y VIH (Bedoya et al., 2008) y antiinflamatoria (Latjer et al., 2014; Walshe-Roussel et al., 2013); **piñón**

(*Jatropha curcas* L., Euphorbiaceae) presenta actividad anti- verrugas (Marroquín et al., 1997), VIA y VIH (Dahake et al., 2013; Matsuse et al., 1999); y **quina** (*C. ledgeriana*, Rubiaceae) activa contra dengue, HSV-1 (Baroni et al., 2007) y VIA (D'Alessandro et al., 2020).

De origen asiático cultivadas en Guatemala, se encontró que el rizoma de **jengibre** (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) inhibe la agregación de células infectadas por el virus usando técnicas *in vitro* y es activo contra HSV-1 y 2, rotavirus (Al-Ballawi et al., 2017), VIA y VSR (Chang et al., 2013) por inhibición de la internalización viral y el **té de limón** (*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf y *C. nardus* (L.) Rendle, Poaceae) activos contra HSV-1, rotavirus y VIH (Chiamenti et al., 2019; Feriotto et al., 2017; Richling, 2009).

De origen europeo, la **hiedra** (*Hedera helix* L., Araliaceae) importada en Guatemala, es una planta activa contra enterovirus y VIA (Hong et al., 2015; Lutsenko et al., 2010; Song et al., 2014), así como antiinflamatoria y expectorante (Al-Snafi, 2018) y la **albahaca** (*Ocimum basilicum* L., Lamiaceae) ampliamente cultivada en el país, presenta actividad contra adenovirus, CXV, VHB y VHS-1 (Amber et al., 2016; Chiang et al., 2005; Romeilah et al., 2010).

Finalmente, de origen africano es la **rosa de Jamaica** (*Hibiscus sabdariffa* L., Malvaceae) la cual es activa contra aichivirus (D'Souza et al., 2016), norovirus, VHA, sarampión, VHS, VIA y VIH (Hassan et al., 2017; Joshi et al., 2015; Sunday et al., 2010; Takeda et al., 2019).

Propuesta de plantas con actividad anti-coronavirus

La tercera investigación consistió en revisar la literatura sobre las especies vegetales y compuestos fitoquímicos propuestos para contribuir al manejo de la pandemia de COVID-19 y que se encuentran disponibles en Guatemala, unas por producción nacional y otras importadas. Estas especies podrían contribuir a reducir el número de pacientes con enfermedad severa al estar informadas las instituciones de salud y la población en general, lo que permitirá mejorar la prevención y proponer algunas opciones terapéuticas que contribuyan a paliar la crisis.

La Tabla 4 muestra el resumen de 15 trabajos publicados recientemente que proponen cuando menos 40 especies vegetales cuyos extractos o componentes fitoquímicos han demostrado actividad contra SARS-CoV-2 en diversos estudios *in vitro* o bien por su im-

portante efecto en el manejo de la enfermedad como inmunomoduladores y antiinflamatorios. Entre las plantas disponibles en Mesoamérica están algunas de las citadas en la Tabla 3, además de: *Artemisia annua* L. (Ang et al., 2020), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Coriandrum sativum* L., *Cynara scolymus* L., *Guazuma ulmifolia* Lam., *Mangifera indica* L., *Morus alba* L. (Thabti et al., 2020), *Nicotiana tabacum* L., *Piper nigrum* L., *Prunus domestica* L. y *Urtica dioica* L. (Divya et al., 2020; Yang, Islam et al., 2020; Vellingiri et al., 2020).

Entre los principales componentes fitoquímicos recomendados, están aquellos que al ser estudiados por *docking* molecular, inhibieron la proteasa principal (M^{PRO}) de SARS-CoV-2, demostrando una actividad similar e inclusive superior a nelfinavir o lopinavir, tales como saikosaponinas A-D (Ahmad et al., 2020), hesperidina, rutina, diosmina, diacetilcurcumina, apiina, (Adam et al., 2020), withanolido, withaferina, enoxacina, aloe-emodina (Chamdel et al., 2020), piperina, capsaicina, curcumina (Gonzalez-Paz et al., 2020), luteolin-7-glucósido, dimetoxicumarina, apigenina-7-glucósido, oleuropeina, catequina y gallato de epicatequina (Khaerunnisa et al., 2020).

Un artículo muy interesante es la revisión por Haslberger y colaboradores (2020) quienes aportan una visión global de los alimentos funcionales recomendados para ingerirse en forma regular para prevenir y combatir el COVID-19, por contener moléculas antivirales que actúan por diversos mecanismos. Estos autores mencionan moléculas fitoquímicas con actividad antiviral (SARS, VEB, VIA, VPH, HSV, Zika) por varios mecanismos de inhibición del receptor ACE2 o bien por interacción con el metabolismo celular o la replicación viral, así como los alimentos que las contienen, recomendando su uso en forma regular. Particularmente quercetina (alcaparra, nueces, cebolla, uva, sauco), floretina (manzana, fresa, pera, durazno), epigallocatequina (té verde), sulforafano (brócoli, coliflor, kale, repollo), curcumina (cúrcuma), polifenoles (salvia), berberina (barberry) y timoquinonon (nigella).

Otro hallazgo muy interesante y de potencial aplicabilidad en nuestro medio, es el uso de productos ricos en hesperidina, obtenidos particularmente de los desechos de la cáscara de cítricos, utilizada como materia prima para las preparaciones magistrales de bebidas que acompañen la convalecencia de pacientes COVID-19 con síntomas clínicos menores. Los flavonoides hesperidina y naringenina de estas cáscaras demostraron afinidad por receptores de SARS-CoV-2 y según los autores, restringen la hiperreacción del sistema inmune en COVID-19 (Meneguzzo et al., 2020).

Tabla 4

Algunos tratamientos antivirales de origen vegetal propuestos en el manejo de COVID-19

Descripción de la investigación	Resultado, mecanismos de acción y composición	Referencias
Identificación <i>in silico</i> por <i>docking</i> de inhibidores de la proteasa principal (M ^{pro}) de polifenoles naturales	Los polifenoles (hesperidina, rutina, diosmina, apiina, diacetilcurcumina) tienen actividad anti SARS-CoV-2 superior a nelfinavir	Adam et al., 2020
Revisión de literatura sobre una alternativa para minimizar el riesgo de COVID-19 e infecciones similares	Actividad contra HCoV-229E por inhibición de agregación y entrada del virus por extractos de saikosaponinas A, B, C y D de <i>Heteromorpha</i> spp. <i>Bupleurum</i> spp. y <i>Scrophularia scorodonia</i> L.	Ahmad et al., 2020
Hierbas medicinales usadas para el tratamiento de niños diagnosticados con COVID-19 según las guías terapéuticas de 6 países asiáticos	Se detectaron 56 hierbas, principalmente <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi, <i>Artemisia annua</i> L., <i>Prunus armeniaca</i> L., <i>Coix lachryma-jobi</i> L., <i>Ephedra sinica</i> Stapf. y el mineral Yeso fibroso	Ang et al., 2020
Identificación por <i>docking</i> molecular de inhibidores de proteasa principal (M ^{pro}) de COVID-19 en fitoquímicos activos	Nelfinavir (síntesis) y reina, withanólido, withaferina, enoxacina, y aloe-emodina (fitoquímicos naturales) demostraron una buena afinidad de unión en el lugar activo de la proteasa principal	Chamdel et al., 2020
Propuesta de plantas medicinales del Sur de India por sus propiedades antivirales que pueden ayudar a combatir el COVID-19	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss., <i>Ficus religiosa</i> L., <i>Glycine max</i> (L.) Merr., <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam., <i>Moringa oleifera</i> Lam., <i>Phyllanthus amarus</i> Schumacher & Thonn., <i>Punica granatum</i> L.	Divya et al. 2020
Propuesta de alimentos funcionales de fácil acceso global con propiedades inmunomoduladoras y antivirales	<i>Allium cepa</i> L., <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, <i>Ficus carica</i> L., <i>Lycium barbarum</i> L., <i>Mangifera indica</i> L., <i>Piper nigrum</i> L., <i>Prunus domestica</i> L., <i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Yang, Zhang et al., 2020
Evaluación <i>in silico</i> por <i>docking</i> de moléculas con potencial inhibición de proteasas virales	Piperina, capsaicina y curcumina dieron buenos resultados al inducir cambios estructurales en la enzima proteasa similar a cloroquina e hidroxicloroquina	Gonzalez-Paz et al., 2020
Visión global y mecanismos de selección de extractos de alimentos funcionales recomendados para ingerirse en forma regular para prevenir y combatir la infección con COVID-19	Moléculas fitoquímicas antivirales (contra SARS, VEB, VIA, VPH, HSV, Zika) con varios mecanismos de inhibición/ interacción del metabolismo celular como: quercetina (alcaparra, nueces, cebolla), floretina (manzana, fresa), epigallocatequina (té verde), sulforafano (brócoli), curcumina (cúrcuma), polifenoles (salvia), berberina (barberry) y timoquinonon (nigella)	Haslberger et al., 2020
Potenciales inhibidores de M ^{pro} de COVID-19 por compuestos de plantas medicinales por <i>docking</i> molecular	Se encontró que moléculas naturales son similares a nelfinavir y lopinavir como: luteolin-7-glucósido, dimetoxycumarina, apigenina-7-glucósido, oleuropeina, curcumina, catequina y gallato de epicatequina	Khaerunnisa et al., 2020
Revisión de productos naturales con potencial actividad contra coronavirus	En 55 artículos se encontró inhibición por ácido cafeico, miricetina, psoralidina, quercetina, scutellareina, silvestrol,	Mani et al., 2020

Tabla 4 (Continuación)

Descripción de la investigación	Resultado, mecanismos de acción y composición	Referencias
Productos ricos en hesperidina de desechos de cáscara de cítricos como una potente herramienta contra COVID-19	Los flavonoides hesperidina y naringenina de las cáscaras de cítricos demostraron afinidad por receptores de SARS-CoV-2 y restringen la hiperreacción del sistema inmune en COVID-19	Meneguzzo et al., 2020
Actividad <i>in vitro</i> de un extracto de <i>Echinacea purpurea</i> contra tres cepas de coronavirus	Se demostró que el extracto inactiva irreversiblemente los tres coronavirus (229E, MERS-CoV y SARS-CoV), sugiriendo un potencial uso profiláctico	Signer et al., 2020
Actividad de extractos de <i>Morus</i> spp. contra coronavirus humano y virus causales de infección respiratoria	Las hojas y corteza de tres especies de <i>Morus</i> (<i>M. alba</i> L., <i>M. alba</i> var. <i>rosa</i> L. y <i>M. rubra</i> L.) demostraron inhibición del efecto citopático y el título del virus	Thabti et al, 2020
Plantas medicinales recomendadas por Ayush para el tratamiento de COVID-19, particularmente aquellas que inhiben ECA o SARS	<i>Allium sativum</i> L., <i>Clerodendrum inerme</i> (L.) Gaertn., <i>Coriandrum sativum</i> L., <i>Cynara scolymus</i> L., <i>Embelia ribes</i> Burm. f., <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>P. granatum</i> , <i>Strobilanthes callosa</i> Nees., <i>Vitex trifolia</i> L.	Vellingiri et al., 2020
Revisión de literatura sobre especies con potencial actividad con coronavirus	Las principales especies vegetales con potencial anti-coronavirus son: <i>Nicotiana tabacum</i> L., <i>S. baicalensis</i> , <i>Urtica dioica</i> L.	Yonesi & Razazadeh, 2020

Nota. Abreviaturas: ECA (enzima convertidora de angiotensina), MERS (*Middle East respiratory syndrome*), SARS (síndrome agudo respiratorio severo), VEB (virus de Epstein-Barr), HES (virus herpes simplex), VIA (virus de influenza A), VPH (virus del papiloma humano)

Es importante recalcar que el tratamiento de esta pandemia requiere, además de especies con actividad antiviral, de tratamiento sintomático y que prevengan una complicación, una visión holística que solo se logra con un enfoque de medicina integradora que acepta tanto el uso de los tratamientos convencionales, como las terapias tradicionales, complementarias y alternativas (Cáceres, 2019). Estudios específicos demuestran efectividad en el tratamiento de COVID-19 con medicina Ayurveda (Tillu et al., 2020) y tradicional china (Yang, Islam et al., 2020), acupuntura (Sun & Zhou, 2020), propóleo (Berretta et al., 2020), homeopatía (Parikh & Parikh, 2020), probióticos (Baud et al., 2020), ozonoterapia (Martínez-Sánchez et al., 2020) y otras terapias.

Finalmente se considera que existen varias líneas de trabajo que podrían documentar el uso de plantas medicinales o compuestos fitoquímicos para el combate de las infecciones virales respiratorias, inclusive contra el COVID-19, pero será necesario un esfuerzo de las autoridades, investigadores y clínicos para poner atención y cambiar las estrategias en la búsqueda de

un manejo innovador de la prevención y tratamiento de la fase severa multisistémica de la enfermedad, con alternativas terapéuticas y un enfoque más integrador y holístico.

Conclusiones

Las infecciones virales son un serio problema para la salud humana ya que existen pocos tratamientos específicos, pueden producir complicaciones cuando se convierten en agudas, incluso algunos virus permanecen en latencia en el cuerpo por tiempo prolongado. Además, el riesgo que están teniendo los virus emergentes, en las últimas décadas, por su tendencia a convertirse en epidemias, inclusive pandemias como el reciente caso de COVID-19, hace que sea prioritario la revisión del conocimiento en antivirales, retomando incluso los conocimientos ancestrales para construir una cultura de prevención en la población más vulnerable por la inexistencia de cobertura de salud pública en la mayoría de los países de América Latina.

La revisión de literatura muestra que existen múltiples especies vegetales que tienen actividad contra diversos virus, incluidos los respiratorios y particularmente SARS-CoV-2 por diversos mecanismos de acción. Entre los recursos naturales disponibles en Guatemala que han demostrado importante actividad antiviral podemos mencionar especies vegetales (*Curcuma longa*, *Echinacea purpurea*, *Psidium guajava*, *Allium sativum*, *Salvia officinalis*, *Eucalyptus globulus* y *Agastache rugosa*), así como fitocompuestos aislados de estas especies (hesperidina, rutina, diosmina, apigenina, aloe-emodina, piperina, capsaicina, curcumina, oleuropeína, rhamnetina y gallato de epicatequina).

Además, es importante recalcar que la mayoría de estos productos naturales también pueden contribuir al manejo sintomático de la infección respiratoria, impidiendo su complicación o desarrollo multisistémico, dada sus propiedades antibacteriana, antiinflamatoria, antipirética, descongestionante, expectorante, reguladora de citoquinas y regeneradora de las vías respiratorias. Se recomienda al sector médico aplicar estas terapias alternativas y complementarias, a través de productos disponibles en el mercado, dentro de un enfoque natural, holístico e integrador para contribuir a mejorar la atención de los pacientes en nuestro colapsado sistema de salud.

Referencias

- Abad, M. J., Bermejo, P., Villar, A., Sanchez Palomino, S., & Carrasco, L. (1997). Antiviral activity of medicinal plant extracts. *Phytotherapy Research*, 11(3), 198-202. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199705\)11:3<198::AID-PTR78>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199705)11:3<198::AID-PTR78>3.0.CO;2-L)
- Abdul Kadir, S. L., Yaakob, H., & Zulkifli, R. M. (2013). Potential anti-dengue medicinal plants: A review. *Journal of Natural Medicine*, 67(4), 677-689. <https://doi.org/10.1007/s11418-013-0767-y>
- Adam, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasuli, A., & Ali, M. (2020). Identification of potent Covid-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An in silico strategy unveils a hope against Corona. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprint202003.0333.v1>
- Agudelo-Gómez, L. S., Gómez-Ríos, G. A., Durán-García, D. C., Stashenko, E., & Betancur-Glavis, L. (2010). Composición química y evaluación de la actividad antiherpética *in vitro* de aceites esenciales de *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown y sus componentes mayoritarios. *Salud UIS*, 42, 230-239.
- Ahmad, A., Rehman, M. U., & Alkharfy, K. M. (2020). An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-10) and similar infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(7), 4030-4034. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20873
- Akram, M., Tahir, I. M., Shah, S. M. A., Mahmood, Z., Altaf, A., Ahmad, K., ... Mehboob, H. (2018). Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phytotherapy Research*, 32(5), 811-822. <https://doi.org/10.1002/ptr.6024>
- Alabi, A. O., Ajayi, A. M., Omorogbe, O., & Umukoro, S. (2019). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of an aqueous extract of blended leaves of *Ocimum gratissimum* and *Psidium guajava*. *Clinical Phytoscience*, 5, Article 34. <https://doi.org/10.1186/s40816-0190130-2>
- Alam, K., Hoq, O., & Uddin, S. (2016). Medicinal plants *Allium sativum* = A review. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(6), 72-79.
- AL-Ballawi, Z. F. S., Redhwan, N. A. & Ali, M. (2017). *In vitro* studies of some medicinal plants extracts for antiviral activity against rotavirus. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 12(2), 53-58. <https://10.9790/3008-1202025358>
- Allahverdiyev, A., Duran, N., Ozguven, M., & Koltas, S. (2004). Antiviral activity of the volatile oil of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex* virus type-2. *Phytomedicine*, 11(7-8), 657-661. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.07.014>
- Al-Snafi, A. E. (2018). Pharmacological and therapeutic activities of *Hedera helix*. *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(5), 41-62.
- Al-Snafi, A. E. (2019). Iraqi medicinal plants with antiviral effect – A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, 9(7), 57-75
- Amber, A., Adnan, M., Tariq, A., & Mussarat, S. (2016). A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(2), 109-122. <https://doi.org/10.1111/jphp.12669>

- Andrighetti-Fröhner, C. R., Sincero, T. C. M., da Silva, A. C., Savi, L. A., Gaido, C. M., Bettiga, J. M. R., ... Simões, C. M. O. (2005). Antiviral evaluation of plants from Brazilian Atlantic tropical forest. *Fitoterapia*, 76(3-4), 374-378. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.03.010>
- Ang, L., Lee, H. W., Kim, A., Lee, J. A., Zhang, J., & Lee, M. S. (2020). Herbal medicine for treatment of children diagnosed with Covid-19: A review of guidelines. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39, Article 101174. <https://doi.org/10.1016/J.CTCP.2020.101174>
- Angamuthu, D., & Swaminathan, R. (2019). Evaluation of antiviral efficacy of *Punica granatum* L. on human herpes virus-3 (Varicella Zooster virus. *Asian Journal of Biological Sciences*, 12(4), 917-926. <https://doi.org/10.323/ajbs.2019.917.926>
- Anywar, G., Kakudidi, E., Byamukama, R., Mukonzo, J., Schubert, A., & Oryem-Origa, H. (2020). Medicinal plants used by traditional medicine practitioners to boost the immune system in people living with HIV/AIDS in Uganda. *European Journal of Integrative Medicine*, 35, Article 101011. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.101011>
- Arbab, A. H., Parvez, M. K., Al-Dosari, M. S., & Al-Rehaily, A. J. (2017). *In vitro* evaluation of novel antiviral activities of 60 medicinal plants extracts against hepatitis B virus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(1), 626-634. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4530>
- Ashraf, M., Alam, S. S., Fatima, M., Altaf, I., Khan, F., & Afzal, A. (2017). Comparative anti-influenza potential of *Moringa oleifera* leaves and amantadine *in vitro*. *Pakistan Postgraduate Medical Journal*, 28(4), 127-131.
- Astani, A., Reichling, J., & Schnitzer, P. (2009). Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Phytotherapy Research*, 24(5), 673-679. <https://doi.org/10.1002/ptr.2955>
- Astani, A., Reichling, J., & Schnitzler, P. (2011). Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article 253643. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep187>
- Baikerikar, S. (2017). Curcumin and natural derivatives inhibit Ebola viral proteins: An *in silico* approach. *Pharmacognosy Research*, 9(Supp 1), 15-22. https://doi.org/10.4103/pr.pr_30_17
- Bailly, F., Queffelec, C., Mbemba, G., Mouscadet, J.-F., & Cotellet, P. (2005). Synthesis and HIV-1 integrase inhibitory activities of caffeic acid dimers derived from *Salvia officinalis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(15), 5053-5056. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.07.091>
- Baroni, A., Paloetti, I., Ruocco, E., Ayala, F., Corrado, F., Wolf, R., ... Donnarumma, G. (2007). Antiviral effects of quinine sulfate on HSV-1 HaCat cells infected: Analysis of the molecular mechanisms involved. *Journal of Dermatological Science*, 47(3), 253-255. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.05.009>
- Baud, D., Dimopoulou, V., Gibson, G. R., Reid, G., & Giannoni, E. (2020). Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease COVID-19 pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8, Article 186. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>
- Bayan, L., Koulivand, P. H., & Gorji, A. (2014). Garlic: A review of potential therapeutic effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(1), 1-14. <https://doi.org/10.22038/AJP.2014.1741>
- Bedoya, L. M., Álvarez, A., Bermejo, M., González, N., Beltrán, M., Sánchez-Palomino, S., ... Alcami, J. (2008). Guatemalan plants extracts as virucides against HIV-1 infection. *Phytomedicine*, 15(6-7), 520-524. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.10.006>
- Bekut, M., Brkić, S., Kladar, N., Dragović, G., Gavarić, N., & Božin, B. (2018). Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro)viral therapy. *Pharmacological Research*, 133, 301-314. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.016>
- Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D., & Dahan, A. (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(2), 354-367. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00691-6>
- Berretta, A. A., Silveira, M. A. D., Córdor Capcha, J. M., & de Jong, S. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomedicine*

- & *Pharmacotherapy*, 131, Article 110622. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110622>
- Biswas, D., Nandy, S., Mukherjee, A., Pandey, D. K., & Dey, A. (2019). *Moringa oleifera* Lam. and derived phytochemicals as promising antiviral agents: A review. *South African Journal of Botany*, 129, 272-262. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.07.049>
- Bonfim, C. M., Monteleoni, L. F., Calmon, M. F., Cândido, N. M., Provazzi, P. J. C., Lino, V. S., ... Rahal, P. (2020). Antiviral activity of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in vulvar cell lines transducing different variants of HPV-16. *Artificial Cell, Nanomedicine, and Biotechnology*, 48(1), 515-524. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1725023>
- Brezáni, V., Leláková, V., Hasan, S. T. S., Berchová-Bimová, K., Nový, P., Klouček, P., ... Šmejkal, K. (2018). Anti-infectivity against herpes simplex virus and selected microbes and anti-inflammatory activities of compounds isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. *Viruses*, 6(10), Article 360. <https://doi.org/10.3390/v10070360>
- Bridgemohan, P., Goordeen, A., Mohammed, M., & Bridgemohan, R.S. G. (2020). Review on the agro-ecology, phytochemistry, postharvest technology and utilization of moringa (*Moringa oleifera* Lam.). *Journal of Horticulture and Postharvest Research*, 3(2), 311-332.
- Cáceres, A. (2019). Integrative medicine: A health paradigm of the future. *International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients*, 6(1), Article 6. <https://doi.org/10.1517/ijpni.2019.06>
- Cao, P., Xie, P., Wang, X., Wang, J., Wei, J., & Kang, W.-Y. (2017). Chemical constituents and coagulation activity of *Agastache rugosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, Article 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1592-8>
- Cecílio, A. B., de Faria, D. B., Oliveira, P. C., Caldas, S., de Oliveira, D. A., Sobral, M. G. R., ... de Almeida, V. L. (2012). Screening of Brazilian medicinal plants for antiviral activity against rotavirus. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(3), 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.031>
- Chandel, V., Raj, S., Rathi, B. & Kumar, D. (2020). In silico identification of potent Covid-19 main protease inhibitors from FDA approved antiviral compounds and active phytochemicals through molecular docking: A drug repurposing approach. Preprints.. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0349.v1>
- Chang, J. S., Wang, K. C., Yeh, C. F., Shieh, D. E., & Chiang, C. (2013). Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(1), 146-151. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.043>
- Chen, S.-G., Leu, Y.-L., Cheng, M.-L., Ting, S. C., Liu, C., Wang, S.-D., ... Ho, H.-Y. (2017). Anti-enterovirus 71 activities of *Melissa officinalis* extract and its biological active constituent rosmarinic acid. *Scientific Reports*, 17, Article 12264. <https://doi.org/10.1038/s42508-017-12388-2>
- Chiamenti, L., da Silva, F. P., Schallemburger, K., Demoliner, M., Rigotto, M. D. C., & Flec, J. D. (2019). Cytotoxicity and antiviral activity evaluation of *Cymbopogon* spp hydroethanolic extracts. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, Article e18063. <http://dx.doi.org/s2175-979020190001186063>
- Chiang, L.-C., Ng, L.-T., Cheng, P.-W., Chiang W., & Lin, C.-C. (2005). Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(10), 811-816. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04270.x>
- D'Alessandro, S., Scaccabarozzi, D., Signorini, L., Perego, F., Ilbuono, D. P., Ferrante, P., & Delbue, S. (2020). The use of antimalarial drugs against viral infection. *Microorganisms*, 8(1), Article 85. <https://doi.org/10.330/microorganisms8010085>
- D'Souza, D. H., Dice, L. & Davidson, P. M. (2016). Aqueous extracts of *Hibiscus sabdariffa* calyces to control Aichi virus. *Food Environmental and Virology*, 8(2), 112-119. <https://doi.org/10.1007/s12560-016-9229-5>
- Dahake, R., Roy, S., Patil, D., Rajopadhye, S., Chowdhary, A., & Dashmukh, R. A. (2013). Potential anti-HIV activity of *Jatropha curcas* Linn. leaf extracts. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*, 5(7), 160-165. <https://doi.org/10.4172/jaa.1000082>

- DaKappa, S. S., Adhikari, R., Timilsina, S. S., & Sajjekhan, S. (2013). A review on the medicinal plant *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae). *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(2), 162-168. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i2.404>
- Das Mahapatra, A., Bhowmik, P., Banerjee, A., Das, A., Ojha, D., & Chattopadhyay, D. (2019). Ethnomedicinal wisdom: An approach for antiviral drug development. (pp 35-61). En M. S. Ahmad Khan, I. Ahmad & D. Chattopadhyay (Eds.), *New Look to Phytomedicine*. (pp. 35-61). London: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00003-3>
- Davood, A. A., Javad, Z. M., Alimohammad, A., Abbas, A. A. & Hamidreza, M. (2012). Evaluation effect of hydroalcoholic extract of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus draconculus* compared with acyclovir against Herpes simplex virus type 1. *Medicinal Plant Research*, 2(2), 6-10. <https://doi.org/10.5376/mpr.2012.02.0002>
- Denaro, M., Smeriglio, A., Barreca, D., de Francesco, C., Occhiuto, C., Milano, G., & Trombetta, D. (2019). Antiviral activity of plants and their isolated bioactive compounds: An update. *Phytotherapy Research*, 34(4), 742-768. <https://doi.org/10.1992/ptr.6575>
- Dewi, B. E., Taufiqurrachmann, I., Desti, H., Sudiro, M., Firthriyah, & Angelina, M (2019). Inhibition mechanism of *Psidium guajava* leaf to dengue virus replication *in vitro*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 462, Article 012034. <https://doi.org/10.1988/175-1315/462/1/012034>
- Dhakad, A. K., Pandey, V. V., Beg, S., & Rawar, J. M. (2018). Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: A review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(3), 833-848. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8600>
- Divya, M., Vijayakumar, S., Chen, J., Vaseenharan, B., & Durán-Lara, E. F. (2020). South Indian medicinal plants can combat deadly virus along with COVID-19? – A review. *Microbial Pathogenesis*, 147, Article 104177. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104277>
- Dobrange, E., Peshev, D., Ledoff, B., & Van den Ende, W. (2019). Fructans as immunomodulatory and antiviral agents: The case of *Echinacea*. *Biomolecules*, 9(10), Article 615. <https://doi.org/10.3390/biom9100615>
- Dorra, N. H., EL-Barrawy, M. A., Sallam, S. M., & Malmoud, R. S. (2019). Evaluation of antiviral and antioxidant activity of selected herbal extracts. *Journal of High Institute of Public Health*, 49(1), 36-40.
- Du, T., Dong, N., Fang, L., Lu, J., Bi, J., Xiao, S. & Han, H. (2020). Multi-site inhibitors for enteric Coronavirus: Antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials*, 1(10), 5451-5459. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b00779>
- Durzyńska, J. & Goździcka-Józefiak. A. (2015). Viruses and cell intertwined since the dawn of evolution. *Virology Journal*, 12, Article 169. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0400-7>
- Ebenezer, K. S., Manivannan, R., Punniyanoorthy, A., & Tamilselvan, C. (2019). Plant secondary metabolites of antiviral properties a rich medicinal source for drug discovery: A mini-review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(5), 161-167. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i5.3471>
- El-Saber Batiha, G., Beshbishy, A. M., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., Abd El-Hack, M. E., ... Davkota, H- P- (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- El-Tantawy, W. H., & Tenraz, A. (2018). Natural products for the management if the hepatitis C virus: a biochemical review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 126(2), 116-128. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1498902>
- Erlina, L., Paramita, R. I., Kusuma, W. A., Fadilah, F., Tedjo, A., Pratomo, I. P., ... Yanur, A. (2020). *Virtual screening on Indonesian herbal compounds as COVID-19 supportive therapy: Machine learning and pharmacophore modeling approaches*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-29119/v1>
- Feriotto, G., Marchetti, N., Costa, V., Beninah, S., Tagliati, F., & Mischiati. (2017). Chemical composition of essential oil from *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon citratus* and *Rosmarinus officinalis* and their effect and their effects on

- de HIV-1 Tat protein function. *Chemistry & Biodiversity*, 15(2), <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700436>
- Feustel, S., Ayón-Pérez, F., Sandoval-Rodríguez, A., Rodríguez-Echeverría R., Contreras-Salinas, H., Armendáriz Borunda, J., & Sánchez-Orozco, L. V. (2017). Protective effects of *Moringa oleifera* on HBV genotypes C and H transiently transfected Huh7 cells. *Journal of Immunology Research*. Article ID 6063850. <https://doi.org/10.1155/2017/6063850>
- Fischer, A., Sellner, M., Naranjan, S., Smieško, M., & Lill, M. A. (2020). Potential inhibitors for novel coronavirus protease identified by virtual screening of 606 million compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3626. <https://doi.org/10.3390/ijms21103626>
- Fitriani, I. N., Utami, W., Zikri, A T, & Santoso, P. (2020). In silico approach of potential phytochemical inhibitor from *Moringa oleifera*, *Cocos nucifera*, *Allium cepa*, *Psidium guajava*, and *Eucalyptus globulus* for the treatment of COVID-19 by molecular docking. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-42747/v1>
- Fusco, D., Liu, X., Pavage, C., Taur, Y., Xiao, W., Kennelly, E., ... Papanicolaou, G. A. (2010). *Echinacea purpurea* aerial extract alters course of influenza infection in mice. *Vaccine*, 28(23), 3956-3962. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.047>
- Gabaglio, S., Alvarenga, N., Cantero-González, G., Degen, R., Ferro, E. A., Langjahr, P., ... Sotelo, P. H. (2019). A quantitative PCR assay for antiviral activity screening of medicinal plants against Herpes simplex 1. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1675064>
- Galabov, A. S., Nikolaeva-Glomb, L., Mukova, L., Ajvazova, E., Remichkova, M., Georgieva, I., & Cseuz, M. (2017). Large-scale antiviral activity screening of a triplex mixed herbal extract. *International Journal of Herbal Medicine*, 5(5), 169-176.
- Gandhi, G. R., Barreto, P., G., Lima, B. D., Quintans, J. D. S., Araújo, A. A. D., Narain, N., ... Gurgel, R. Q. (2016). Medicinal plants and natural molecules with in vitro and in vivo activity against rotavirus: A systematic review. *Phytomedicine*, 23(14), 1830-1842. <https://doi.org/10.1017/j.phytomed.2016.11.005>
- Ghorbani, A., & Esmailizadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014>
- Gómez, L. A., Stashenko, E., & Ocazonez, R. E. (2012). Comparative study on in vitro activities of citral, limonene and essential oil from *Lippia citriodora* and *L. alba* on yellow fever virus. *Natural Product Communications*, 8, 249-252. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300800230>
- Gondim, F. L., dos Santos, G. R., Serra, D. S., & Cavalcante, F. S. A. (2019). Natural compounds in the treatment of inflammatory lung disease: An approach on eucalyptol. En S. Borek (Ed.), *Recent Advances in Biological Research* (Vol. 4, pp. 42-55). Book Publisher International. <https://doi.org/10.9734/bpi/rabr/v4>
- Gonzalez-Paz, L. A., Lossada, C. A., Moncayo, L. S., Romero, F., Paz, J. L., Vera-Villalobos, J. ... Alvarado, Y. J. (2020). Theoretical molecular docking study of the structural disruption of the viral 3CL-protease of COVID19 induced by binding of capsaicin, piperine and curcumin Part I: A comparative study with chloroquine and hydrochloroquine to antimalarial drugs. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs-3-rs-21206/v1>
- Gordani, A., & Esmailizadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4), 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014>
- Goswami, D., Mukherjee, P. K., Kar, A., Ojha, D., Roy, S., & Chattopadhyay, D. (2016). Screening of ethnomedicinal plants of diverse culture for antiviral potentials. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 15(3), 474-481.
- Haque, N., Sofi, G., Ali, W., Rashid, M., & Itrat, M. (2015). A comprehensive review of phytochemical and pharmacological profile of anar (*Punica granatum* Linn.): A heaven's fruit. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 1(1), 22-26.
- Haslberger, A., Jacob, U., Hippe, B., & Karlic, H. (2020). Mechanisms of selected functional foods against viral infections with a view on

- COVID-19: Mini review. *Functional Foods in Health and Disease*, 10(5), 195-209. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v10i5-707>
- Hassan, S. T. S., Švajdenka, E., & Bimová, K. (2017). *Hibiscus sabdariffa* L. and its bioactive constituents exhibit antiviral activity against HSV-2 and anti-enzymatic properties against urease by an ESI-MS based assay. *Molecules*, 22(5), 722. <https://doi.org/10.3390/molecules22050722>
- Hay, E., Lucariello, A., Contieri, M., Esposito, T., De Luca, A., Guerra, G., & Perna, A. (2019). Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview. *Chemico-Biological Interactions*, 310 Article 108729. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108729>
- Herrmann, F., Romero, M. R., Blazquez, A. G., Kaufman, D., Ashour, M. L., Kahl, S., ... Wink, M. (2011). Diversity of pharmacological properties in Chinese and European medicinal plants: Cytotoxicity, antiviral and antitrypanosomal screening of 82 herbal drugs. *Diversity*, 3(4), 547-580. <https://doi.org/10.3390/d3040547>
- Hong, E.-Y., Song, J.-H., Shim, A., Lee, B.-R., Kwon, B.-E., Song, H.-H., ..., Ko, H.-J. (2015). Coadministration of *Hedera helix* L. extract enabled mice to overcome in sufficient protection against influenza A7PR78 virus infection under suboptimal treatment with oseltamivir. *PLoS One*, 10(6), Article e013108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131089>
- Hudson, J. B. (1990). *Antiviral compounds from plants*. Boca Ratón: CRC Press.
- Hudson, J. B. (2012). Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (purple coneflower) in infectious diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, , Article 769896. <https://doi.org/10.1155/2012/769896>
- Humphreys, B., & Busath, D.D. (2019). Anti-influenza nutraceuticals: Antiviral and anti-inflammatory effects. *Advances in in Complementary and Alternative Medicine*, 4(3), 358-373. <https://doi.org/10.31031/ACAM.2019.04.000590>
- Ignatov, I. (2020). Anti inflammatory and anti viral effects of potassium (K) and chemical composition of Moringa. *Asian Journal of Biology*, 9(2), 1-7. <https://10.9734/AJOB/2020/v9i230081>
- Ismail, T., Sestili, P., & Akhtar, S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 397-405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.004>
- Jalali, P., Moattari, A., Mohammadi, A., Ghazanfari, N., & Porghanbari, G. (2016). *Melissa officinalis* efficacy against human influenza virus (New N1H1) in comparison with oseltamivir. *Asian Pacific Journal of Tropical Diseases*, 6(9), 714-717. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(16\)61115-5](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(16)61115-5)
- Jassim, S. A. A., & Najo, M. A. (2003). Novel antiviral agents: A medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 95(3), 412-427. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.02.026.x>
- Joshi, B., Panda, S. K., Jouneghani, R. S., Liu, M., Parahuli, N., Leyssen, P., ..., Luyten, W. (2020). Antibacterial, antifungal, antiviral, and anthelmintic activities of medicinal plants of Nepal selected based on ethnobotanical evidence. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article 1043471. <https://doi.org/10.1155/2020/1043471>
- Joshi, S. S., Dice, L., & D'Souza, D. H. (2015). Aqueous extracts of *Hibiscus sabdariffa* calyces decrease hepatitis A virus and human norovirus surrogate titers. *Food and Environmental Virology*, 7(4), 366-373. <https://doi.org/10.1007/s12560-015-9209-1>
- Kamalabadi, M., Astani A., & Nemati, F. (2018). Anti-viral effect and mechanisms of carvacrol on Herpes simplex virus type 1. *International Journal of Medical Laboratory*, 5(2), 113-122.
- Kapoor, R., Sharma, B., & Kanwar, D. S. (2017). Antiviral phytochemicals: An overview. *Biochemistry & Physiology*, 6(2). <https://doi.org/10.4172/2168-9652.1000220>
- Karimi, A., Moradi, M.-T., Rabiei, M., & Alidadi, S. (2020). In vitro anti-adenoviral activities of ethanol extracts, fractions, and main phenolic compounds of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 28, 1-6. <https://doi.org/10.1177/20202066209165>

- Kaushik, S., Kaushik, S., Sharma, V., & Yadav, J. P. (2018). Antiviral and therapeutic uses of medicinal plants and their derivatives against dengue viruses. *Pharmacognosy Review*, 12(24), 177-185. https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_2_18
- Khaerunnisa, S., Kurniawa, H., Avaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). *Potential inhibitor of Covid-19 main protease (M^{pro}) from several medicinal plant compounds by molecular docking study*. Preprints <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Kim, H. K., Lee, H.-K., Shin, C.-G. & Huh, H. (1999). HIV integrase inhibitory activity of *Agastache rugosa*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 520-523. <https://doi.org/10.1007/8F02979163>
- Lai, W.-L., Chuang, H.-S., Lee, M.-H., Wei, C.-L., Lin, C. F., & Tsai, Y.-C. (2012). Inhibition of Herpes simplex virus type 1 by thymol-related monoterpenoids. *Planta Medica*, 78(15), 1636-1638. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315208>
- Lai, Y., Yan, Y., Liao S., Li, Y., Ye., Y., Liu, N., ... Xu, P. (2020). 3Dquantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase. *Archives of Pharmacal Research*, 43, 489-502. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01230-5>
- Laila, U., Akram, M., Shariati, M. A., Hashimi, A. M., Akhtar, N., Mahmood, I., ... Ahmand, S. (2019). Role of medicinal plants in HIV/AIDS therapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46(12), 1063-1073. <https://doi.org/10.1111/1440-1681-13151>
- Lajter, I., Vasas, A., Béni, Z., Forgo, P., Binder, M., Bochkov, V., ... Hohmann, J. (2014). Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and their antiproliferative and anti-inflammatory activities. *Journal of Natural Products*, 77(3), 576-582. <https://doi.org/10.1021/np4000834c>
- Lasso, G., Mayer, S. V., Winkelmann, E. R., Chu, T., Elliot, O., Patino-Galindo, J. A., ... Shapira, S. D. (2019). A structure-informed atlas of human-virus interaction. *Cell*, 178(6), 1526-1541.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.005>
- Lee, C.-J., Cheng, C.-H., Li, Y.-H., Liu, C.-Y., & Hsu, C. H. (2013). A Chinese medicine, kuan-sin-yin decoction, improves liver function in hepatitis B virus carriers: A randomized, controlled study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19(12), 964-969. <https://doi.org/10.1089/acm.2013.0136>
- Lee, J.-J., Lee, J.-H., Gu, M.-J., Han, J.-H., Cho, W.-K., & Ma, J. Y. (2017). *Agastache rugosa* Kuntze extract, containing the active component rosmarinic acid, prevents atherosclerosis through up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitors p21^{WAF1/CIP1} and p27^{KIP1}. *Journal of Functional Foods*, 30, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.12.025>
- Lin, X., Ammosova, T., Kumari, N., & Nekhai, S. (2017). Protein phosphatase-1-targeted small molecules, iron chelators and curcumin analogs as HIV-1 antivirals. *Current Pharmaceutical Design*, 23(28), 4122-4132. <https://doi.org/10.2174/138161282366617070412362>
- Louten, J. (2017). Virus structure and classification. En J. Louren, *Essential Human Virology* (pp. 19-19). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00002-8>
- Lutsenko, Y., By lka, W., Matlawska, I., & Darmohray, R. (2010). *Hedera helix* as a medicinal plant. *Herba Polonica*, 56(1), 83-96
- Malakar, S., Sreelatha, L., Dechtawewat, T., Noisakran, S., Yenchitsomanus, P., Hann Chu, J. J., & Limjindaporn, T. (2018). Drug repurposing of quinine as antiviral against dengue virus infection. *Virus Research*, 255, 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.07.018>
- Manayi, A., Vazirian, M., & Saeidnia, S. (2015); *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy Reviews*, 9(17), 63-72. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.156353>
- Mani, J. S., Johnson, J. B., Steel J. C., Broszczak, D. A., Nielsen, P. M., Walsh, K. B., & Maiker, M. (2020). Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*, 284, Article 197989. <https://doi.org/10.1017/j.virusres.2020.197989>
- Marroquin, E. A., Blanco, J. A., Granados, S., & Cáceres, A. (1997). Clinical trial of *Jatropha curcas* sap in the treatment of common warts. *Fitoterapia*, 68, 160-162.

- Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Di Donna, V. (2020). Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CV-2/COVID-19. *Antioxidants*, 9(5), Article 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
- Matsuse, I. T., Lim, Y. A., Hattori, M., Correa, M., & Gupta, M. P. (1999). A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(1), 15-22. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00099-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00099-3)
- Mehrbod, P., Abdalla, M. A., Njoya, E. M., Ahmed, A. S., Fotouhi, F., Farahmand, B., ... Fasina, F. (2018). South African medicinal plant extracts active against influenza A virus. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18, Article 112. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2184-y>
- Meneguzzo, F., Ciriminna, R., Zabini, F., & Pagliaro, M. (2020). Review of evidence available on hesperidin-rich products as potential tools against COVID-19 and hydrodynamic cavitation-based extraction as a method of increasing their production.. *Processes*, 8(5), 549. <https://doi.org/10.3390/pr8050549>
- Meneses, R., Ocazonez, R. E., Martínez, J. R. & Stachenko, E. E. (2009). Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication *in vitro*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 8, 8. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-8>
- Min, B. S., Hattori, M., Lee, H., & Kim, Y. H. (1999). Inhibitory constituents against HIV-1 protease from *Agastache rugosa*. *Archives of Pharmacal Research*, 22, 75-77. <https://doi.org/10.1007/BF0276440>
- Min, B. S., Miyashiro, H., & Hattori, M. (2002). Inhibitory effects of quinones on RNase H activity associated with HIV-1 reverse transcriptase. *Phytotherapy Research*, 16(S1), S57-S62. <https://doi.org/10.1002/ptr.808>
- Mohamat, S. A., Che Mat, N. F., Barkhadle, N. I., Jusoh, T. N. A. M., & Shueb, R. H. (2020) Chikungunya and alternative treatment from natural products: A review. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16, 304-311
- Moncada-Mapelli, E., & Salazar-Granara, A. (2020). Medicina tradicional y COVID-19, oportunidad para la revaloración de las plantas medicinales peruanas. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 13(1), 103-104. <https://10.35434/remhnaaa.2020.131.634>
- Moradi, M.-T., Karimi, A., Alidadi, S. & Hashemi, L. (2019). In vitro anti-herpes simplex activity, antioxidant potential and total phenolic compounds of selected Iranian medicinal plant extracts. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 17(2), 255-262.
- Moradi, M.-T., Karimi, A., Alidadi, S., & Hashemi, L. (2016). In vitro anti-adenovirus activity, antioxidant potential and total phenolic compounds of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8(9), 1471-1477.
- Moradi, M.-T., Karimi, A., Rafieian-Kopzei, M., Raviei-Faradonbeh, M., & Momtaz, H. (2020). Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of influenza virus: An *in vitro* study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(2), 143-151.
- Moradi, M.-T., Karimi, A., Shahrani, M., Hashemi, L., Ghaffari-Goosheh, M.-S. (2019). Anti-influenza virus activity and phenolic contents of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 11(4), 285-291.
- Moradi, M.-T., Karimi, A., Alidadi, S., Saedi-Marglumaleki, M., & Saehian, M. (2016). In vitro anti-adenovirus activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract. *Advance Herbal Medicine*, 2(2), 1-8. <https://doi.org/10.1177/2040206620916571>
- Mounce, B. C., Cesaro, T., Carrau, L., Vallet, T., & Vignuzzi, M. (2017). Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Research*, 142, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.014>
- Mukhtar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, R. J., Wigdahl, B., & Parveen, Z. (2008). Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Research*, 131(2), 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.09.008>
- Nabila, N., Suada, N. K., Denis, D., Yohan, B., Adi, A. C., Veterini, A. S., ... Rachmawati, H. (2020).

- Antiviral action of curcumin encapsulated in nanoemulsion against four serotypes of Dengue virus. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 8(1), 54-62. <https://doi.org/10.2174/2211738507666191210163408>.
- Naseri, S., Darroudi, M., Aryan, E., Gholoobi, A., Rahimi, H. R., Katevi, K., ... Meshkat, Z. (2017). The antiviral effects of curcumin nanomicelles on the attachment and entry of hepatitis C virus. *Iranian Journal of Virology*, 11(2), 29-35.
- Nasr-Eldin, M. A., Abdelhamid, A. G., & Baraka, D. M. (2017). Antibiofilm and antiviral potential of leaf extracts from *Moringa oleifera* and rosemary (*Rosmarinus officinalis* Lam.). *Egyptian Journal of Microbiology*, 52(1), 129-139. <https://doi.org/10.21608/ejem.2017.1439.1027>
- Ndhala, A. R., Amoo, S. O., Naube, B., Moyo, M., Nair, J. J., & van Staden, J. (2013). Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of African medicinal plants. En V. Kuete (Ed.), *Medicinal plants research in Africa* (pp 621-659). Amsterdam: Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405927-6.00016-3>
- Nworu, C. S., Okoye, E. L., Ezeifeke, G. O., & Esimone, C. O. (2013). Extracts of *Moringa oleifera* Lam. Showing inhibitory activity against early steps in the infectivity of HIV-1 lentiviral particles in a viral vector-based screening. *African Journal of Biotechnology*, 12(30), 4866-4873. <https://doi.org/10.5897/AJB2013.12343>
- Ocazonez, R. E., Meneses, R., Torres, F. A., & Stashenko, E. (2010). Virucidal activity of Colombian *Lippia* essential oils on dengue virus replication in vitro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(3), 304-309. <https://doi.org/10.1590/s0074-027620100003000010>
- Ortega, J. T., Estrada, O., Serrano, M. L., Contreras, W., Orsini, G., Pujol, F. H., & Rangel, H. R. (2017). Glycosylated flavonoids from *Psidium guineense* as major inhibitors of HIV-1 replication in vitro. *Natural Product Communication*, 12(7), 1049-1052. <https://doi.org/10.1177/1934578X1701200712>
- Padilla, M. A., Simoni, I. C., Hoe, V. M. H., Fernandes, M. J. B., Arns, C. W., Brito, J. R., & Lago, J. H. G. (2018). *In vitro* antiviral activity of Brazilian Cerrado plant extracts against animal and human herpesvirus. *Journal of Medicinal Plants Research*, 12(10), 106-115. <https://doi.org/10.5897/JMPR2018.6567>
- Palshetkar, A., Pathare, N., Jadhav, N., Pawar, M., Wadhwani, A., Julkami, S., & Singh, K. K. (2020). In vitro anti-HIV activity of some medicinal plant extracts. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20(1), Article 69. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2816-x>
- Parikh, N., & Parikh, D. (2020). Role of homeopathy in COVID-19 management – A clinical experience. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 9(5), 2459-2466. <https://doi.org/10.20959/wjpr20205-17504>
- Parsania, M., Rezaee, M.-B., Monavari, S.-H., Jaimand, K., Mousavi-Jazayeri, S.-M., Razazian, M., & Nadjarha, M.-H. (2017). Antiviral screening of four plant extracts against acyclovir resistant herpes simplex type-1. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(4 Suppl), 1407-1411.
- Phuong Thuy, B. T., Ai My, T. T., Than Hai, N. T., Hieu, L. T., Hoa, T. T., Phuong Loan, H. T., ... Ai Nhung, N. T. (2020). Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. *ACS Omega*, 5(14), 8312-8320. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00772>
- Pilau, M. R., Alves, S. H., Weiblen, R., Arenhart, S., Cueto, A. P., & Lovato, L. T. (2011). Antiviral activity of the *Lippia graveolens* (Mexican oregano) essential oil and its compound carvacrol against human and animal viruses. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42(4), 1616-1624. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220110004000049>
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, M., ... Medhi, B. (2020). Drug targets for corona virus: A systemic review. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 56-65. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
- Prakash, C. V. S., & Prakash, I. (2011). Bioactive chemical constituents from pomegranate (*Punica granatum*) juice, seed and peel-A review. *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, 1(1), 1-18
- Priyadarsini, K. L. (2014). The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20115. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>

- Pushpa, R., Nishant, R., Navin, K., & Pankaj, G. (2013). Antiviral potential of medicinal plants: An overview. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(6), 7-16. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.04603>
- Pyankov, O. V., Usachev, E. V., Pyankova, O., & Agranovski, I. E. (2012). Inactivation of airborne influenza virus by tea tree and Eucalyptus oils. *Aerosol Science and Technology*, 46(12), 1295-1302. <https://doi.org/10.1080/02786826.2012.708948>
- Rathore, S., Mukim, M., Sharma, P., Devi, S., Nagar, J. C., & Khalid, M. (2020). Curcumin: A review for health benefits. *International Journal of Research and Review*, 7(1), 273-290.
- Raus, K., Pleschka, S., Klein, P., Schoop, R., & Fisher, P. (2015). Effect of an Echinacea-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Current Therapeutic Research*, 77, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2015.04.001>
- Richling, J., Schnitzler, P., Suschke, U., & Saller, R. (2009). Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties – an overview. *Forschended Komplementärmedizin*, 16, 79-90. <https://doi.org/10.1159/000207196>
- Romeilah, R. M., Fayed, S. A., & Mahmoud, G. I. (2010). Chemical composition, antiviral and antioxidant activities of seven essential oils. *Journal of Applied Sciences Research*, 6(1), 50-62.
- Rosmalena, R., Elya, B., Dewi, B. E., Fithriyah, F., Desti, H., Angelina, M., ... Seto, D. (2019). The antiviral effect of Indonesian medicinal plant extracts against dengue virus *in vitro* and *in silico*. *Pathogens*, 8(2), Article 85. <https://doi.org/10.3390/pathogens8020085>
- Saif, N. A., Othman, B. A., Mohamed, A. F., & El-DougDoug, Kh. A. (2019). Polyphenolic wealthy Moringa leaves extracts as anti-Coxsackie B virus (Cox-BV). *Aujas*, 27(1), 207-217. <https://doi.org/10.21608/ajs.2019.43350>
- Sanders, J. M., Monogyue, M. L., Jodlowsky, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1824-2836. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Santana, M. T. P., Gomes, L. L., Batista, F. B. R., dos Santos, T. A., Matias, L. B., Fernandes de Oliveira, H. M., ... de Oliveira Filho, A. A. (2018). Atividade antiviral do monoterpeno timol: Um estudo in silico. *Journal of Medicine and Health Promotion*, 3(2), 994-999.
- Saptawati, L., Febrinasari, R. P., Yudhani, R. D., Hudiyono, Faza, A. G., Luthfiani, S., ... Dewi, B. E. (2017). In vitro study of eight Indonesian plants extracts as anti Dengue virus. *Health Science Journal of Indonesia*, 8(1), 12-18
- Schnitzler, P. (2019). Essential oils for the treatment of herpes simplex virus infections. *Chemotherapy*, 64(1), 1-7. <https://doi.org/10.1159/000501062>
- Scoop, R., Klein, P., Suter, A., & Johnston, S. L. (2006). Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: A meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 28(2), 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.02.001>
- Seo, D. J., Lee, M., Jeon, S. B., Park, H., Jeong, S., Lee, B.-H., & Choi, C. (2017). Antiviral activity of herbal extracts against the hepatitis a virus. *Food Control*, 72(Part A), 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.07.028>
- Sharif-Rad, J., Sureda, A., Tenore, G. C., Daglia, M., Sharif-Rad, M., Valussi, M., ... Iriti, M. (2019). Biological activities of essential oils: From plants chemoeology to traditional healing systems. *Molecules*, 22(1), 70. <https://doi.org/10.3390/molecules22010070>
- Sharma, A. D., & Kaur, I. (2020a). *Eucalyptol (1,8 cineol) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID-19 corona virus infection by molecular docking studies*. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0455.v1>
- Sharma, A. D., & Kaur, I. (2020b). Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection. *Research & Reviews in Biotechnology & Biosciences*, 7(1), 59-66. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3748477>
- Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Yi., Jin, R., ... Gao, L. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: Experts' consensus statement. *World*

- Journal of Pediatrics*, 16(3), 223-231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Signer, J., Jondottir, H. R., Albrich, W. C., Strasser, M., Züst, R., Ryter, S. et al. (2020). *In vitro antiviral activity of Echinaforce®*, an Echinacea purpurea preparation, against common col coronavirus 229E and highly pathogenic MERS-CoV and SARS-CoV. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.2.24724/v1>
- Silva-Mares, D., Rivas-Galindo, V. M., Salazar-Aranda, R., Pérez-Lopez, L. A., Waksman de Torres, N., Pérez-Meseguer, J., & Torres-Lopez, E. (2018). Screening of north-east Mexico medicinal plants with activities against herpes simplex virus and human cancer cell line. *Natural Product Research*, 33(10), 1531-1534. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1423300>
- Song, J.-H., Yeo, S.-G., Hong, E.-Y., Lee, B.-R., Kim, J.-W., Kim, J.-H., ... Ko, H.-J. (2014). Antiviral activity of hederasaponin B from *Hedera helix* against enterovirus 71 subgenotypes C3 and C4a. *Biomolecules & Therapeutics*, 22(1), 41-46. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2013.108>
- Sriwilaijaroen, N., Fukumoto, S., Kumagai, K., Hiramatsu, H., Odagiri, T., Tashiro, M., & Suzuki, Y. (2012). Antiviral effect of *Psidium guajava* Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: Its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Research*, 94(2), 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.02.013>
- Sun, P., & Zhou, W. S. (2020). Acupuncture in the treatment of COVID-19: An exploratory study. *Journal of Chinese Medicine*, (123), 1-7.
- Sunday, O. A., Munir, A. B., Akeeb, O. O., Bolanle, A. A., & Badaru, S. O. (2010). Antiviral effect of *Hibiscus sabdariffa* and *Celosia argentea* on measles virus. *African Journal of Microbiology Research*, 4(4), 293-296.
- Świader, K., Startek, K., & Wijaya, C. H. (2019). The therapeutic properties of lemon balm (*Melissa officinalis* L.): Reviewing novel findings and medical indications. *Journal of Applied Botany and Food Quality*, 93, 327-335. <https://doi.org/10.5073/JABFQ.2019.092.044>
- Takeda, Y., Okuyama, Y., Nakano, H., Yaoita, Y., Machida, K., Ogawa, H., & Imai, K. (2019). Antiviral activities of *Hibiscus sabdariffa* L. tea extract against human influenza A virus rely largely on acidic pH but partially on a lowpH-independent mechanism. *Food and Environmental Virology*, 12(1), 9-19. <https://doi.org/10.1007/s12560-019-09408-x>
- Thabti, I., Albert, Q., Philippot, S., Dupire, F., Westerhuis, B., Fontanay, R., ... Varbanov, M. (2020). Advances on antiviral activity of *Morus* spp. plant extracts: Human coronavirus and virus-related respiratory tract infections in the spotlight. *Molecules*, 25(8), Article 1876. <https://doi.org/10.3390/molecules25081876>
- Tillu, G., Chaturvedi, S., Chopra, A., & Patwardhan, B. (2020). Public health approach of Ayurveda and Yoga for COVID-19 prophylaxis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26(5), 360-364. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0129>
- Trujillo-Correa, A. I., Quinteros-Gil, D. C., Diaz-Castillo, F., Quiñones, W., Robledo, S. M., & Martínez-Gutiérrez, M. (2019). In vitro and in silico anti-dengue activity of compounds obtained from *Psidium guajava* through bioprospecting. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19, Article 298. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2695-1>
- Umbara, F., Mariya, S., Saepuloh, U., Pamungkas, J., & Suparto, I. H. (2015). Antiretroviral effect of combination of ethanol extract from leaf or *Psidium guajava* and *Andrographis paniculata*. *International Journal of Agriculture and Bioscience*, 4(6), 232-235.
- Upadhyay, R. K. (2020). Thermal-Aroma-Organic-Carbon-Fusion-Therapy: An open air conventional method for clearance of nasal air passage, trachea, lungs and immunity boosting against influenza virus. *International Journal of Zoological Investigations*, 6(1), 71-93. <https://doi.org/10.33745/ijzi.2020.v06i01.007>
- Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., ... Subramaniam, M. D. (2020). Covid-19: A promising cure for the global panic. *Science and the Total Environment*, 725, Article 138277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
- Vista, F. E. S., Delmacio, L. M. M., Corales, L. G. M., Salem, G. M., Galula, J. U., & Chao, D.-Y.

- (2020). Antiviral effect of crude aqueous extracts from the Philippine medicinal plants against Zika virus. *Acta Medica Philippina*, 54(2), 195-202.
- Vitale, D., Bagri, P., Wessels, J. M., Arora, M., Ganugula, R., Parikh, A., ... Kaushic, C. (2020). Curcumin can decrease tissue inflammation and the severity of HSV-2 infection in the female reproductive mucosa. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 337. <https://doi.org/10.330/ijms21010337>
- Wahyuni, T., S., Tumewu, L., Permanasari, A. A., Apriani, E., Adianti, M., Rahman, A., ... Hotta, H. (2013). Antiviral activities of Indonesia medicinal plants in the East Java region against hepatitis C virus. *Virology Journal*, 10, Article 259. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-259>
- Walshe-Roussel, B., Choueiri, C., Saleem, A., Asim, M., Caal, F., Cal, V., ... Arnason, J., T. (2013). Potent ant-inflammatory activity of sesquiterpene lactones from *Neurolaena lobata* (L.) R. Br. ex Cass., a Q'eqchi' Maya traditional medicine. *Phytomedicine*, 92, 122-127. <https://10.1016/j.phytochem.2013.05.004>
- Weiss, M. C., Sousa, F. L., Mrnjavac, N., Neukirchen, S., Roettger, M., Nelson-Sathi, k S., & Martin, W. F. (2016). The physiology and habitat of the last universal common ancestor. *Nature Microbiology*, 1, Article 16116. <https://doi.org/10.1038/NMICROBIOL.2016.116>
- World Health Organization. (2018). The top 10 causes of death. WHO Fact sheets 310. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Yang, Y., Islam, M. S. Wang, J., Li, Y., & Cheng, X. (2020). Traditional Chinese Medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A review and perspective. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1708-1717. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
- Yang, Y., Zhang, Y., Tariq, A., Jiang, X., Ahmad, Z., Zhihao, Z., ... Bussmann, R. W. (2020). Food as medicine: a possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytotherapy Research*, 1-13.t. <https://doi.org/10.1002/ptr.6770>
- Yonesi, M., & Rezazadeh, A. (2020). *Plants as a prospective source of natural anti-viral compounds and oral vaccines against COVID-19*. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.032.v1>
- Ziani, B. E C., Rached, W., Bachari, K., Alves, J. M., Calhelha, R. C., Barros, L., & Ferreira, L. C. F. R. (2019). Detailed chemical composition and function properties of *Ammodaucus leucotrichus* Cross. & Dur. and *Moringa oleifera* Lamarck. *Journal of Functional Foods*, 53, 237-247. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.023>

Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa

*Platelet rich plasma as autologous therapy in regenerative medicine:
Narrative review*

Rene Aguilar^{1*}, Armando Caceres^{2,3}

¹Laboratorio Clínico y Banco de Sangre Aguilar, Quetzaltenango, ²Universidad de San Carlos de Guatemala,

³Laboratorios de Productos Naturales Farmaya, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: laboratorio_aguilar@msn.com

Recibido: 00 de 2020 / Revisión: 00 de 2020 / Aceptado: 00 de 2020

Resumen

En las últimas décadas, la terapia de plasma rico en plaquetas (PRP) ha despertado mucha atención en el área de la medicina regenerativa, siendo aplicada a diferentes patologías sistémicas y localizadas. El PRP proporciona diversos factores de crecimiento y proteínas que pueden estimular al proceso de regeneración celular, representa un factor importante para su uso clínico generalizado, en diferentes tejidos en donde el suministro de sangre es lento o limitado y apoya la recuperación, cicatrización, activación biológica de células de defensa, estabilización en la regeneración celular y tisular, teniendo uso clínico en casi todas las especialidades médicas. Esta revisión tiene como objetivo presentar las bases teóricas para la potencial aplicación del PRP y sus factores de crecimiento en tratamientos que buscan una terapia regenerativa por bioestimulación de la aplicación autóloga, en patologías para las cuales aún no existe tratamiento específico. Se revisaron artículos de los últimos 10 años en los buscadores y bases de datos Google Scholar, PubMed y Scopus y se seleccionaron aquellos que pueden ayudar a entender la aplicación de PRP en diversos procesos de regeneración, con miras a utilizarse como un tratamiento alternativo y complementario a pacientes con COVID-19. Se encontró abundante literatura experimental y clínica en el uso de PRP autóloga, en diversos procesos de regeneración, inclusive en neumología e infectología, por lo que amerita comprobar su efecto con protocolos establecidos, en patologías respiratorias severas como apoyo biológico autólogo para activar la respuesta biológica innata de tipo celular.

Palabras claves: Regeneración celular, bioactivador, autólogo, gránulos plaquetarios

Abstract

Platelet-rich plasma (PRP) therapy has generated much attention in recent decades in regenerative medicine, being applied to different systemic and localized pathologies. PRP provides various growth factors and proteins that can stimulate the cell regeneration process. It is an important factor for its clinical use in different tissues where blood supply is slow or limited, and supports the recovery, healing, activation of defense cells, cellular stabilization, and tissue regeneration, having clinical use in almost all medical specialties. Articles from the last 10 years in Google Scholar, PubMed and Scopus were reviewed and selected those that can help to understand the application of PRP in various regeneration processes, with a view to use as an alternative and complementary treatment for patients with Covid-19. It was found that there is abundant experimental and clinical literature on the use of autologous PRP in various regeneration processes, including pneumology and infectious diseases. It worth evaluating its effect in severe respiratory diseases as an autologous biological support to activate the innate cellular response.

Keywords: Cell regeneration, bioactivator, autologous, platelet granules

Introducción

La terapia de plasma rica en plaquetas (PRP) ha acumulado una atención considerable durante las últimas dos décadas, principalmente en el área de la medicina regenerativa, incluyendo cirugía oral, maxilofacial, medicina deportiva, ginecología, andrología, traumatología, oftalmología, cicatrización de heridas y otras (Alves & Grimalt, 2018; Hasan & Kumar, 2020). En el área de la neumología su uso es reciente, pero se aplica principalmente en el caso de neumotórax espontáneo o infectado con infiltrados pulmonares (Alcaraz-Rubio et al., 2015; Shareef et al., 2020).

La capacidad del PRP de proporcionar diversos factores de crecimiento y una variedad de proteínas que pueden estimular al proceso de regeneración celular y tisular, representa el factor clave para su uso clínico generalizado. En diferentes tejidos en donde el suministro de sangre y nutrientes es lento y limitado, el uso de PRP puede apoyar, según sus componentes plaquetarios, para la recuperación, cicatrización y estabilización en la regeneración celular y tisular, donde se presente la afección que se quiera tratar (Castro-Piedra & Arias-Varela, 2019).

Entre los componentes plaquetarios importantes se encuentran: el factor de crecimiento que promueve indirectamente la activación de macrófagos (Rodríguez Flores et al., 2012) y factor de crecimiento de transformación, fibroblástico, insulínico, endotelial, ectodérmico, neurotrófico, de hepatocitos, que tienen como función la diferenciación celular y la síntesis de matriz extracelular de regeneración para la recuperación del órgano afectado. Sobre estos procesos no se ha establecido con claridad cuál puede ser la acción primordial o los fundamentos bioquímicos de regeneración celular que puedan explicar directamente cuál es su acción en la regeneración celular para mejorar el tejido y órgano dañado, por lo que se requieren realizar más investigaciones para poder adoptar y generalizar el PRP en diversos procesos, inclusive el uso de preparados de disponibles comercialmente (Redler et al., 2011).

Las proteínas segregadas por los gránulos plaquetarios juegan un papel importante en la defensa celular ante agentes exógenos, mediante la activación de proteínas que atraen a los macrófagos y magnifican la defensa celular por activación de las interleucinas que intervienen en la respuesta biológica (Rioseco et al., 2014). La unión a los receptores de transmembrana potencializa la expresión de una secuencia de genes que dirigen la activación cromosómica celular que activa el sistema de regeneración donde se ha colocado

el PRP, siempre y cuando esté en forma concentrada y dirigida hacia el tejido u órgano afectado (Amable et al., 2013).

La temperatura idónea para el óptimo funcionamiento del PRP es entre 18-23 °C, después de haber sido obtenido; sin embargo, los gránulos plaquetarios pueden expresarse a una temperatura entre 23-30 °C. Esto permitirá que se emitan las señales necesarias de tipo regenerativo para que se active la inmunidad innata ante una infección y la regeneración celular de las áreas afectadas, a través de las células presentadoras de antígeno (CPA), cuando la concentración plaquetaria en el área tratada es significativa como bioactivador y regenerador celular (Shareef et al., 2020).

Es posible inducir la respuesta biológica de un proceso infeccioso en estado crítico y de regeneración de un tejido particular. Aplicando el PRP se ha demostrado la capacidad de liberar diversos factores de crecimiento que activan a los macrófagos y células dendríticas que promueven la remodelación tisular, y regulan el efecto antiinflamatorio que contribuye a la restauración celular, activando las CPA, que contribuyen a la restauración (Santos et al., 2018).

Según la literatura, el PRP autólogo es una técnica bien tolerada considerada desde hace años en la prescripción, restringida a diversas afecciones médicas, carece de ficha técnica, pero puede utilizarse como tratamiento coadyuvante junto a los convencionales para la mejoría clínica y funcional del paciente (Bos-Mikich et al., 2018). Al no tener un método establecido para su uso, queda a criterio del médico tratante, el lugar de aplicación y la forma de este para mejorar y acompañar la afección. Puede ser un tratamiento definitivo al usarse en diferentes patologías infecciosas, además de acortar el tiempo de estadía hospitalaria (Solakoglu et al., 2020).

Un estudio reciente demuestra que la activación de la célula mesenquimal mejora la regeneración celular del sistema inmunológico, al evidenciarse en pacientes infectados con SARS-CoV-2 el aumento de células adaptativas circulantes como linfocitos CD8+ y CD4+, lo que mejora significativamente la convalecencia de los pacientes infectados y se detectan en individuos no infectados (Grifoni et al., 2020). Por otro lado, su uso es cada vez más frecuente en las terapias financiadas por el programa de cobertura de seguridad social Medicare de Estados Unidos (Werner et al., 2020).

Esta revisión narrativa tiene como objetivo presentar las bases para la potencial aplicación del PRP y sus factores de crecimiento en diversos tratamientos que buscan una terapia regenerativa por vía de la bioes-

estimulación por aplicación autóloga. Para alcanzar este objetivo, se revisaron artículos de los últimos 10 años en Google Scholar, PubMed y Scopus. Se seleccionaron aquellos que ayudarán a entender la aplicación de PRP en procesos de regeneración, con miras a apoyar el tratamiento complementario de la infección por el virus SARS-CoV-2.

Contenido

Estructura plaquetaria

Anatomía plaquetaria

Todas las células sanguíneas derivan de una célula madre común, que se diferencia en distintas líneas celulares. Contiene precursores que se dividen y maduran, las plaquetas o trombocitos se desarrollan en la médula ósea a partir de los megacariocitos, que son elementos nucleares, discoides con diferentes tamaños y densidad $\approx 2 \mu\text{m}$ de diámetro, tiene la densidad más pequeña de todas las células sanguíneas y el recuento de plaquetas circulantes oscila entre 150,000 y 400,000/ μL . En cada una hay al menos tres tipos de compartimientos; gránulos densos que son la principal fuente de moléculas pequeñas, gránulos- α la organela con mayor almacenaje molecular y los lisosomas, donde se almacenan las hidrolasas ácidas (Yadav & Storrie, 2017).

Se pensaba que las plaquetas solo tenían actividad hemostática, pero en los últimos años la investigación científica y tecnológica han proporcionado una nueva perspectiva sobre las plaquetas y sus funciones (Nicolai et al., 2019; Raeissadat et al., 2017). El PRP es una fuente natural de moléculas de señalización y liberación de sus componentes que modifican el microambiente celular donde son liberados, incluyen factores de crecimiento endotelial vascular, fibroblastos, epidérmicos, de hepatocitos, crecimiento insulínico tipo 1 y otros que son secretados en combinación con el retículo endoplásmico y que apoyan la diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento con un potente efecto mitótico (Alves & Grimalt, 2018; Yadav & Storrie, 2017).

Gránulos plaquetarios

Por medio de microscopía electrónica se observa que las plaquetas contienen diversas organelas como

mitocondrias, peroxisomas, ribosomas, autofagosomas, glucógeno y gránulos que se dividen en tres tipos.

Alfa son gránulos únicos de las plaquetas, que en estado de reposo son redondos a ovoides, miden 200-500 nm de diámetro y se encuentran entre 50-80 por plaqueta. Contienen dos grupos de proteínas de membrana (p-selectina, ligandos de diferenciación, glicoproteínas, transcriptasas, proteasas, factores de transformación, necróticos y cicatrizales y otras 40 moléculas) y de la matriz (citoquinas/quimioquinas, factores angiogénicos, proteínas adhesiva como fibrinógeno, factor de von Willebrand y diversos factor de crecimiento e interleucinas que participan con la célula presentadora de antígeno para dar inmunidad a procesos infecciosos) (Pavlovic et al., 2016; Yadav & Storrie, 2017).

Delta o densos son gránulos específicos de plaquetas, unidos a membranas que miden de 200-300 nm de diámetro, difieren de otros gránulos secretorios en que se derivan del sistema endosómico en vez de la red trans-Golgi, tienen un pH intragranular ácido, la exocitosis de sus componentes es muy rápida y contienen pirofosfatos, polifosfatos y pequeñas moléculas como ADP, ATP, Ca^{2+} , serotonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina. Su liberación juega un papel primordial en la agregación plaquetaria y su deficiencia congénita en la biogénesis de plaquetas se manifiesta con enfermedades de sangrado y albinismo (Ambrosio & Di Pietro, 2017).

Lambda son los lisosomas presentes a casi todas las células, tienen un pH intragranular ácido, contiene moléculas residentes como tetraspanina CD63, su exocitosis es lenta y requiere estimulación prolongada. Sus factores liberados ayudan a disolver el coágulo una vez que ha cumplido su función. Estas funciones han llegado a proponer el uso de PRP autólogo para la preparación y regeneración de tejidos (Sharda & Flaumenhaft, 2018).

Función plaquetaria

Las plaquetas han sido consideradas las principales células involucradas en la trombosis y homeostasis, pero recientemente se reconoce que son un componente muy importante del sistema inmune y proinflamatorio. Sus principales funciones en este sentido son el reclutamiento de leucocitos y su apoyo al desarrollo de la inmunidad adaptativa, demostrada experimental y clínicamente para la prevención, contención y destrucción de los agentes infecciosos, aunque también se

reconoce que pueden tener un efecto deletéreo (Nicolai et al., 2019).

Composición de PRP

El PRP es un hemoderivado con alta concentración de plaquetas, que puede servir para regeneración celular y activación biológica de diversos sistemas para responder a procesos traumáticos, degenerativos o infecciosos. Los factores de coagulación y citocinas están almacenados principalmente dentro de los gránulos alfa (Castro-Piedra & Arias-Varela, 2019), que son los responsables de inducir diferentes respuestas biológicas en la hemostasia y regeneración, constituyendo también el plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) (Alcazar-Rubio et al., 2015; Anitua et al., 2018) (Tabla 1). La capacidad de cicatrización, regeneración y defensa está modulada por las células mesenquimales como células madre que dan origen a la mayoría de las células (Hersant et al., 2019).

Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF)

Es una familia de factores de crecimiento involucrados en la embriogénesis por estimulación de la proliferación y migración celular, al activar la angiogénesis a través de los macrófagos por un mecanismo de quimiotaxis y activación. Es importante para la mitosis en las células mesenquimáticas, neuronas y células de microglía, promueve la restauración celular y remielinización de los oligodendrocitos facilitando la formación de colágeno tipo 1 (Rodríguez Flores et al., 2012). Particularmente contribuye a remodelar las vías aéreas respiratorias por aumento de las células de músculo liso en pacientes asmáticos (Kardas et al., 2020). Se han encontrado altos niveles en pacientes sobrevivientes de sepsis letal por inhibición de la respuesta inflamatoria (Wang et al., 2019).

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Es una familia muy importante en la hemovascularización al regular el desarrollo, permeabilidad y regeneración de las células endoteliales linfáticas, induce la angiogénesis, cicatrización y neuroregeneración (Breen, 2007), así como diversos procesos de señalización (Apte et al., 2019; Medvedev et al., 2020).

Puede tener un profundo efecto en la vasculatura sanguínea y por consiguiente en el sistema cardiovascular (Rauniyar et al., 2018; Ylä-Herttula et al., 2007). Este factor participa activamente en el desarrollo de fibrosis y cáncer pulmonar, por lo que es una opción terapéutica en la inhibición de VEGF al contribuir a limitar la angiogénesis que facilita la propagación del cáncer pulmonar (Frezzetti et al., 2017; Rioseco et al., 2014).

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

Activa la proliferación y diferenciación de osteoclastos, fibroblastos e inducción de fibronectina. Por medio de éstos y de células madre troncales neuronales, inhibe la acción osteoclástica. Tiene una importante actividad proangiogénica por acción quimiotáctica en células endoteliales (Rioseco et al., 2014), es muy importante en reparación tisular y en terapias de regeneración (Nunes et al., 2016), participa en el crecimiento neuronal y en la plasticidad sináptica y se demuestra correlación entre los niveles sanguíneos y estados depresivos (Wu et al., 2019). Ha demostrado un importante papel en evitar el envejecimiento de la piel por formación de colágeno nuevo, engrosamiento epidérmico y mejora la apariencia clínica de la piel reduciendo las arrugas (de Araujo et al., 2019) y es un promisorio agente terapéutico en contra del cáncer (Presta et al., 2017).

Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)

Tiene como principal función la proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de matriz extracelular y potente mitógeno de hepatocitos maduros. Es primordial en la recuperación y regeneración hepática, activa su producción en el hígado a través de células no parenquimatosas como las células estelares hepáticas aumentando la proliferación, sobrevivencia y morfogénesis (Alcaraz-Rubio et al., 2015). Basados en experimentación en marmosetas, se aplicó por vía intratecal en humanos con daño agudo de la médula espinal, demostrando mejoría significativa (Kitamura et al., 2019). Es de mencionar que HGF puede favorecer la sobrevivencia del linfocito de leucemia linfocítica crónica, por lo que se propone su bloqueo como una opción terapéutica (Giannoni et al., 2019).

Tabla 1

Principales moléculas contenidas en los gránulos plaquetarios y su función en la regeneración

Molécula	Funciones
PDGF	Estimula la síntesis de proteínas, induce la quimiotaxis, estimula la producción de IGF-1, y factores proangiogénicos.
VEGF	Mayor inductor de la angiogénesis.
FGF	Estimula la reepitelización, angiogénesis, formación del tejido de granulación, acelera la regeneración.
HGF	Regula el ciclo celular, estimula la reparación epitelial, la formación de tejido de granulación y angiogénico.
IGF-1	Estimula la proliferación y diferenciación celular y síntesis de colágeno.
EGF	Estimula el crecimiento, migración y diferenciación de queratinocitos.
TGF- β	Factor más importante en la regeneración, induce la quimiotaxis, promueve la diferenciación de fibroblastos, formación de la MEC, contracción de la herida, aumenta proliferación de células epiteliales.
BDNF	Diferenciación y proliferación de celularidad hormonal
IL-8	Atrae neutrófilos, basófilos y células T, se une a receptores específicos de superficie celular.
ANG-1	Promueve la migración de células endoteliales, la formación de tejidos y su supervivencia.
SDF-1	Aumenta el crecimiento de las células progenitoras endoteliales en lesiones arteriales.

Nota: Abreviaturas: PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas); VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial); FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos); HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos); IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina); EGF (Factor de crecimiento epidérmico); TGF- β (Factor de crecimiento transformador β); BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro); IL-8 (interleucina-8); ANG-1 (angiopoietinas); SDF-1 (Factor 1 de células estromales). Adaptado de “Actualización en plasma rico en plaquetas” por S. E. Castro-Piedra & K. A. Arias-Varela, 2019, *Acta Médica Costarricense*, 61, pag. 147; “Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: Myth or reality?”, M. V. Epifanova, B. R. Gvasalia, M. A. Durashov & S. A. Artemenko, 2019, *Sexual Medicine Reviews*, 8, pag. 2 (<https://doi.org/10.1017/j.sxm.201.02.002>); “Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components” por V. Pavlovic, M. Ciric, V. Jovanovic, V. & P. Stojanovic, 2016, *Open Medicine*, 11, pag. 244 (<https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>); “The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/ function relationship” por S. Yadav & B. Storrie, 2017, *Platelets*, 28(2), pag. 110 (<https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1257786>).

Factor de crecimiento insulínico (IGF)

Es una familia proteica que integra IGF 1 y 2, proteínas de unión y receptores. Son factores de progresión durante el ciclo celular, afectan la supervivencia celular e inducen proliferación, migración y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento. Posee un potente efecto mitótico en la celularidad progenitora troncal neuronal (Pardo et al., 2018),

facilita la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo 1 por los osteoblastos, se relaciona con procesos reproductivos y desempeña un papel esencial en la regulación de la espermatogénesis, aumentando el número de células móviles y mejorando la calidad espermática (Abraham et al., 2019). IGF2 es un objetivo específico en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas con problemas de conocimiento (Pardo et al., 2018).

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Tiene gran capacidad proapoptótica de quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, neuronales, gliales y fibroblastos, estimula la testosterona manteniendo un papel importante en la espermatogénesis y mejora el ciclo fisiológico de la ovulación (Abraham et al., 2019). Participa en el crecimiento neuronal y en la plasticidad sináptica, demostrándose correlación entre los niveles sanguíneos y estados depresivos en ancianos (Wu et al., 2019). Los pacientes ancianos con cáncer que reciben terapia inhibitoria de EGF manejan mejor la toxicidad dérmica, mantienen condiciones saludables, niveles bajos de dolor y mejoran su calidad de vida (Hirayama et al., 2020).

Factor de crecimiento de transformación-beta (TGF- β)

Es una superfamilia de 32 miembros de ligandos codificados en el genoma morfogénico óseo, que incluye varias subfamilias. Induce proliferación y diferenciación de células mesenquimales, en la síntesis de colágeno por los osteoclastos y es proangiogénico tisular. Inhibe la formación de osteoclastos como la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores a nivel de restauración celular que induce la diferenciación de células madre troncales neuronales. Juega un papel importante en el desarrollo embrionario, crecimiento celular y función biológica, tiene uso potencial en la reproducción y el desarrollo femenino del útero durante la implantación del embrión y contribuye en el proceso reproductivo aumentando el factor inhibidor de la leucemia pro implante endometrial (Abraham et al., 2019). Es considerado un ejecutor crucial de la homeostasis y tolerancia inmunes, inhibiendo la expansión y función de varios componentes del sistema inmune (Batlle & Massagué, 2019), la inhibición del señalamiento de TGF- β y el uso de virus oncolíticos, lo que aumenta la eficiencia de la inmunoterapia (Groeneveldt et al., 2020).

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Es una familia con polimorfismo de factores de crecimiento que actúa en la regulación, mantenimiento, diferenciación, crecimiento y sobrevivencia de las células neuronales, constituye un mediador clave para incrementar la cantidad de neurotrofinas para prevenir

la degeneración de las células nerviosas, induce la proliferación, diferenciación y remielinización de las mismas. Se ha asociado con la susceptibilidad, incidencia y características clínicas de los desórdenes neurodegenerativos, con particular énfasis en glaucoma, esclerosis múltiple y enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Alcaraz-Rubio et al., 2015; Shen et al., 2017).

Interleucina 8 (IL-8)

Su principal función es mitogénica y proinflamatoria, participa en reclutamiento de células inflamatorias, quimiotaxis, degranulación de neutrófilos, activación de leucocitos, regulación de calcio, atracción de neutrófilos, basófilos y células T. Se une a receptores específicos de superficie celular y juega un papel importante en la infertilidad (Abraham et al., 2019). Los niveles sanguíneos pueden servir de biomarcadores en diversos procesos patológicos como fallo agudo respiratorio pediátrico, síndrome de estrés respiratorio (Flori et al., 2019) y enfermedades periodontales (Chand et al., 2020). En pacientes infectados, el aumento de células de defensa mejora la convalecencia por la producción de células presentadoras de antígeno que activan la producción de linfocitos CD4+ y CD8+ para mejorar la respuesta inmunológica en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Grifoni et al., 2020).

Obtención de PRP

Actualmente hay una gran discusión y no hay consenso en la preparación de PRP. Se puede extraer por sangre venosa y preparar a través de un proceso conocido como centrifugación diferencial, en que la fuerza de aceleración se ajusta para sedimentar ciertos componentes celulares en función de una gravedad específica diferente (Alves & Grimalt, 2018).

A pesar de amplio uso de PRP en varios países, se considera que hay mucha divergencia e inconsistencia en los métodos de preparación entre los diferentes grupos de investigación y clínicos, por lo que se recomienda que se estandaricen los protocolos de preparación y reporte de la composición para garantizar resultados comparables y reproducibles (Chahla et al., 2019). Es importante instrumentalizar procesos de estandarización y cuantificación de los componentes para lograr un mejor control de calidad (Tsujino et al., 2019). Se ha encontrado correlación entre la cuantificación de los factores de crecimiento en el PRP autólogo de pacientes quemados y de voluntarios sanos, lo que

ayuda a explicar el proceso de curación (Marck et al., 2019).

Básicamente se trabaja en la preparación de PRP con técnicas abiertas y cerradas.

Técnica abierta

El producto está expuesto al ambiente del área de trabajo y entra en contacto con diferentes materiales que deben utilizarse para su producción, como pipetas o tubos de recolección con citrato estériles, que se utilizan para garantizar que el producto no se contamine durante el procedimiento.

Técnica cerrada

Implica el uso de dispositivos comerciales en el que el producto no está expuesto al ambiente. La mayoría están incluidos en tubos al vacío con citrato de sodio en los que la sangre es recolectada en una jeringa con anticoagulante y se transfiere a un dispositivo secundario que implica el uso de una centrifuga según el fabricante. El procedimiento requiere el uso de volúmenes relativamente pequeños de sangre, que se obtiene por punción, luego se separa por centrifugación doble según el dispositivo, los ajustes de la centrifuga deben realizarse a un tiempo de 2 min y a una rotación lenta a 1,200 rpm (Pavlovic et al., 2016). Los protocolos son definidos por el fabricante y no puede cambiarlos el médico. Luego de la centrifugación el tubo muestra dos capas, en el fondo hay eritrocitos y leucocitos y en la capa superior el concentrado de PRP. La parte superior puede separarse con una pipeta estéril y/o jeringa y trasladarla a un tubo de ensayo estéril para su aplicación.

Por experiencia del primer autor, se recomienda colocar los tubos en una cámara acuosa a temperatura ambiente con un gradiente de electricidad de 4 v donde se estimula la degranulación provocando la liberación de sus factores. Es aconsejable utilizar dicha cámara de activación durante 15 min para obtener la degranulación total. Esto puede compararse con la disminución del recuento plaquetario antes de su uso para verificar que el PRP haya logrado su degranulación por un recuento bajo (Tabla 2). El rendimiento se calcula por medio de la recuperación plaquetaria, que se obtiene con la fórmula del PRP obtenido, dividido por el recuento total de plaquetas en sangre periférica multiplicado por 100, el cual debe de estar en un rango de 50-65% para garantizar la concentración de

PRP adecuado para su uso, el cual es efectivo por dos ciclos de centrifugación lenta a 1,200 rpm durante 8 min (Valadez Báez et al., 2016).

Aplicación del PRP

El uso de PRP es un enfoque terapéutico emergente, se utiliza en variedad de contextos clínicos que incluyen: dermatología, cirugía plástica, odontología, medicina deportiva, cirugía ortopédica y otros (Abraham et al., 2019; Andia & Maffulli, 2018; Bos Mikich et al., 2018; Dragonas et al., 2019; Gupta & Carviel, 2016; Glynn et al., 2018; Medvedev, VL et al., 2020, Sommerling et al., 2013).

Las plaquetas contienen proteínas bioactivas que controlan factores de crecimiento y diferenciación celular, la síntesis de tejido conectivo y revascularización que conlleva a su uso como restaurador celular en un proceso bioestimulador en diferentes patologías. Si bien los procesos no están establecidos, los resultados demuestran mejoría en los procesos en que se aplique, dando como resultado la angiogénesis necesaria para la epitelización, diferenciación celular, replicación, proliferación y formación de matriz extracelular (Raeissadat et al., 2017; Yadav & Storrie, 2017).

La aplicación de este tratamiento tiene diversidad de usos clínicos, que ha demostrado una eficiencia significativa en los procesos de regeneración sin efectos secundarios en dosis de 3-5 mL de PRP activado aplicado tópicamente durante 3-6 sesiones semanales (Alves & Grimalt, 2018; Hasan & Kumar, 2020; Sommerling et al., 2013).

Reumatología, Traumatología y Medicina Deportiva

El PRP regula las citocinas que intervienen en procesos de neovascularización, proliferación de tenocitos, fibroblastos, monocitos, y condrocitos, así como el efecto de reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio de citocinas proinflamatorias (IL-8) con actividad antiinflamatoria y regenerativa, siendo una opción interesante en pacientes con artritis reumatoidea (Badsha et al., 2020) o con lesiones deportivas que requieren un antiinflamatorio pero sin un tratamiento quirúrgico (de Macedo et al., 2020).

Estos mecanismos biológicos y moleculares han demostrado ser eficientes clínicamente al aplicarse en diversas enfermedades articulares agudas y crónicas,

Tabla 2

Concentraciones de factores de crecimiento y conteo celular en sangre periférica y plasma rico en plaquetas (PRP)

Factor o célula	Sangre periférica	Concentración en PRP
PDGF-AB (pg/mL)	45	360
TGC-B1 (pg/mL)	35	320
VEGF (pg/mL)	55	560
IGF-1 (pg/mL)	13	175
Plaquetas (/mm ³)	265,000	1,250,000
Leucocitos (/mm ³)	5,600	20,000
Granulocitos (/mm ³)	3,330	480
Mononucleares (/mm ³)	1960	14,000
CD 34+ (/mm ³)	0.5	175

Basado de Alcaraz-Rubio et al., 2015; Amable et al., 2013; Everts, 2018.

Nota. Adaptado de “Autologous platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells for the treatment of chronic wounds” por P. A. Everest, 2018, En K. H. Dogan (Ed.) *Wound Healing – Current Perspectives*, Chapter 3 (<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80502>); “Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina Regenerativa” por J. Alcaraz-Rubio, A. Oliver-Iguacel & J. M Sánchez-López, 2015, *Revista de Hematología México*, 16, pag.131; “Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors” por P. R. Amable, R. B. V., Carias, M. V., Teixeira, I. C. Pacheco, R. J. F. Corrêa do Amaral, J. M Granjeiro & R. Borojevic, 2013, *Stem Cell Research & Therapy*, 4, 67 (<https://doi.org/10.1186/scrt218>)

tal es el caso del manejo de dolor e inflamación en la osteoartritis en general (Andia & Maffulli, 2013; Rashid & Kwoh, 2019), de la rodilla (Ghai et al., 2019; Glynn et al., 2018), fascitis plantar (Tiwari & Bhargava, 2013), tendinopatías degenerativas (Wesner et al., 2016), daño colateral de ligamentos (Zou et al., 2020), o su liberación (Trull-Ahuir et al., 2020) y gonartrosis (Yaradilmis et al., 2020) en particular. Es de resaltar que, en algunos casos, los tratamientos con PRP son inferiores a los tratamientos convencionales como cuando se utiliza cortisona (Tabrizi et al., 2020) (Tabla 3).

Odontología y Cirugía Maxilofacial

Posiblemente en la odontología y la cirugía maxilofacial es donde existe más evidencia experimental y clínica a favor del uso de PRP en el tratamiento de

diversos padecimientos. Experimentalmente se ha demostrado que el PRP aumenta la irrigación sanguínea y la oxigenación en lugares donde la circulación es limitada apoyado por sus factores de crecimiento, la restauración celular y el proceso de cicatrización autólogo. En ese caso se cumplen dos funciones, la dirigida contra el proceso infeccioso (Varshney et al., 2019) y el apoyo a la cicatrización y regeneración periodontal (Martínez et al., 2018) (Tabla 3).

Clínicamente se ha demostrado que tanto PRP como el plasma rico en fibrina (PRF) son muy útiles en la odontología regenerativa (Martínez et al., 2018), particularmente en endodoncia, periodoncia, diversos procedimientos de medicina y cirugía oral, osteonecrosis y disfunción temporomandibular (Glavina et al., 2017; Xu et al., 2020). Estos hallazgos han permitido la edición del libro de texto sobre el PRP y factores de crecimiento en la odontología restaurativa (Miron & Choukroun, 2017).

Tabla 3

Evidencia reciente de aplicación del plasma rico en plaquetas en diferentes áreas de la medicina

Patología	Estudio	Resultados	Referencia
Reumatología, Traumatología y Medicina Deportiva	Lesión crónica de articulaciones por fractura o por desgaste articular.	Acelera la curación de lesiones músculo esqueléticas, brinda mecanismos de auto recuperación y neovascularización.	Andia & Maffulli, 2013; Apte et al., 2020.
	Deportistas profesionales de fútbol americano y baloncesto.	Buenos resultados, retorno a la competición más rápida y acorta la recuperación.	Chahla et al., 2017; Nunes et al., 2016.
Endocrinología	Producto autólogo con factores de crecimiento fibroblástico aumenta oxigenación a tejidos afectados.	Autólogo de fácil aplicación de tipo local, mejora los síntomas agudos de la cicatrización.	Tripathi & Gupta, 2018
Oftalmología	Problemas oftalmológicos relacionados con superficie ocular y de córnea.	Aumentó vimectina, vinculina, cortactina y actina, asociadas a regeneración de matriz corneal, usando gotas oftálmicas 8 h/7 días.	Anitua et al., 2018
Cirugía General Plástica y Dermatológica	Concentrados de plaquetas demuestran revitalización de piel, rostro, mejora notable de arrugas en los pliegues nasolabiales y en vitiligo.	En 20 voluntarios con una sola inyección de PRP aumentó la elasticidad dérmica, grosor de colágeno y disminución de eritemas y cicatrices de acné atrófico.	Aghaei, 2017
Ginecobstetricia y Urología	Engrosa 4-6 mm uterinos la capa endometrial y la proliferación de papila dérmica por su crecimiento de fibroblastos y la β -catenina.	Aplicación de 3 cc de PRP en cavidad.	Abraham et al., 2019
	Revisión de la literatura en varias fuentes sobre ensayos clínicos en disfunción eréctil.	La evidencia demuestra potencial en el tratamiento de disfunción eréctil sin reacciones adversas.	Epifanova et al., 2019; Scott et al., 2019
Odontología	Estimula la proliferación y clonogenicidad de células de ligamento priodontal	Exposición por 2-14 días de ligamento periodontal y evaluación por inmunofluorescencia	Martínez et al., 2018
	Mejora cicatrización de tejidos blandos y sintomatología post-operatoria en injertos óseos y recuperación de senos maxilares.	Aplicación de 1.5 cc de PRP en área afectada cada 72 h.	Dragonas et al., 2019 Varshney et al., 2019
Neumología	Aplicación en diferentes en pacientes con: hemoptisis, neumotórax, fistulas respiratorias y traumatismo de tráquea.	Regeneración en zona dañada por degranulación, su acción dura alrededor de 8 días, tiempo aproximado de vida plaquetaria.	Rioseco et al., 2014, 2020
	Papel de la nebulización con PRP en mejorar quemaduras respiratorias por inhalación.	En 40 pacientes quemados se logró efectos terapéuticos beneficiosos en daño traqueo-bronco-pulmonar.	Salama et al., 2019

Tabla 3 (Continuación)

Patología	Estudio	Resultados	Referencia
Infectología	Mejora el proceso de curación, elimina agentes infecciosos.	Unas dosis de 100,000 plaquetas cada 72 h mejora la cicatrización.	Pavlovic et al., 2016
	Evaluación de la activación plaquetaria en infección por influenza virus y sepsis bacteriana.	El involucrimiento de plaquetas-neutrófilos se manifiesta como defensa intrínseca con el virus. Se demuestra experimentalmente el efecto contra sepsis bacteriana.	Koupenova et al., 2019 Assinger et al., 2019 Zhang et al., 2019

Endocrinología

En pacientes con diabetes, existen infecciones severas ya sea por decúbito o heridas presentadas como úlceras de pie diabético. El PRP es importante en un plan de tratamiento autólogo, donde los factores de crecimiento plaquetario apoyan las tres fases de la cicatrización de heridas y en última instancia contribuyen al cierre de lesiones difíciles de curar. La aplicación clínica en pie diabético crónico demuestra eficacia (Babaei et al., 2017; Singh et al., 2019; Tripathi & Gupta, 2018), confirmada por estudios meta-analíticos que demuestran que, a pesar de los problemas metodológicos encontrados, su uso es un buen candidato para tratar clínicamente el pie diabético que no cicatriza (del Pino-Cedeño et al., 2018), sin efectos adversos (Hu et al., 2019) y usando tanto PRP autólogo como PRP alogénico (He et al., 2020).

Además de su actividad regenerativa, el PRP juega un papel como antibacteriano y antiinflamatorio (Li et al., 2019), la administración perineural es efectiva en aliviar la neuropatía diabética (Hassanien et al., 2019), mejora los niveles de glucosa, interrumpe la secreción de insulina y el estrés oxidativo en diabetes inducida en ratas (Zarin et al., 2020) y eleva los niveles de factores de crecimiento que están deficientes en pacientes con diabetes (Shi et al., 2018).

Cirugía general, plástica y Dermatología

El PRP autólogo ha demostrado propiedades benéficas en los procesos de reparación, restauración y regeneración celular; sin embargo, no existe estudio, como en otras afecciones, que determine por qué sirven de apoyo para este proceso, pero es una herramienta

ta por todos sus factores de activación biológica, en el rejuvenecimiento de tejidos donde existen efectos estimuladores sobre los fibroblastos dérmicos sin ocasionar daños al tejido. La aplicación clínica de estos conocimientos ha demostrado efectos benéficos en diversas intervenciones quirúrgicas, como tonsilectomía pediátrica (Gökçe Kütük & Özdaş, 2018), cirugía plástica y caumología (García-Salas et al., 2018; Planas Pavón et al., 2019), cirugía cardíaca en una casuística de más de 2,000 pacientes (Patel et al., 2016), manejo de úlceras crónicas (Everts, 2019) y vasculíticas que no sanan (Sriram et al., 2016) y cirugía maxilofacial (Rodríguez Flores et al., 2012; Franchini et al., 2019; Medvedev, VL et al., 2020) pero particularmente se ha demostrado un sustancial beneficio para cicatrizar lesiones, aumento de la sobrevivencia celular y aumento de la regeneración de trasplante óseo y de médula ósea (Sommerling et al., 2013; Zhou et al., 2020).

La aplicación que más ha llamado la atención es su uso en tratamientos de cirugía en la dermatología cosmética, tal es el caso de procesos de rejuvenecimiento dérmico (Aghaei, 2017; Alam et al., 2018), tratamiento de vitiligo (Mercuri et al., 2020; Montiel Saura et al., 2017), estética facial (Samadi et al., 2018) y restauración de la viabilidad, crecimiento y sobrevivencia del cabello (Dervishi et al., 2019; Li et al., 2012) en particular en la alopecia androgénica (Bayat et al., 2019; Gentile et al., 2020; Gupta & Carviel, 2017).

Ginecobstetricia y Urología

El PRP mejora los epitelios aumentando su permeabilidad y oxigenación en el proceso de vascularización sanguínea regenerando los tejidos, causando una bioactivación celular y en consecuencia mejora la

calidad de grosor endometrial, así como su pared se ve beneficiada en los procesos de desarrollo embrionario cuando hay fecundación y regeneración (Abraham et al., 2019) y protege la función ovárica contra daño inducido por Cy en ratas (Ozcan et al., 2020), por lo que se postula que es útil en la medicina reproductiva (Bos-Mikich et al., 2018).

Posee efecto renoprotector en la nefrotoxicidad inducida por cisplatina en ratas (Salem et al., 2018), mejora la reparación de la disección arterial en cirugía renal aguda administrada postquirúrgicamente (Tong et al., 2020) y aunado al uso de laser de dióxido de carbono es útil para tratar la incontinencia urinaria por estrés (Behnia-Willison et al., 2020).

Hay estudios que demuestran tratamiento potencial de disfunción sexual masculina y que puede ser útil en andrología (Epifanova et al., 2019), aunque revisiones críticas de la literatura indican la necesidad de estudios clínicos apropiados antes de aceptarlo como un tratamiento estándar en la disfunción eréctil (Scott et al., 2019).

Oftalmología

El PRP se considera una técnica novedosa para la restauración en el proceso de envejecimiento, ya que activa la producción de colágeno, elastina y ácido hialurónico a partir de precursores de prolina, lisina, y glucosamina, incrementa la migración de fibroblastos y queratinocitos conjuntivales, además de ser un apoyo en la conjuntivitis seca, donde no hay tratamiento conocido, tal es el caso del síndrome de Sjögren. Se obtienen buenos resultados en el síndrome de ojo seco, síndrome ocular post-Lasik, úlceras de corneas tórpidas, como regenerador de la función lacrimal, en el tratamiento de glaucoma (Cárdenas Monzón & Negrin Cáceres, 2017) y de úlcera corneal neurotrófica (Wróbel-Dudzińska et al., 2018) (Tabla 3).

Neumología

La revisión específica de Rioseco y colaboradores (2014) demuestra que los estudios clínicos en casos de hemoptisis grave acompañada de compromiso hemodinámico o respiratorio, en neumotórax, en el cierre de fistulas respiratorias y en recuperación de la ruptura traumática de tráquea, permiten concluir que PRP es fácil de obtener, accesible, barato y no presenta mayores riesgos. Su actividad se relaciona con la presencia de múltiples mediadores de crecimiento responsables

de la formación de células mesenquimáticas y angiogénicas que favorecen el desarrollo y la defensa del tejido respiratorio nuevo. El resultado favorable en las situaciones clínicas planteadas indica que puede ser un tratamiento definitivo (Shareef et al., 2020), ya que regenera la función respiratoria, acorta el tiempo de estadía hospitalaria y abre la posibilidad de usarlo en casos de neumología, como enfisema pulmonar de los lóbulos superiores. En un estudio reciente, los autores utilizan PRP autólogo local con resultados rápidos y efectivos en dos casos de ruptura traqueal aguda post intubación (Rioseco et al., 2020).

Estudios de edema inducido experimentalmente por sepsis en ratones, demuestran que el PRP regula la actividad de la quinasa endotelial de la túnica interna y previene la fuga vascular en los pulmones, por lo que se propone su uso terapéutico como regenerador potencial para el síndrome respiratorio agudo inducido por sepsis, así como otras enfermedades con permeabilidad vascular anormal (Mammoto et al., 2015a, 2015b). Un estudio clínicopatológico en ratas albinas en las que se indujo fibrosis pulmonar por amiodarona, demostró que la aplicación de PRP tiene un efecto remodelador de la lesión pulmonar provocada (Maher et al., 2020). El uso de PRP en forma de aerosol ayuda a la regeneración de las vías respiratorias por inhalación y mejora el proceso de convalecencia en pacientes asmáticos de tipo crónico (Salama et al., 2019).

Infectología

Más allá del efecto cicatrizante y regenerativo del PRP y sus factores de crecimiento, también se ha demostrado actividad contra diversos microorganismos que infectan a pacientes postoperados como *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* y *S. oralis* (Drago et al., 2013; Li & Li, 2013), aparentemente por un proceso bacteriostático más que bactericida (Del Fabbro et al., 2016; Varshney et al., 2019). Además, presenta un efecto antiinflamatorio en modelos in vitro de heridas infectadas en pacientes diabéticos (Li et al., 2019), por asociación con el PRP (Cieślak-Bielecka et al., 2019) y en el tratamiento de lesiones crónicas que fácilmente adquieren infecciones (Piccin et al., 2017). La evaluación de laboratorio y clínica de PRP activado demuestra que presenta actividad antimicrobiana, activadora de leucocitos y regeneradora que le permite un uso confiable en pacientes que requieren un tratamiento prolongado, sugiriendo

que se realicen más ensayos clínicos e investigaciones translacionales (Zhang et al., 2019).

En la infección por el virus de la influenza, se ha demostrado que las plaquetas juegan un papel antiviral e inmunomodulador en modelos murinos (Koupenova et al., 2019), así como en el manejo de sepsis por la actividad proinflamatoria, antiinflamatoria y de reparación tisular de las plaquetas (Assinger et al., 2019).

Conclusiones

Luego de analizar esta revisión, se concluye que, a pesar de su amplio uso clínico, no se tiene un procedimiento estandarizado cuando se aplica el PRP en forma autóloga. Tampoco se conoce bien el mecanismo de acción de todos los factores de crecimiento plaquetarios, aunque es conocido que estos mejoran de una manera dirigida y sustancial la permeabilidad vascular, la regeneración celular, la cicatrización tisular y la activación biológica de defensas del cuerpo.

Se requieren más estudios de laboratorio y clínicos acerca del PRP para responder a las dudas que puedan surgir en relación con la acción de este. En procesos degenerativos celulares su uso como procedimiento regenerativo y de activación celular en patologías sistémicas y de tipo viral puede accionar de una manera ágil y rápida para detener la biodegradación presentada en enfermedades donde no se tiene un tratamiento establecido, como en COVID-19. Este tratamiento podría ser aplicado como complementario en los estadios asintomáticos previo a que el proceso infeccioso llegue a su fase de complicación pulmonar severa, ya que, al ser autólogo, puede regular el sistema inmune, regenerar los órganos y tejidos afectados y estabilizar la biodegradación multisistémica que esta enfermedad conlleva.

Referencias

- Abraham, S., Rangaswamy, S. P., & Chinnaiah, A. (2019). Platelet rich plasma (PRP) therapy: An approach in endometrium regeneration. *International Journal of Research and Review*, 6(9), 97-102.
- Aghaei, S. (2017). Platelet-rich plasma in skin rejuvenation. *Journal of Surgical Dermatology*, 2, 61-62. <https://doi.org/10.18282/jsd.v2.i2.150>
- Alam, M., Hughart, R., Champlain, A., Geisler, A., Paghdal, K., Whitting, D., ... Poon, E. (2018). Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 154(12), 1447-1452. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3977>
- Alcaraz-Rubio, J., Oliver-Iguacel, A., & Sánchez-López, J. M. (2015). Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina Regenerativa. *Revista de Hematología México*, 16, 128-142.
- Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disorders*, 4, 18-24. <https://doi.org/10.1159/000477353>
- Amable, P. R., Carias, R. B. V., Teixeira, M. V., Pacheco, I. C., Corrêa do Amaral, R. J. F., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(3), 67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>
- Ambrosio, A. L., & Di Pietro, S. M. (2017). Storage pool disease illuminate platelet dense granules biogenesis. *Platelets*, 28(2), 138-146. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.124378>
- Andia, I., & Maffulli, N. (2013). Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(12), 721-730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.14>
- Anitua, E., de la Fuente, M., Muruzabal, F., Sánchez-Ávila, R. M., Merayo-Llodes, J., Azkargorta, M., ... Orive, G. (2018). Differential profile of protein expression on human keratocytes treated with autologous serum and plasma rich in growth factors (PRGF). *PloS One*, 13(10), Article e20205073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205073>
- Apte, S. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2020). VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*, 176(6), 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Assinger, A., Schrottmaier, W. C., Salzman, M., & Rayes, J. (2019). Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Frontiers*

- in *Immunology*, 10, 1687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01687>
- Babaei, V., Afradi, H., Ghardani, H. Z., Nasser, F., Azarafza, M., & Teimourian, S. (2017). Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *Journal of Wound Care*, 26(12), 784-787. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.784>
- Badsha, H., Harifi, G., & Murrell, W. D. (2020). Platelet rich plasma for treatment of rheumatoid arthritis: Case series and review of literature. *Case Reports in Rheumatology*, Article e8761485. <https://doi.org/10.1155/2020/9861485>
- Battle, E., & Massagué, J. (2019). Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 50(4), 924-940. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>
- Bayat, M., Yazdanpanah, M. J., Alamdari, D. H., Banihashemi, M., & Salehi, M. (2019). The effect of platelet-rich plasma injection in the treatment of androgenetic alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(6), 1624-1628. <https://doi.org/10.1111/jocd.12907>
- Behnia-Willison, F., Nguyen, T. T. T., Norbury, A. J., Mohamadi, B., Salvatore, S., & Lam, A. (2020). Promising impact of platelet rich plasma and carbon dioxide laser for stress urinary incontinence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, X: 5, Article e100099. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100099>
- Bos-Mikich, M. A., de Oliveira, R., & Frantz, N. (2018). Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(5), 753-756. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1159-8>
- Breen, E. C. (2007). VEGF in biological control. *Journal of Cellular Biochemistry*, 102(6), 1358-1367. <https://doi.org/10.1002/jeb.21579>
- Cárdenas Monzón, L., & Negrin Cáceres, Y. (2017). Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. *Medicentro (Villa Clara)*, 21(2), 90-100
- Castro-Piedra, S. E., & Arias-Varela, K. A. (2019). Actualización en plasma rico en plaquetas. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 142-150.
- Chahla, J., Cinque, M. S., Piuze, N. S., Mannava, S., Geeslin, A. G., Murray, I. R., ... LaPrade, R. E. (2017). A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: A systematic review of the clinical orthopaedic literature. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 99, 1769-1779. <https://doi.org/10.2106/JBSJ.16.01374>
- Chand, J., Arora, S. A., & Chhina, S. (2020). IL-8 as a potential diagnostic salivary biomarker in periodontal diseases – A systematic review. *International Journal of Science and Healthcare Research*, 5(1), 55-60.
- Cieślak-Bielecka, A., Reichert, P., Skowroński, R., & Królikowska, A. (2019). A new aspect of in vitro antimicrobial leukocyte- and platelet-rich plasma activity based on flow cytometry assessment. *Platelets*, 30(6), 728-736. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1513472>
- de Araujo, R., Lôbo, M., Trindade, K., Silvia, D. F., & Pereira, N. (2019). Fibroblast growth factors: A controlling mechanism of skin aging. *Skin Pharmacology & Physiology*, 32, 275-282. <https://doi.org/10.1159/000501145>
- de Macedo, A. P., Duarte Lana, J. F. S., Pedrozo, C. M., Bottene, I. C., de Medeiros, J. R. M., & da Silva, L. Q. (2020). The regenerative medicine potential of PRP in elite athlete injuries. *Fortune Journal of Rheumatology*, 2, 16-26. <https://doi.org/10.26502/fjr.26880014>
- Del Fabbro, M., Bortolin, M., Taschieri, S., Ceci, C., & Weinstein, R. L. (2016). Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets*, 27(4), 276-285. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1116686>
- del Pino-Cedeño, T., Trujillo-Martín, M. M., Andia, I., Aragón-Sánchez, J., Herrera-Ramos, E., Iruzebieta-Barragán, F. J., & Serrano-Aguilar, P. (2018). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer. *Wound Repair and Regeneration*, 27(2), 170-182. <https://doi.org/10.1111/wrr.12690>
- Dervishi, G., Liu, H., Peternel, S., Labeit, A., & Peinemann, F. (2019). Autologous platelet-rich plasma therapy for pattern hair loss: A systematic

- review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(4), 827-835. <https://doi.org/10.1111/jocd.13113>
- Drago, L., Bortolin, M., Vassena, C., Taschieri S., & Del Fabbro, M. (2013). Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiology*, 13, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-47>
- Dragonas, P., Schiavo, J. H., Avila-Ortiz, G., Palaiologou, A., & Katsaros, T. (2019). Plasma rich in growth factors (PRGF) in intraoral bone grafting procedures: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial*, 47(3), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.01.012>
- Epifanova, M. V., Gvasalia, B. R., Durashov, M. A., & Artemenko, S. A. (2019). Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: Myth or reality? *Sexual Medicine Reviews*, 8(1), 106-113. <https://doi.org/10.1017/j.sxmr.201.02.002>
- Everts, P. A. (2018). Autologous platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells for the treatment of chronic wounds. En K. H. Dogan (Ed.) *Wound Healing – Current Perspectives* (Chapter 3), Intechopen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80502>
- Flori, H., Sapru, A., Quasney, M. W., Gildengorin, G., Curley, M. A. Q., Matthay, M. A., ... Sepsis Investigation Network. (2019). A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 23(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2342-8>
- Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C., Masiello, F., Marano, G., D'Aloja, E., ... Liunbruno, G. M. (2019). The use of platelet-rich plasma in oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *Blood Transfusion*, 17(5), 357-367. <https://doi.org/10.2450/2019.0177-19>
- Frezzetti, D., Gallo, M., Maiello, M. R., D'Alessio, A., Normanno, N., & de Luca, A. (2017). VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(10), 959-966. <https://doi.org/10.1080/14728222.1371137>
- García-Salas, J. D., Carrillo-Gorena, J., Cisneros-Castolo, M. Sierra-Santiesteban, F., & Enríquez-Sánchez, L. (2018). Allogeneic activated platelet-rich plasma in skin grafts of patients with grade III burns. *Cirujano General*, 40(4), 230-237.
- Gentile, P., & Garcovich, S. (2020). Systematic review of platelet-rich plasma use in androgenetic alopecia compared with Minoxidil[®], Finasteride[®], and adult stem cell-based therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2702. <https://doi.org/10.3390/ijms21082702>
- Ghai, B., Gupta, V., Jain, A., Goel, N., Chouhan, D., & Batra, Y. K. (2019). Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: Double blind, randomized comparative study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69(5), 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.06.005>
- Giannoni, P., Fais, F., Cutrona, G., & de Toterò, D. (2019). Hepatocyte growth factor: A microenvironmental resource for leukemic cell growth. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 292. <https://doi.org/10.3390/ijms200020292>
- Glavina, A., Vucicevic Boras, V., Gabric, D., Susic, M., Granic, M., & Pelivan, I. (2017). Plasma rich in growth factors in dentistry. *Australasian Medical Journal*, 10(6), 497-501. <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3000>
- Glynn, L. G., Mustafa, A., Casey, M., Krawczyk, J., Blom, J., Galvin, R., ... Mallen, C. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee arthritis: A feasibility study in primary care *Pilot and Feasibility Studies*, 4(93). <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0288-2>
- Gökçe Kütük, S., & Özdaş, T. (2018). The impact of platelet-rich plasma therapy on short-term postoperative outcomes of pediatric tonsillectomy patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(2), 48-495. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5211-1>
- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., ... Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Groeneveldt, C., van Hall, T., van der Burg, S. H., ten Dijke, P., & van Montfoort, N. (2020). Immunotherapeutic potential of TGF- β inhibition and oncolytic virus. *Trends in Immunology*, 41(5), 406-420. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.003>

- Gupta, A. K., & Carviel, J. L. (2017). Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(1), 55-58. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1179712>
- Hasan, I., & Kumar, P. (2020). Platelet rich plasma (P.R.P) treatment: A view. *International Journal of Clinical Nursing*, 1(1), 34-47
- Hassanien, M., Elawamy, A., Kamel, E. Z., Khalifa, W. A., Makarem, Y. S., Abolfadl, G. M., ... El Zohne, R. A. (2019). Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? *Pain Medicine*, 21(4), 757-765. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz140>
- He, M., Guo, X., Li, T., Jiang, X., Chen, Y., Yuan, Y., ... Deng, W. (2020). Comparison of allogenic platelet-rich plasma with autologous platelet-rich plasma for the treatment of diabetic lower extremity ulcer. *Cell Transplantation*, 29, 1-9. <https://doi.org/10.1177/096368970931428>
- Hersant, B., Sid-Ahmed, M., Braud, L., Jourdan, M., Baba-Amer, Y., Meningaud, J.-P., & Rodriguez, A.-M. (2019). Platelet-rich plasma improves de wound healing potential of mesenchymal stem cells through paracrine and metabolism alterations. *Stem Cell International*, Article e1234263. <https://doi.org/10.1155/2019/1234263>
- Hirayama, K., Su, Y., Chiba, M., Iztusu, M., & Yuki, M. (2020). Relationship between quality of life and skin toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitor in cancer patients: A literature review. *Japan Journal of Nursing Science*, 17(3), Article e12321. <https://doi.org/10.1111/jjns.12321>
- Hu, Z., Qu, S., Zhang, J., Cao, X., Wang, P., Huang, S., ... Zhu, J. (2019). Efficacy and safety of platelet-rich plasma for patients with diabetic ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Wound Care*, 8, 298-308. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0842>
- Kardas, G., Daszyńska-Kardas, A., Marynowski, M., Brząkaska, O., Kuna, P., & Panek, M. (2020). Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 47. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00047>
- Kitamura, K., Nagoshi, N., Tsuji, O., Matsumoto, M., Okano, H., & Nakamura, M. (2019). Application of hepatocyte growth factor for acute spinal cord injury: The road from basic studies to human treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), Article e1054. <https://doi.org/10.3390/ijms20051054>
- Koupenova, M., Corkrey, H. A., Vitseva, O., Manni, G., Pang, C. J., Clancy, L., ... Freedman, J. E. (2019). The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nature Communications*, 10(1), Article e1780. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>
- Li, H., & Li, B. (2013). PRP as a new approach to prevent infection: Preparation and *in vitro* antimicrobial properties of PRP. *Journal of Visualized Experiments*, (74), Article e50351. <https://doi.org/10.3791/50351>
- Li, T., Ma, Y., Wang, M., Wang, T., Wei, J., Ren, R., ... Chen, B. (2019). Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti inflammatory and cell proliferation promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds. *Infection and Drug Resistance*, 12, 297-309. <https://doi.org/10.2147/IDR.S186651>
- Li, Z. J., Choi, H.-I., Choi, D.-K., Sohn, K.-C., Im, M., Seo, Y.-J., ... Lee, Y. (2012). Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatologic Surgery*, 38(7 Pt 1), 1040-1046. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02394.x>
- Maher, Z. M., Elsayied, A. R.A., & El.Din, M. M. (2020). Clinicopathological studies on the remodeling effect of platelet-rich plasma on lung fibrosis induced by amiodarone in albino mice. *Veterinary Medicine & Public Health Journal*, 1(3), 108-114. <https://doi.org/10.31559/vmph2020.1.3.8>
- Mammoto, T., Chen, Z., Jiang, A., Jiang, E., Ingber, D. E., & Mammoto, A. (2015a). Acceleration of lung regeneration by platelet-rich plasma extract through the low-density lipoprotein receptor-related protein 5-Tie2 pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 54(1), 103-113. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014.0045OC>

- Mammoto, T., Jiang, A., Jiang, E., & Mammoto, A. (2015b). Platelet-rich plasma extract pulmonary edema through angiopoietin-Tie2 signaling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 52(1), 56-64. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-007OC>
- Marck, R. E., Gardien, K. L. M., Vlig, M., Breederveld, R. S., & Middelkoop, E. (2019). Growth factor quantification of platelet-rich plasma in burn patients compared to matched healthy volunteers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 288. <https://doi.org/10.3390/ijms20020288>
- Martínez, C. E., Gómez, R., Kalergis, A. M., & Smith, P. C. (2018). Comparative effect of platelet-rich plasma, platelet-poor plasma, and fetal bovine serum on the proliferative response of periodontal ligament cell subpopulations. *Clinical Oral Investigation*, 23(5), 2455-2463. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2637-1>
- Mercuri, S. R., Vollono, L., & Paolino, G. (2020). The usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: State of the art and review. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1749-1755. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S239912>
- Medvedev, V. L., Kogan, M. I., Mihailov, I. V. & Lepetunov, S. N. (2020). [Plasma autólogo rico en plaquetas: ¿que es y para qué?] *Urology Herald*, 8(2), 67-77. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77>
- Miron, R. J., & Choukroun, J. (Ed.). (2017). *Platelet rich fibrin in regenerative dentistry. Biological background and clinical indications*. Oxford, UK: Wiley Blackwell.
- Montiel Saura, Y., Chamizo Cabrera, M. G., & Arce González, M. (2017). Plasma rico en plaquetas y uso terapéutico en vitiligo. *Folia Dermatológica Cubana*, 11(3), Article e63,
- Nicolai, L., Gaertner, F., & Massberg, S. (2019). Platelets in host defense: Experimental and clinical insights. *Trends in Immunology*, 40(10), 922-938. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.08.004>
- Nunes, Q. M., Li, Y., Sun, C., Kinnunen, T. K., & Ferning, D. G. (2016). Fibroblast growth factors as tissue repair and regeneration therapeutics. *PeerJ*, 4, Article e1535. <https://doi.org/10.7717/peerj.1535>
- Ozcan, P., Takmaz, T., Tok, O. E., Islek, S., Yigit, E. N., & Ficicioglu, C. (2020). The protective effect of platelet-rich plasma administered on ovarian function of female rats with Cy-induced ovarian damage. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(3), 865-873. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01689-7>
- Pardo, M., Cheng, Y., Stibon, Y. H., Lowell, J. A., Grieco, S. F., Worthen, R. J., ... Barrera-Diaz, A. (2018). Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. Review. *Neuroscience Research*, 149, 1-13. <https://doi.org/j.neures.2018.10.012>
- Patel, A. N., Selzman, C. H., Kumpati, G. S., McKellar, S. H., & Bull, D. A. (2016). Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: Outcome analysis of 2000 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11, Article 62. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0542-9>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., & Stojanovic, P. (2016). Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*, 11(1), 242-247. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>
- Piccin, A., Di Pierro, A. M., Canzian, L., Primerano, M., Corvetta, D., Negri, G., ... Fontanella, F. (2017). Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfusion*, 15(4), 333-340. <https://doi.org/10.2450/2016.0038-16>
- Planas Pavón, M., González Piedra, M., Zamora Santiesteban, Y., & Fuentes Céspedes, O. (2019). Aplicación del plasma rico en plaquetas en la especialidad de cirugía plástica y caumología. *Investigación Medicoquirúrgicas*, 11 (Supl. 1).
- Presta, M., Chiodelli, P., Giacomani, A., Rusnati, M., & Ronca, R. (2017). Fibroblast growth factors 8FGFs in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 171-187. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.013>
- Raeissadat, S. A., Babae, M., Rayegani, S. M., Hashemi, Z., Hamidieh, A. A., Mojtani, P., & Vanda, H. F. (2017). An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Science OA*, 3(4), FSO231. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0045>

- Rashid, H., & Kwoh, C. K. (2019). Should platelet-rich plasma or stem cell therapy be used to treat osteoarthritis? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 45(3), 417-438. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.010>.
- Rauniyar, K., Jha, S. K., & Jeltsch, M. (2018). Biology of vascular endothelial growth factor C in the morphogenesis of lymphatic vessels. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00007>
- Redler, L. H., Thompson, S. A., Hsu, S. H., Ahmad, C. S., & Levine, W. N. (2011). Platelet-rich plasma therapy: A systematic literature review and evidence for clinical use. *Physician and Sportsmedicine*, 39(1), 42-51. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.02.1861>
- Rioseco, P., Céspedes, V., Muñoz, S., Tapia, S., & Vásquez, D. (2014). Utilidad del plasma rico en plaquetas en neumología. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 30(3), 156-165. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482014000300005>
- Rioseco, S. P., Tapia, Z. S., Céspedes, S. V., Silva, J. P., & Lozano, F. P. (2020). Reporting the usage of platelet rich plasma (PRP) in the treatment of acute post intubation tracheal rupture in two cases. *Current Topics in Medicine and Medical Research*, 4, 130-140.
- Rodríguez Flores, J., Palomar Gallego, M. A., & García-Denche, J. T. (2012). Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 34(1), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.007>
- Salama, S. M., Kamel, I. H., Ghanem, M., & El-Sherif, A. F. (2019). The efficacy of autologous nebulized platelet rich plasma (PRP) as an early adjuvant therapeutic and prognostic treatment modality in the management of inhalation lung injury. *Egyptian Journal of Plastic Reconstruction Surgery*, 43(2), 203-208. <https://doi.org/10.21608/EJPRS.2019.65115>
- Salem, N., Helmi, N., & Assaf, N. (2018). Renoprotective effect of platelet-rich plasma on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article e9658230. <https://doi.org/10.1155/2018/9658230>
- Samadi, P., Sheykhasan, M., & Khoshinani, H. M. (2018). The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: A comprehensive review. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(3), 803-814. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1293-9>
- Santos, S. C., Sigurjonsson, O. E., Custódio, C. A., & Mano, J. F. (2018). Blood plasma derivatives for tissue engineering and regenerative medicine therapies. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 24(6), 454-462. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2018.0008>
- Scott, S., Roberts, M., & Chung, E. (2019). Platelet-rich plasma and treatment of erectile dysfunction: Critical review of literature and global trends in platelet-rich plasma clinics. *Sexual Medicine Reviews*, 7(2), 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.006>
- Sharda, A., & Flaumenhaft, R. (2018). The life cycle of platelet granules. *Fl1000Research*, 7, 236. <https://doi.org/fl1000research.13283.1>
- Shareef, S. A., Abdulla, J. E., Shakor, J. K., & Qadir, O. H. (2020). Stimulating and boosting the immune system by increasing the number of white blood cells (leukocytes) to prevent and treat some viral infections. *Prensa Médica Argentina*, 106(5), 236.
- Shen, T., You, Y., Joseph, C., Mirzaei, M., Klistoner, A., Graham, S. L., & Gupta, V. (2017). BDNF polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging and Disease*, 9(3), 523-536. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0717>
- Shi, G.-J., Shi, D.-R., Zhou, J.-Y., Zhang, W.-J., Gao, C.-Y., Jiang, Y.-P., ... Yu, J.-Q. (2018). Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 510-527. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.105>
- Singh, A., Gill, G. K., & Malhotra, N. (2019). Efficacy of autologous platelet rich plasma (prp) dressing in diabetic foot ulcer: An observational study. *International Journal of Orthopaedics Sciences*, 5(3), 53-543
- Solakoglu, O., Heydecke, G., Amiri, N., & Anitua, E. (2020). The use of plasma rich in growths factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical,

- radiological and clinical results in humans. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, 231, Article 151528. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151528>
- Sommeling, C. A., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., Stillaert, F. B., & Monstrey, S. (2013). The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66(3), 301-312. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.11.009>
- Sriram, S., Sankaralingam, R., Mani, M., & Tamilselvam, T. N. (2016). Autologous platelet rich plasma in the management of non-healing vasculitic ulcers. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(12), 1331-1336. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12914>
- Tabrizi, A., Dindarian, S., & Mohammadi, S. (2020). The effect t of corticosteroid local injection versus platelet-rich-plasma for the treatment of plantar fasciitis in obese: A single-blind randomized clinical trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 59(1), 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.07.004>
- Tiwari, M., & Bhargava, R. (2013). Platelet rich plasma therapy: A comparative effective therapy with promising results in plantar fasciitis. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 4(1), 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2013.01.008>
- Tong, J., Cao, L., Liu, L., & Jin, M. (2020). *Impact of autologous platelet rich plasma use on postoperative acute kidney injury in type A acute aortic dissection repair: A retrospective cohort analysis*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-66758/v1>
- Tripathi, V. K., & Gupta, P. (2018). Management of diabetic foot ulcers with platelet rich plasma: A clinical study. *National Journal of Clinical Orthopaedics*, 2(3), 9-11.
- Trull-Ahuir, C., Sla, D., Chismol-Abad, J., Vila-Caballer, M., & Lisón, J. F. (2020). Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant to surgical carpal ligament release: a prospective, randomized controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 10, Article 2085. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59113-0>
- Tsujino, T., Isobe, K., Kawabata, H., Aizawa, H., Yamaguchi, S., Kitamura, Y., ... Kawase, T. (2019). Spectrophotometric determination of the aggregation activity of platelets in platelet-rich plasma for better quality controls. *Dentistry Journal*, 7(2), Article 61. <https://doi.org/10.3390/dj7020061>
- Valadez Báez, X. L., Hernández Santos, J. R., Torres Huerta, J. C., Tenopala Villegas, S., & Canseco Aguilar, C. P. (2016). Método óptimo para la obtención de plasma rico en plaquetas en el Servicio de Clínica del Dolor del CMN 20 de noviembre ISSSTE. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(4), 175-180. <https://doi.org/10.20986/resed.2016.3419/2016>
- Varshney, S., Dwivedi, A., & Pandey, V. (2019). Antimicrobial effect of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies – A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(4), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.joncr.2019.06.013>
- Wang, M., Wei, J., Shang, F., Zang, K., & Ji, T. (2019). Platelet-derived growth factor B attenuates lethal sepsis through inhibition of inflammatory response. *International Immunopharmacology*, 75, Article 10572. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105792>
- Werner, B. C., Cancienne, J. M., Browning, R., Verma, N. N., & Cole, B. J. (2020). An analysis of current treatment trends in platelet-rich plasma therapy in the Medicare Database. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 8(2). <https://doi.org/10.1177/2325967119900811>
- Wesner, M., Defreitas, T., Bredy, H., Pothier, L., Qin, Z., McKillop, A. B., & Gross, D. P. (2016). A pilot study evaluating the effectiveness of platelet-rich plasma therapy for treating degenerative tendinopathies: A randomized control trial with synchronous observational cohort. *PLoS One*, 11(2), Article e0147842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147842>
- Wróbel-Dudzińska, D., Alio, J., Rodriguez, A., Suchodola-Ratejewicz, E., Kosior-Jarecka, E., Rymgayllo-Jankowska, B. ... Żarnowski, T. (2018). Clinical efficacy of platelet-rich-plasma in the treatment of neurotrophic corneal ulcer. *Journal of Ophthalmology*, Article 3538768. <https://doi.org/10.1155/2018/3538764>

- Wu, H. E., Teixeira, A. L., Barroso, L., Silva, A. P. M., Nicolau, M. S., Ferreira, J. D. R., Diniz, B. S. (2019). Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 circulating levels in elderly with major depressive disorders. *Psychiatric Research*, 272, 141-143. <https://doi.org/10.1017/j.psychres.2018.12.084>
- Xu, J., Gou, L., Zhang, P., Li, H., & Qiu, S. (2020). Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian Dental Journal*, 2020. <https://doi.org/10.1111/adj.12754>
- Yadav, S., & Storrie, B. (2017). The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/ function relationship. *Platelets*, 28(2), 108-118. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1257786>
- Yaradilmis, Y. U., Demirkele, I., Tagral, A. S., Okkaoglu, M. C., Ates, A., & Altay, M. (2020). Comparison of two platelet rich plasma formulations with viscosupplementation in treatment of moderate grade gonarthrosis: A prospective randomized controlled study. *Journal Orthopedics, Clinical*, 28, 240-246. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.01.041>
- Ylä-Herttula, S., Rissanen, T. T., Vajanto, I., & Hartikainen, J. (2007). Vascular endothelial growth factors. *Journal of American College of Cardiology*, 49(10), 1015-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.053>
- Zarin, M., Karbalaee, N., Keshtgar, S., & Nemati, M. (2020). Platelet-rich plasma improves impaired glucose hemostasis, disrupted insulin secretion, and pancreatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat. *Growth Factors*, 37, 226-237. <https://doi.org/10.1080/0897714.2020.1735382>
- Zhang, W., Guo, Y., Kuss, M., Shi, W., Aldrich, A. L., Untrauer, J., ... Duan, B. (2019). Platelet-rich plasma for the treatment of tissue infection: Preparation and clinical evaluation. *Tissue Engineering Part B*, 25(3), 225-236. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0309>
- Zhou, Y., Shen, H., Wu, Y., Zhao, X., Pei, J., Mou, Z., ... Hua, C. (2020). Platelet-rich plasma therapy enhances the beneficial effect of bone marrow stem cell transplant on endometrial regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 52. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00052>
- Zou, G., Zheng, M., Chen, W., He, X., & Cang, D. (2020). Autologous platelet-rich plasma therapy for refractory pain after low-grade medial collateral ligament injury. *Journal of International Medical Research*, 48(2), 1-7. <https://doi.org/10.1177/0300060520903636>

El papel de las pruebas diagnósticas en el manejo de la pandemia COVID-19: un enfoque desde el laboratorio clínico

*The role of diagnostic tests in the management of the COVID-19 pandemic:
an approach from the clinical laboratory*

Carmen J. Mazariegos-Herrera¹ · Carmen M. Ozaeta-Gordillo², Rebeca A. Méndez-Veras³,
César R. Conde-Pereira^{2*}

¹Unidad Central de Referencia para la Vigilancia Epidemiológica, Laboratorio Nacional de Salud, ²Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital General San Juan de Dios, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social,

³Facultad de Ciencias Químicas y Biológicas, Universidad Mariano Gálvez, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: cesarcondepereira@gmail.com

Recibido: 10 de agosto 2020 / Revisión: 19 de octubre 2020 / Aceptado: 05 de noviembre 2020

Resumen

A finales del 2019 una crisis sanitaria se desató a nivel mundial debido a la propagación del nuevo virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19. En pocos meses el virus llegó a más de 120 países, causando cerca de 19.5 millones de casos y 725,000 muertes alrededor del mundo. La sintomatología de la enfermedad incluye fiebre, tos, cefalea, dolor de garganta, dificultad respiratoria, fatiga y mialgia. El espectro de la enfermedad puede ir desde los pacientes asintomáticos o leves (la gran mayoría de los casos) hasta aquellos que evolucionan a condiciones que amenazan la vida como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía severa o fallo multiorgánico, principalmente en personas mayores y con comorbilidades. En Guatemala la letalidad es del 3.9%. El diagnóstico de laboratorio clínico juega un papel importante en el control de la pandemia. El diagnóstico se basa en la detección del virus en hisopados nasofaríngeos a través de técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos. Otras técnicas de laboratorio resultan importantes para conocer la dinámica de la enfermedad, entre estas se incluyen pruebas para detectar antígeno del virus en secreciones respiratorias y pruebas serológicas para detectar y medir los anticuerpos generados contra el virus.

Palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, RT-PCR, RT-LAMP, antígeno, anticuerpos

Abstract

At the end of 2019, a health crisis broke out worldwide due to the spread of the new SARS-CoV-2 virus that causes the COVID-19 disease. In just a few months the virus reached more than 120 countries, causing about 19.5 million cases and 725,000 deaths around the world. Symptoms of the disease include fever, cough, headache, sore throat, shortness of breath, fatigue, and myalgia. The spectrum of the disease can range from asymptomatic or mild patients (the vast majority of cases) to those who evolve to life-threatening conditions such as acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia or multiple organ failure, mainly in older people and people with comorbidities. In Guatemala, the fatality rate is 3.9%. Clinical laboratory diagnosis plays an important role in controlling the pandemic. The diagnosis is based on the detection of the virus in nasopharyngeal swabs through molecular nucleic acid amplification techniques. Other laboratory techniques are important to understand the dynamics of the disease and include tests to detect virus antigen in respiratory secretions and serological tests to detect and measure antibodies generated against the virus.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, RT-PCR, RT-LAMP, antigen, antibodies



Introducción

Los coronavirus son uno de los principales grupos de virus que afectan la salud pública mundial. Cuatro coronavirus son conocidos por ser agentes etiológicos de resfriados comunes y enfermedad respiratoria leve. Estos son los coronavirus HKU1, NL63, 229E y OC43. En las últimas dos décadas ha habido dos eventos relacionados a beta coronavirus de origen animal que han causado enfermedades severas en seres humanos. La primera ocurrió en 2002-2003 donde un nuevo coronavirus proveniente de los murciélagos causó un brote de neumonía denominado síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) infectando a 8,422 personas en China y Hong Kong, causando 916 muertes antes de ser contenido. Una década después en el 2012, otro nuevo coronavirus identificado como MERS-CoV produjo el síndrome respiratorio agudo de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) afectando a 2,494 personas y matando a 858 (Singhal, 2020).

En diciembre de 2019 una neumonía de origen desconocido fue descubierta en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei al occidente de China. Inicialmente fue identificado como un brote asociado a un mercado de mariscos donde también se vendían otros tipos de animales exóticos. Posteriormente se identificó a través de cultivos virales y análisis molecular que el agente causante de la neumonía era un nuevo coronavirus, el cual fue denominado originalmente como 2019-nCoV. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo renombró como SARS-CoV-2 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó COVID-19 a la enfermedad que causa. Este coronavirus es el séptimo miembro de la familia Coronaviridae que infecta a seres humanos (Sun et al., 2020).

Esta revisión tiene como objetivo resumir los aspectos generales de la pandemia del COVID-19, su agente causal el SARS-CoV-2 y las herramientas de laboratorio clínico disponibles para su diagnóstico, monitoreo y control. Para ello se revisaron las bases de datos PubMed y Google Scholar, detectándose 51 artículos que fueron analizados y cuyos principales hallazgos fueron incluidos en esta revisión.

Contenido

Epidemiología

En marzo de 2020 la OMS declara el COVID-19 como una pandemia. Para la tercera semana de julio de 2020, según el Centro de Recursos para el Coronavirus de la Universidad Johns Hopkins y el Tablero COVID-19 del Centro para las Ciencias en Sistemas e Ingeniería de la misma universidad, había alrededor del mundo cerca de 14,457,916 de casos confirmados de COVID-19 y 605,205 muertes en el mundo debido a esta enfermedad (Tablero COVID-19; Universidad John Hopkins, 2020). Para el mismo período de tiempo, en Guatemala se reportaron 38,677 casos confirmados por laboratorio y 1,485 casos fallecidos para una tasa de mortalidad local de 8.4 fallecidos por cada 100,000 habitantes (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2020; según tablero COVID-19).

Cuando una nueva enfermedad infecciosa emerge, es sumamente importante contar con una adecuada definición de caso para realizar el diagnóstico clínico y para llevar a cabo la vigilancia epidemiológica en el sistema de salud pública. El rastreo de casos en el tiempo es importante para establecer la velocidad de la diseminación de la enfermedad y la efectividad de las intervenciones (Tsang et al., 2020). El laboratorio clínico juega un rol importante en la epidemiología del COVID-19 puesto que en la actualidad la definición de caso por lo general incluye pruebas diagnósticas realizadas en el laboratorio tanto para el diagnóstico clínico como para el rastreo de los casos (Tabla 1).

Patogénesis

Los coronavirus forman el grupo más grande de virus ARN. Están formados por una cadena única de ARN monocatenario de polaridad positiva. Causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas en humanos y animales. Los más comunes son HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, que generalmente originan los resfriados comunes en pacientes inmunocompetentes (Guo et al., 2020). El SARS-CoV-2 es un β coronavirus responsable de la enfermedad de COVID-19.

El genoma de SARS-CoV-2 consta de un estimado de 30,000 pares de bases. Está constituido por dos marcos de lectura abierta (*open reading frame* -ORF-) ORF 1a y ORF 1b. Cuenta con 16 proteínas no estructurales (nsp), que están implicadas en la replicación y

Tabla 1

Clasificación de casos de COVID-19 en Corea del Sur, Estados Unidos y Guatemala

Prueba diagnóstica	Corea del Sur (KCDC)	Estados Unidos (CDC)	Guatemala (EPI-MSPAS)
	Ácidos nucleicos (RT-PCR)	Ácidos nucleicos o antígeno	Ácidos nucleicos o antígeno
Definición de caso	Caso sospechoso	Alta prioridad	Caso confirmado por laboratorio
	Caso con síntomas clínicos de COVID-19 (síntomas mayores: fiebre, tos, dificultad respiratoria, escalofríos, dolor muscular, dolor de cabeza, ardor de garganta, pérdida de olfato o gusto, neumonía, etc.) dentro de los 14 días luego de estar en contacto cercano con un caso confirmado.	Pacientes hospitalizados con síntomas Trabajadores de la salud, trabajadores de lugares cerrados (prisiones, albergues, etc.) y trabajadores de emergencias con síntomas. Residentes de lugares cerrados (prisiones, albergues, etc.) con síntomas.	Persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de los signos y síntomas clínicos.
	Caso sospechoso de tener síntomas de COVID-19 basado en la opinión médica (ej.: neumonía de origen desconocido).	Prioridad	Caso sospechoso
	Casos con historia de viaje reciente fuera del país que tengan síntomas de COVID-19 dentro de los 14 días luego de haber vuelto.	Personas con síntomas de potencial COVID-19, incluyendo: fiebre, tos, dificultad respiratoria, escalofríos, dolor muscular, pérdida del olfato o gusto, vómito, diarrea y dolor de garganta. Personas sin síntomas que sean priorizados por los servicios de salud, por cualquier razón, pero no limitado a: monitoreo de salud pública, vigilancia centinela o monitoreo de individuos asintomáticos de acuerdo con los planes estatales o locales.	Persona con infección respiratoria aguda de cualquier nivel de gravedad que incluya fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) y al menos uno de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria. Persona con infección respiratoria aguda moderada o grave y que requiere hospitalización.
Referencia	Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Corea del Sur. 2020.	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2020c.	Estrategia de muestreo de casos sospechosos
			Grupos priorizados: pacientes con factores de riesgo (diabetes, enfermedad cardiovascular, pulmonar o renal, alteración del sistema inmune), pacientes mayores de 60 años, mujeres embarazadas, recién nacidos, niños menores de 5 años con desnutrición aguda o crónica, trabajadores de salud, residentes en lugares cerrados (albergues, cárceles, cuarteles, hogares de ancianos, etc.) Grupos no priorizados: todos aquellos casos sospechosos que no forman parte de los grupos priorizados.

Nota. CDC: KDCA: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Corea del Sur. EPI-MSPAS: Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

transcripción viral. También contiene cuatro proteínas estructurales principales: S (spike), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside) (Figura 1) (Guo et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). El inicio de la infección se da cuando la proteína S del virus se une a las células blanco a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este receptor se encuentra expresado en el tracto respiratorio, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino. En la fase temprana de la infección, el SARS-CoV-2 ingresa a células tales como las epiteliales nasales y aunque el virus tiene tropismo por el tracto respiratorio superior, posteriormente a la replicación viral la infección avanza al tracto respiratorio inferior (Wiersinga et al., 2020).

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o presentarse con una amplia gama de síntomas que van desde muy leves, hasta muy graves. Dentro de los más comunes se encuentran fiebre, tos seca, fatiga, mialgia, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza. Adicionalmente, pueden presentarse manifestaciones gastrointestinales como diarrea y vómitos. Algunos pacientes al final de la primera semana de síntomas pueden progresar a neumonía, falla respiratoria y muerte (Huan et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Varias condiciones de salud agravan el curso de la infección. Pacientes con condiciones previas como diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular, obesidad o algún inmunocompromiso, pueden presentar complicaciones graves. Dentro de estas últimas se pueden mencionar: síndrome de distrés respiratorio, arritmias, shock, daño renal, daño cardíaco agudo, disfunción hepática, infección secundaria y en el peor de los casos, muerte (Guo et al., 2020). La infección tiende a progresar rápidamente en personas mayores de 65 años, lo que los hace población en riesgo.

La inmunidad para la resolución de las infecciones por coronavirus es vital, lo cual también puede conducir a una respuesta inmune fuera de control y contribuir al mal pronóstico del paciente. Al igual que en otras enfermedades respiratorias como la influenza, cuando el virus infecta a los linfocitos T puede ocurrir una profunda linfopenia. La respuesta inflamatoria viral tanto innata como adaptativa, compromete la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos (Li et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). Adicionalmente a las células epiteliales, el virus infecta las células endoteliales pulmonares capilares, acentuando la respuesta inflamatoria y activando la llegada de monocitos y neutrófilos. Se presenta un infiltrado de mononucleares intersticiales inflamatorios y se desarrolla edema. La

progresión es asociada con el aumento de las citoquinas inflamatorias incluyendo IL1, IL2, IL6, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MCP1A y TNF α (Guo et al., 2020; Huang et al., 2020; Manglamurti & Hunter, 2020; Wiersinga et al., 2020).

En COVID-19 severo hay una activación fulminante de la coagulación y puede presentarse un consumo de sus factores. Los tejidos pulmonares inflamados y las células pulmonares endoteliales pueden presentar formación del microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas como la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y complicaciones trombóticas arteriales. En pacientes infectados el desarrollo de la sepsis viral acompañada por una disfunción orgánica es causada por una respuesta inmune, irregular, tanto innata como adquirida, lo cual puede contribuir a la falla multisistémica (Wiersinga et al., 2020).

El tiempo estimado desde el apareamiento de síntomas hasta la disnea ha sido de 5 días, a la hospitalización 7 días y el síndrome de distrés respiratorio 8 días. Las complicaciones observadas han incluido daño agudo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio, shock y falla renal aguda. La recuperación empieza a partir de la segunda y tercera semana posterior al apareamiento de síntomas (Huang et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Modo de Transmisión

El SARS-CoV-2 es altamente contagioso y transmisible. La infección por coronavirus es contraída por entrar en contacto con pequeñas partículas o gotículas de saliva de pacientes sintomáticos. Esto puede ser a través de vía aérea o por contaminación de superficies, a las cuales la persona tiene acceso y al tocarlas, lleva el virus a su propio organismo. Las gotículas también pueden provenir de portadores asintomáticos antes del establecimiento de síntomas. Algunos estudios han demostrado altos títulos de carga viral en la cavidad nasal comparado con la garganta, sin diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos (Huang et al., 2020).

La transmisión presintomática ha sido descrita en varios estudios. El paciente presintomático puede ser infectivo, de 1 a 3 días antes del apareamiento de síntomas. La transmisión presintomática ha sido de las mayores causales de la propagación del virus (Gao et al., 2020; Long et al., 2020). La cantidad de infecciones asintomáticas ha sido escrita desde el 40-45%, pero aún no se sabe si estos pacientes representan a verdaderos asintomáticos, es decir individuos que nunca van a de-

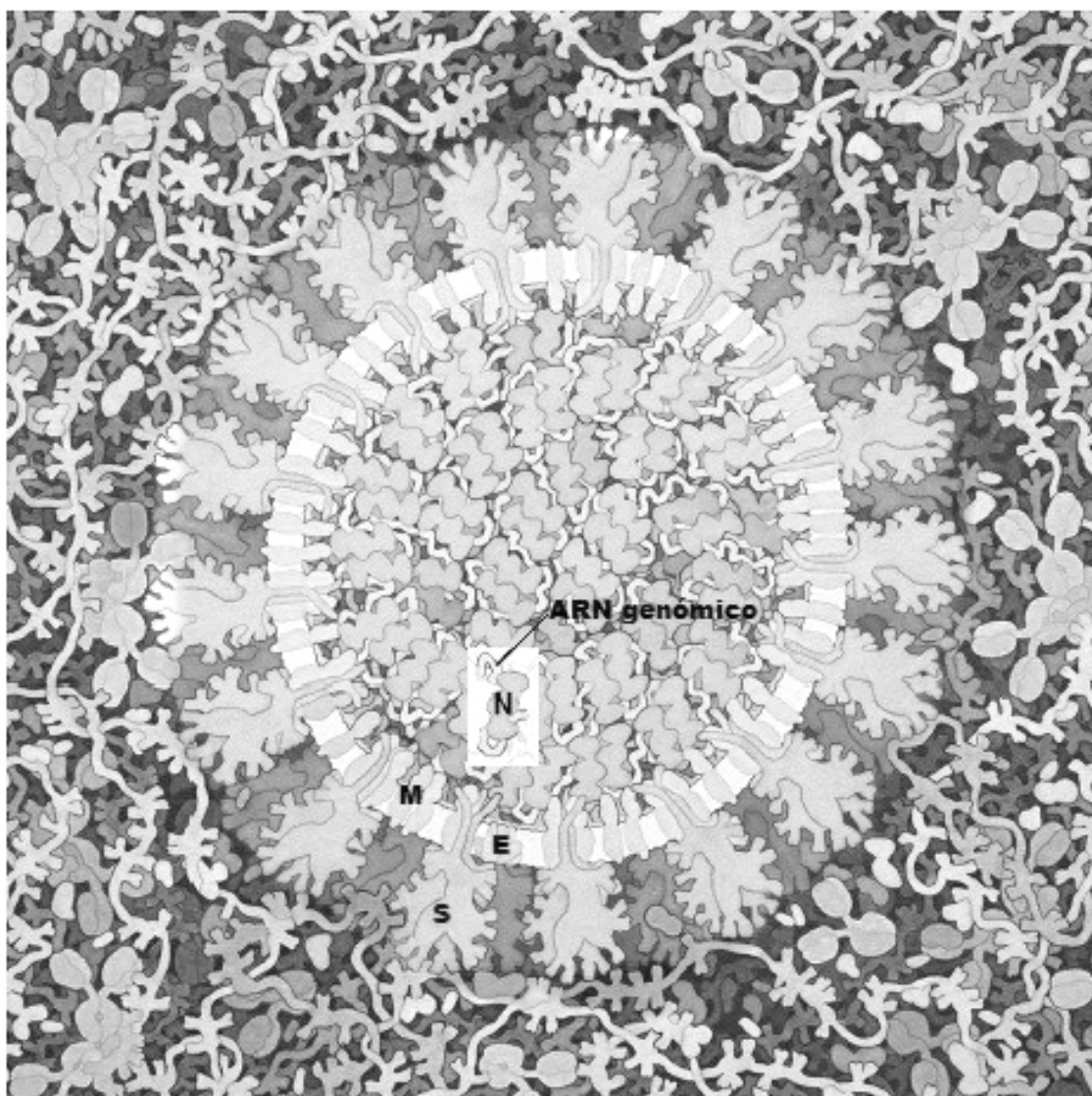


Figura 1. Coronavirus en mucosa respiratoria. Nota. De “Integrative illustration for coronavirus outreach” por D. S. Goodsell, M. Voigt, C. Zardecki, & S. K. Burleyet, 2020, PLoS Biology, 18(8), p. 3 (<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000815.g001>). Las proteínas de membrana y proteínas unidas a membrana se observan en magenta. El genoma viral y proteínas asociadas se observan en morado. Las proteínas virales se identifican como M: proteína de membrana, E: proteína de envoltura, N: proteína de nucleocápside y S: proteína Spike.

sarrollar síntomas, si son pacientes con síntomas muy leves o simplemente son asintomáticos al momento de la transmisión del virus, pero posteriormente desarrollan síntomas (Long et al., 2020; Oran & Topol, 2020; Wiersinga et al., 2020). Los pacientes pueden ser infecciosos mientras presenten síntomas e incluso cuándo se estén recuperando. Algunas personas han sido catalogadas como súper propagadoras del virus

ya que pueden transmitir la enfermedad sin presentar sintomatología (Gao et al., 2020). La transmisión de humano a humano puede ocurrir principalmente entre miembros de la misma familia, incluyendo familiares o amigos que mantienen contacto frecuente con pacientes con síntomas o con portadores asintomáticos.

El virus logra mantenerse viable en superficies durante días si las condiciones atmosféricas son favo-

rables, pero puede ser destruido en menos de un minuto por los desinfectantes comunes como hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, etc. La infección es adquirida ya sea por la inhalación de estas gotículas o tocando las superficies contaminadas y posteriormente la nariz, boca y ojos. El virus también puede encontrarse en heces y agua contaminada además de que puede ser transmitido por aerosoles. El período de incubación varía desde 2 hasta 14 días siendo la media de 5 días (Huang et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial incluye todo tipo de infección respiratoria viral como influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés), adenovirus, metapneumovirus humano, coronavirus no COVID-19 y organismos atípicos como micoplasma y clamidia, además de infecciones bacterianas. Si no es posible diferenciar COVID-19 de estas infecciones por medio de la clínica o a través de pruebas de laboratorio, la historia de viajes recientes toma una gran relevancia (Wiersinga et al., 2020). Las pruebas deben hacerse a muestras respiratorias inmediatamente al presentarse la sospecha de infección.

El diagnóstico de COVID-19 se hace generalmente a través de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) realizada en muestras respiratorias nasofaríngeas u orofaríngeas. La sensibilidad de las pruebas varía dependiendo del tiempo de exposición del paciente. Aspectos como sensibilidad y especificidad deben considerarse al momento de elegir la prueba que se utilizará para el diagnóstico. Algunos factores que contribuyen a la obtención de resultados falsos negativos son la técnica de colección de muestras, tiempo de exposición al virus y la fuente de la muestra, pues aquellas obtenidas del tracto respiratorio inferior son más sensibles que las del tracto respiratorio superior (Wiersinga et al., 2020). SARS-CoV-2 puede ser detectado en heces, pero no en orina. La saliva puede ser una muestra alternativa que requiera menos equipo de protección personal y de toma de muestra, pero se requiere muchos más estudios de validación de las pruebas que la utilizan (Guo et al., 2020; Sapkota et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Muchas pruebas serológicas pueden servir para apoyar el diagnóstico y medir la respuesta inmunológica el virus. Sin embargo, la presencia de anticuerpos no necesariamente indica inmunidad, pues no todos los anticuerpos producidos en respuesta a la infección

son neutralizantes (Zhou & Zhao, 2020). Aún se desconoce si existe reinfección por coronavirus, pues la presencia de anticuerpos cambia la susceptibilidad a la infección, pero aún no se sabe por cuánto tiempo confiere inmunidad protectora. Los anticuerpos IgM son detectables en los primeros 5 días de la infección manteniéndose niveles detectables durante 2-3 semanas de la enfermedad, la respuesta IgG se empieza a detectar aproximadamente 14 días después del apareamiento de síntomas. Los títulos altos de anticuerpos pueden observarse en formas más agresivas de la enfermedad. Existen muchas pruebas serológicas disponibles e inmunoensayos automatizados, pero con sensibilidad y especificidad variable, por lo que deben continuarse los estudios de validación y verificación antes de concluir sobre la utilidad de alguna en particular (Guo et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Pruebas de laboratorio para detectar la infección por SARS-CoV-2 y monitoreo de pacientes

Pruebas moleculares para la detección de SARS-CoV-2

Las pruebas que se utilizan para el diagnóstico inicial de COVID-19, son las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) (Caliendo & Hanson, 2020; Tang et al., 2020), siendo la RT-PCR, considerada por algunos autores el estándar de oro para la detección del ARN del virus (Younes et al., 2020).

De acuerdo con la Guía de Diagnóstico de COVID-19 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA, por sus siglas en inglés), los NAAT han jugado un papel crítico en la respuesta global a la pandemia del COVID-19, ya que son necesarias para la toma de decisiones sobre el manejo de los pacientes, los programas de prevención y control de infecciones en servicios sanitarios y las respuestas de salud pública (Hanson et al., 2020).

Estas pruebas utilizan como muestras especímenes del tracto respiratorio superior siendo estos, hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal o hisopado orofaríngeo, recolectados todos estos por un profesional de salud. Así mismo, en pacientes con enfermedad del tracto respiratorio inferior, muestras como esputo, aspirado traqueal o broncoalveolar pueden utilizarse para las pruebas NAAT y pueden recolectarse durante

el momento de la intubación. Para todas las pruebas NAAT que utilicen estos últimos especímenes, los laboratorios deben realizar la evaluación de desempeño o verificación previo a su implementación, debido a que la mayoría de NAAT cuentan únicamente con autorización por emergencia (Alhazzani et al., 2020; Caliendo & Hanson, 2020).

Dentro de las pruebas moleculares disponibles en el mercado nacional que cuentan con aprobación por uso de emergencia, la mayoría se basan en dos metodologías principales, RT-PCR y la amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP por sus siglas en inglés) (Younes et al., 2020; MSPAS, 2020a).

La secuenciación de genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) puede apoyar estudios de epidemiología molecular, el cultivo viral no es recomendado como un procedimiento de diagnóstico (Konukoglu, 2020).

Utilidad de las pruebas moleculares. De acuerdo con la guía UpToDate un resultado positivo en una prueba NAAT confirma el diagnóstico de la COVID-19 y no es necesario realizar pruebas adicionales. Sin embargo, dependiendo de los protocolos, puede que sean necesarias pruebas NAAT adicionales para el monitoreo de pacientes hospitalizados. Respecto al seguimiento de pacientes como criterio para recuperación no son recomendables, ya que existe evidencia que pacientes recuperados pueden tener ARN detectable en especímenes respiratorios luego del establecimiento de síntomas sin que esto signifique que continúen siendo infecciosos (Caliendo & Hanson, 2020).

La Guía de Diagnóstico de COVID-19 de la IDSA recomienda evaluar con NAAT a todos los pacientes sintomáticos, sin embargo, en caso de desabastecimiento tanto de reactivos como de insumos para la toma de muestra y escasez de EPP, puede existir necesidad de priorizar las pruebas y dirigir las a grupos de alto riesgo, estrategia que ha adoptado el Centro Nacional de Epidemiología del MSPAS (Hanson et al., 2020, MSPAS, 2020c).

RT-PCR. Es una prueba molecular de amplificación de ácidos nucleicos utilizada para la obtención de múltiples copias de una secuencia de ADN antes a su detección. Dado que el SARS-CoV-2 es un virus de ARN, este debe sufrir una retrotranscripción previo a su replicación mediante PCR, sintetizando ADN copia (cADN). Teóricamente, esto será posible únicamente si el ARN del virus SARS-CoV-2 se encuentra presente (Corman et al., 2020). La RT-PCR puede ser interpre-

tada de forma semicuantitativa correlacionando la velocidad con que se emite la señal de la amplificación con la cantidad y calidad del material genético inicial (Green et al., 2020).

Para la realización de una rRT-PCR es necesario realizar una extracción de ácidos nucleicos, retrotranscripción y amplificación utilizando un set de primers y sondas (*probes*), demás insumos para la reacción (ADN polimerasa, transcriptasa reversa, dNTPs, solución amortiguadora) y un termociclador en tiempo real, equipo que permite, adicionalmente, su detección mediante la emisión de una señal de fluorescencia. El tiempo aproximado para el procesamiento de una muestra por RT-PCR es de 4 a 6 h (Corman et al., 2020).

El genoma del SARS-CoV-2 consiste en 29,811 pares de bases y 15 genes, de estos las dianas moleculares para los ensayos de amplificación incluyen el gen E, N, RdRp (ARN dependiente ARN polimerasa) incluido dentro del gen S (spike) u otras dianas dentro de la región ORF3 (del inglés *open reading frame*) que codifica tanto para la polimerasa como para la helicasa. Por lo general, los ensayos de amplificación utilizan dos o tres de estas dianas, algunos protocolos utilizando una como tamizaje y la segunda o tercera como confirmación. En Figura 2 y Tabla 2 se encuentra un resumen de los protocolos desarrollados por los laboratorios de referencia de la OMS, las dianas moleculares que detectan y la interpretación de sus resultados (Lim & Lee, 2020).

En general las pruebas rRT-PCR tienen una alta sensibilidad analítica con un límite de detección que varía de 100 a 1,000 copias y una muy elevada especificidad. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que una o más pruebas negativas de RT-PCR no descartan la infección por el SARS-CoV-2 (Konukoglu et al., 2020).

A pesar de su alta sensibilidad analítica, la sensibilidad clínica de este ensayo suele ser inferior por varios factores como errores durante las fases preanalítica y analítica. Entre estos cabe mencionar los producidos por sobrecarga de trabajo, inadecuada toma de muestra, transporte o almacenamiento, recolección del espécimen inadecuado, errores de pipeteo o contaminación cruzada, toma de muestra posterior a terapia antirretroviral, ventana de diagnóstico y mutaciones en los sitios de las dianas moleculares del ensayo analítico (Lippi et al., 2020).

Es importante mencionar como limitaciones adicionales del método, que el qRT-PCR muchas veces es caro, requiere personal altamente entrenado y especia-

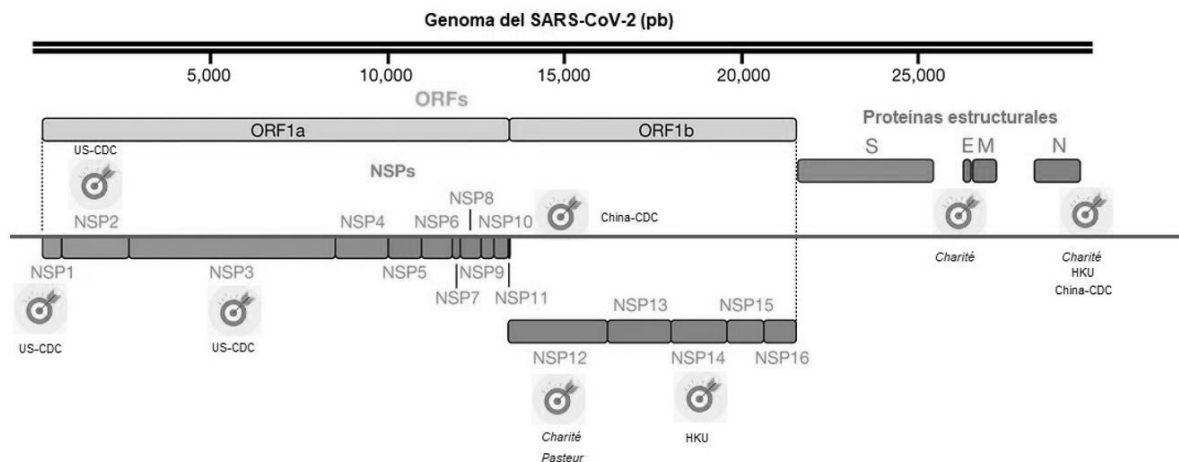


Figura 2. Genoma del SARS-CoV-2 y dianas moleculares de diferentes protocolos desarrollados por laboratorios de referencia de la OMS. *Nota.* Adaptado de “Molecular and antibody point-of-care tests to support the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19” K. Green, S. Graziadio, P. Turner, T. Fanshawe, & J. Allen, J., 2020

Tabla 2

Dianas moleculares detectadas por diferentes protocolos desarrollados por laboratorios de referencia de la OMS

Ensayo (País)	Dianas moleculares	Criterios diagnósticos	Referencia
(Alemania)	RdRp	Amplificación de gen E tamizaje; amplificación de gen RdRp confirmación para SARS-CoV-2.	Coreman et al., 2020
	E		
	N		
HKU (Hong Kong)	ORF1b-nsp14	Amplificación de gen N tamizaje; amplificación de gen ORF1b-nsp14 confirmación para SARS-CoV-2	LKS Faculty of Medicine School of Public Health. 2020.
	N		
China CDC (China)	N	Amplificación de gen N tamizaje; amplificación de gen ORF1b-nsp10 confirmación para SARS-CoV-2	National Health Commission of China, 2020
	ORF1ab-nsp10		
EEUU CDC (Estados Unidos)	N1	Amplificación de N1 y N2 confirmación para SARS-CoV-2	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, 2020d.
	N2		
	N3		
Instituto Pasteur, Paris (Francia)	RdRp IP2 (FIo2)	Amplificación de RdRpIP2 y RdRpIP4 confirmación para SARS-CoV-2	Etievant et al., 2020
	RdRp IP4 (FIo4)		

lizado requiriendo de equipo sofisticado para la amplificación y detección del genoma viral. Esto implica que la técnica no está diseñada para aplicaciones a gran escala en áreas con recursos limitados, lo cual impacta de forma negativa el establecimiento de programas de control de infecciones (Hanson et al., 2020).

RT-LAMP. Esta metodología tiene como ventaja que puede realizarse con o sin el uso de un termociclador y es útil para el diagnóstico de enfermedades infecciosas en servicios de salud que tengan limitación de recursos. El fundamento de la técnica consiste en el uso de una ADN polimerasa con elevada actividad de desplazamiento de la hebra que también posee actividad de transcriptasa reversa. Esto permite que la amplificación de ARN viral se realice en un solo paso a temperatura constante (Kitagawa et al., 2020).

Los RT-LAMP tiene como ventaja adicional que produce resultados rápidos (entre 30 y 60 min). Adicionalmente, a diferencia del rRT-PCR, los productos de amplificación generados por el RT-LAMP pueden detectarse por turbidimetría, colorimetría o fluorescencia (Kitagawa et al., 2020). Varios estudios han demostrado que esta técnica tiene un límite de detección de 100 copias/reacción, haciéndola una técnica altamente sensible y valiosa para el diagnóstico comparable en desempeño con el rRT-PCR (Park et al., 2020; Yan et al., 2020).

Considerando sus ventajas de amplificación rápida, operación simple, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad, la metodología RT-LAMP tiene aplicaciones no solamente para diagnóstico clínico, sino que también para la vigilancia de enfermedades infecciosas en países en vías de desarrollo (Kashir & Yaquniddin, 2020).

Pruebas de punto de atención (POCT). Son técnicas diseñadas para su aplicación donde se requiera el procesamiento de una gran cantidad de muestras en un tiempo corto (aproximadamente 1 hora) y que no cuenten con equipo especializado para la realización de pruebas moleculares o bien, con personal capacitado en dichos análisis. Son especialmente útiles para el tamizaje de pacientes en servicios de emergencia (Perera, 2020).

NAAT tipo POCT. Por ser comunes en el país, dentro de este tipo de pruebas cabe mencionar los sistemas cerrados de análisis molecular. Son sistemas que integran la extracción de ARN viral, su amplificación y detección dentro de un cartucho. La sencillez del

proceso no requiere un entrenamiento intensivo del personal ni de equipos adicionales al utilizado para su amplificación y detección. Adicionalmente, utilizando el equipo de protección adecuado, la literatura refiere que pueden ser procesadas, aunque no se cuente con una cabina de bioseguridad clase II. Una de las principales desventajas de este tipo de análisis es asegurar su abastecimiento debido a la alta demanda provocada por la pandemia (Perera, 2020).

Pruebas de diagnóstico rápido para detección de antígenos (PDR). Las pruebas de antígenos son inmunoensayos que detectan la presencia de proteínas virales y han sido utilizadas para detectar infección activa en el caso de otros patógenos respiratorios como Influenza y (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], 2020b).

En el caso del virus SARS-CoV-2, PDR han sido diseñadas para detectar proteínas virales que son producidas por el virus en replicación en muestras respiratorias en puntos de atención al paciente. La mayoría de este tipo de pruebas utiliza un ensayo tipo sándwich que ocurre en una matriz de nitrocelulosa que contiene anticuerpos contra el complejo antígeno-conjugado en una región en específica conocida como línea prueba y una región con anticuerpos anti-conjugado conocida como línea control (World Health Organization [WHO], 2020).

Estas pruebas tienen las ventajas de poder realizarse de forma sencilla, en laboratorios o servicios sanitarios de baja complejidad y dan un resultado rápido (10 a 30 min). Estas características permiten mejorar el acceso a pruebas y disminuyen el tiempo de respuesta, pudiendo utilizarse como una estrategia para la descentralización de pruebas en pacientes sintomáticos (Centro Nacional de Epidemiología, 2020; WHO, 2020). Sin embargo, de forma general, el desempeño analítico de estas pruebas es inferior al de pruebas de biología molecular, principalmente su sensibilidad, por lo que la interpretación de sus resultados y desarrollo de guías para diagnóstico es esencial para garantizar su uso adecuado (Centro Nacional de Epidemiología, 2020).

De acuerdo con el desempeño analítico y clínico (elevada especificidad) que las pruebas de antígeno han demostrado en población definida como caso sospechoso, se puede diagnosticar una infección activa por COVID-19 con un resultado positivo en este tipo de pruebas (CDC, 2020b; Centro Nacional de Epidemiología, 2020; WHO, 2020). De acuerdo con la OMS, utilizarlas e interpretarlas adecuadamente pueden apoyar sustancialmente al manejo de la crisis sanitaria en el

manejo de pacientes y en la toma de decisiones y vigilancia desde un punto de salud pública (WHO, 2020).

Dado que el desempeño analítico de las PDR para COVID-19 puede variar entre marcas de pruebas, las recomendaciones de la OMS indican que deben tener como mínimo una sensibilidad analítica mayor al 80% y una especificidad de más del 97% (WHO, 2020).

En Guatemala, las PDR para COVID-19 se introdujeron tempranamente en la pandemia, dentro de un algoritmo que las utiliza en pacientes sintomáticos (casos sospechosos). Un resultado positivo confirma la infección y dada su sensibilidad analítica, un resultado negativo no la descarta, por lo que debe ser confirmado por una prueba NAAT. Dicho algoritmo ahora es sugerido por la OMS para países en los que la capacidad para realizar NAAT es reducida (Centro Nacional de Epidemiología, 2020; WHO, 2020).

Pruebas serológicas para la detección de infección por SARS-CoV-2

Aunque la RT-PCR es una prueba muy sensible también tiene sus limitaciones, esta no puede responder a un brote a largo plazo, dado que estas pruebas detectan la presencia del agente infeccioso y no pueden proporcionar un resultado de diagnóstico para alguien que haya sido infectado previamente y que se haya recuperado de la infección. Esto hace que una prueba serológica bien fundamentada sea una necesidad como prueba complementaria o de apoyo a la molecular. El uso principal de las pruebas de anticuerpos es ayudar a comprender las respuestas inmunes al SARS-CoV-2 de forma cualitativa o cuantitativa e identificar a las personas infectadas en comparación con las que no.

Los datos de las pruebas serológicas son esenciales para conocer la epidemiología del virus (Loeffelholz & Tang et al., 2020) y para determinar el estado inmune de la población y de los trabajadores de salud. Aquellos que han desarrollado los anticuerpos pueden desplegarse nuevamente al trabajo de primera línea con menos riesgo de enfermedad, pero estas pruebas no deben de ser concluyentes para guiar el uso del equipo de protección personal (EPP) o el cumplimiento de las prácticas de distanciamiento social. También se necesitan ensayos serológicos para realizar estudios epidemiológicos y evaluar el grado de propagación del virus en comunidades y determinar la tasa de mortalidad por infección. Los ensayos serológicos pueden identificar a las personas como posibles donantes de plasma con anticuerpos para tratar personas enfermas y además, se pueden utilizar para seleccionar pacien-

tes con ensayos clínicos para vacunas o desarrollo de terapia (CDC, 2020a).

Las pruebas serológicas detectan la infección en etapa tardía o pasada por el virus del SARS-CoV-2, midiendo la respuesta inmune humoral del huésped al virus. La primera línea de defensa durante las infecciones virales es la inmunoglobulina M (IgM) antes de la generación de inmunoglobulina G (IgG) como respuesta adaptativa, siendo la segunda importante para la inmunidad a largo plazo (European Commission, 2020). Se ha encontrado que los pacientes COVID-19 producen anticuerpos en un patrón similar. La Figura 3 muestra la cinética de las inmunoglobulinas durante la infección por COVID-19 y las fases de la enfermedad. El conocimiento de estas es muy importante para determinar la evolución de la enfermedad y utilizar las pruebas serológicas como apoyo en un tiempo adecuado.

Es muy importante que la metodología a utilizar para la detección de anticuerpos, como prueba para apoyo al diagnóstico, pueda diferenciar entre IgM e IgG ya que proporciona un continuo de datos desde la infección hasta la recuperación.

La presencia de IgM se produce entre los 7-10 días del inicio de los síntomas y suele disminuir a partir de los 20 días, hasta desaparecer. La IgG se positiviza a partir de los 14-20 días y suele mantenerse durante un tiempo prolongado (Díaz-Castrillón et al., 2020). Por lo tanto, el diagnóstico de infección de COVID-19 basado en pruebas serológicas en la mayoría de los casos solo será posible en la fase de recuperación o convalecencia, cuando muchas de las oportunidades de intervención clínica o interrupción de la transmisión de la enfermedad ya han pasado.

Para mejorar la eficacia del diagnóstico se deben utilizar las pruebas serológicas, pero estas pruebas no deben utilizarse como única herramienta para el diagnóstico, debido a que hay un retraso temporal entre la exposición al virus y el desarrollo de anticuerpos por parte del sistema inmunitario y los anticuerpos persistirán mucho después de que el cuerpo haya eliminado una infección (Jacofsky et al., 2020). La detección de anticuerpos en combinación con RT-PCR amplía la ventana de detección de la infección por SARS-CoV-2 minimizando los resultados falsos positivos y falsos negativos. Para su aplicación es importante conocer e interpretar correctamente la combinación de estas pruebas. En la Tabla 3 se presenta la interpretación general de Infección Viral/Anticuerpo.

Para la selección de pruebas de anticuerpos es necesario recordar que el coronavirus tiene cuatro proteínas estructurales principales: N, S, M y E. La

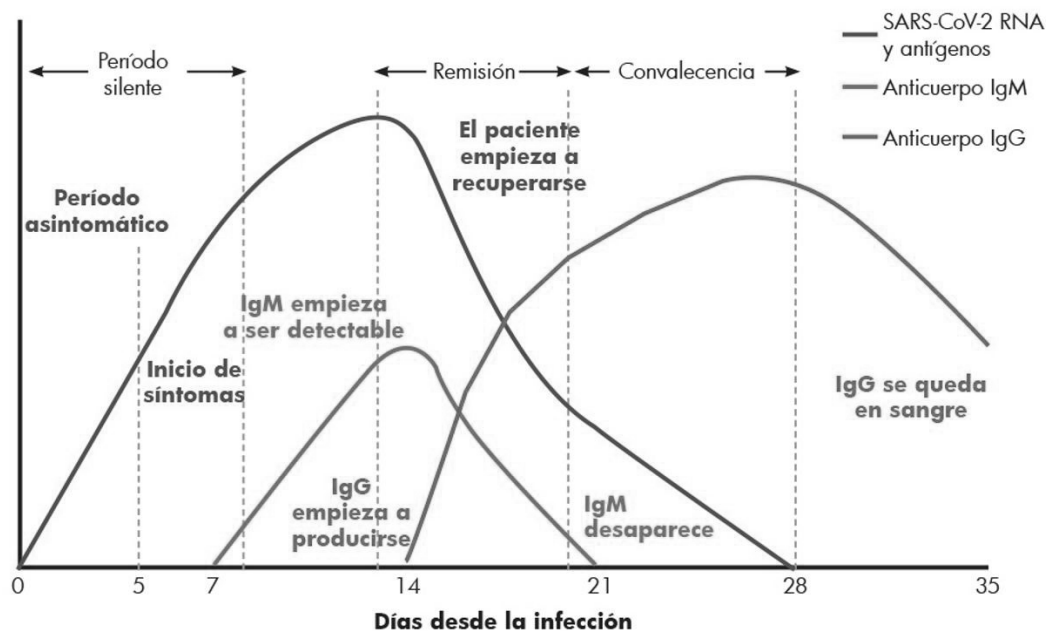


Figura 3. Cinética de las inmunoglobulinas durante la infección por SARS-CoV-2 y etapas de la enfermedad.

Nota. Adaptado de “Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria” por European Commission, 2020, p.)

Tabla 3

Interpretación General de Infección Viral

Resultado de la prueba			Interpretación General
ARN	IgM	IgG	
+	-	-	Periodo inicial de la infección
+	+	-	Fase activa de la infección. Paciente ha desarrollado anticuerpos
-	+	-	El paciente puede estar en etapa temprana de la infección. El resultado de ARN puede ser falso negativo o IgM falso positivo
+	+	+	Fase activa de la infección. Respuesta inmune ha progresado
+	-	+	El paciente está en etapa tardía de la Infección o ha desarrollado una infección recurrente
-	+	+	El paciente en etapa tardía de la infección o ARN falso negativo
-	-	+	El paciente puede haberse recuperado o ha sido infectado en el pasado

Nota. + se refiere a resultado positivo, - se refiere a resultado negativo.

proteína S consiste en las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 de la cabeza globular contiene el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) y facilita la unión a las células huésped. La subunidad S2 comprende el tallo de la proteína espiga y facilita la fusión entre la envoltura viral y la membrana de la célula. La proteína S es altamente inmunogénica ya que se encuentra en la superficie del virus (Díaz-Castrillón, 2020).

La proteína N juega un papel importante en la transcripción y replicación del ARN viral. Esta se expresa abundantemente durante las infecciones y también tiene una alta actividad inmunogénica. Por lo tanto, tanto la proteína N como la S podrían ser objetivos potenciales para la detección basada en anticuerpos de SARS-CoV (Meyer et al., 2014). Sin embargo, la homología de la proteína N entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 es del 90%, en comparación con el proteína S (77%), además la proteína N presenta un mayor porcentaje de identidad de aminoácidos entre otros coronavirus endémicos (OC43, HKU1, 229E, NL63) y MERS-CoV, en comparación con la subunidad S, lo que sugiere que las pruebas serológicas que usan proteína N podrían presentar mayor porcentaje de falsos positivos por reactividad cruzada entre los coronavirus endémicos, pero podrían ser más sensibles. Sin embargo, los anticuerpos dirigidos contra la proteína de unión a los receptores celulares (proteína S) suelen ser más específicos. Por esto, utilizar ensayos que detecten anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra los dos antígenos combinados hace que las pruebas serológicas tengan un mejor desempeño (Meyer et al., 2014).

Antes de iniciar el uso de la prueba serológica seleccionada, se debe asegurar que esta cuenta con aprobaciones internacionales y posteriormente debe de evaluarse su desempeño en la población en la que se utilizará, esto con el fin de evitar inconvenientes derivados de ensayos serológicos no validados que pueden implicar riesgo de falsos negativos, si se realizan de manera temprana, especialmente en enfermedades leves; o bien riesgos de resultados falsos positivos, particularmente con pruebas de IgM y reactividad cruzada con coronavirus del resfriado común (por ejemplo, HKU1, NL63, OC43, 229E) (Infectious Diseases Society of America, 2020).

Por lo tanto, al utilizar una prueba, debe de corroborarse su sensibilidad o capacidad de detectar casos positivos verdaderos, su especificidad o capacidad de detectar verdaderos casos negativos y su especificidad analítica o reactividad cruzada. Además si las

pruebas serológicas tienen como objetivo la toma de decisiones para regreso a la normalidad o para guiar las acciones de las personas en torno a la salud y seguridad del paciente, será fundamental que tanto la sensibilidad como la especificidad sean lo más altas posible para evitar resultados incorrectos (2020a).

Algunas de las pruebas serológicas que cuentan con aprobación de la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA) de emergencia, son: Abbott Architect IgG, Abbott Alinity IgG, Prueba Rápida Autobio Anti SARS-COV-2, Biorad Platelia SARS-COV-2 anticuerpos totales, Diasorin LIAISON IgG, entre otras. Cabe mencionar que estas son aprobaciones de emergencia, lo que indica que estas pruebas deben de seguir sometándose a estudios de perfeccionamiento para mejorar su desempeño (U.S. Food & Drug, 2020).

Pruebas complementarias para el diagnóstico y monitoreo de pacientes con infección por SARS-CoV-2

Existe evidencia científica sobre la utilidad de ciertas pruebas de laboratorio para el seguimiento y evaluación del paciente con COVID 19. La interpretación de estas pruebas es fundamental para evaluar la gravedad y progresión de la enfermedad, así como para seguimiento de la intervención terapéutica.

Las características de laboratorio más comunes informadas en pacientes con COVID-19, incluyen cambios hematológicos como, incremento en la velocidad de eritrosedimentación, leucopenia y linfopenia en un 85% de los pacientes, acidosis láctica relacionada con la hipoxia tisular (Hurtado Bredda & Rando, 2000), aumento de creatinina y nitrógeno de urea, sobre todo en los pacientes más graves, aumento de la deshidrogenasa láctica, marcador de daño tisular; disminución de albumina, niveles elevados de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina quinasa (Abbasi-Oshagui et al., 2020). Otro hallazgo de laboratorio importante para el seguimiento de pacientes con COVID-19 asociado con inflamación es el incremento en proteína C reactiva (PCR), la cual incrementa significativamente en las fases iniciales de la infección, especialmente en aquellos con cuadro grave para lo cual, es importante destacar que la PCR se ha asociado con el desarrollo de la enfermedad y es un predictor temprano de COVID-19 grave (Ponti et al., 2020).

Entre los marcadores inmunológicos se puede observar un incremento de interleucina-6 (IL-6) y

ferritina sérica. Estos marcadores aumentan significativamente en los pacientes que presentan mayor gravedad. El aumento significativo de citocinas inflamatorias como IL-6, está relacionado con la “tormenta de citocinas”, lo que puede provocar más daño tisular. La IL-6 puede ser eficazmente bloqueada por el Tocilizumab medicamento utilizado en los pacientes graves (Zhang et al., 2020). Por otro lado, los niveles elevados de ferritina están asociados al pronóstico del paciente (Ponti et al., 2020). Además, se ha observado una elevación asociada a severidad y mortalidad de los marcadores cardiacos y del dímero D, marcador de generación de trombina y fibrinólisis en la activación de la coagulación, proceso observado en pacientes con COVID-19 (Ponti et al., 2020). Tanto el dímero D como los marcadores cardiacos son cruciales en la monitorización de pacientes graves. En la Tabla 4 se resume el significado clínico de los valores anormales en parámetros de laboratorio para pacientes COVID-19.

Conclusiones

La actual pandemia de COVID-19 es una seria amenaza para la salud pública. Han existido avances importantes respecto a la información que se cuenta de la enfermedad y el patógeno que la causa, el SARS-CoV-2. Esto ha sido importante pues ha permitido a epidemiólogos, clínicos y laboratoristas el desarrollar algoritmos diagnósticos que permiten la rápida iden-

tificación de casos, su monitoreo y de esta manera controlar brotes epidémicos.

Las primeras pruebas de laboratorio desarrolladas para el diagnóstico de COVID-19 se basan en la detección molecular (RT-PCR) de genes específicos del SARS-CoV-2, sin embargo, para ser realizadas requieren de laboratorios de alta complejidad, equipo especializado y personal entrenado lo que las hace difícil de implementar en países en vías de desarrollo y con poco acceso tecnológico en salud.

A pocos meses de la pandemia se desarrollaron las pruebas rápidas de detección de antígeno (proteínas del virus) que permitieron que laboratorios de mediana o baja complejidad pudieran realizar el diagnóstico de COVID-19 de manera rápida con el inconveniente de presentar baja sensibilidad, por lo que es necesario la confirmación de los resultados negativos por medio de una prueba de detección molecular. Desde el mes de junio el Ministerio de Salud Pública de Guatemala ha incorporado a sus algoritmos diagnósticos el uso de pruebas rápidas de antígeno.

Las pruebas de detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 han mostrado tener poca utilidad para el diagnóstico o monitoreo de la enfermedad. En Guatemala su uso ha sido autorizado por las guías epidemiológicas exclusivamente para estudios de seroprevalencia en la población y su uso en bancos de sangre que procesen plasma convaleciente de pacientes recuperados de COVID-19.

Tabla 4.
Significado clínico de valores anormales de parámetros de laboratorio en pacientes con Covid-19

Parámetro	Significado
Linfopenia	Disminución de la respuesta inmunológica frente al virus
Creatinina y nitrógeno de urea aumentados	Daño renal
Deshidrogenasa láctica aumentada	Daño pulmonar o hepático diseminado
Albumina disminuida	Deterioro función hepática
Transaminasas aumentadas	Daño hepático u orgánico
Proteína C reactiva aumentada	Infección viral severa
Interleucina 6 Aumentada	Daño tisular por tormenta de citocinas
Dímero D aumentado	Activación de la coagulación sanguínea o coagulopatía
Troponina aumentada	Daño cardíaco

Referencias

- Abbasi-Oshagui, E., Mirzaei, F., Farahani, F., Khodadadi, I., & Tayebinia, H. (2020)., Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR. and chest CT imaging findings. *International Journal of Surgery*, 79, 143-153. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.018>
- Alhazzani, W., Möller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., ... Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, 46, 854-887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Caliendo, A. M., & Hanson, K. E. (2020, July 10). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis. Recuperado el 19 de julio 2020 de <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-diagnosis>.
- Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Corea del Sur. (11 de Julio 2020). Patient Treatment & Management. Recuperado el 11 de julio 2020 de http://ncov.mohwgo.kr/en/baroView.do?brdId=11&brdGubun=112&dataGubun=&ncvContSq=&contSeq=&board_id=&gubun=
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (2020a). Antibody testing guidelines. Recuperado el 23 de mayo de 2020 de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antbody-tests-guidelines.html>
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (2020b). Interim Guidance for Rapid Antigen Testing for SARS-CoV-2. Recuperado el 01 de octubre de 2020 de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (2020c). Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). Recuperado el 19 de julio de 2020 de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (2020d). Real-time RT-PCR Primers and Probes for COVID-19. Recuperado el 04 de octubre de 2020 de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., ... Drosten, C. (2020). Detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID 19: El virus, la enfermedad y la pandemia. (2020). *Medicina & Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- European Commission. (16 de Abril de 2020). Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>
- Etievant, S., Bal, A., Escuret, V., Brengel-Pesce, K., Bouscambert, M., Cheynet, V., ... Gaymard, A. (2020). Performance assessment of SARS-CoV-2 PCR assays developed by WHO Referral Laboratories. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1871. <https://doi.org/10.3390/jcm9061871>
- Goodsell, D. S., Voigt, M., Zardecki, C., & Burley, S. K. (2020). Integrative illustration for coronavirus outreach. *PLoS Biology*, 18(8), 4-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000815>
- Green, K., Graziadio, S., Turner, P., Fanshawe, T., & Allen, J. (2020). Molecular and antibody point-of-care tests to support the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19.
- Guo, Y-R., Cao, Q-D., Hong, Z-S., Tan, Y-Y., Chen, S-D., Jin, H-J., ... Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hanson, K. E., Caliendo, A. M., Arias, C. A., Englund, J. A., Lee, M. J., Loeb, M., ... Mustafa, R. A. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 16, ciaa760. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa760>

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hurtado Bredda, F. J., & Rando, K. (2000). Acidosis láctica y metabolismo del lactato en paciente crítico. *Paciente Crítico*, 13, 23-42. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-351108>
- Infectious Diseases Society of America. (4 de mayo de 2020). Covid Antibody Testing primer. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf>
- Jacofsky, D., Jacofsky, E., & Jacofsky, M., (2020). Understanding antibody testing for COVID-19. *The Journal of Arthroplasty*, 35(7), S74-S81. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.055>
- Johns Hopkins University. (2020). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kashir, J., & Yaqinuddin, A. (2020). Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19. *Medical Hypotheses*, 141, 109786. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109786>
- Kitagawa, Y., Orihara, Y., Kawamura, R., Imai, K., Sakai, J., Tarumoto, N., ... Maeda, T. (2020). Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104446. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104446>
- Konukoglu, D. (2020). COVID -19: Clinical and pathophysiological features and laboratory diagnosis. *International Journal of Medical Biochemistry*, 3(2), 47-51. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2020.98852>
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., ... Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Lim J. & Lee J. (2020). Current laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019. *Korean Journal of Internal Medicine*, 35(4), 741-748. <https://doi.org/10.3940/kjim.2020.257>
- Lippi, G., Simundic, A.-M., & Plebani, M. (2020). Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1070-1076. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>
- LKS Faculty of Medicine. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases by RT-PCR
- Loeffelholz, M. J., & Tang, Y.-W., (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1) 747-756. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- Long, Q.-X., Tang, X.-J., Shi, Q.-L., Li, Q., Deng, H.-J., Yuan, J., ... Huang, A.-L. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, 26(8), 1200-1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Mangalmurti, N., & Hunter, C. A. (2020). Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
- Meyer, B., Drosten, C., & Muller, M., (2014). Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Research*, 194, 175-183. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.018>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020a). Listado de Pruebas Registradas Autorizadas de COVID-19. Recuperado el 01 de octubre 2020 de <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/descargas/pruebas-registradas-autorizadas-covid-19>.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020b). Situación de COVID-19 en Guatemala. Guatemala. Recuperado el 19 de julio 2020 de <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2020c). Vigilancia Epidemiológica de Infección Respiratoria por COVID. Recuperado de <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/informacion/coronavirus-2019-ncov/descargas-coronavirus-covid-19>.

- National Health Commission of China (2020). COVID-19 Laboratory Testing Guideline. China, CDC China, Beijing.
- Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Annals of Internal Medicine*, 173(5), 362-367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Park, G.-S., Ku, K., Baek, S.-H., Kim, S. J., Kim, S. Il, Kim, B.-T., & Maeng, J.-S. (2020). Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays targeting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Journal of Molecular Diagnostics*, 22(6), 729-735. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.03.006>
- Perera, N. (2020). Diagnosis of COVID-19: the present and the future. *Journal of the Ceylon College of Physicians*, 51(1), 48-52. <http://doi.org/10.4038/jccp.v51i1.7887>
- Ponti, G., Maccaferri, M., Runi, C., Tomassi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6) 389-399. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
- Sapkota, D., Thapa, S. B., Hasséus, B., & Jensen, J. L. (2020). Saliva testing for COVID-19? *British Dental Journal*, 228(9), 658-659. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1594-7>
- Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*, 87, 281-286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Sun, J., He, W.-T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., & Su, S. (2020). COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends in Molecular Medicine*, 26(5), 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- Tsang, T. K., Peng, W., Lin, Y., Lau, E. H. Y., Leung, G. M., & Cowling, B. J. (2020). Effect of changing case definitions for COVID-19 on the epidemic curve and transmission parameters in mainland China: a modelling study. *Lancet*, 5, e289-296. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30089-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30089-X)
- U.S. Food & Drug. (2020). EUA Authorized Serology Test Performance. Recuperado el 26 de junio 2020 en <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- World Health Organization. (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
- Yan, C., Cui, J., Huang, L., Du, B., Chen, L., Xue, G., & Yuan, J. (2020) Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(6), 773-779. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.001>
- Younes, N., Al-Sadeq, D. W., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H. I., & Nasrallah, G. K. (2020). Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 12(6), 582. <https://doi.org/10.3390/v12060582>
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
- Zhou, G., & Zhao, Q. (2020). Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1718-1723. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45123>

Voluntary and mandatory use of face mask by pedestrians in Guatemala City during the COVID-19 pandemic

Uso voluntario y obligatorio de mascarilla por peatones en la ciudad de Guatemala durante la pandemia de COVID-19

Dennis Guerra-Centeno^{1*}, Luisa Burmester-Ruiz², Paula Guerra-Burmester²,
Dennis Guerra-Burmester³, Federico Villatoro-Paz¹

¹Instituto de Investigación en Ciencia Animal y Ecosalud, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia,
Universidad de San Carlos de Guatemala, ²Independent researcher,

³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: msc.dennisguerra@gmail.com

Recibido: 09 de abril 2020 / Revisión: 01 de agosto 2020 / Aceptado: 08 de septiembre 2020

Abstract

The COVID-19 pandemic has currently affected more than 200 countries and caused around four million cases. Face masks are recommended for preventing the contagion. The Guatemalan government issued a decree for the mandatory use of face masks in public places. In order to find out the frequency of voluntary and mandatory use of face masks by Guatemalans we conducted a case study divided in two episodes (pre and post mandatory use decree) by driving a 27.8 km car transect through 11 of the 22 zones of Guatemala City and observing the use of face mask by pedestrians walking on the sides of the transect. Pedestrians were visually classified by age category (children [< 12 years], juveniles [12-21 years], adults [21-65 years] and elders [> 65 years]) and gender. During the pre-decree observation, we registered 476 individuals using a face masks and 674 not using or using them improperly. During the post-decree observation, we registered 797 individuals using face masks and 211 not using or using them improperly. In general, the frequency of face mask use was higher in the post-decree sample. Males used face masks less frequently than females, especially the elders and especially before the use became mandatory. Although the mandatory use decree managed to increase the frequency of the use of the face mask, there is a portion of the population that is not using it or that is using it improperly, so this should be considered by the health authorities who are dealing with the COVID-19 pandemic.

Palabras claves: Coronavirus, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, epidemic, outbreak

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha afectado actualmente a más de 200 países y causado alrededor de cuatro millones de casos. Se recomienda el uso de mascarillas faciales para prevenir el contagio. El gobierno de Guatemala emitió el decreto 6-2020 para el uso obligatorio de mascarilla en lugares públicos. Para determinar la frecuencia del uso voluntario y obligatorio de la mascarilla por parte de los guatemaltecos, se realizó un estudio de caso dividido en dos episodios (pre-decreto y post-decreto), recorriendo un transecto de 27.8 km en 11 de las 22 zonas de la ciudad de Guatemala y observando el uso de mascarilla por los peatones que caminaban a los lados del transecto. Los peatones se clasificaron visualmente por categoría de edad (niños [< 12 años], jóvenes [12-21 años], adultos [21-65 años] y adultos mayores [> 65 años]) y sexo. Durante el recorrido pre-decreto, observamos 476 personas usando mascarilla y 674 que no la utilizaban o la utilizaban incorrectamente. Durante el recorrido post-decreto, observamos 797 personas utilizando mascarilla y 211 que no la utilizaban o la utilizaban incorrectamente. En general, la frecuencia de uso de la mascarilla aumentó, luego de publicado el decreto. Los hombres usan mascarilla en menor proporción que las mujeres, sobre todo antes de publicarse el decreto. Aunque el decreto de uso obligatorio logró aumentar la frecuencia de uso de la mascarilla, todavía hay una parte de la población que no la está utilizando o que la está utilizando de manera incorrecta por lo que esto debe ser considerado por las autoridades de salud que están lidiando con la pandemia.

Keywords: Coronavirus, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, epidemia, brote



Introduction

Since 2007, Chinese scientists in Wuhan have warned the scientific community about the possibility of a Coronavirus pandemic emerging from the contact between wildlife and humans (Cheng et al., 2007). At the end of 2019, the prediction came true as a novel Coronavirus caused an outbreak (Lai et al., 2020), that soon became a pandemic now affecting more than 200 countries (World Health Organization [WHO], 2020a). The fast spreading of the virus mainly in big and crowded cities has forced the health authorities of the affected countries to recommend preventive measures such as quarantine, social distancing, frequent hand washing and the use of face masks.

The face mask is one of the most popular and accessible devices used to prevent contagion and spread of COVID-19. However, its use is controversial because although the World Health Organization (WHO, 2020b) stated that only symptomatic people or medical personnel should wear it, one can find recommendations for massive use during social interaction on social networks and in the press. As a result, some people use it, and some do not. In Guatemala, the use of face masks during the COVID-19 pandemic was voluntary from March 13th—the day when the first COVID-19 was detected—to April 12th 2020. Subsequently on April 13th, the government promulgated a decree that made the use of the face mask mandatory for all people in public spaces (Presidencia de la República de Guatemala, 2020a).

In response to the lack of published information on the use of face masks, we conducted a brief cross-sectional investigation to record how often pedestrians used the face mask when walking the streets of Guatemala City 22 days after the first COVID-19 case was reported in the country. Two weeks after that, we conducted another investigation to record how often pedestrians use the face mask during the validity of the decree of mandatory use. Here, we present and discuss the results of our observations regarding the voluntary (pre-decree) and mandatory (post-decree) use of face masks by pedestrians in Guatemala City during the COVID-19 pandemic.

Case presentation

On Saturday, April 4th, 2020, we traveled a 27.8 km long transect by car, going between 20 and 40 km/h. The transect started in zone 18 and went

through 11 of the 22 zones of Guatemala City (Figure 1) and was traveled from 10:00 a.m. to 12:30 p.m. We observed and recorded the frequency of face mask use in people walking or standing on the sides of the transect. On Saturday, April 18th, we did a second observation effort, traveling the same transect at the same hours of the day. We categorized people by estimated age categories (children [< 12 years], juveniles [12-21 years], adults [21-65 years] and elders [> 65 years]) and gender. The ages were, therefore, visual estimations. All kinds of face masks were considered. Any face mask positioned in a way that did not cover the mouth and the nose were considered as improperly used. We used generalized linear logistic regression models (Agresti, 2007) to test the association between the proper use of a face mask (binomial outcome, logit link) and age (categorical, see above), gender and time (pre and post decree).

Statistical analyses were performed with the R software (R. Core Team, 2019). Here we report the results of our analyses for a full model, including odds ratios (OR), confidence intervals and the difference in Akaike Information Criterion (AIC) that results from removing each predictor variable from the full model (Table 2). In addition, a second model was performed to evaluate interaction terms between age, decree, and sex and only the significant terms and their ORs are reported in the body text.

Results

Before the decree, we recorded 1,150 individuals along the transect. Four hundred seventy-six (41%) were using face masks, the rest were not using face masks or were improperly using it. During the post-decree observation, we recorded 1,008 individuals along the same transect. Seven hundred ninety-seven (79%) were using face masks. The distribution of frequencies and proportions between age categories, sex, and time (i.e., pre and post decree) is shown in Table 1 and Figure 2.

The odds of using face masks is mainly explained by the publication of the decree. In second place, by gender, and at last, by age (Table 2). The use of face masks was 5.5 times higher after the decree than before. Independently of the decree or gender, children were consistently less likely to use face mask compared to adults (OR = 0.5). The same way, males were consistently less likely to use face mask than females (OR = 0.7, Fig. 2). There were a couple of exceptions found

Table 1

Frequencies of face mask use by pedestrians in Guatemala City during the COVID-19 pandemic in a cross-sectional sample.

	Pre-decree			Post-decree		
	Using mask	Totals	Proportion (%)	Using mask	Totals	Proportion (%)
Children						
Females	5	14	35.7	9	15	60.0
Males	5	22	22.7	20	28	71.4
Juveniles						
Females	13	30	43.3	2	5	40.0
Males	23	83	27.7	46	52	88.5
Adults						
Females	143	286	50.0	210	252	83.3
Males	230	582	39.5	460	585	78.6
Elders						
Females	16	21	76.2	18	22	81.8
Males	41	112	36.6	32	49	65.3
Totals	476	1,150	41.4	797	1,008	79.1

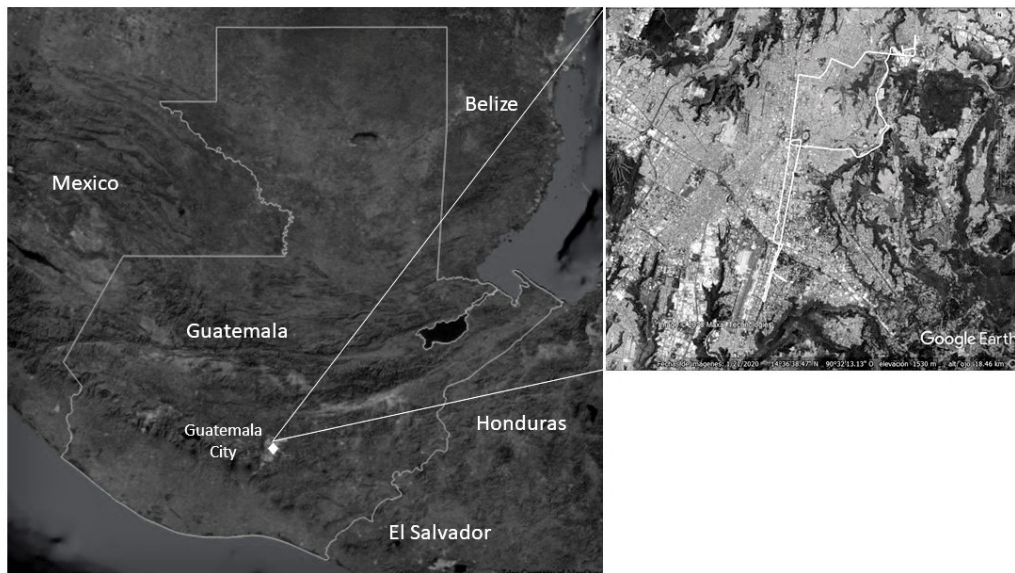


Figure 1. Transect location (zones 1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 16, 17 and 18 of Guatemala City [images taken from Google Earth on April 4, 2020 at 22:00]).

Table 2

Generalized linear logistic regression model for the [proper] use of face masks by pedestrians in Guatemala. Delta AIC (ΔAIC) is the decrease in the Akaike's information criterion (AIC) for the full model without that variable.

Variables	Odds Ratio	95% Confidence Interval		<i>p</i> value	ΔAIC
		Lower	Upper		
Decree: Pre	Reference				-323.7
Post	5.5	4.5	6.6	< .001	
Age (class): Adults	Reference				-3.02
Children	0.5	0.3	0.8	.006	
Juveniles	0.8	0.6	1.1	0.176	
Elders	0.9	0.7	1.2	0.502	
Gender: Females	Reference				-13.3
Males	0.7	0.5	0.8	< .001	

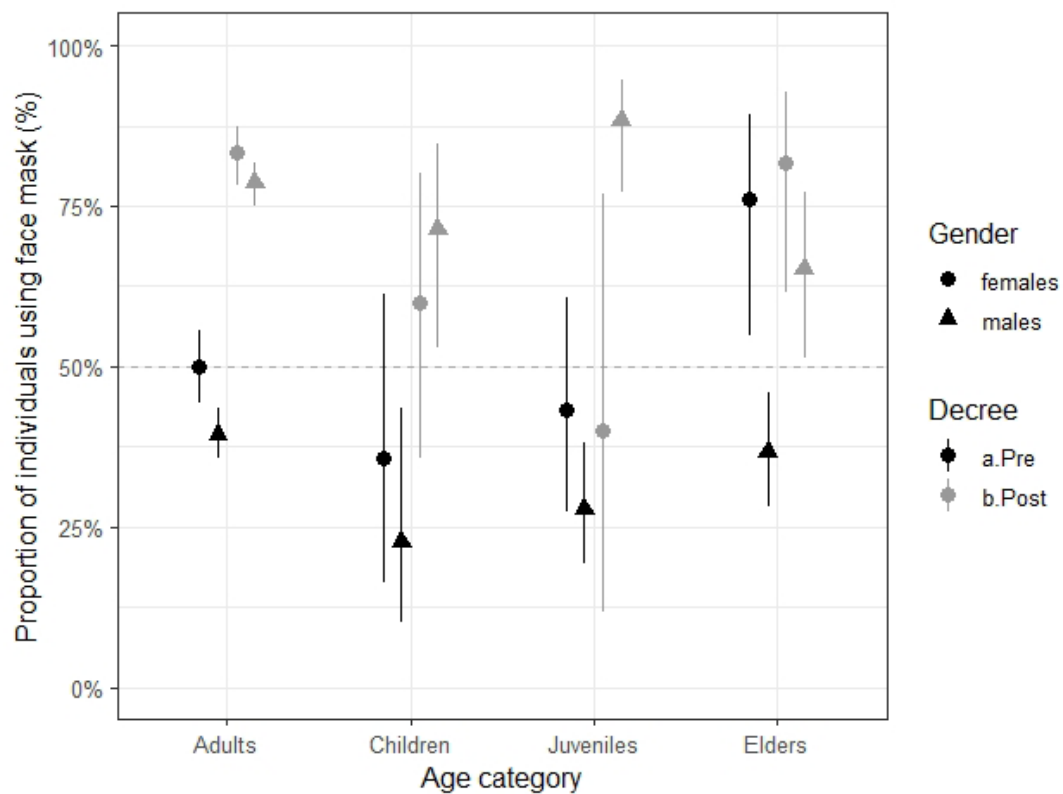


Figure 2. Proportion of individuals properly using face mask. The Wilson score (Agresti & Coull, 1998), is being used for showing binomial 95% confidence intervals.

when the interaction model was run (see methods). Before the decree, elder females were more likely to use face mask than adult females ($OR = 3.2, p = .03$, Fig 2) and this difference, was kept after the publication of the decree (see Fig 2). In addition, after the publication of the decree, juvenile males were more likely to use face masks compared to females of the same age category ($OR=20, p < .001$, Fig 2).

Discussion

The first case of COVID-19 was reported in Guatemala on March 13th. Eight days after, a daily curfew was installed from 4:00 p.m. to 4:00 a.m. (Presidencia de la República de Guatemala, 2020b). In addition, shopping malls were closed, public transportation was banned, academic activities were suspended, and people were recommended to remain in their home unless they worked in health, drug, or food services. This reduction in transportation and freedom of movement generated a daily circulation of pedestrians seeking for health services, groceries, prepared food and other products or services during the hours when walking on the streets was allowed. Some people also claimed that they must go work in the streets daily to earn a living.

Although the WHO (2020b) has not recommended the use of the face mask for asymptomatic people, the rapidly increasing number of cases worldwide and the ease of access to epidemiological information through social networks and the press media, could have contributed to create a state of fear of infection that can explain the voluntary use of face masks.

The day we conducted the first sampling, there were 50 COVID-19 cases in Guatemala and the proportion of people using masks voluntarily was around 41%. So maybe there was some fear in the city population but not enough to cause voluntary mass use of the face mask.

The day we conducted the second sampling, there were almost 200 cases and the use of the face mask was mandatory by decree. However, despite the rapidly growing number of cases worldwide and the fact of being mandatory in Guatemala, around 21% of the observed individuals were not using the face masks or were improperly using them. Although some people have been arrested or fined for not wearing a face mask, it seems that a portion of the population is reluctant to use a face mask due to negligence, rebellion, alcohol, or drug use or perhaps, just ignorance.

At the time of writing this note, 763 COVID-19 cases were reported in Guatemala, 1.25 million in the United States, 26 thousand in Mexico –our neighboring country– and almost four million globally (Worldmeter, 2020). There appears to be a need to tighten controls to achieve best prevention practices. The proper use of the face mask could be a useful tool considering that the virus is transmitted primarily through large droplets (Zhang et al., 2020), so, during the exponential phase of the outbreak –which is currently occurring in Guatemala and other countries– the face mask could contribute to reduce the spread of the virus, especially if the free movement limitation measures could not be extended.

The use of face masks has increased in other countries after the onset of the epidemic (Feng et al., 2020). Face masks have also been proposed to be useful inside households for controlling pandemics of other respiratory-transmitted viruses (MacIntyre et al., 2009).

The recent information about the possible participation of domestic animals in the transmission of the SARS-CoV-2 (World Organisation for Animal Health, 2020) could also stimulate the use of face mask among the community because stray dogs and cats are common in the streets of urban settings in Central America (Lyu, 2015). This would of course depend on the education programs that could accompany the public health interventions amid the COVID-19 pandemic.

One interesting finding of this study was the fact that not only more men were walking outside than women but men were using masks less frequently. It is known that men are more likely to engage in health-related risky behaviors than women (Harris et al., 2006). Therefore, it is important to consider this difference when designing interventions aimed at COVID-19 prevention.

References

- Agresti, A. (2007). *An introduction to categorical data analysis* (2nd ed.). New Jersey: John Wiley and Sons.
- Agresti, A., & Coull, B. A. (1998). Approximate is better than exact for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician*, 52(2), 119-126. <https://doi.org/10.1080/00031305.1998.10480550>

- Cheng, V. C. C., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., & Yuen, K. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 660-694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
- Feng, S., Shen, C., Xia, N., Song, W., Fan, M., & Cowling, B. J. (2020, March 20). Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 434-436. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X)
- Harris, C. R., Jenkins, M., & Glaser, D. (2006). Gender differences in risk assessment: Why do women take fewer risks than men? *Judgment and Decision Making*, 1(1), 48-63.
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Lyu, P. (2015). Proposal on solutions to stray dog problem in American cities. *Journal of Political Science and Public Affairs*, 3(3), 1-3. <https://doi.org/10.4172/2332-0761.1000175>
- MacIntyre, C. R., Cauchemez, S., Dwyer, D. E., Seale, H., Cheung, P., Browne, G., ... Ferguson, N. (2009). Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerging Infectious Diseases*, 15(2), 233. <https://doi.org/10.3201/eid1502.081167>
- Presidencia de la República de Guatemala. (2020a). Disposiciones presidenciales en caso de calamidad pública y órdenes para el estricto cumplimiento. Guatemala, 12 de abril de 2020. Diario de Centro América, No. 48, T. 314. Retrieved from <http://construguate.com/wp-content/uploads/2020/04/Disposiciones-presidenciales-12-de-abril-2020.pdf>
- Presidencia de la República de Guatemala. (2020b). Decreto gubernativo número 6-2020. Guatemala, 21 de marzo de 2020. Diario de Centro América, No. 34-B T. 314. Retrieved from <https://export.com.gt/covid-19/sites/default/files/pdf/2020-05/DECRETO%20GUBERNATIVO%206-2020.pdf>
- R. Core Team (2019). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (version 3.6.3). <https://www.R-project.org/>.
- Worldmeter. (2020). COVID-19 Coronavirus Pandemic. Retrieved May 6, 2020, from <https://www.worldmeters.info/>
- World Health Organization. (2020a). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Retrieved from https://covid19who.int/?gclid=CjwKCAjw wab7BRBA EiW A apqpTLh2doxH9CIS9_0uDl oPP_1rjzSm3GU8yj QrrgbM9CbO87K6BxRoCt7UQAvD_BwE
- World Health Organization. (2020b). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interim guidance 27 February 2020. Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IP CPPE_use-2020.1-engpdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Organisation for Animal Health. (2020). Questions and answers on COVID-19. Retrieved May 6, from <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/>
- Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., ... Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>

Diseño de un dispositivo de asistencia ventilatoria temporal de lazo cerrado basado en bolsa válvula-mascarilla

Design of a closed-loop temporary ventilation assistance device based on bag valve mask

Jorge A. Balsells^{1*}, Luis G. García², Iván Morales^{3,6}, Víctor López⁴, Víctor Carranza⁵, Saúl López⁵, Astrid C. Villatoro⁶, Luis A. García⁷, Juan C. Castillo⁷, Hasel Nájera⁷, Hector Cabrera⁸

¹Laboratorio de Innovación FabLab-DIGI, Universidad San Carlos de Guatemala, ²International Centre for Theoretical Physics, Italia, ³Escuela de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad San Carlos de Guatemala; ⁴Instituto Nacional de Electrificación, Guatemala, ⁵Escuela de Ingeniería Mecánica Eléctrica, Facultad de Ingeniería, y ⁶Facultad de Arquitectura, y ⁷Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, ⁸Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: jbalsells@dig.usac.edu.gt

Recibido: 15 de julio 2020 / Revisión: 16 de octubre 2020 / Aceptado: 18 de noviembre 2020

Resumen

Desde inicios del 2020, el mundo se ha visto afectado por la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, que en agosto lo padecen más de 31 millones de pacientes, algunos de los cuales presentan el síndrome de distrés respiratorio, que requiere de ventilación mecánica. Por el alto número de contagios, la disponibilidad de ventiladores para el tratamiento es escasa. Se presenta la descripción de un prototipo de un dispositivo de asistencia ventilatoria temporal de lazo cerrado de bajo costo; el AR_CODEX, basado en una bolsa válvula-mascarilla (BVM), que contribuye al mantenimiento ventilatorio mínimo del paciente durante un tiempo corto en casos donde no hay disponibilidad de ventiladores mecánicos. Para esto, se diseñó y construyó un sistema mecánico ajustable que compresiona la bolsa de ventilación, el cual cuenta con sensores de flujo y presión. Además, se elaboró una interfaz gráfica para un adecuado monitoreo del paciente y un sistema de control para variables como volumen, presión máxima, frecuencia respiratoria y relación inspiración:expiración. Por otro lado, existe un problema de sensibilidad en el sensor de flujo debido a varios factores, como la variación del voltaje en los motores. Adicionalmente, la implementación de un lazo cerrado es importante para compensar variaciones aleatorias en el funcionamiento del dispositivo. Es necesario realizar pruebas en animales para evaluar el correcto funcionamiento de AR_CODEX en seres vivos.

Palabras claves: Asistencia respiratoria automatizada, bajo costo, COVID-19, código abierto

Abstract

In early 2020, the world has been affected from Covid-19 caused by SARS-CoV-2. By August there were more than 31 million patients, some of them suffering from respiratory distress that requires mechanical ventilation. Due to the rise of infection rates there is no ventilator availability for the treatment. In this work we describe a reduced cost closed loop temporal assisted ventilation device prototype, AR_CODEX. It is based on mask valve bag (BVM from its Spanish initials), contributing to the minimum ventilation maintenance for the patient during a short period of time when there is no mechanical ventilation availability. For this purpose an adjustable mechanical system was designed and built to pressurize the ventilation bag that is equipped with flux and pressure sensors. Additionally a graphical interface was developed to include adequate monitoring and controlling system for volume, maximum pressure, respiratory frequency and inhalation/exhalation rate. In addition there is a sensibility issue on the flux sensor due to engine voltage variation. A closed loop implementation is important to overcome aleatory variations during the device operation. It is needed to run AR_CODEX device performance test on animals to evaluate prior to use it directly on human patients.

Keywords: Automated respiratory support, low cost, COVID-19, open source



Introducción

En diciembre del 2019 dio inicio el brote de la enfermedad coronavírica 2019 (COVID-19), que es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV-2), surgiendo en la ciudad de Wuhan, China (Li & Ma, 2020). La COVID-19 fue declarada el 11 de marzo de 2020 como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) (Preckel et al., 2020). Según datos de la WHO presentados en su página web oficial, a la fecha del 24 de septiembre de 2020 a las 5:05 pm CEST, se contabilizan un total de 31,798,308 casos confirmados; de los cuales 973,653 han resultado en decesos. Los países que presentan la mayoría de casos son: Estados Unidos, con 6,828,785 casos; India, con 5,732,518 casos y Brasil con 4,591,604 (World Health Organization [WHO], 2020).

La COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio y algunos de los pacientes desarrollan el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), en el que el resto de sistemas se ven comprometidos en menor medida (Li & Ma, 2020). Hay datos que indican que cerca del 25.9% de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 requieren admisión a las unidades de cuidados intensivos y el 20.1% desarrollan ARDS (Cunningham et al., 2020). La letalidad relacionada a COVID-19 es dependiente de la edad, se reportan tasas desde < 0.6% hasta 2.2% a la edad de 60 años, incrementándose hasta un 9.3% a edades de 80 años (Whittle et al., 2020).

El ARDS se define como la instauración aguda de infiltrado pulmonar bilateral, hipoxemia severa y edema pulmonar que no es explicado satisfactoriamente por causas cardíacas o por excesos de fluidos (Berlin et al., 2020). Según las directrices del manejo clínico del ARDS los pacientes con COVID-19 que desarrollan ARDS pueden verse beneficiados por la instauración de soporte ventilatorio mecánico invasivo. En líneas generales, se recomienda ajustar los parámetros ventilatorios con una estrategia protectora para los pulmones; con un volumen corriente (V_t) de 4-8 mL/kg una presión meseta (P_p) $P_p < 30$ cm H_2O y una presión positiva al final de la inspiración (PEEP) alta (L. Li et al., 2020).

En la situación actual derivada de la pandemia de COVID-19 se ha incrementado la cantidad de pacientes que requieren de cuidados respiratorios. Los sistemas de salud poseen un inventario limitado de ventiladores mecánicos y sus componentes. Una de las principales

razones para la carencia de ventiladores es debido al rápido aumento en las necesidades de estos por la pandemia, en la que muchos de los países productores han detenido sus exportaciones, tanto de ventiladores mecánicos como de sus componentes para repuesto. Por lo tanto, existe la necesidad de escalar la producción de ventiladores por parte de los fabricantes existentes y de los nuevos en potencia. Los ventiladores fabricados a partir de tecnologías de impresión 3D y *open-source*, se deben de explorar al máximo para sobrellevar la crisis sanitaria global (Iyengar et al., 2020).

La ventilación mecánica es un tratamiento de soporte vital en la cual se utiliza un dispositivo que genera un diferencial de presión, lo cual genera un flujo de aire durante un tiempo determinado. El flujo depende de la relación entre las propiedades elásticas del sistema (elastancia del sistema respiratorio) y la presión generada por el dispositivo (Gutiérrez, 2011). Los ventiladores mecánicos son clasificados de acuerdo al parámetro que determina el fin del flujo inspiratorio, se clasifican como: (1) ventiladores ciclados por presión, que finalizan el flujo cuando se alcanza una presión predefinida en las vías aéreas; (2) ventiladores ciclados por volumen, donde se suministra un determinado volumen de aire al paciente, sin embargo, se define una presión máxima para evitar el daño a los pulmones; (3) ventiladores ciclados por tiempo, donde se configura la duración de la inspiración y la tasa de flujo; y, (4) los ventiladores ciclados por flujo, donde la inspiración se finaliza cuando la tasa de flujo cae por debajo de un valor específico (Pearce, 2020).

Un ventilador mecánico debe de contar con: (1) panel de control, donde se programan los diferentes parámetros de trabajo y las alarmas, además se despliegan los datos de los sensores; (2) sistema electrónico, que permite la conversión de las señales analógicas/digitales, control de las funciones, memoria y vigilancia; (3) sistema neumático, que es el encargado de mezclar los gases y, de medir el flujo, la presión y los volúmenes; (4) sistema de suministro eléctrico, que provee la energía eléctrica necesaria para el funcionamiento del dispositivo; (5) sistema de suministro de gases; (6) circuito del paciente, que conecta al respirador mecánico con el paciente y está conformado por las mangueras corrugadas y los filtros; y, (7) sistema de alarmas, que idealmente debe de ser visible y audible y cuenta con alarmas programables y no programables (Gutiérrez, 2011).

En el contexto de la pandemia de COVID-19 han existido iniciativas del sector académico para elabo-

rar diversos dispositivos de apoyo ventilatorio *open-source* basados en una bolsa de ventilación manual (BVM) para tratar de mitigar la escasez de estos dispositivos en los servicios de salud. Además, contribuyen a reducir la exposición del personal médico a los aerosoles generados por el paciente, al minimizar el uso de ventilación manual y proveer presión positiva continua después de la intubación endotraqueal (Australian and New Zealand Intensive Care Society [ANZICS], 2020). Algunos de los trabajos más importantes son: (1) E-Vent, que está siendo desarrollado por un grupo del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) del curso de diseño de precisión, el cual puede obtener su aprobación pronto de parte de la Agencia de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) (Whitwam, 2020); (2) El *Monolithic Power Systems* (MPS), ventilador *open-source*, que se está trabajando en el MIT por un equipo de ingenieros, posee controles operacionales para V_t , frecuencia respiratoria, medición y monitoreo de presión, además de contar con un sistema de alarmas (Monolithic Power Systems, 2020) y, (3) Vent4US, que es un ventilador desarrollado en colaboración entre las Universidades de Utah y Stanford (H. Li et al., 2020).

AR_CODEX es un desarrollo experimental. El objetivo general es elaborar un prototipo de asistencia ventilatoria temporal automática de bajo costo utilizando una BMV como base, que sea ciclado por volumen y limitado por presión. Para que sea funcional, este dispositivo debe ser de lazo cerrado y redundante, esto significa tener el control de las variables necesarias para mantener una señal estable en cada una de las variables medidas y tener acceso a mantener ciertos controles cuando algo se obstruye o daña, tal es el caso de los motores. De igual manera se debe construir un sistema mecánico ajustable que compresione la bolsa de ventilación, el cual cuenta con sensores de flujo y presión, además de elaborar una interfaz gráfica para un adecuado monitoreo del paciente y un sistema de control para variables como volumen, presión máxima, frecuencia respiratoria y relación inspiración:expiración. Por otro lado, se propone que todo el procesamiento debe utilizar una unidad de procesamiento de bajo costo, que presente características dinámicas, de fácil acceso, utilice interfaces y protocolos estándares, y que los datos del proyecto se desplieguen utilizando una pantalla TFT (*Thin-film-transistor liquid-crystal display*) de 16 bits, con pantalla táctil resistiva, de baja resolución y en un centro de control por medio de software cliente-servidor.

Presentación del Caso

Sistema mecánico

El dispositivo utiliza dos motores Stepper NEMA 17, con un torque de 0.55 N.m, que hacen girar una barra roscada que convierte el movimiento de rotación, generado por los motores, a traslación. Los motores están posicionados sobre un perfil de aluminio 2020 tipo V, que se desplaza linealmente con rodillos sobre el mismo (Figura 1). Además, para generar la compresión de la BVM, que se encuentra en medio, se dejan dos grados de libertad.

Se emplearon barras roscadas con rosca ACME con husillos T8. Estas barras roscadas convierten el movimiento lineal a rotacional y se basa en un tornillo de potencia para ganar torque a costa de la pérdida de velocidad. No obstante, esto se soluciona implementando un segundo motor que presiona paralelamente la bomba de aire. Además, su implementación también sirve para continuar funcionando en caso de que se presente algún problema mecánico.

Varias piezas del dispositivo están impresas con ácido poliláctico (PLA), porque es un biopolímero termoplástico biodegradable, no tóxico y biocompatible. Se ha utilizado en implantaciones médicas, bioingeniería, dispositivos ortopédicos, entre otros. Además, es un antimicrobiano que puede inhibir el crecimiento de microorganismos como bacterias, hongos o protozoos. Estas características aumentan la eficiencia y selectividad de los agentes antimicrobianos, al trabajar en conjunto con ellos para disminuir los peligros del ambiente (Pawar et al., 2014). Las piezas impresas en 3D han resistido el estrés mecánico generado por el dispositivo dado que tienen varias capas de paredes sólidas y una estructura interna hexagonal creada con una densidad de 35% de PLA y 65% de aire, lo cual otorga una mayor resistencia a cada una de las piezas sin necesidad de hacerlas muy pesadas.

El sistema mecánico consta de dos motores para poder duplicar la frecuencia respiratoria con la que operaría un solo motor y a la vez agregar redundancia en caso de fallas mecánicas, y de esta manera, mantener el dispositivo en un rango de operación seguro.

La estructura metálica está desarrollada en perfiles de aluminio tipo V(V-SLOT) y tipo T(T-SLOT) 2020, por la facilidad al momento de prototipar, los tornillos y tuercas son M3 y M4 de acero inoxidable. Estos materiales son necesarios para evitar óxido en cualquier parte del dispositivo.

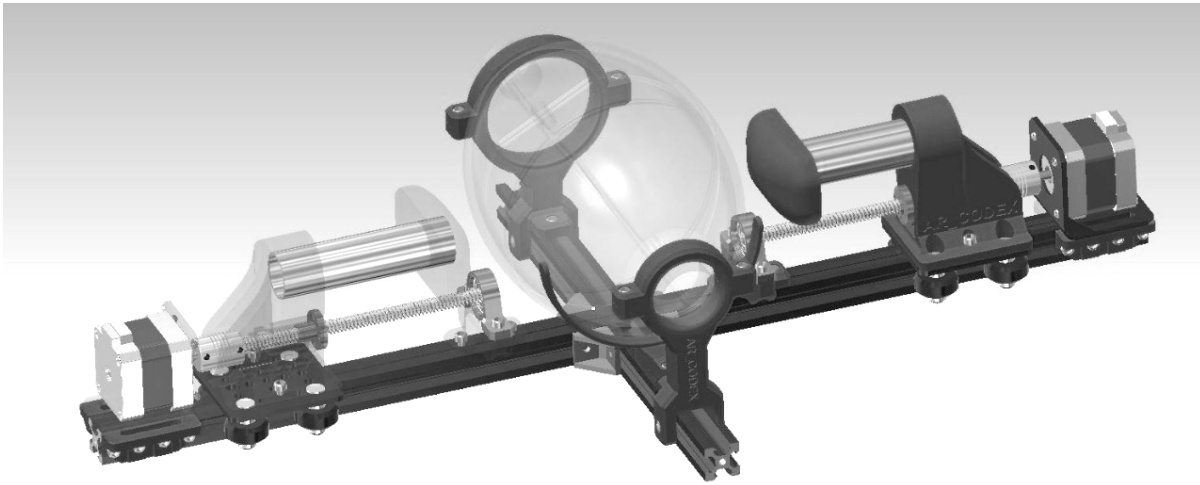


Figura 1. Estructura del desarrollo mecánico de AR_CODEX.

Por otro lado, se emplean tres microcontroladores, un Tensilica Xtensa LX6 (ESP32) y dos ATmega328P en un diseño modular, con el fin de distribuir la carga de procesamiento, evitando la interferencia de procesos, así como facilitar el intercambio de piezas para reparaciones o esterilización. El primer microcontrolador está encargado de la interfaz gráfica de los sensores que se colocan en el paciente y de enviar los datos a un servidor para su almacenamiento, alarmas y reportería. A su vez, el primer ATmega328P, se encarga de digitalizar las señales de los sensores de la BVM. El tercer microcontrolador es el encargado de recibir las señales de los sensores (previamente procesadas), mantener la ejecución de un sistema de control de lazo cerrado y controlar los actuadores. Se comunican entre sí utilizando un protocolo I²C (del inglés *inter-integrated circuits*). La medición de las señales del ventilador se basa en el principio de Bernoulli y el cálculo del flujo de aire se realiza por medio de la medición de la presión diferencial producida en un tubo de Venturi. Las señales de ambos sensores pasan por una fase de amplificación y corrección de *offset*, muestreadas por una de las entradas de conversión analógica a digital (ADC por sus siglas en inglés) de un microcontrolador Atmega328P.

Sistema de sensores

El diseño de AR_CODEX contempla la integración de sensores para monitorear al paciente. Entre los sensores podemos mencionar: temperatura, frecuencia

cardíaca y saturación de oxígeno, integrados a un microcontrolador ESP32, el cual controla los parámetros de muestreo, la visualización y control utilizando una interfaz gráfica de usuario (GUI) en una pantalla táctil *Thin Film Transistor* (TFT) integrada al módulo, todos los datos son en tiempo real. El módulo integra comunicación inalámbrica para transmitir los datos utilizando una red local o remota, hacia un servidor central para almacenar toda la información captada por cada uno de los módulos, para su posterior análisis y registro.

En este subsistema se mide el flujo y la presión de aire que proviene de la BVM. El diseño inicial contemplaba la medición utilizando un tubo de Venturi fabricado en una impresora 3D con material PLA, por el cual pasa el Vt que se entrega al paciente. Para las velocidades de aire y dimensiones del tubo de Venturi utilizados, la probabilidad de un flujo turbulento es baja, permitiendo realizar mediciones con bajos porcentajes de pérdidas (Jitschin, 2004). Sin embargo, con este diseño no era posible obtener la resolución mínima de flujo requerida para el correcto funcionamiento del sistema de control.

Para dar solución al inconveniente anterior se propusieron los modelos de sensores ADP1101 y SFM3300, se realizaron mediciones de presión manométrica y flujo respectivamente. La señal de ambos sensores es muestreada por un microcontrolador Atmega328p a una frecuencia de bus I²C de 10 kHz. Para aumentar la resolución virtual del sensor de presión manométrica se realiza un proceso de decimación

por sobre muestreo con un factor de 25 para incrementar en dos el número de bits a cambio de una reducción de la frecuencia de muestreo a 400Hz (Carrato et al., 2020). Los datos calculados y medidos son empaquetados y enviados utilizando el protocolo I²C.

Para las mediciones de presión se obtuvo una resolución efectiva de 12.32 bits en la adquisición de datos del sensor (Figura 2) y el sensor de flujo tiene una resolución de 14 bits determinada por el fabricante. Se obtuvo una velocidad máxima de mediciones de 2.5 ms. Las cuales tienen las siguientes características:

- Presión manométrica hasta 4,042.25 Pa con una resolución de 0.8 Pa.
- Flujo de hasta 250 L/min con una resolución de 3.4 dl/min.

Sistema de control

Es la parte central del sistema encargada de tomar decisiones y recibir señales de los otros dos microcontroladores. Maneja los controladores de los motores en la parte mecánica y transmisión de datos a la interfaz gráfica de usuario (GUI). El diseño está basado en un microcontrolador ATmega328p.

El flujo es controlado con una acción de control proporcional-integral-derivativa (PID) para controlar indirectamente el volumen; sin embargo, también se limita la presión máxima, se modulan las respiraciones por minuto, la relación de I:E y el volumen máximo de aire inspirado. El control PID es capaz de modular el comportamiento de los motores, regulando la velocidad y torque de los mismos. La presión máxima es

controlada directamente por los datos obtenidos del sensor, por lo que, si se detecta que se está excediendo el umbral, la velocidad de los actuadores es corregida para disminuir el exceso de presión en los pulmones del paciente para evitar barotrauma.

Las respiraciones por minuto (rpm) del paciente, se describen en unidades min^{-1} y la relación I:E se representa como fracción $i = I/E$. El volumen máximo se estima a través de los datos obtenidos del sensor de flujo, al integrarlo en el tiempo de operación, durante el proceso de inspiración.

Con base en esta señal periódica, se solicitan los datos a los sensores y se actualizan los nuevos valores de los actuadores.

Interfaz de motores. Este módulo es el encargado de tomar las instrucciones del módulo de control (incluido en el mismo microcontrolador), convertirlas en códigos de pasos y transmitirla a los controladores que manejan los motores paso a paso (*Stepper*) NEMA 17 (CUI Devices, 2020). Se utilizan circuitos integrados A4988 (Allegro MicroSystems, 2014) para controlar los actuadores y poder suministrar la potencia que estos requieren para el funcionamiento del respirador. Este control integra un inicio y un fin de carrera, el cual le indica al sistema donde inicia el recorrido cuando esté activo, lo que significa que la BVM está totalmente libre, esto se emplea en cada ciclo de respiración. El final de carrera colocado es de manera preventiva, a modo de que cuando algún sensor falle y el sistema siga informando al motor que compresione la BVM, este tenga un punto en el que ya no pueda avanzar más.

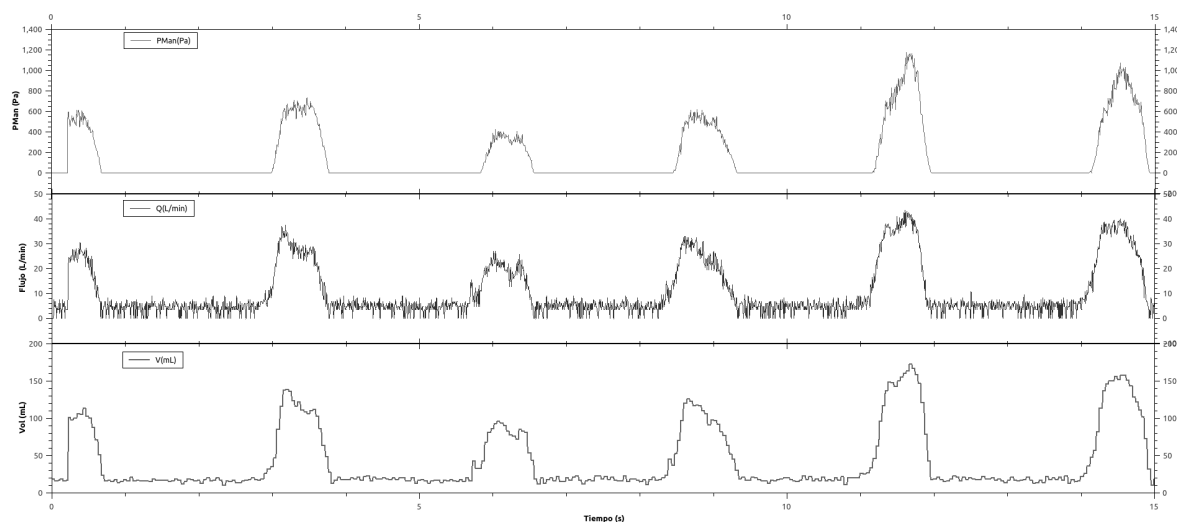


Figura 2. Gráficos obtenidos a partir del sensor de presión diferencial.

Existe un sistema de seguridad que evita que los motores presionen la BVM más allá del límite permitido, evitando un barotrauma o volutrauma en los pulmones del paciente. Esto implica que, incluso si el sensor de flujo llegase a fallar súbitamente (causando cálculos incorrectos de volumen en el sistema de control), el dispositivo mecánico se mantiene sin daños. Dicho sistema se basa en la monitorización continua de los interruptores de final de carrera y, junto a un circuito de lógica digital combinacional (externo al microcontrolador), determina si se debe detener el funcionamiento de alguno de los motores.

Tratamiento de datos. Los bloques Sensores Interfaz y GUI Interfaz son los encargados de la comunicación con los otros dos microcontroladores, el primero se encarga de recibir los datos bajo pedido (configuración maestro) mediante un protocolo de comunicación serial I²C. Este a su vez ingresa los datos recibidos en una memoria FIFO (del inglés *First In First Out*), donde estarán disponibles para ser procesados por la unidad de control y el módulo de interfaz gráfica. Por último, el bloque GUI Interfaz, es el encargado de enviar información bajo el pedido del microcontrolador de interfaz de usuario bajo una configuración esclavo; así mismo, es donde se notifica al usuario final si uno de los sensores está recibiendo lecturas anormales, por ejemplo, si el nivel de estrés es muy alto, el sensor toma

esta información y el módulo activa una alarma para que se rectifique alguna operación y alertar al médico.

Control electrónico del dispositivo

El dispositivo cuenta con un sistema de control electrónico de lazo cerrado que se encarga de realizar ajustes en tiempo real, para que los parámetros de ventilación determinados por los médicos se mantengan invariables. Esto se logra con el uso de una estrategia de control basada en cinco módulos, que ha sido implementada dentro de un microcontrolador ATmega328P independiente de los sistemas de toma directa de datos, de manejo de interfaz e ingreso de parámetros médicos (Figura 4).

Módulo de sensores. Recibe todos los datos enviados por el microcontrolador que maneja los sensores colocados en el dispositivo. Todos estos datos se recibirán por medio del protocolo de comunicación serial I²C. La configuración del microcontrolador que llevará los ADCs que recibirá la toma de datos directamente de los sensores está configurado como maestro y, el módulo de sensores, como esclavo. Este módulo es el encargado de almacenar la información dentro de la memoria FIFO. Tiene capacidad para tomar 100 muestras por ciclo de respiración a 35 rpm (Figura 3).

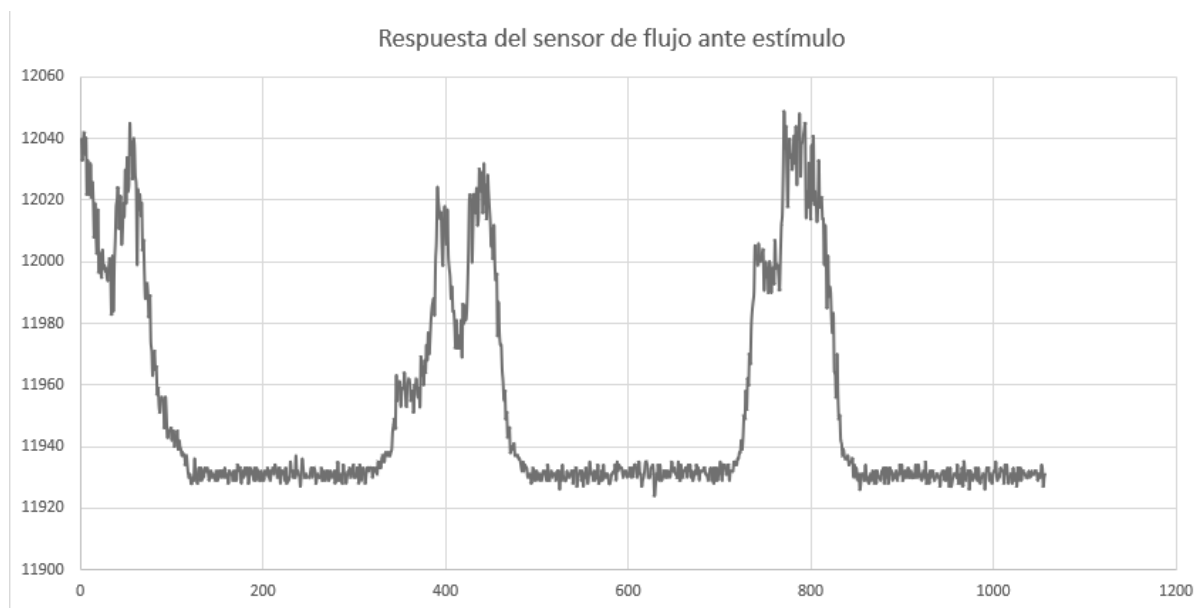


Figura 3. Resultados de sensor de flujo ante estímulo.

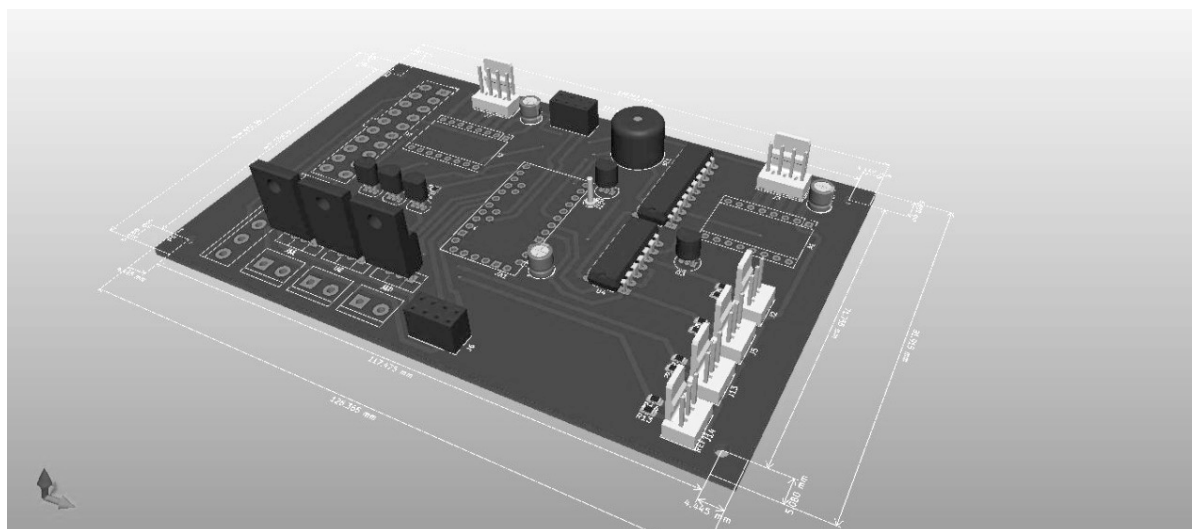


Figura 4. PCB del sistema de control de AR_CODEX.

Módulo de control. Controla los motores y válvulas en función de la información almacenada en el módulo anterior. Cuenta con un sistema de control PID capaz de adaptar dinámicamente el comportamiento de la válvula y los motores, regulando la velocidad y torque de los mismos. Este módulo se encarga de establecer una vía de comunicación entre los otros dos microcontroladores encargados de la toma de datos y el control de la GUI. También controla al resto de módulos para el funcionamiento completo de todo el dispositivo, a la vez que procesa toda la información adquirida por el módulo de sensores. Toma absolutamente todas las decisiones del dispositivo electrónico por medio de la información recopilada por los sensores encargados de leer las variables y sus niveles de interés. Dentro de este módulo se realizan los cálculos de flujo y volumen total. Las variables que se controlan son: relación I:E, frecuencia ventilatoria, volumen corriente y el límite de presión.

Módulo de comunicación para los controladores (drivers) de los motores. Su función es tomar las instrucciones del módulo de control, convertirlas en códigos binarios y transmitirlos a los drivers que controlan los motores Stepper NEMA 17. Los drivers A4988 son utilizados para controlar los motores y suministrar la potencia que estos requieren para el funcionamiento del dispositivo. Los motores mencionados son los encargados de generar el movimiento mecánico para presionar la BVM y suministrar el V_t necesario al paciente. El *Metal-Oxide Semiconductor Field-Effect*

Transistor (MOSFET) de la válvula disponible tiene como objetivo que la respiración tenga una pendiente constante.

Módulo amortiguador y alarma. Guarda todos los registros binarios adquiridos por los sensores físicos, ingresa por medio de un bus de datos a una memoria FIFO, donde captura e interpreta la información. Tiene programados varios eventos encargados de alertar al módulo principal y al usuario si alguno de los sensores está recibiendo lecturas anormales, por ejemplo, si el nivel de estrés es muy alto el sensor toma esta información y el módulo activa una alarma para que se corrija alguna operación y alertar al médico.

Módulo comunicación para la GUI. Envía la información a desplegar en la interfaz gráfica para que el usuario final, en este caso el médico a cargo, pueda controlar las variables ventilatorias. Se comunica por medio del protocolo de comunicación serial I²C con otro microcontrolador específicamente programado para desplegar la interfaz gráfica. Este módulo está configurado como maestro y los controladores de los motores paso a paso, como esclavos.

Sistema de monitoreo del paciente

Se plantea un SoC (*System on Chip*) modelo ESP32 del fabricante Espressif Systemsb (Shanghai, Republica Popular de China), desarrollando la programación bajo la plataforma libre Arduino, al contar con

conexión inalámbrica bajo estándar de IEEE 802.11 de doble núcleo. Las características de la unidad son las siguientes:

- CPU: microprocesador LX6 de 32 bits de doble núcleo (o núcleo único) de Xtensa, que funciona a 160 o 240 MHz y tiene un rendimiento de hasta 600 DMIPS.
- Coprocesador de ultra baja potencia (ULP).
- Memoria: 532 kB SRAM.
- Conectividad inalámbrica: 802.11 b/g/n y Bluetooth: v4.2 BR/EDR y BLE.
- Interfaces periféricas ADC, DAC, GPIO de detección capacitiva, interfaces SPI, interfaces I2S, interfaces I²C, y UART, entre otros.
- Todas las funciones de seguridad estándar IEEE 802.11 son compatibles, incluidas WFA, WPA / WPA2 y WAPI.
- Aceleración de hardware criptográfico: AES, SHA-2, RSA, criptografía de curva elíptica (ECC), generador de números aleatorios (RNG).

Pantalla TFT de 8.128 cm:

- Interface SPI.
- Luz de fondo blanca.
- Controlador gráfico LCD SSD1289.
- 65,535 colores con resolución de 320 x 240.
- Touch Screen resistivo con controlador XPT2046.
- Conector para tarjetas de memoria SD.

Parámetros requeridos

- Para un paciente de peso ideal de 50 kg, con un volumen de 6 mL/kg, se desea que la inspiración en cada respiración contenga 300 mL de aire.
- Si la frecuencia respiratoria es la mínima (15 rpm), se espera que el paciente reciba en total $300 \text{ mL} * 15 \text{ rpm} = 4.5 \text{ L}$ de aire en 1 min (4.5 L/min).
- La resolución del sensor de flujo debe ser como mínimo 2% del valor más pequeño a medir, para que al sumarse con los ruidos de cuantización, térmico y otras fuentes de distorsión, no se supere una resolución efectiva mínima del 5%.
- La resolución requerida es entonces $(2\%) * (4.5 \text{ L/min})$. Las unidades de flujo del sensor están en dL/min, por lo que la resolución mínima es $(2\%) * (45 \text{ dL/min})$, lo que corresponde a 0.9 dL/min.
- Además, el sensor envía una señal que no se encuentra nivelada en 0V. Por lo cual se procesan

los datos digitales utilizando los algoritmos proporcionados por el fabricante en el microcontrolador para obtener las señales del paciente.

Se efectuaron pruebas continuas en periodos de 48 h con el objetivo de validar el buen funcionamiento y operación por cada grado de libertad. Las evaluaciones del sistema mecánico se realizaron simulando una carga equivalente a un pulmón de adulto, en cada una de las evaluaciones se logró comprobar la correcta operación de los motores. Se realizaron seis pruebas mecánicas con la simulación de un pulmón artificial adulto y en las seis se obtuvo resultados positivos del sistema mecánico de AR_CODEX.

Se efectuaron mediciones de temperatura en los motores en dos escenarios; se determinó que al trabajar con un solo motor se alcanzan temperaturas de 70°C funcionando a una frecuencia de 15 rpm. Al operar con dos motores la temperatura medida fue de 45° a una frecuencia de 30 rpm. Se determinó que con la implementación de un segundo motor se obtiene el doble rendimiento del sistema mecánico y se alarga el tiempo de vida de los motores.

Basados en el sistema de control desarrollado en el dispositivo, este ha sido capaz de procesar en tiempo real hasta 250 operaciones/seg, se realizaron varias pruebas en tiempo real. El método de control de volumen se realiza indirectamente, por medio de la integración temporal del flujo. Esto permite realizar las mediciones colocando un sensor en la línea de aire que sale de la BVM. Luego de realizar las pruebas de flujo, se determina que el sensor no es capaz de entregar los datos con esta resolución, alcanzando un mínimo de 18 dL/min: 20 veces menos de lo requerido. Se requiere más que un filtro digital FIR y un filtro digital IIR paso-bajo para aumentar la resolución de la señal. Se determina que la frecuencia de operación y memoria dinámica del microcontrolador no bastan para entregar resultados aceptables.

Para las mediciones de presión, flujo y volumen se obtuvo una resolución efectiva de 12.32 bits en la adquisición de datos de los sensores (Figura 2). Se obtuvo una velocidad máxima de 8 ms. Las cuales tienen las siguientes características:

- Presión manométrica hasta 4,042.25 Pa con una resolución de 0.8 Pa.
- Flujo de hasta 245 L/min con una resolución de 3.3 L/min.
- Volumen de hasta 102 mL con resolución de 1.37 mL.

Después del cambio de sensor de flujo a un dispositivo comercial de grado médico (Sensirion SFM3300), se realizó la calibración de los parámetros PID del sistema de control. Se realizaron pruebas de flujo y límite de motor utilizando el prototipo de un motor. La verificación de mayor tiempo mantuvo un comportamiento predecible y constante durante tres horas continuas. Luego, se repitió el mismo procedimiento utilizando el otro controlador de motor (dentro del mismo sistema) para verificar que el funcionamiento fuese simétrico en ambos actuadores. Los parámetros de funcionamiento de las pruebas variaron en un volumen de inspiración entre 250 y 350 mL, I:E entre 1:2 y 1:3, así como frecuencia respiratoria en un rango de 15 rpm a 25 rpm.

En la Figura 5, se observa una pequeña muestra del flujo medido directamente del sistema, durante la prueba de larga duración. La configuración específica utilizada en dicha fase fue un volumen de inspiración de 250 mL, I:E 1:3 y 15 rpm.

El sistema de control fue capaz de calcular satisfactoriamente la velocidad de los motores para alcanzar la tasa respiratoria, el volumen máximo de inspiración y la relación I:E, a tal grado de regresar a la posición de inicio durante el tiempo necesario para las pruebas de frecuencias respiratorias lentas y volumen máximo bajo.

Se verificó el funcionamiento del sistema de protección de sobrepresión, que luego de modificaciones al código inicial, fue capaz de detectar una condición de peligro. Ante esta situación, el sistema de control disminuye paulatinamente la rapidez de inspiración. Se verificó que el exceso de presión no persistiera por más de 50 ms, condición que dispara el regreso inmediato del sistema a la posición inicial, para liberar la presión y comenzar de nuevo el ciclo de inspiración. Las pruebas se realizaron con un límite de presión manométrica de 30 cm H₂O, pero este valor puede ser modificado en la interfaz gráfica, acorde a las condiciones del paciente. Durante la prueba, se presentaron caídas aleatorias de flujo, con una periodicidad no definida, pero que luego de analizar los datos grabados de inspiración, no superan el 5% de ocurrencia.

En la Figura 6, se muestra el análisis del protocolo de comunicación entre el sistema de control y los sensores, donde se destaca la interrupción temporal en la transmisión de datos. Dicha interrupción dura en todas las ocasiones menos de 0.35 s. Los errores se presentan al coincidir las interrupciones del protocolo, con la que genera el sistema de control del dispositivo.

En la Figura 7, aparece la interrupción temporal del flujo de aire durante la operación del sistema.

Nótese el aumento de la rapidez del flujo luego de la interrupción: esta es la compensación que se realiza automáticamente para mantener el volumen de inspiración y la tasa respiratoria en el rango de operación esperado.

También se verificó el funcionamiento adecuado de los circuitos de protección de motores y de la BVM, los cuales detienen el funcionamiento del sistema (temporalmente), en el caso que alguno de los motores sobrepase los límites de presión sobre la BVM. Dicho mecanismo es independiente del microcontrolador, por lo que, incluso ante un fallo inminente del sistema de control central, la mecánica del sistema se preservará intacta.

Finalmente, se hicieron pruebas de interacción con el sistema de interfaz gráfica. Los resultados demostraron que, incluso durante la operación continua, el operador del sistema puede ingresar nuevos parámetros de respiración para el paciente (en tiempo real), y luego de una pequeña pausa (correspondiente a un ciclo de respiración), el sistema de control actuará con base a los nuevos parámetros ingresados.

Discusión

La comparación de AR_CODEX con otros dispositivos similares no es posible, ya que por un lado existen pocos dispositivos de asistencia ventilatoria basados en BMV que utilicen un sistema de lazo cerrado, y por otro lado, los pocos que existen aún están en fase de prototipo y no se cuentan con los datos necesarios para su comparación. No es factible comparar dispositivos de lazo abierto con dispositivos de lazo cerrado, ya que una base fundamental de los dispositivos que pueden mantener mediciones estables es la adquisición de datos y el sistema de control que trabaja con esos datos. En un sistema de control de lazo abierto, simplemente no se tiene un retorno de adquisición de datos, y en la gran mayoría, no se tienen datos. De igual manera los dispositivos que han salido de lazo cerrado de este tipo, aun no han sido probados en humanos. Es importante recalcar que este dispositivo tampoco ha sido probado en animales ni humanos, algo que deberá realizarse en el futuro.

Cuando los motores NEMA-17 trabajan paralelamente, recorren la mitad de la trayectoria, por lo que se mantiene la misma velocidad y se duplica la frecuencia respiratoria máxima sin necesidad de generar más estrés a los motores. Esto significa que el dispositivo puede funcionar con ambos motores, pero si ocurre un

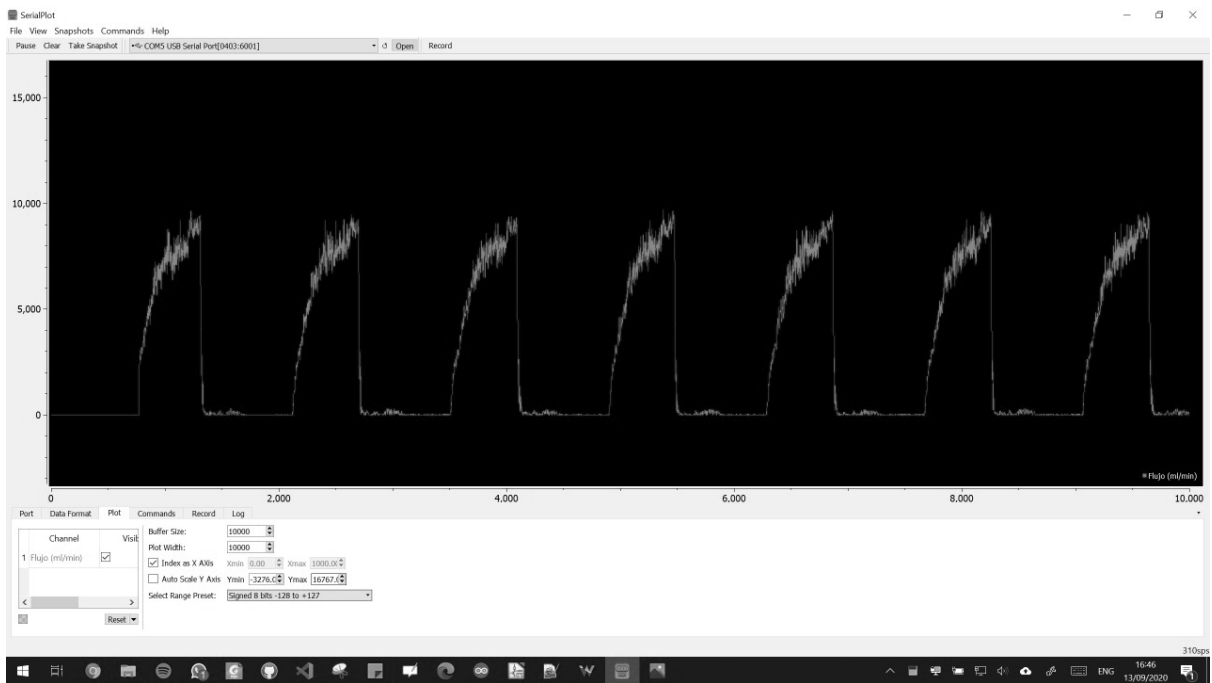


Figura 5. Flujo de aire durante la prueba de larga duración.



Figura 6. Comunicación I²C entre sensores y sistema de control.

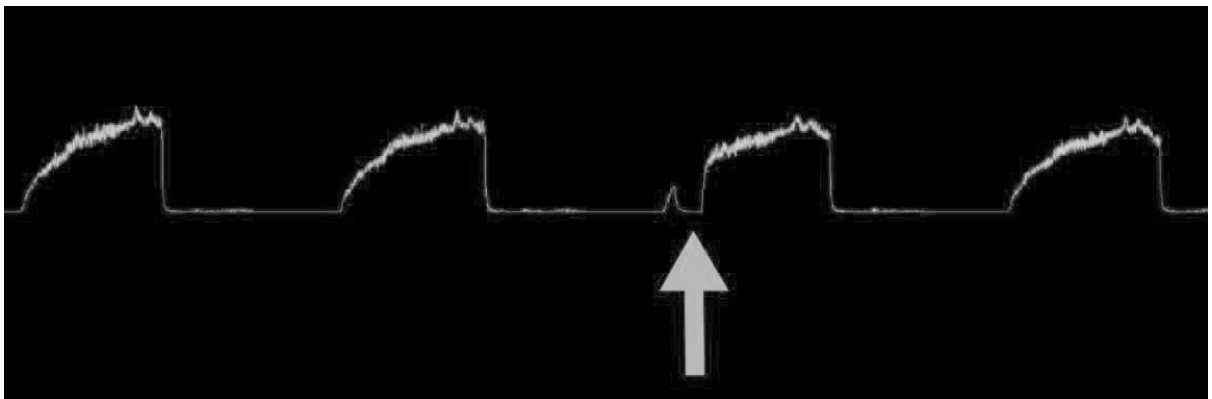


Figura 7. Interrupción de flujo compensada por el sistema de control.

daño mecánico en algún motor, el dispositivo puede continuar trabajando con un motor. Además, los motores demostraron no superar los 70°C con los parámetros de operación que se definieron, esto es importante ya que asegura la integridad de los componentes fabricados en PLA al no alcanzar temperaturas que puedan ocasionar su fundición.

En el desarrollo electrónico de sensores, los datos obtenidos por el ADC se les aplicó un factor de decimación de 25. Luego de la cuantificación, se amplió la resolución efectiva de 10 bits a una resolución de 12.32 bits, aumentando la sensibilidad de las mediciones del sensor de presión manométrica y sensor de presión diferencial. El cálculo de la presión manométrica se obtuvo directamente de la curva característica del sensor, mientras que el cálculo del flujo se realizó por medio del principio de Bernoulli a través del tubo Venturi y el cálculo del volumen por medio de integración en el tiempo del flujo.

El rango de presión manométrica se mantiene dentro de los valores específicos para el uso médico, con una resolución constante, en un rango de medición entre 0.8 y 4.042 Pa. Por otro lado, la medición del flujo de aire no es la adecuada ni la ideal para un sistema de control, debido a que la resolución obtenida no es capaz de cuantificar flujos más rápidos necesarios para el sistema de control; sin embargo, entra en los rangos con especificaciones médicas. El volumen al ser integrado en el tiempo, obtiene una resolución con mayor precisión y en una escala dentro del uso médico. Se requiere que el sensor de flujo sea implementado nuevamente, utilizando una alternativa capaz de proveer mayor resolución, sin dejar por aparte la tasa a la que se entregan los datos (250 Hz).

En este caso, utilizar mayor decimación del lado de sensores no resolvería el problema, ya que implicaría disminuir la frecuencia de muestreo efectiva de la señal, implicando una disminución significativa en la velocidad del sistema completo. Debido a la naturaleza del sistema, controlando el volumen inspirado (flujo neto en cada ciclo) y limitado por presión, la resolución requerida por el sensor de flujo debe entregar una resolución 20 veces mayor a la obtenida.

El cambio al sensor de flujo dedicado Sensirion SFM3300 ha permitido obtener las muestras de datos en tiempo real con resolución mayor a la requerida, por lo que el sistema de control es ahora alimentado con la información de retroalimentación necesaria para un rendimiento óptimo.

Las caídas de flujo aleatorias que se presentaron probablemente se debieron a las interrupciones que

se generan en la comunicación con la placa de sensores, lo cual es un problema del microcontrolador utilizado para el sistema de control. A pesar de ello, el volumen entregado y el tiempo se mantuvieron en los rangos aceptables durante todo el período de prueba. La arquitectura de control diseñada garantiza estabilidad de entrega incluso con las interrupciones de la señal mencionadas, lo que resalta la importancia de un controlador de lazo cerrado en esta aplicación (calibrado adecuadamente), ya que demuestra compensar variaciones aleatorias en el flujo de aire causadas por variables externas.

Los sistemas implementados para la protección del paciente y el dispositivo, han demostrado la capacidad de actuar en menos de un ciclo de respiración y, en conjunto con la estrategia de control de lazo cerrado, se complementan para asegurar el funcionamiento adecuado bajo las condiciones a las que fueron sometidas durante la prueba del dispositivo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dirección General de Investigación (DIGI) por la ayuda económica dirigida al proyecto por medio de cheque No. 167097 de la cuenta de gastos de funcionamiento 3-033-34532-6.

Al equipo que desarrolló AR_CODEX, conformado por voluntarios, tanto estudiantes como egresados de la Universidad de San Carlos, de diferentes disciplinas, quienes brindaron su tiempo y trabajo para la realización del proyecto.

Referencias

- Allegro Microsystems. (2014). DMOS Microstepping driver with translator and overcurrent protection. <https://www.pololu.com/file/0J450/a4988%20DMOS%20microstepping%20driver%20with%20translator.pdf>
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. (15 April, 2020). COVID-19 Guidelines Version 2. https://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/04/ANZI_3367_Guidelines_V2.pdf
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>

- Carrato, S., Chatterjee, C., Cicuttin, A., Ciliberti, P., Crespo, M., Torre, S., ... Zhao, Y. (2020). A scalable High Voltage Power Supply System with system on chip control for micro pattern gaseous detectors. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 963, Article 163763. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.163763>
- Collaboration, A. (2020). <https://ar-codexgt.blogspot.com/>
- CUI Devices. (February 20, 2020). Series: Nema17. <https://www.cuidevices.com/product/resource/nema17-amt112s.pdf>
- Cunningham, A. C., Goh, H. P., & Koh, D. (2020). Treatment of COVID19: Old tricks for new challenges. *Critical Care*, 24(91). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2818-60>
- Gutiérrez, F. (2011). Ventilación mecánica. *Acta Médica Peruana*, 28(2), 87-104.
- Iyengar, K., Bahl, S., Vaishya, R., & Vaish, A. (2020). Challenges and solutions in meeting up the urgent requirement of ventilators for COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 499-501. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.048>
- Jitschin, W. (2004). Gas flow measurement by the thin orifice and the classical Venturi tube. *Vacuum*, 76(1), 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2004.05.014>
- Li, H., Li, E., Krishnamurthy, D., Kolbay, P., Chacin, B., Hoehne, S., ... Prakash, M. (2020). *Utah-Stanford Ventilator (Vent4US): Developing a rapidly scalable ventilator for COVID-19 patients with ARDS*. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20070367>
- Li, L., Li, R., Wu, Z., Yang, X., Zhao, M., Liu, J., & Chen, D. (2020). Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Annals of Intensive Care*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z>
- Li, X., & Ma, X. (2020). Acute respiratory failure in COVID-19: Is it a 'typical' ARDS? *Critical Care*, 24(198). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
- Monolithic Power Systems. (2020). MPS Open-Source Ventilator. <https://www.monolithicpower.com/en/mps-open-source-ventilator>
- Pawar, R. P., Tekale, S. U., Shisodia, S. U., Totre, J. T., & Domb, A. J. (2014). Biomedical applications of poly(lactic acid). *Recent Patents on Regenerative Medicine*, 4(1), 40-51. <https://doi.org/10.2174/2210296504666140402235024>
- Pearce, J. M. (2020). A review of open source ventilators for COVID-19 and future pandemics [version 2; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22942.2>
- Preckel, B., Schultz, M. J., Vlaar, A. P., Hulst, A. H., Hermanides, J. de Jong, M. D., & Hollmann, M. W. (2020). Update for anaesthetists on clinical features of COVID-19 patients and relevant management. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1495. <https://doi.org/10.3390/jcm9051495>
- Whittle, J. S., Pavlov, L. Sacchetti, A. D., Atwood, C., & Rosenberg, M. S. (2020). Respiratory support for adult patients with COVID-19. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1(2), 95-101. <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>
- Whitwam, R. (March 26, 2020). MIT develops cheap, open source ventilator for coronavirus treatment. <https://www.extremetech.com/extreme/308236-mit-develops-cheap-open-source-ventilator-for-coronavirus-treatment>
- World Health Organization. (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 24 de septiembre de 2020, de <https://covid19.who.int>

Falta de evidencia de transmisión vertical y hallazgos histopatológicos en restos placentarios de pacientes con diagnóstico de Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en Guatemala

Lack of evidence of vertical transmission and histopathological findings in placental remains of patients diagnosed with Severe Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Guatemala

Elisa Hernández^{1*}, Orlando Rodas¹, Juan C. Barrios², Camilo Carías², Vivian Herrera¹

¹Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, y ²Escuela de Biología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: elisaherlo@gmail.com

Recibido: 09 de agosto 2020 / Revisión: 22 de septiembre 2020 / Aceptado: 03 de noviembre 2020

Resumen

El primer caso de infección por el virus SARS-CoV-2, fue reportado en la ciudad de Wuhan, China en diciembre de 2019. Desde entonces la enfermedad se ha dispersado a más de 188 países, confirmando más de 53 millones de casos a nivel mundial. El 13 de marzo de 2020 se reportó el primer caso de COVID-19 en Guatemala y, a mediados del mes de noviembre, se han reportado más de 116,000 casos, 4,000 fallecidos y 106,000 recuperados; con una tasa de mortalidad de 23 por cada 100,000 habitantes y una letalidad del 3.4%. Hasta ahora, la literatura científica disponible abarca ciertos aspectos de salud reproductiva, mientras se continúa recopilando más información que permita conocer más de su impacto real durante el proceso infeccioso y las secuelas derivadas de éste. La presente es una revisión histopatológica de restos placentarios de tres mujeres con resultado positivo para SARS-CoV-2, ingresadas en un hospital privado de la Ciudad de Guatemala. El examen histopatológico del tejido placentario aporta información importante sobre la salud de la madre y del feto. Todos los casos revelaron signos macroscópicos y microscópicos de disfunción placentaria por mala perfusión vascular materna, con formación de infartos hemorrágicos y daño placentario asociado con efectos adversos en el embarazo. Agregando a esto, dos neonatos presentaron un resultado negativo para SARS-CoV-2 y uno falleció. Es de suma importancia el estudio de la placenta de madres positivas a SARS-CoV-2 para conocer el rol de esta durante el embarazo y también, indagar en la posibilidad de transmisión vertical.

Palabras claves: SARS-CoV-2, placenta, transmisión vertical, histopatología

Abstract

The first infection caused by the SARS-CoV-2 virus, was reported in the city of Wuhan, China in December 2019. Since then, the disease has spread to more than 188 countries and territories, confirming more than 53 million cases worldwide. On March 13th 2020, the first case of COVID-19 was reported in Guatemala and by the middle of November, more than 116,000 cases have been reported, 4,000 deaths and 106,000 recovered; with a mortality rate of 23 per 100,000 inhabitants and a fatality of 3.4%. Until now, the available scientific literature covers certain aspects of reproductive health, whilst more information continues to be collected that allows us to know more about its real impact on the human body during the infectious process and the consequences derived from it. This is a histopathological report of placental tissue obtained from three women with a positive result for SARS-CoV-2, admitted to a private hospital in Guatemala City. Added to this, the histopathological examination of placental tissue obtained, provides important information about the health of the mother and fetus. All cases revealed macroscopic and microscopic signs of placental dysfunction due to poor maternal vascular perfusion, with evidence of hemorrhagic infarcts and placental damage that is associated with adverse effects in pregnancy. In addition, two newborns had a negative result for SARS-CoV-2 and one newborn died. The study of the placenta of newborns of SARS-CoV-2 positive mothers is of utmost importance to understand its role during pregnancy and also, investigate the possibility of vertical transmission.

Keywords: SARS-CoV-2, placenta, vertical transmission, histopathology



Introducción

En estudios recientes se han realizado análisis histológicos de placentas de madres positivas a SARS-CoV-2, reportándose hallazgos como depósitos de fibrina intervellosa y perivellosa difusa, nodos sincitiales, mala perfusión vascular fetal evidenciada por trombos en los vasos fetales, infartos masivos, infiltrados inflamatorios mixtos compuestos por neutrófilos y monocitos en el espacio subcorial, funisitis, aumento inespecífico del depósito de fibrina intervellosas y corangiosis. Estos hallazgos pueden dar como consecuencia casos de oligohidramnios, restricción del crecimiento fetal, nacimientos pretérmino e incluso muerte fetal, por lo que es fundamental conocerlos y considerarlos en el manejo clínico de pacientes obstétricas (Baergen & Heller, 2020; Baud et al., 2020; Golden & Simmons, 2020; Shanes et al., 2020). Otros casos, que reportan infección por SARS-CoV-2 y aborto espontáneo, indican que la infección de la placenta se localizó predominantemente en células del sincitiotrofoblasto de la interfaz materno-fetal de la placenta (Hosier et al., 2020).

Actualmente la transmisión vertical de SARS-CoV-2 sigue siendo controversial debido a la poca evidencia y a datos contradictorios. Una revisión de 179 casos de embarazadas con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, reportó que únicamente seis neonatos fueron positivos (Egloff et al., 2020). Así mismo, reportaron casos en los que tanto la madre como el neonato son positivos mediante prueba de RT-qPCR, pero la prueba a los restos placentarios resultó negativa (Wang et al., 2020), otros en los que se sugiere que la transmisión del virus se originó por vía de secreciones vaginales al momento del parto y por contacto con la madre en el período posparto (Ovali, 2020), y en el caso de abortos espontáneos se ha reportado que biopsias fetales, líquido amniótico e hisopados vaginales dieron resultados negativos a la infección, mientras que el análisis de restos placentarios dio un resultado positivo para SARS-CoV-2 (Baud et al., 2020).

De tal manera, se hace necesario más estudios de casos que permitan conocer más a detalle la posible transmisión vertical del virus. El objetivo del presente reporte es la revisión histopatológica de restos placentarios de mujeres con resultado positivo para SARS-CoV-2.

Presentación del Caso

Presentación del Caso 1

Paciente de 33 años, primigesta y con embarazo de 38 semanas. Fue ingresada durante la segunda semana de junio, para resolución de trabajo de parto por cesárea. A su ingreso presentó signos y síntomas de infección por SARS-CoV-2, por lo que se le realizó la prueba diagnóstica por RT-qPCR con resultado positivo. Se obtuvo el tejido placentario luego de haberse realizado el parto por cesárea. El tejido placentario fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 horas. Al término de las 24 horas, el tejido fue tratado con pasos de deshidratación, aclaramiento, infiltración e inclusión en bloques de parafina. Se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico. Los hallazgos macroscópicos de la placenta presentaron un peso de 350 g, la cara materna con cotiledones completos, con tres áreas extensas de infarto de color pardo rojizo y formación de hematomas placentarios. El área de infarto de mayor tamaño presentó dimensiones de 4 x 3 cm. El cordón umbilical presentó características histológicas normales (Figura 1).

El diagnóstico microscópico de la placenta (aumento 10X) presentó vellosidades coriónicas del tercer trimestre revestidas por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, el centro mesenquimatoso, hipercapilaridad vellosa placentaria, congestión vascular, áreas de extensa hemorragia intervellosa y aumento de nodos sincitiales con áreas focales de necrosis fibrinoide. No se encontraron hallazgos citopáticos nucleares y citoplasmáticos por infección viral. Al neonato, se le realizó la prueba diagnóstica por RT-qPCR, la cual descartó infección por SARS-CoV-2. Los hallazgos histológicos anteriormente descritos son compatibles con el diagnóstico de alteraciones en la perfusión placentaria.

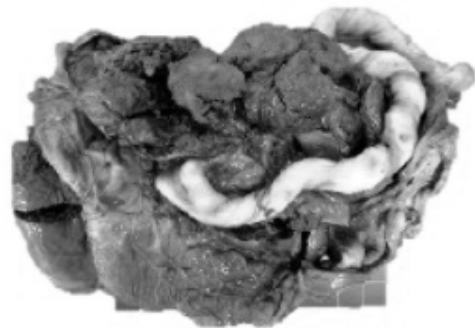


Figura 1. Placenta del caso 1.

Presentación del Caso 2

Paciente de 36 años con embarazo de 39 semanas ingresada durante la segunda semana de junio, presentó diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 por medio de RT-qPCR. Se llevó a cabo un parto sin complicaciones y se obtuvieron restos placentarios. El tejido placentario fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 h y posteriormente fue enviado para estudio histopatológico. A las 24 h, el tejido fue tratado con pasos de deshidratación, aclaramiento, infiltración e inclusión en bloques de parafina. En esta muestra se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico.

Los hallazgos macroscópicos encontrados fueron: cara materna con cotiledones completos, áreas de infarto hemorrágico con formación de coágulos firmemente adheridos, múltiples áreas de color blanquecinas y amarillentas de consistencias firmes, y la cara fetal con el cordón umbilical plegado sobre su mismo eje y con inserción central. Microscópicamente presentó vellosidades coriónicas del tercer trimestre, revestidas por citotrofbastos y sincitiotrofbastos, corangiosis moderada, asociada a aumento de nudos sincitiales, múltiples acúmulos de fibrina intervellosa que en áreas focales forma septos delgados y formación de microcalcificaciones (Figura 2). Al neonato se le realizó una prueba diagnóstica por RT-qPCR, la cual fue negativa para SARS-CoV-2.

Presentación del Caso 3

Paciente de 26 años que presentó un aborto incompleto espontáneo, ingresada durante la primera semana de julio. La paciente presenta historial clínico de amenorrea y hemorragias del primer trimestre. Además, diagnóstico positivo por RT-qPCR para SARS-CoV-2. Se obtuvieron restos placentarios producto de legrado intrauterino. El tejido obtenido del legrado fue fijado en formol al 10% amortiguado por 24 h y posteriormente enviado para estudio histopatológico. A las 24 h, el tejido fue hidratado, aclarado, infiltrado e incluido en bloques de parafina. Se utilizó la tinción H & E para su estudio histopatológico. En los hallazgos macroscópicos se describen múltiples fragmentos de tejido de superficie irregular de color grisáceo con área de color negruzco de aspecto hemorrágico y consistencia blanda. Microscópicamente se observaron vellosidades coriónicas del primer trimestre con centros mesenquimatosos, decidua con hemorragia extensa y necrosis por coagulación. El endometrio presentó

un patrón hipersecretor. Los hallazgos histológicos fueron compatibles con hipoperfusión placentaria. No se encontraron otras alteraciones histopatológicas. El médico tratante no refirió ninguna otra complicación de la madre (Figura 3 y 4).

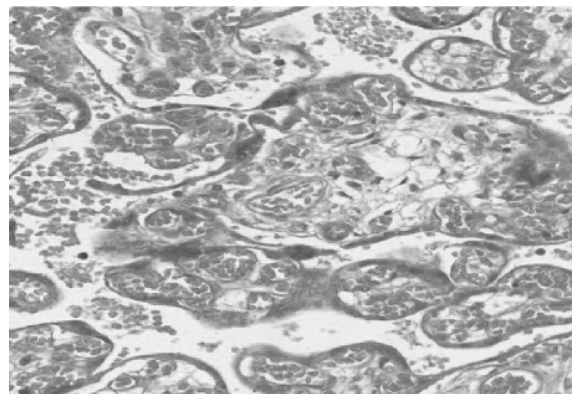


Figura 2. Corte histológico del caso 2.

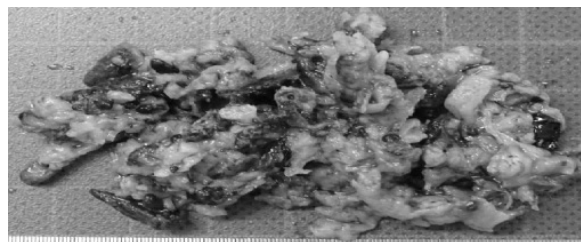


Figura 3. Restos placentarios del caso 3.

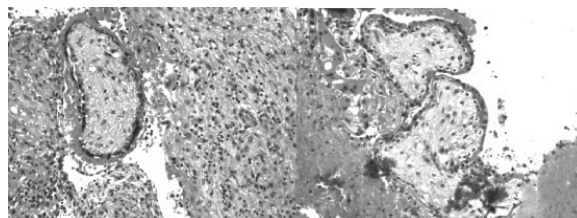


Figura 4. Corte histológico del caso 3.

Discusión

La placenta es un órgano transitorio formado por tejidos de la madre y tejidos fetales que tiene como principales funciones nutrir y proteger al feto (Burton & Fowden, 2015). Si los patógenos logran penetrar esta barrera, podrían ocasionar efectos como aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro, defectos de nacimiento y aumento de la mortalidad perinatal (Lee et al., 2020). Está comprobado que pueden transmitirse enfermedades virales por transmisión vertical por la vía hematogénica hasta llegar a la placenta a través del árbol vellosa coriónico y luego al feto (Moore et al., 2017; Rasmussen et al., 2016).

Las embarazadas corren un mayor riesgo ante las infecciones, dado que su sistema inmune se encuentra alterado con el fin de no rechazar al feto (Mor et al., 2017). Algunas enfermedades virales suelen ser más prolongadas y con mayores repercusiones en las embarazadas (Racicot & Mor, 2017). Hasta el momento, los efectos del SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas, no han sido totalmente demostrados (Khalil et al., 2020).

Los hallazgos histopatológicos más importantes encontrados en los casos evaluados en este estudio se relacionan con anormalidades circulatorias que han sido observadas anteriormente. Entre las irregularidades observadas, se encuentran los infartos localizados en la placenta, hematomas placentarios, hipercapilaridad vellosa placentaria, congestión vascular, áreas con hemorragia intervellosa, áreas focales de necrosis fibrinoide, múltiples acúmulos de fibrina intervellosa y aborto espontáneo. Así mismo, estos casos presentan hallazgos histopatológicos macroscópicos y microscópicos de disfunción placentaria por inadecuada perfusión vascular materno-fetal con formación de infartos hemorrágicos y un patrón de daño placentario que se asocia a efectos adversos en el embarazo (Baud et al., 2020; Golden & Simmons, 2020).

En varios casos de embarazadas con diagnóstico de COVID-19, han sido reportados con frecuencia casos con desórdenes de hipertensión (Schwartz et al., 2020). También se han relacionado con casos de coagulopatías en el embarazo, preeclampsia severa, enzimas hepáticas, elevadas y presión alta (Hosier et al., 2020). Los desórdenes relacionados con la hipertensión complican entre el 2 y el 8% de los embarazos, por lo que supone un riesgo para el feto (Steegeers et al., 2010).

Sumado a esto, han sido descritas algunas anormalidades en la placenta de mujeres con diagnóstico de SARS CoV-2, coincidiendo varios de estos hallazgos

con los casos descritos en nuestro estudio. Se incluyen la deposición difusa de fibrina intervellosa, mala perfusión vascular materno-fetal, trombosis fetal en los vasos e infartos multifocales. Sin embargo, es importante mencionar que, en varios casos reportados en otros estudios, las madres presentaban comorbilidades (Hosier et al., 2020; Mulvey et al., 2020). Por estos hallazgos sugerimos que los casos descritos en este reporte pueden estar relacionados con estado de hipercoagulabilidad, lo cual es de suma importancia tomar en cuenta ya que podría estar asociado a trombosis en la circulación fetal y posteriormente tener implicaciones clínicas en la madre y el feto (Zhang et al., 2020).

En la actualidad, se encuentra en discusión la posibilidad de la transmisión vertical del SARS-CoV-2 y el daño que el virus puede ejercer sobre el feto (Li et al., 2020; Peng et al., 2020). A continuación, se presentan tres casos comparables con lo presentado en este artículo. Iniciando por el estudio de Patene y colaboradores en el que únicamente se reporta que dos de 22 recién nacidos de madres positivas para COVID-19 dieron un resultado positivo. A uno de los neonatos se le realizó la prueba de RT-qPCR inmediatamente después de nacer y se encontró un resultado positivo para SARS-CoV-2 después de 24 h y después de 7 días. Permaneció asintomático, con leves dificultades de alimentación y fue dado de alta del hospital a los 10 días. Las biopsias de placentas de estas dos mujeres fueron positivas para SARS-CoV-2 (Schwartz et al., 2020). Adicional a esto, en una revisión de 179 casos de embarazadas positivas para COVID-19, en las que a los neonatos se les realizó la prueba en las primeras 72 h de vida, únicamente seis de ellos dieron un resultado positivo en la prueba de RT-qPCR (Egloff et al., 2020).

En los estudios descritos anteriormente, parece existir la posibilidad de una transmisión del SARS-CoV-2 de manera vertical. De ser viable este fenómeno, podría ocasionar abortos espontáneos y otras complicaciones en el embarazo. Dicho esto, se ve asociado al tercer caso presentado en la sección anterior, en donde la paciente positiva para COVID-19 tuvo un aborto espontáneo. A pesar de esto, es importante mencionar que es necesario un mayor número de estudios que permitan concretar esta posibilidad.

Para abortos espontáneos de madres infectadas, existe un caso expuesto, en donde el líquido amniótico y los hisopados vaginales fueron negativos para SARS-CoV-2, así como biopsias fetales de pulmón, hígado y timo. Sin embargo, una biopsia de placenta obtenida inmediatamente después del parto arrojó un resultado positivo para SARS-CoV-2 (Baud et al., 2020).

El examen macroscópico y microscópico de la placenta puede proveer información importante acerca de la etiología, pronóstico y riesgo de recurrencia de trastornos de la gestación, ya que refleja todos los eventos del embarazo y ambiente intrauterino al que estuvo sometida (Redline et al., 2004), por lo que es importante implementar protocolos de pruebas moleculares por RT-qPCR en tejido fresco placentario, análisis histopatológico y continuar investigando sobre la relación, efectos y riesgos que existen entre la infección por SARS-CoV-2 con el embarazo, la función de la placenta, el desarrollo fetal y posterior crecimiento del neonato. Así mismo, recomendamos que se sigan investigando y documentando nacimientos de neonatos de madres positivas a COVID-19 con el objetivo de esclarecer la posibilidad de la transmisión vertical de SARS-CoV-2.

Referencias

- Baergen, R., & Heller, D. (2020). Placental pathology in Covid-19 positive mothers: Preliminary findings. *Pediatric and Developmental Pathology*, 23(3), 177-180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Baud, D., Greub, G., Favre, G., Gengler, C., Jaton, K., Dubruc, E. & Pomar, L. (2020). Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *Journal of the American Medical Association*, 323(1), 2198-2200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233>
- Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Serie B, Biological Sciences*, 370(1663), 2014006. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>
- Egloff, C., Vauloup-Fellous, C., Picone, O., Mandelbrot, L., & Roques, P. (2020). Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104447. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447>
- Golden, T. N., & Simmons, R. A. (2020). Maternal and neonatal response to COVID-19. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(2), 315-319. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2020>
- Hosier, H., Farhadian, S., Morotti, R., Deshmukh, U., Lu-Culligans, A., Campbell, K., ... Geng, B. (2020). First case of placental infection with SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4947-4953. <https://doi.org/10.1172/JCI139569>
- Lee, J. K., Oh, S. J., Park, H., & Shin, O. S. (2020). Recent updates on research models and tools to study virus-host interactions at the placenta. *Viruses*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.3390/v12010005>
- Li, Y., Zhao, R., Zheng, S., Chen, X., Wang, J., Sheng, X... Sheng, J. (2020). Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), 1335-1336. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200287>
- Khalil, A., Kalafat, E., Benlioglu, C., O'Brien, P., Morris, E., Draycott, T., ... Magee, L. A. (2020). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*, 25, 100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 469. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Da Fonseca, E. B., ... Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), 288-295. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- Mulvey, J. J., Magro, C. M., Ma, L. X., Nuovo, G. J., & Baergen, R. N. (2020). Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, 46, 151530. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151530>
- Ovali, F. (2020). SARS-CoV-2 Infection and the newborn. *Frontiers in Pediatrics*, 8(294), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00294>
- Peng, Z., Wang, J., Mo, Y., Duan, W., Xiang, G., Yi, M., ... Shi, Y. (2020). Unlikely SARS-CoV-2

- vertical transmission from mother to child: A case report. *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), 818-820. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004>
- Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 127(5), 1591-1599. <https://doi.org/10.1172/JCI87490>
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. (2016). Zika virus and birthdefects — Reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1981-1987. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1604338>
- Redline, R. W., Boyd, T., Campbell, V., Hyde, S., Kaplan, C., Khong, T. Y., ... Waters, B. (2004). Maternal vascular underperfusion: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatric and Developmental Pathology*, 7(3), 237-249. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-8083-2>
- Schwartz, D A., Morotti, D., Beigi, B. S., Moshfegh, F., Zafaranloo, N., & Patanè, L. (2020). Confirming vertical fetal infection with COVID-19: Neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of SARS-CoV-2 from infected pregnant mothers. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0442-SA>
- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 154(1), 23-32. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20093229>
- Steegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 376(9741), 631-644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., & Feng, L. (2020). A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 853-857. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
- Zhang, Y., Cao, W., Xiao, M., Li, Y. J., Yang, Y., Zhao, J., ... Li, T. S. (2020). [Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro- ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 41, Article e006. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>

Instrucciones para autores

Ciencia, Tecnología y Salud es la Revista de Investigación y Postgrado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, orientada a divulgar los conocimientos de las áreas científicas, tecnológicas y de la salud humana y animal a la comunidad científica nacional e internacional. Constituye una publicación de carácter semestral no lucrativa en formato digital (Open Journal System-OJS) y en forma impresa, cuyos manuscritos, aceptados para publicación son sometidos a procesos de revisión y arbitraje por pares ciegos y externos, lo que garantiza al lector y autores un alto nivel y rigor académico.

Instrucciones generales (lea detenidamente todas las instrucciones para autor)

1. La Revista publica los siguientes tipos de manuscritos:
 - a. Artículos científicos
 - b. Artículos de revisión
 - c. Ensayos
 - d. Reseñas
 - e. Reporte de casos
 - f. Comunicaciones cortas
 - g. Conferencias de congresos científicos
 - h. Resúmenes de congreso
2. La revista presta consideración editorial a artículos originales inéditos en idioma español e inglés. Si el material a publicar ha sido presentado en forma parcial en algún Congreso Científico, indíquelo al final del resumen o en carta al editor.
3. Para enviar un manuscrito regístrese como autor en la plataforma OJS, (sección registrarse), los artículos incompletos que no cumplan las Instrucciones para Autores, serán devueltos sin evaluación.
4. Todos los trabajos deben presentarse en formato MS Word (versión 2007) o formato LaTeX (por medio de la plantilla que puede descargar en <https://github.com/hepfpeh/cts-DIGI>). Tamaño carta, letra Times New Roman 12 puntos, interlineado de 1.5, márgenes de 2.5 cm, a una columna, sin justificar, páginas numeradas y las citas y referencias de acuerdo al Manual de Publicaciones de la *American Psychological Association* (APA) 6a edición. El sistema de medidas utilizado debe ser el sistema métrico decimal y las palabras en otro idioma deben aparecer en cursiva, excepto las abreviaturas comunes en el idioma en que se escribe (et al., per se, a priori, etc.)
5. Todos los trabajos deben incluir una portadilla, donde se consigne el título corto (no mayor a 11 palabras), título en español e inglés, los nombres de los autores (nombre, apellido), su afiliación institucional (utilizar números arábigos en superíndice) y dirección electrónica para enviar correspondencia (se indicará al autor con un asterisco).
6. Los manuscritos que informen investigaciones con seres humanos o animales, deben incluir una sección de Aspectos

Éticos del trabajo, incluyendo la aprobación por un Comité de Ética cuando corresponda, el consentimiento informado en caso de estudios con seres humanos y los procedimientos utilizados para el manejo ético de animales de laboratorio.

7. Las tablas, figuras e imágenes, deben ser enviadas en archivos separados (archivos complementarios OJS) y en el formato original utilizado (Ej. .doc, .docx, .xls, .xlsx, .png, .jpg, TIFF). Las imágenes en colores, deben tener un mínimo de 300 dpi de resolución. Para el caso de mapas, se debe colocar los créditos, sistema de coordenadas y escala.

Instrucciones específicas:

Se recomienda a los autores revisar un número anterior de la revista para visualizar el contenido del artículo previo a su envío.

1. Artículo científico

Son artículos que informan sobre resultados de proyectos de investigación. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): Objetivos, metodología, resultados más relevantes y conclusión. No más de 250 palabras, incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos (incluir fuente y número de financiamiento)
- h. Referencias (Normas APA)
- i. Tablas y Figuras (Normas APA)

2. Artículos de revisión

Los artículos de revisión presentan temas de importancia tratados por expertos y únicamente se aceptan por invitación del Consejo Editorial. La extensión máxima es de 20 páginas y deben incluir lo siguiente:



- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract (inglés): incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (mínimo 50 referencias)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

3. Ensayos

Los ensayos son trabajos en que el autor aborda su interpretación de un tema relevante a la ciencia, la tecnología o la salud. Plantea argumentos y opiniones personales basados en literatura científica, concluyendo con una posición sobre el tema seleccionado. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract
- c. Introducción
- d. Contenido
- e. Conclusiones
- f. Referencias (Normas APA)

4. Reseñas

Las reseñas son revisiones y comentarios sobre nuevos libros (con ISBN), videos u otras obras. Su extensión máxima es de dos páginas y su formato es libre. Debe incluir la referencia bibliográfica completa, fotografía de la obra y dirección electrónica cuando aplique.

5. Reporte de casos

Estos artículos presentan en forma detallada y documentada casos especiales que merezcan la atención del ámbito de la revista. Pueden ser casos clínicos, tecnológicos o de otros campos de la ciencia. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Presentación del caso
- e. Discusión
- f. Referencias (Normas APA)
- g. Tablas y Figuras (Normas APA)

6. Comunicaciones cortas

Estos artículos presentan datos de interés sobre un estudio limitado o resultados preliminares de una investigación de impacto. Los artículos breves incluyen (pero no se limitan): desarrollo de nuevos materiales, experimentos y teoría de vanguardia, novedad en simulación y modela-

ción, elucidación de mecanismos químicos. La extensión máxima es de 10 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- b. Abstract: incluir 5 keywords
- c. Introducción
- d. Métodos
- e. Resultados
- f. Discusión
- g. Agradecimientos
- h. Referencias

7. Conferencias de congresos científicos

Son conferencias presentadas en congresos o eventos científicos acordes a la temática de la revista. El Comité Organizador del congreso o evento científico hace una solicitud formal al Comité Editorial para la asignación editorial. Las conferencias son revisadas, editadas y seleccionadas por el Comité Organizador y no son evaluadas por pares. La extensión máxima es de 20 páginas e incluye lo siguiente:

- a. Portadilla
- b. Resumen: no más de 250 palabras. Incluir 5 palabras clave
- c. Abstract y keywords
- d. Introducción
- e. Contenido
- f. Conclusiones
- g. Referencias (Normas APA)

8. Resúmenes de congreso

Se publicarán ponencias orales o de poster de Congresos que así lo soliciten. Los trabajos incluyen:

- a. Título en español e inglés
- b. Nombre y afiliación de los autores
- c. Nombre del autor responsable al que se dirige la correspondencia
- d. Resumen: objetivo, metodología, resultados más relevantes y conclusión. Máximo 250 palabras, incluir 5 palabras clave.
- e. Abstract (resumen en inglés), incluir 5 keywords.
- f. Nombre del Congreso, lugar y fecha, y modo en que fue presentado (Oral o Póster)

Proceso de publicación

El proceso de publicación tiene tres etapas. La primera realizada por el Comité Editorial para revisar formato, redacción, estructura y estadística; con las observaciones se devuelve al autor para su corrección. La segunda etapa consiste en el envío a pares ciegos externos, en caso de opiniones contradictorias, se enviará a un tercer par. La última etapa consiste en la edición final (filología), diagramación y aceptación de prueba de imprenta. Los autores deberán contestar las demandas de corrección en cada etapa, en un máximo de 30 días, en caso contrario, el manuscrito se declarará rechazado y deberá comenzar el trámite de aceptación nuevamente.

Artículo Científico

Conocimiento y prácticas relacionadas con control y prevención de COVID-19 en trabajadores de la salud

Herberth G. Maldonado Briones, Mario A. Melgar Toledo, Nancy V. Sandoval Paiz

Artículos de Revision

Interacciones entre SARS-CoV-2 y el sistema de defensas del aparato respiratorio: consideraciones para la prevención y el manejo de las infecciones

José R. Cruz

NK cells at the crossroads in COVID-19: a question of timing

Susana del Toro-Arreola, Fabiola Solorzano-Ibarra, Martha C. Téllez-Bañuelos, Jesse Haramati

Asociación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad a COVID-19

Rafael Fernández-Botrana

La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos in silico: Revisión

Oscar M. Cobar, Rodrigo J. Vargas

Evidencia disponible sobre el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19: una revisión narrativa

Ronald E. Galdamez, Jorge L. Ranero, Dorian E. Ramírez

Manifestaciones clínicas y complicaciones de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): revisión de la literatura

Herberth Maldonado Briones, Mario Melgar Toledo, Nancy Sandoval Paiz, Hugo Pezzarossi Zelaya

Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con antecedentes de virus epidémicos de Zika y SARS-CoV-2. Una revisión narrativa

Susy Chang-Quezada, Elisa Hernández

Principales plantas medicinales disponibles en Guatemala con actividad contra virus respiratorios que infectan al ser humano – Revisión narrativa

Armando Cáceres, Sebastián Cáceres

Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa

Rene Aguilar, Armando Cáceres

El papel de las pruebas diagnósticas en el manejo de la pandemia COVID-19: un enfoque desde el laboratorio clínico

Carmen J. Mazariagos-Herrera, Carmen M. Ozaeta-Gordillo, Rebeca A. Méndez-Veras, César R. Conde-Pereira

Reporte de Casos

Voluntary and mandatory use of face mask by pedestrians in Guatemala City during the COVID-19 pandemic

Dennis Guerra-Centeno, Luisa Burmester-Ruiz, Paula Guerra-Burmester, Dennis Guerra-Burmester, Federico Villatoro-Paz

Diseño de un dispositivo de asistencia ventilatoria temporal de lazo cerrado basado en bolsa válvula-mascarilla

Jorge A. Balsells, Luis G. García, Iván Morales, Víctor López, Víctor Carranza, Saúl López, Astrid C. Villatoro, Luis A. García, Juan C. Castillo, Hasel Nájera, Hector Cabrera

Falta de evidencia de transmisión vertical y hallazgos histopatológicos en restos placentarios de pacientes con diagnóstico de Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en Guatemala

Elisa Hernández, Orlando Rodas, Juan C. Barrios, Camilo Carías, Vivian Herrera

Los artículos científicos son
indexados en:

latindex ROAD

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

LILACS

BASE

<http://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas>