

# ALERTA

Revista científica del Instituto Nacional de Salud

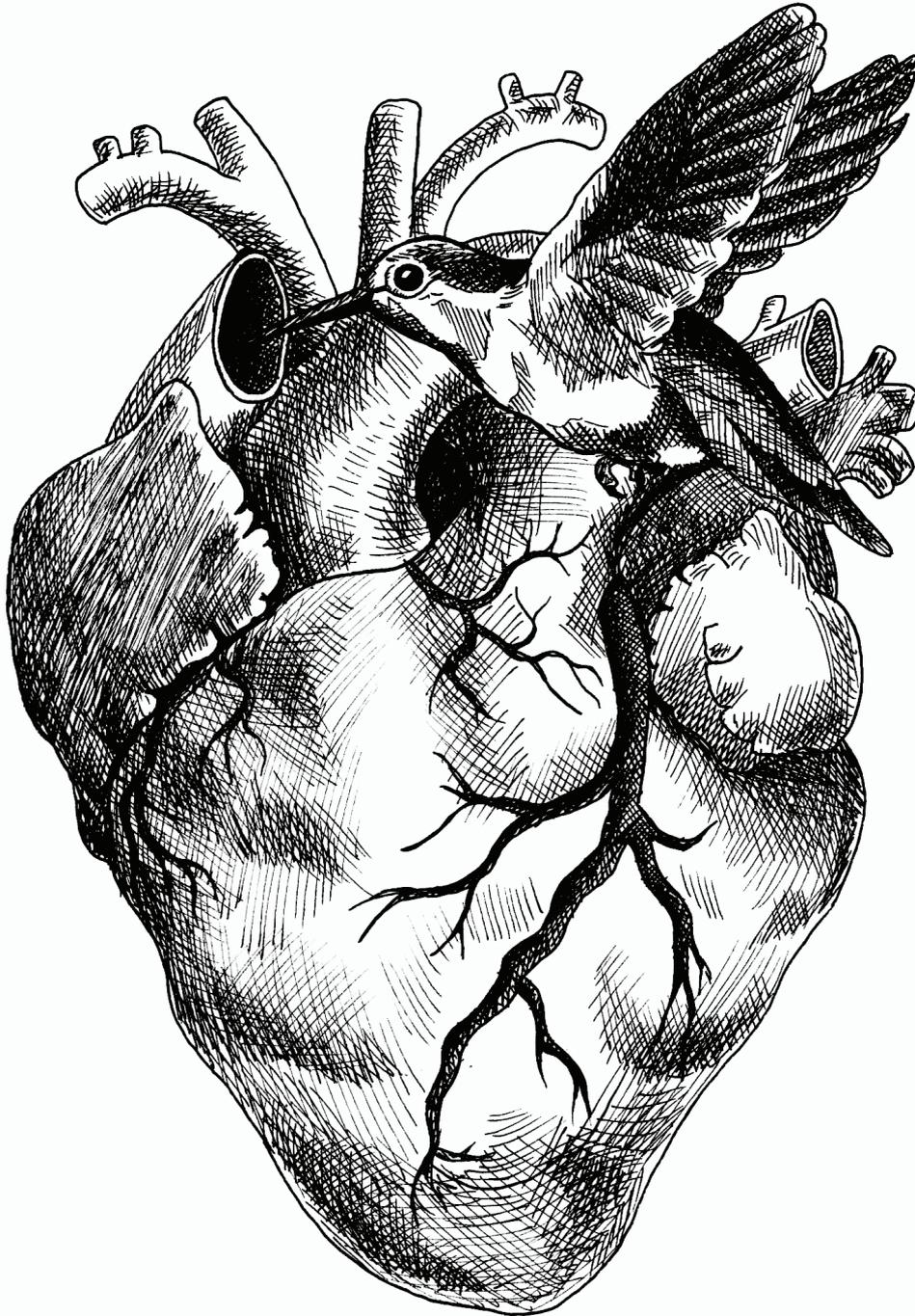
San Salvador, El Salvador, Centroamérica, 2021



ACCESO ABIERTO

ISSN: 2617-5274

Volumen 4, n.º 1



**Calculadoras de riesgo cardiovascular  
como estrategia preventiva de eventos isquémicos  
en la población de Latinoamérica**

[www.alerta.salud.gob.sv](http://www.alerta.salud.gob.sv)

## Autoridades

### Instituto Nacional de Salud

Dra. Xochitl Sandoval López  
*Subdirectora del INS*

Dr. Carlos Hernández Ávila  
*Jefe de Gobernanza y Gestión del Conocimiento*

## Comité editorial

### Editora en jefe

Dra. Nadia Patricia Rodríguez Villalta  
*Instituto Nacional de Salud, El Salvador*  
✉ nrodriguez@salud.gob.sv  
Teléfono: (503) 2591-8200

### Editor adjunto

MSc. Edgar Quinteros Martínez  
*Instituto Nacional de Salud*  
✉ equinteros@salud.gob.sv

### Equipo editorial

Dr. Héctor Castillo Reyes  
*Universidad Evangélica de El Salvador*  
✉ hector.castillo@uees.edu.sv

Dr. Jaime González Rodas  
*Universidad Católica de El Salvador*  
✉ jaime.gonzalez@catolica.edu.sv

Dra. Karina Mendoza Reyes  
*Hospital Nacional de la Mujer*  
✉ km359501@gmail.com

Dr. Víctor David Franco  
*Instituto Salvadoreño del Seguro Social*  
✉ victor.franco@iss.gov.sv

Dr. Willy Vladimir González  
*Universidad de El Salvador*  
✉ wily.gonzalez@ues.edu.sv

Dra. Susana Peña  
*Hospital Nacional Rosales*  
✉ supeamart@yahoo.com

Dr. Carlos Hernández Ávila  
*Instituto Nacional de Salud*  
✉ cehernandez@salud.gob.sv

### Corrección de estilo

Lic. Luis Trejo  
*Dirección de promoción de la Salud, MINSAL*  
✉ larivas@salud.gob.sv

### Diseño e ilustración de portada y coordinación gráfica de la publicación

Lic. Edwin López Morán  
*Ministerio de Salud*  
✉ elopez@salud.gob.sv

## Apoyo editorial

### Traducción

MSc. Fressia Cerna  
*Instituto Nacional de Salud*  
✉ fcerna@salud.gob.sv

### Soporte Tecnológico Informático

Ing. Francisco Orellana  
*Instituto Nacional de Salud*  
✉ frnk.ore5@gmail.com

Hervin Recinos  
*Asistente editorial*  
✉ hrecinos@salud.gob.sv

Mónica Chacón  
*Asistente editorial*  
✉ chaconlopez.95@gmail.com

Xenia Monroy  
*Asistente editorial*  
✉ yamileth.monroy@hotmail.com

Brenda Chinchilla  
*Asistente editorial*  
✉ brenda.car04@gmail.com

Arleen Delgado  
*Asistente editorial*  
✉ arleendelgadoo@gmail.com

Morena Flores  
*Bibliotecaria*  
✉ morkikaflo@yahoo.com

## Comité científico

PhD. Alberto Baly Gil  
*Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)*  
✉ baly@ipk.sld.cu

PhD. Alexandre Ribó  
*Consultor independiente, España*  
✉ alexandre4rt@gmail.com

PhD. Ana Ruth Escoto Castillo  
*Universidad Autónoma de México*  
✉ ana.escoto.1@gmail.com

PhD. Carlos Alexander Ortega  
*Universidad de El Salvador*  
✉ carlos.ortega@ues.edu.sv

MD, MSc. Carlos Ortez González  
*Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España*  
✉ ciortez@sjdhospitalbarcelona.org

PhD. Carlos Vinicio Coreas  
*Universidad de El Salvador*  
✉ vinicio.coreas@gmail.com

MD. David Saúl Rodríguez  
*Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Centroamérica y República Dominicana*  
✉ drodriguez@sica.int

PhD. Dina Laríos López  
*Universidad de Ohio, Estados Unidos*  
✉ lopezd@ohio.edu

PhD. Douglas Raymundo Velásquez  
*Universidad de El Salvador*  
✉ velasquezraim@yahoo.es

MD. MSc. Héctor Manuel Ramos  
*Dirección de Vigilancia Sanitaria, Ministerio de Salud*  
✉ hramos@salud.gob.sv

MD. MSc. Lorena Rivas de Mendoza  
*Universidad Centroamericana "José Simeón Cañas"*  
✉ lrivas@uca.edu.sv

PhD. Lorena Suárez Idueta  
*Universidad Oxford, Inglaterra.*  
✉ suarezidueta@gmail.com

MD, PhD Marta Castro Peraza,  
*Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)*  
✉ martac@ipk.sld.cu

PhD. Marvin J. Núñez  
*Universidad de El Salvador.*  
✉ marvinjnunez@gmail.com

MSc. Miriam González  
*St. Jude Children's Research Hospital, Estados Unidos*  
✉ miriam.gonzalez@stjude.org

PhD. Noé Rigoberto Rivera  
*Universidad de El Salvador*  
✉ noerigoberto\_rivera@yahoo.com.ar

PhD. Tania Cuadra Zelaya  
*Universidad de El Salvador*  
✉ ethelcuadra@hotmail.com

PhD. Yaxsier de Armas Rodríguez  
*Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK Cuba)*  
✉ yaxsier@ipk.sld.cu

## Canje y suscripción

Dra. Nadia Patricia Rodríguez Villalta  
✉ nrodriguez@salud.gob.sv

La revista Alerta es propiedad del Instituto Nacional de Salud de El Salvador (INS), una dependencia del Ministerio de Salud de El Salvador, que cumple con los principios de acceso abierto. Su periodicidad es semestral y se publica en los meses de enero y julio de cada año. Es gratuita, pues Alerta no cobra a los autores tarifas de envío y procesamiento editorial de los artículos que se publican. El acceso a los artículos a texto completo es gratuito a los lectores y acepta manuscritos de las diferentes ciencias de la salud de forma continua. Utiliza un sistema de revisión por pares de doble ciego.

Su misión es ser un instrumento para la difusión de información eminentemente científica en salud y contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia. De esta forma contribuye al fortalecimiento del sistema de salud y de la ciencia, tecnología e innovación en salud.

El número de ISSN electrónico es: 2617-5274.

La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial ni los nombres de equipos; los insumos mencionados no implican una recomendación para su uso.

Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión o política de la institución. La mención de compañías específicas o productos de ciertos fabricantes no implica su respaldo o recomendación.

## Servicios de indización de la revista:

Lamjol: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta>

Latindex: <https://www.latindex.org/latindex/ficha?folio=28515>

LILACS: <https://lilacs.bvsalud.org/periodicos-lilacs/periodicos-indexados-na-lilacs/>

REDIB: [https://redib.org/recursos/Record/oai\\_revista5103-alerta](https://redib.org/recursos/Record/oai_revista5103-alerta)

## Instituto Nacional de Salud de El Salvador.

Urb. Lomas de Altamira, Bulevar Altamira y Av. República de Ecuador No. 33, San Salvador, El Salvador.  
URL: <http://alerta.salud.gob.sv/>  
ralerta@salud.gob.sv

Alerta es una revista con licencia creative commons 4.0 CC BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Los autores están de acuerdo con permitir su copia y distribución por cualquier medio siempre que se mantenga el reconocimiento del autor, sin otras restricciones adicionales.



Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

# Índice

## Editorial

La revista Alerta y su aporte a la comunicación científica

*Xochitl Sandoval López* ..... 3

## Informe de caso

Embarazo ectópico hepático.

*Nadia Verónica Fuentes Ruiz, Aurora Salazar de Escolero* ..... 5

## Artículo original

Conocimientos, actitudes y prácticas de prevención sobre enfermedad renal en pacientes diabéticos e hipertensos

*Teresa del Rosario Fuentes Martínez, Nely del Carmen Ríos, José Benjamín Argueta Coca* ..... 12

## Artículos de revisión narrativa

COVID-19: transmisión vertical, enfermedad y cuidados en recién nacidos

*José Eduardo Oliva Marín, Jorge Alberto Pleitez Navarrete* ..... 19

Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19

*Evelyn Patricia Vásquez Rodríguez, Alexis Antonio Guadrón Meléndez, Rosario de Jesús Cruz Aguilar, Tania Ethel Cuadra Zelaya* ..... 31

Calculadoras de riesgo cardiovascular como estrategia preventiva de eventos isquémicos en la población de Latinoamérica

*Reyna de la Paz Orellana Flores, Iris Gabriela Portillo Benítez, Mónica Alejandra Villaruel Martínez* ..... 40

COVID-19 en niñez y adolescencia

*José Eduardo Oliva Marín* ..... 48

## Comunicación breve

Primeras seis secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 por NGS en El Salvador

*Noé Rigoberto Rivera, Carlos Alexander Ortega Pérez, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila* ..... 61

Variación de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en neonatos

*Mireya Yamilet Magaña Salazar, María Luisa Benítez Hernández* ..... 67

Análisis de la mutación D614G encontrada en secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 en El Salvador

*Carlos Alexander Ortega Pérez, Noé Rigoberto Rivera, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila* ..... 72

## Correspondencia

Medidas de contingencia ante el COVID-19 en El Salvador. José Alejandro López, Rhina Domínguez

*Alejandro López, Rhina Domínguez* ..... 78

# Content

## Editorial

Alert and its contribution to scientific communication <i>Xochitl Sandoval López</i> .....	3
---	---

## Case Report

Liver ectopic pregnancy <i>Nadia Verónica Fuentes Ruiz, Aurora Salazar de Escolero</i> .....	5
---	---

## Original Articles

Knowledge, attitudes and practice of prevention on renal disease in diabetic and hypertensive patients <i>Teresa del Rosario Fuentes Martínez, Nely del Carmen Ríos, José Benjamín Argueta Coca</i> .....	12
--	----

## Review articles

COVID-19: vertical transmission, disease and care in newborns <i>José Eduardo Oliva Marín, Jorge Alberto Pleitez Navarrete</i> .....	19
---	----

Relevant factors of the RT-PCR assay for the detection of SARS-CoV-2, etiologic agent of COVID-19 <i>Evelyn Patricia Vásquez Rodríguez, Alexis Antonio Guadrón Meléndez, Rosario de Jesús Cruz Aguilar, Tania Ethel Cuadra Zelaya</i> .....	31
--	----

Cardiovascular risk calculators as a preventive strategy for ischemic events in the Latin American population. <i>Reyna de la Paz Orellana Flores, Iris Gabriela Portillo Benítez, Mónica Alejandra Villarroel Martínez</i> .....	40
--	----

COVID-19 in childhood and adolescence <i>José Eduardo Oliva Marín</i> .....	48
--	----

## Brief Communications

First 6 complete SARS-COV-2 genome sequences by NGS in El Salvador <i>Noé Rigoberto Rivera, Carlos Alexander Ortega Pérez, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila</i> .....	61
--	----

Variation in the rate of healthcare-associated infections in neonates <i>Mireya Yamilet Magaña Salazar, María Luisa Benítez Hernández</i> .....	67
--	----

Analysis of the D614G mutation in whole genome sequence of SARS-Cov-2 in El Salvador <i>Carlos Alexander Ortega Pérez, Noé Rigoberto Rivera, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila</i> .....	72
--	----

## Correspondencia

Containment actions in El Salvador face to COVID-19 <i>Alejandro López, Rhina Domínguez</i> .....	78
--	----

# La revista *Alerta* y su aporte a la comunicación científica

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10761

Xochitl Sandoval López<sup>1</sup>

1. Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

Correspondencia

✉ xochiltsandoval2005@gmail.com

1.  0000-0002-0988-1313

En la actualidad, América Latina y el mundo atraviesa una situación de salud pública sin precedentes en un contexto de globalización<sup>1</sup>. Estar informados es más esencial que nunca, para poder seguir las recomendaciones basadas en la evidencia que contribuyan a proteger la salud<sup>2</sup>, no solo en lo relacionado a la pandemia de COVID-19, sino en las demás morbilidades que representan una importante carga de enfermedad y mortalidad para los sistemas de salud.

La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia una verdad penosa sobre la ciencia: el actual sistema de comunicación académica no satisface completamente las necesidades de la ciencia y de la sociedad en general. Específicamente, esta crisis pone de manifiesto un sistema de investigación con valores predeterminados de una ciencia cerrada con énfasis excesivo en las publicaciones de élite en idioma inglés<sup>3</sup>, independientemente del contexto, las consecuencias de la investigación y el conocimiento que esta genere.

La revista *Alerta* tiene el compromiso de contribuir no solo a enfrentar la pandemia, sino a superarla y continuar atendiendo los demás temas prioritarios de la salud, en lo relacionado a la difusión de la producción del conocimiento y la evidencia científica que contribuya a la toma de las mejores decisiones, según el contexto, promoviendo la preservación del idioma español.

En el actual volumen, es importante destacar que la publicación científica es un com-

plejo trabajo en equipo interdisciplinario, en el que participan autores, editores, revisores, correctores, diagramadores e ilustradores, quienes han desarrollado su trabajo en la pandemia tratando de garantizar una revisión objetiva, ética y libre de sesgos<sup>4</sup>, manteniendo los criterios de calidad e indexación. Esto puede incidir en los tiempos del proceso editorial, sin embargo, todos los productos de esta publicación toman especial importancia al conocer que *Alerta* ha sido indexada en *Amelica*<sup>5</sup> y otros sitios de indexación recientemente de gran importancia en el ámbito de las publicaciones científicas.

En este volumen se presentan artículos originales relacionados con las enfermedades crónicas no transmisibles, sobre los conocimientos actitudes y prácticas de la enfermedad renal en pacientes diabéticos e hipertensos, un informe de caso sobre complicaciones obstétricas causales importantes de mortalidad materna, así como artículos de revisión narrativa y comunicaciones breves relacionadas con la COVID-19 en los temas de transmisión vertical y cuidados del recién nacido y la primera secuenciación genómica de El Salvador con muestras nativas de pacientes en quienes se detectó SARS-CoV-2. Así mismo, la comunicación breve de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en neonatos es muy importante en el momento que se vive, pues aporta buenas prácticas que pueden contribuir a disminuir las tasas de morbimortalidad neonatal.

 ACCESO ABIERTO

**Alert magazine and its contribution to scientific communication**

**Citación recomendada:**  
Sandoval López X. La revista *Alerta* y su aporte a la comunicación científica. *Alerta*. 2021;4(1):3-4  
DOI 10.5377/alerta.v4i1.10761

**Recibido:**  
4 de enero de 2020

**Aceptado:**  
19 de enero de 2020

**Publicado:**  
22 de enero 2021

**Contribución de autoría:**  
XSL<sup>1</sup>. Revisión y elaboración del manuscrito.

**Conflicto de intereses:**  
La autora declara no tener conflictos de intereses

Esta revista pretende que en todas sus publicaciones se garantice el cumplimiento de la ética<sup>6</sup>, las buenas prácticas de publicación<sup>7</sup> y el acceso abierto, para que la información se comparta de manera amplia, rápida y efectiva, propiciando con ello que la investigación esté disponible de inmediato. A la vez, incentiva la comunicación científica y a los interesados, en este caso, los profesionales y técnicos del sistema nacional de salud, a utilizar este medio de publicación para colaborar, adquirir, compartir y divulgar conocimiento, contribuyendo así a generar un sistema científico fortalecido y una ciudadanía informada en el devenir del tiempo.

## Referencias bibliográficas:

1. Pandemia y Derechos Humanos en las Américas. RESOLUCIÓN 1/2020. Adoptado por la CIDH el 10 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.oas.org/es/cidh/decisiones/pdf/Resolucion-1-20-es.pdf>
2. Revista Panamericana de Salud Pública. Información sobre la COVID-19 para los autores y lectores. Disponible en: <https://www.paho.org/journal/es/convocatorias/informacion-sobre-covid-19-para-autores-lectores>
3. Larivière V, Shu F, Sugimoto C. El brote de coronavirus (COVID-19) resalta serias deficiencias en la comunicación científica [Publicado originalmente en el LSE Impact Blog en marzo/2020] | SciELO en Perspectiva. 2020. Fecha de consulta: 15 de enero de 2021. Disponible en: <https://blog.scielo.org/es/2020/03/12/el-brote-de-coronavirus-covid-19-resalta-serias-deficiencias-en-la-comunicacion-cientifica/#.YAX3behKiUk>
4. Formación universitaria. Ética de los editores. Form. Univ. 2012;5(3):1-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-50062012000300001>.
5. AmelICA. Conocimiento abierto sin fines de lucro propiedad de la academia. Redalyc/ UNESCO/CLACSO. 2021. Fecha de consulta: 15 de enero 2021. Disponible en: <http://amelica.org/>
6. ICMJE. Recomendaciones. Fecha de consultado 15 de enero de 2021. Disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>
7. Castellanos Serra L. Las Buenas prácticas de publicación, su evolución y el impacto esperado en salud pública. Revista Cubana de Salud Pública. 2012;38:725-33. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-34662012000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-34662012000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

# Embarazo ectópico hepático

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10099

Nadia Verónica Fuentes Ruiz<sup>1</sup>, Aurora Salazar de Escolero<sup>2</sup>

1. Hospital San Juan de Dios. San Miguel, El Salvador.

2. Hospital San Juan de Dios. San Miguel, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ aurasalazarescolero@yahoo.com

1.  0000-0002-5106-8406

2.  0000-0002-7865-9046

## Resumen

El embarazo ectópico abdominal es el más raro de los embarazos. El saco gestacional se implanta en la pelvis o en estructuras vascularizadas como el hígado, bazo o mesenterio. El riesgo de complicación es 7 a 8 veces mayor que el riesgo de un embarazo ectópico tubárico, y es 90 veces mayor que el de un embarazo intrauterino. Por esta razón, tiene una elevada mortalidad y el diagnóstico temprano, así como, su tratamiento oportuno, salva vidas. Este caso relata la historia de una mujer de 43 años multípara, de la zona rural, quien consultó por sensación de plenitud, dolor abdominal relacionado a la ingesta de comidas grasosas y ausencia de menstruación de 7 semanas. Sin precisar un diagnóstico, presentó signos de shock hipovolémico, por tal motivo, fue referida al Hospital San Juan de Dios de San Miguel, donde fue atendida en máxima urgencia, se hizo el diagnóstico de embarazo ectópico hepático roto y se realizó cirugía de emergencia en conjunto con cirugía general. Se le extirpó el lóbulo hepático derecho que contenía el embarazo y luego se le colocó un parche de epiplón. El manejo en unidad de cuidados intensivos tuvo buen término, a pesar de la inestabilidad hemodinámica que presentó.

## Palabras clave

Embarazo, embarazo ectópico, hígado.

## Abstract

Ectopic abdominal pregnancy is the rarest of all kind of pregnancies. The gestational sac is implanted in the pelvis or in vascularized structures such as the liver, spleen or mesentery. The risk of complication is 7 to 8 times higher than a tubal ectopic pregnancy and 90 times higher than an intrauterine pregnancy. For this reason, it has a high mortality rate and early diagnosis and timely treatment save lives. This clinical case it's about a 43-year-old multiparous woman from the rural area, who consulted for a sensation of fullness, diffuse abdominal pain related to the ingestion of fatty foods and absence of menstruation for 7 weeks. without specifying a diagnosis, the patient presented signs of hypovolemic shock, for which she was referred to the San Juan de Dios Hospital in San Miguel, where she was treated urgently, performing a diagnostic of ripped ectopic hepatic pregnancy requiring an emergency surgery along with a general surgery. The right lobe of the liver that contained the pregnancy was removed and then an omentum patch was placed. The intensive care management was accomplished, yet the homodynamic instability presented.

## Keywords

Pregnancy, ectopic pregnancy, liver

## Introducción

El término ectópico proviene de la palabra griega «ektopos», que significa fuera de lugar. Por ende, se define embarazo ectópico

(EE) como aquel embarazo donde el ovocito fecundado se implanta en un lugar distinto al endometrio de la cavidad uterina<sup>1</sup>.

El EE es el resultado de una imperfección en la fisiología reproductiva humana que permite que el embrión se implante

 ACCESO ABIERTO

Liver ectopic pregnancy

### Citación recomendada:

Fuentes Ruíz NV, De Escolero A. Embarazo ectópico hepático. Alerta. 2021;4(1):5-11  
DOI 10.5377/alerta.v4i1.10099.

### Recibido:

5 de agosto de 2020

### Aceptado:

12 de octubre de 2020

### Publicado:

22 de enero 2021

### Contribución de autoría:

NVFR<sup>1</sup> Análisis e interpretación de datos, revisión crítica de contenido intelectual. ASDE<sup>2</sup>: Concepción y diseño del artículo, adquisición, análisis e interpretación de datos, revisión crítica de contenido intelectual.

### Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses

y madura fuera de la cavidad endometrial. Sin un diagnóstico y tratamiento oportuno, un EE puede convertirse en una situación que amenaza la vida<sup>2-5</sup>. Conocido como el gran simulador en ginecología, constituye un trastorno que puede causar la muerte de la mujer que lo padece y el producto de la concepción casi siempre se pierde<sup>6</sup>.

Los EE se pueden clasificar por su ubicación y frecuencia así: embarazo tubárico que representa un 95 % a 98 % de los casos; embarazo cornual en un 3 %; y los embarazos ováricos, embarazo abdominal (hígado, bazo y mesenterio) y los cervicales que juntos constituyen el 1 % (Figura 1). Los embarazos abdominales con frecuencia se implantan en estructuras vasculares como órganos abdominales, epiplón y vasos pélvicos<sup>7</sup>.

Los EE además, pueden clasificarse según el origen, en primarios y secundarios. Los primeros ocurren cuando ambas trompas y ovarios son normales, no existen fístulas útero peritoneales y el embarazo está asociado exclusivamente a la superficie peritoneal, sin relación con la fimbria tubárica. En estos casos el fondo de saco de Douglas y la pared posterior uterina constituyen los sitios más comunes de implantación primaria. Esta forma de embarazo es la que con mayor frecuencia se asocia con fetos viables o a término, en cavidad abdominal<sup>4</sup>.

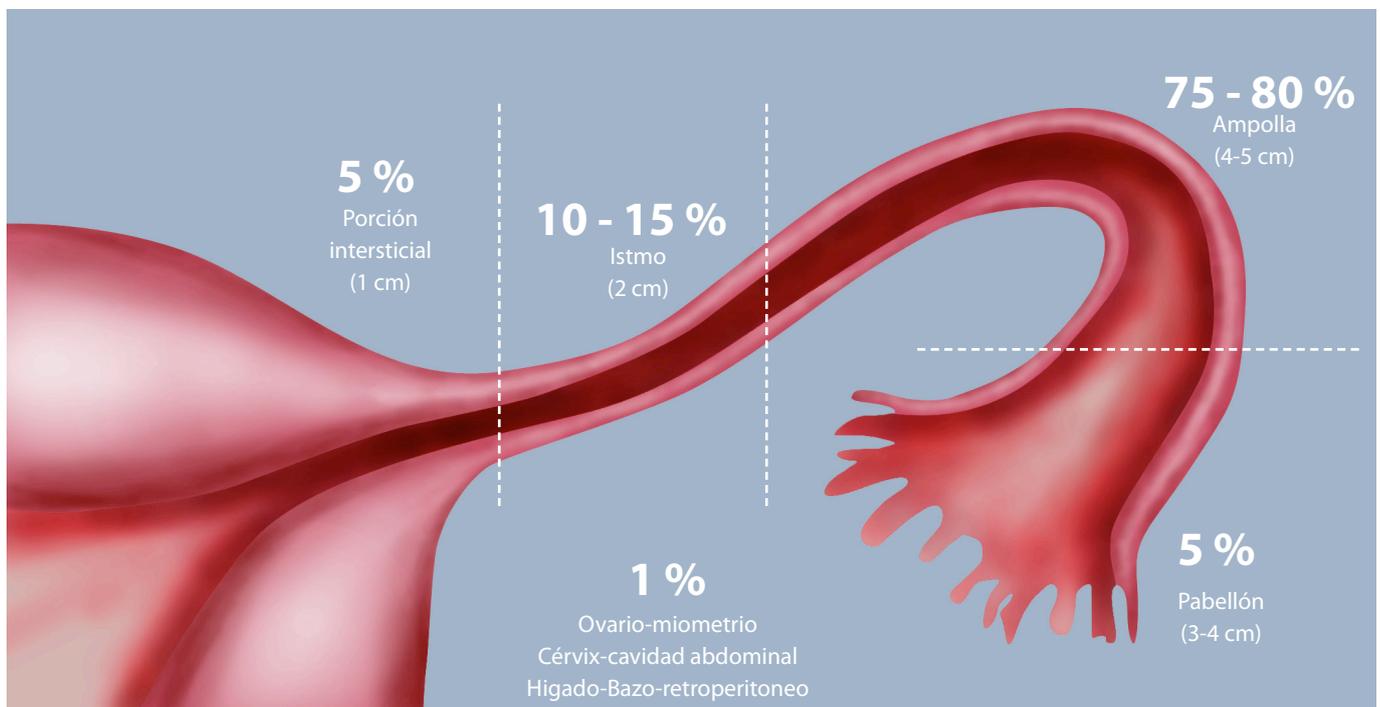
Los EE secundarios se deben en su mayoría, a ruptura de un embarazo tubárico u ovárico, que migra y logra implantarse en

otro tejido vascularizado de la cavidad abdominal<sup>4</sup>.

Algunos de los factores predisponentes del embarazo abdominal son la multiparidad, la edad mayor a 30 años, la historia de infertilidad, el embarazo tubárico previo, la cirugía pélvica, la raza afrodescendiente, la historia de abortos previos, el uso de dispositivos intrauterinos, la endometriosis y las anomalías congénitas. También se ha implicado a la salpingitis, a las enfermedades de transmisión sexual y a las secuelas de la cirugía tubárica<sup>2-4,8-11</sup>.

Para diagnosticar un embarazo abdominal primario, se deben cumplir los criterios de Studdiford: 1) Ambas trompas y ovarios deben estar en condiciones normales, sin evidencia de lesión reciente; 2) no debe haber evidencia de fístula uteroperitoneal; y 3) el embarazo debe relacionarse exclusivamente con la superficie peritoneal en un estadio bastante temprano, para excluir una implantación secundaria<sup>4,9-12</sup>.

El embarazo abdominal es una variante rara del EE, que se desarrolla en la cavidad abdominal y generalmente se asocia con una alta tasa de morbilidad materna y fetal. Sus complicaciones pueden ser devastadoras e incluyen la hemorragia masiva secundaria a coagulación intravascular diseminada (CID) y muerte fetal asociada con desprendimiento de la placenta, o la infección con formación de un absceso. El riesgo de muerte materna por embarazo abdominal es 7,7 veces mayor en relación al



**Figura 1.** Clasificación de los embarazos ectópicos según frecuencia de localización. Ilustración Edwin López Morán adaptado de Dr. José Terán. Dávila

embarazo ectópico tubárico y 90 veces mayor que en un embarazo normal. Es un fenómeno raro (se calcula que ocurre una vez cada 20 000 embarazos), a consecuencia de un embarazo abdominal<sup>4</sup>.

El embarazo ectópico abdominal es el segundo más raro después del cornual. La implantación abdominal es un reto para la ginecoobstetricia, debido a la escasa incidencia y experiencia que existe para su atención. Sin embargo, todas estas complicaciones se pueden disminuir realizando un diagnóstico temprano por medio de ultrasonografía, tomografía computarizada o resonancia magnética.

Los embarazos abdominales se interrumpen al momento del diagnóstico. En El Salvador, según los datos que reporta el Sistema de Morbimortalidad en la Web (SIM-MOW) se presentaron a nivel nacional 2176 casos de embarazo ectópico en los años del 2015 al 2019. En ese mismo período, el Hospital San Juan de Dios de San Miguel registró 224 casos.

La importancia del caso que se presenta se debe a su baja incidencia a nivel mundial, y por el reto que representa en la ginecología el poder hacer un diagnóstico oportuno. Por tanto, el objetivo de este informe es dar a conocer el caso y promover la sospecha clínica y su referencia oportuna para estudio.

## Presentación del caso

Se presenta el caso de una mujer de 43 años, procedente del Cantón El Porvenir, San Miguel, con historia obstétrica de haber tenido 3 gestaciones y 2 partos. Que manifiesta ausencia de menstruación hacía 7 semanas y 1 día, y decide consultar a un hospital periférico el día 9 de abril de 2016. En este centro relata historia de 3 semanas de inicio de dolor abdominal de características difusas, con sensación de plenitud gástrica, que se relacionaba a la ingesta de comidas grasosas y se acompañaba de náuseas ocasionales. A la paciente se le realizó una prueba de embarazo en orina, cuyo resultado fue positivo.

Por la sospecha de cólico de origen biliar para estudio, se decidió el ingreso hospitalario. En la ultrasonografía pélvica, no se observaron signos de embarazo intra ni extra uterino; en la ultrasonografía abdominal se reporta una lesión de lóbulo hepático derecho, que sugiere ser un quiste complejo o una lesión metastásica única de origen primario desconocido; además, en los resultados de laboratorio, presentó una elevación de las pruebas hepáticas.

Después de 5 días de estancia intrahospitalaria, mientras se le realizaban los estudios para identificar su diagnóstico; la paciente

presentó aumento de dolor abdominal de características difusas, piel pálida, hipotensión arterial severa, lipotimia a la deambulación; y por no tener un diagnóstico establecido, se refirió al Hospital Regional San Juan de Dios de San Miguel el 14 de abril.

La paciente llegó al hospital en estado consciente y con buena orientación; en el examen físico se identificó palidez marcada, tensión arterial de 70/40 mmHg y taquicardia. Dentro de los antecedentes personales, manifestó que se le realizaron dos cesáreas previas, la última hacía 6 años y refería el uso de anticonceptivos inyectables trimestrales.

**Tabla 1.** Exámenes tomados en máxima urgencia del Hospital San Juan de Dios de San Miguel

Exámenes	Resultado	Exámenes	Resultados
Hemoglobina	7,6 gr	Cloro	102 mEq/L
Hemato-crito	21,8 %	Bilirrubina total	1,2 mg/dL
Glóbulos blancos	17 980 x mm <sup>3</sup>	Glucosa	132 mg/dL
Neutrófilos	90,50%	Bilirrubina directa	0,5 mg/dL
Linfocitos	7,10%	Amilasa	37 U/L
Plaquetas	304 000/mm <sup>3</sup>	Sodio	136 mEq/L
Potasio	3,8 mEq/L	Lipasa	110 U/L
AST	255 U/L	Creatinina	0,8 mg/dL
ALT	236 U/L	Fosfatasa alcalina	38 U/L
BUN	9 mg/dL	Albúmina	2,6 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0,7 mg/dL	Proteínas Totales	3,6 g/dL

## Diagnóstico clínico

Al realizar el examen físico del abdomen se encontró sensibilidad dolorosa a la palpación superficial y profunda en toda la región abdominal, con un signo de rebote positivo. En el examen ginecológico no se encontró ninguna anormalidad, por lo que se decide realizar otra ultrasonografía.

La segunda ultrasonografía pélvica y abdominal que se le realizó, describió el útero de bordes regulares, de paredes homogéneas, que medía 8,4 x 5,2 x 6,0 cm. En la cavidad endometrial no se observó saco gestacional intrauterino y se describió un endometrio de 10 mm. El ovario derecho medía 2,8 x 2,7 cm y el ovario izquierdo presentaba una imagen hipoecogénica de 4,3 cm, con paredes finas, de aspecto quístico y abundante líquido libre en cavidad. Al realizar la exploración abdominal se observó, a

nivel del lóbulo hepático derecho, una imagen que recordaba a un saco gestacional con una estría embrionaria, y un embrión que tenía una distancia de la coronilla a la rabadilla (CRL) de 15 mm y que se correspondía a unas 8 semanas de gestación. No se identificó latido cardíaco.

El diagnóstico ultrasonográfico fue embarazo ectópico roto, sugiriendo que se debería considerar un embarazo ectópico abdominal hepático (Figura 2).

## Intervención terapéutica

Inmediatamente se pasó a sala de operaciones y se le practicó una laparotomía exploradora con una incisión infraumbilical media, donde se encontró hemoperitoneo de más o menos 1500 ml.

El útero medía 8 cm, los ovarios y las trompas eran normales. Para mejorar la visibilidad y el abordaje quirúrgico, se prolongó la herida operatoria supraumbilical y así se

encontró una tumoración en área hepática derecha que medía 7 x 6 cm (Figura 3).

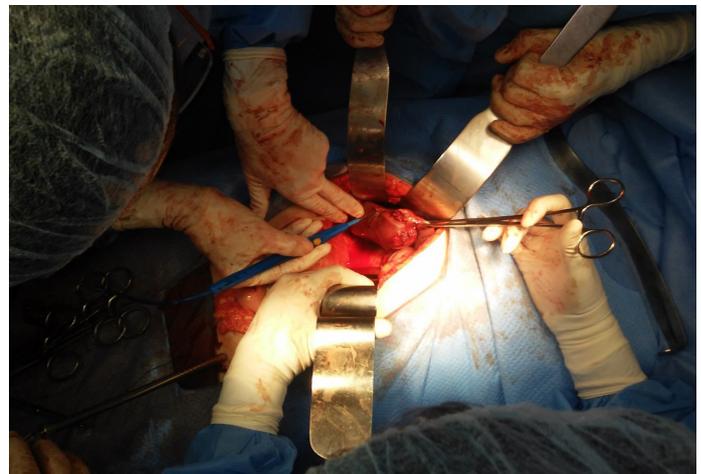
Se realizó una colecistectomía más resección hepática de asa y segmento V, con implante de epiplón. Además, se realizó la esterilización tubárica bilateral, a petición de la paciente, a quien se dejó con cierre temporal de pared abdominal. La pérdida sanguínea total se calculó de 3500 ml (Figura 4).

El reporte procedente de anatomía patológica, describió un fragmento de hígado que medía 7 x 6 x 4 cm y pesaba 70 gramos, era de color verde claro, y tenía áreas de color marrón oscuro que medían 3 x 3 cm.

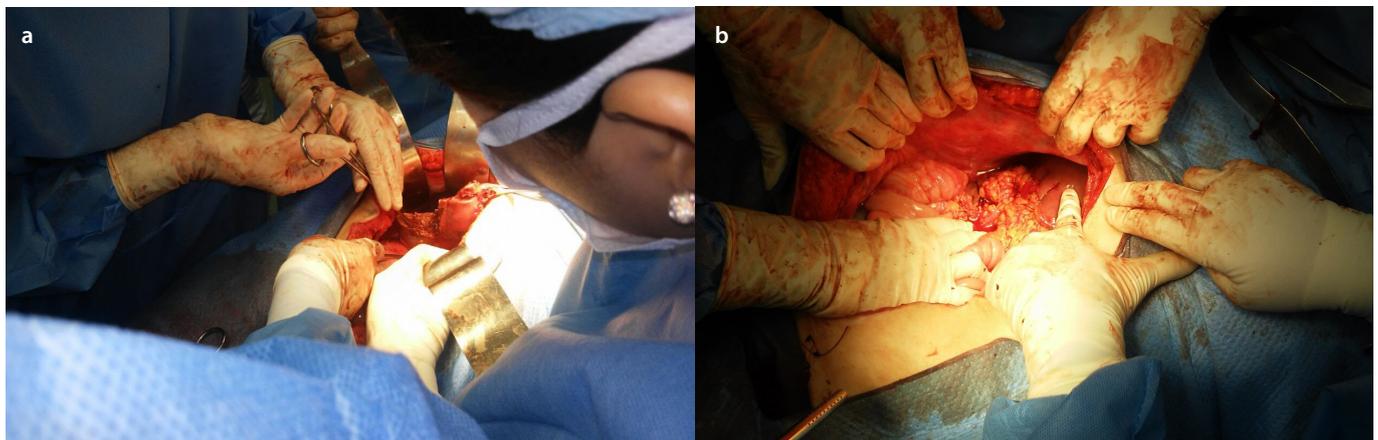
Al corte se encontró una cavidad que medía 3 x 2 x 2 cm; aquí se realizaron 12 cortes de hígado más saco gestacional, 1 corte de embrión y 3 cortes de la vesícula biliar. Se observó a través del microscopio que el hígado tenía vellosidades coriales, con trofoblasto activo, membranas coriónicas y hemorragia. Además, se observó un embrión necrosado (Figura 5).



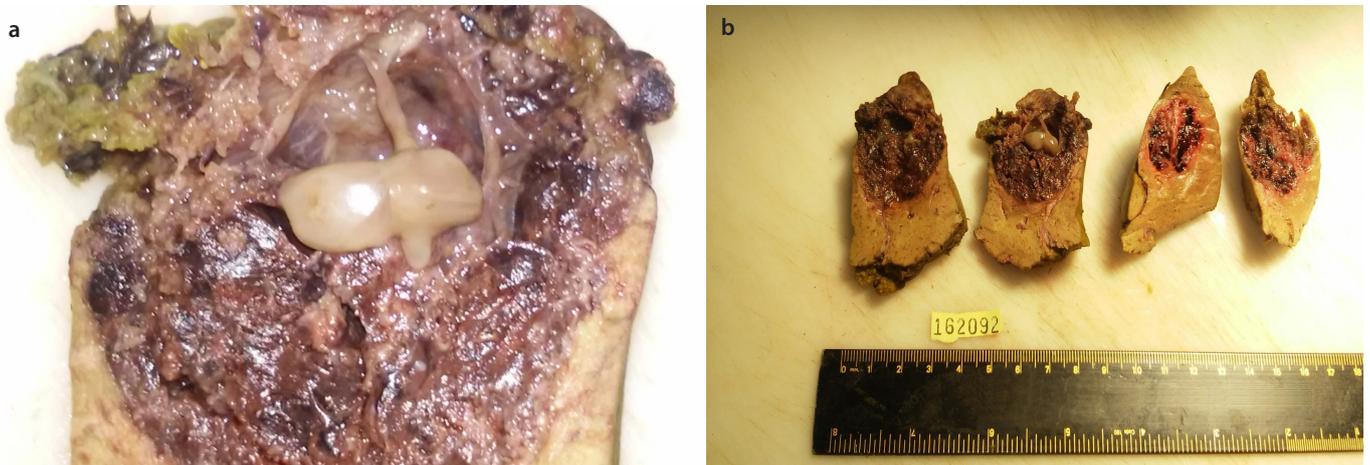
**Figura 2.** Ultrasonografía abdominal con saco gestacional y estría embrionaria en lóbulo hepático derecho



**Figura 3.** Embarazo ectópico roto localizado en segmentos 5 y 6 del hígado



**Figura 4.** Extirpación del lóbulo hepático derecho y colocación de parche de epiplón



**Figura 5.** Cortes de anatomía patológica

## Evolución clínica

A las 48 horas se realizó el cierre definitivo de la pared abdominal. La paciente permaneció ingresada en el área de cuidados intensivos, donde presentó inestabilidad hemodinámica, que se logró revertir con tratamiento médico. Se dió egreso hospitalario a los 12 días, sin secuelas para la paciente, ni otras complicaciones. Posteriormente se dejó cita en consulta externa para continuar el seguimiento médico.

## Discusión del caso

Los factores de riesgo que presentó la paciente fueron la multiparidad, la edad materna y los métodos anticonceptivos con progestágenos. En el interrogatorio, no se logró precisar si existió falla del método de planificación o si la paciente recordaba la última vez de su uso. En el examen físico, tampoco se identificaron anomalías anatómicas a nivel pélvico. Este caso cumplía los criterios ya descritos por Studdiford; ambas trompas y ovarios estaban en condiciones normales, sin evidencia de lesión reciente; no tenía fístula uteroperitoneal, y el embarazo estaba relacionado exclusivamente con la superficie peritoneal y en un estadio bastante temprano; esto excluye una implantación secundaria. Lo que se confirmó con los hallazgos quirúrgicos y el reporte de anatomía patológica para este caso.

Los embarazos abdominales se cree que son el resultado de la implantación secundaria de un embarazo tubárico abortado o resultado de la fecundación intraabdominal del óvulo, que a través de los movimientos peristálticos de las asas intestinales puede desplazarse e implantarse en cualquier tejido con suficiente vascularización para nutrirse<sup>7</sup>. En el caso de la paciente, ese óvulo fecundado recorrió la cavidad abdominal hasta implantarse en el hígado. Sin embargo, al no ser este un tejido elástico y empe-

zar a crecer el embarazo, como resultado, se rompe su cápsula, ocasionando dolor y shock hipovolémico.

Es importante considerar un diagnóstico precoz con un manejo quirúrgico complejo y multidisciplinario, que fue lo que logró salvar la vida de la paciente. En este informe, por la edad de la paciente y a pesar del uso de anticonceptivos, no se debe descartar un embarazo, ni confundir la amenorrea con el inicio de la menopausia.

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha, ya que la historia clínica, el examen físico, los resultados de laboratorio y la ultrasonografía suelen ser inespecíficos. Sin embargo, esta última, puede hacer plantear el diagnóstico al encontrar un feto y su placenta fuera del útero, aunque en ocasiones puede omitir el diagnóstico e incluso ser desorientador, como fue el caso de la primera ultrasonografía realizada. Se debe tomar en cuenta que por diferentes causas podría haber un subregistro de embarazos ectópicos en general.

El diagnóstico es generalmente tardío, en su mayoría es un hallazgo intraoperatorio. Solo del 10 al 30 % llega a cirugía con diagnóstico preoperatorio de embarazo abdominal, debido básicamente a la falta de familiaridad del ginecobstetra con este tipo de casos, por la baja frecuencia de los mismos. Sin embargo, hay varios elementos que pueden llevar a sospechar o a diagnosticar esta afección.

Al no existir signos específicos, y ante la ausencia de imágenes características en la ultrasonografía, se hace indispensable la laparotomía exploradora, que da la posibilidad de hacer un diagnóstico y tratamiento lo antes posible<sup>4,13,14</sup>.

Dentro de las opciones de manejo, se encuentra el manejo expectante, que consiste en el monitoreo, hasta la recuperación, es una buena opción para algunos embarazos ectópicos, así como para embarazos de localización desconocida. El manejo ex-

pectante consiste en monitorizar a la mujer hasta que se recupere (hasta que el nivel de hCG caiga por debajo de 2IU/L). El seguimiento debe ser intensivo, cada día al inicio y después semanalmente hasta que el nivel de hCG retorne a lo normal.

En el tratamiento médico, puede utilizarse el metrotexate, un antimetabolito que actúa en células activas proliferativas, incluyendo tejido trofoblástico. La dosis utilizada de metrotexate en el embarazo ectópico es 50mg/m<sup>2</sup> o 1mg/kg<sup>8,15-17</sup>. Este puede administrarse de forma local (guiado por laparoscopia o ecografía) o inyectarlo por vía intramuscular. Para optar a este tratamiento, la paciente tiene que estar estable y debe tratarse de un embarazo abdominal no complicado<sup>4-6</sup>.

Cuando no existen signos clínicos específicos, y hay ausencia de imágenes características por ultrasonografía o una paciente hemodinámicamente inestable, se hace indispensable la laparotomía exploradora, que da la posibilidad de hacer un diagnóstico y tratamiento lo antes posible. Se debe mencionar que el éxito de este caso también depende del manejo multidisciplinario con cirugía general y medicina interna.

Para el tratamiento quirúrgico las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomiendan la vía laparoscópica sobre la laparotomía en pacientes hemodinámicamente estables que requieren cirugía. Los procedimientos laparoscópicos se asocian con menores tiempos quirúrgicos, menos sangrado intraoperatorio, menor estancia hospitalaria y menores requerimientos de analgesia. El tratamiento quirúrgico de emergencia suele reservarse para aquellas pacientes hemodinámicamente inestables o con un cuadro complicado<sup>4-9</sup>, como fue el caso presentado.

Entre las complicaciones que se describen en las pacientes con embarazo ectópico abdominal se incluyen los abscesos pélvicos, peritonitis y sepsis causados por restos de tejido trofoblástico retenido<sup>6</sup>.

## Aspectos éticos

Se resguardaron todos los aspectos de confidencialidad de la paciente.

## Conclusión

El diagnóstico de embarazo ectópico abdominal requiere un alto grado de sospecha clínica y el apoyo de confirmación o descarte de embarazo con una prueba de gonadotropina coriónica humana (HCG) cuantitativa. Así como complementar estudio por imágenes. Siempre se debe considerar el

diagnóstico de embarazo ectópico en mujeres en edad reproductiva con abdomen agudo con o sin factores de riesgo como un diagnóstico diferencial, pues según se describe, tiene una alta mortalidad por el cuadro de hemorragia severa, siendo considerado una verdadera emergencia obstétrica que presenta complicaciones graves. De ahí el interés de afinar el diagnóstico temprano para poder dar el manejo oportuno y salvar la vida de la paciente.

El abordaje quirúrgico, en este caso, ante el diagnóstico y la presentación aguda fue la laparotomía exploratoria, al ser la forma más directa e inmediata para resolver el cuadro que presentó la paciente. Se debe brindar educación a la paciente sobre este importante antecedente, pues no se puede tener certeza de que vuelva a suceder. Sin embargo, en este caso se realizó un método de planificación familiar definitivo como la esterilización tubárica bilateral.

## Agradecimiento

Al equipo de turno de ginecología, cirugía y obstetricia crítica del Hospital San Juan de Dios por su apoyo incondicional en el manejo multidisciplinario de esta paciente.

También al comité de investigación del hospital por su apoyo al proporcionarnos los datos estadísticos

## Financiamiento

El estudio fue financiado por los investigadores.

## Referencias bibliográficas

1. Sá de Oliveira A, García A, Silva D. Embarazo ectópico abdominal: Dificultad en el diagnóstico. A propósito de un caso. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. septiembre de 2016;76(3):295-9. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322016000400009&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000400009&lng=es)
2. Bonfante Ramírez E, Bolaños Ancona R, Simón Pereyra L, Juárez García L, García-Benitez CQ. Abdominal pregnancy, institutional experience. *Ginecol Obstet Mex*. 1998;66:287-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737070/>
3. Matos Quiala HA, Rodríguez Lara O, Estrada Sánchez G, Martínez Enfedaque M, Saap Nuño A, Osorio Rodríguez M, et al. Caracterización de embarazo ectópico. *Revista Información Científica*. 2018;97(6):1100-10. Disponible en: <http://www.revinfscientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2174>

4. López-Luque PR, Bergal-Mateo GJ, LópezOlivares MC. Ectopic pregnancy: Its current interest in Primary Health Care. *Semergen*. 2014;40(4):211-7. Disponible en: DOI: 10.1016 / j.semereg.2013.11.007
5. Bravo O, Francisco M. Embarazo ectópico en el abdomen agudo obstétrico estudio realizado en el Hospital Gineco Obstétrico Enrique C. Sotomayor en los años 2014 y 2015. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2016. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/35305>
6. Pérez JMV, Hernández LO, Mora OP. Embarazo ectópico abdominal primario. Presentación de un caso. *MULTIMED*. 2016; 20(2):408-19. Disponible en <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/158>
7. Vargas-Hernández VM, Hernández Fierro MJR, Ventura Quintana V, Tovar Rodríguez JM. Embarazo ectópico abdominal, presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2017;82(3):338-44. DOI. org/10.4067/s0717-75262017000300338.
8. Samamé P, Bernardo M. Características clínicas, laboratoriales, epidemiológicas y ecográficas de pacientes con respuesta al tratamiento con Metrotexate en embarazo ectópico, 2014 – 2018. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. 2019; Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/4908>
9. León Cid I, Rodríguez Iglesias G, Segura Fernández A, Atienza Barzaga AM. Embarazo ectópico abdominal con implantación en el hígado. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2011;40(3-4):302-10. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572011000300013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572011000300013&lng=es).
10. Escobar-Vidarte MF, Caicedo-Herrera G, Solarte-Erao JD, Thomas-Pérez LS, Dávalos-Pérez DM, López-Tenorio J, et al. Embarazo ectópico abdominal avanzado: reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68(1):71. Disponible en: <https://doi.org/10.18597/rcog.2983>
11. Drullet Duran L, Hernández Carcasses ME, Iznaga Brooks O, Drullet Duran L, Hernández Carcasses ME, Iznaga Brooks O. Embarazo ectópico abdominal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Revista Información Científica*. 2019;98(4):540-52. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000400540&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000400540&lng=es)
12. Esquerria BRP, Ballano IG, Lanaspá LB, Dodorico LG, Salinas MC, Sanz MAA. Embarazo extrauterino abdominal. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2016 ;42(1). Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/44>
13. Santana T, Estepa J, Rafael-Truy B. Embarazo ectópico abdominal. Presentación de un caso. *Medisur*. 2012;10(5): 429-433. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2012000500017&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000500017&lng=es).
14. Alarcón J, Basagoitia O. Prevalencia de embarazo ectópico y sensibilidad-especificidad de la ultrasonografía transabdominal. *Revista Del Instituto Médico Sucre*. 2019;82(145), 26-33. Disponible en: <https://revistas.usfx.bo/index.php/ims/article/view/299>
15. Hu LH, Sandoval VJ, Hernández SAG, Vargas MJ. Embarazo ectópico: Revisión bibliográfica con enfoque en el manejo médico. *Rev Clin Esc Med*. 2019;9(1):28-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87031>
16. Wu XC. Metotrexate en embarazo ectópico. *Revista Médica*. 2018;2(05):19-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms175d.pdf>
17. Pantoja-Garrido M, Cabezas-Palacios MN, Tato-Varela S. Multidose treatment of methotrexate in cornual ectopic pregnancy. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;84(05):319-23. Disponible en: <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476254/>

# Conocimientos, actitudes y prácticas de prevención sobre la enfermedad renal crónica en diabéticos e hipertensos

DOI 10.5377/alerta.v4i1.9538

Teresa del Rosario Fuentes Martínez<sup>1</sup>

Nely del Carmen Ríos<sup>2</sup>

José Benjamín Argueta Coca<sup>3</sup>

1. Región Oriental de Salud, Ministerio de Salud, San Miguel, El Salvador.

2. Unidad Comunitaria de Salud Familiar Cacaopera, Ministerio de Salud, Morazán, El Salvador

3. SIBASI Morazán. Región Oriental de Salud, Ministerio de Salud

\*Correspondencia

✉ trfuentes78@gmail.com

📞 0000-0002-7985-1064



ACCESO ABIERTO

## Knowledge, attitudes and prevention practices of chronic kidney disease in diabetics and hypertensive patients

### Citación recomendada:

Fuentes Martínez TR, Ríos NM, Argueta Coca JB. Conocimientos, actitudes y prácticas de prevención sobre la enfermedad renal crónica en diabéticos e hipertensos. Alerta. 2021;4(1):12-18. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9538

### Recibido:

12 de marzo de 2020

### Aceptado:

12 de enero de 2021

### Publicado:

22 de enero 2021

### Contribución de autoría:

TRFM<sup>1</sup>: Idea e implementación de la investigación, NCR<sup>2</sup>: Aporte en la conducción de la investigación, recolección de entrevistas y análisis de los resultados, JBAC<sup>3</sup>: Conducción de la investigación, recolección de información a través de entrevistas y análisis de los resultados.

### Conflicto de intereses:

Los autores no tienen conflicto de intereses.

### Resumen

**Introducción.** Según la Organización Mundial de la Salud, la cuarta parte de la población mundial sufre hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Al padecer estas dos enfermedades, el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, se multiplica. **Objetivo.** Analizar los conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prevención de enfermedad renal crónica en usuarios con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, en el municipio de Jocoaitique, departamento de Morazán. **Metodología.** Estudio transversal descriptivo. Los datos fueron recolectados en visitas domiciliarias y en la consulta general, realizando una entrevista a 125 personas, 108 hipertensos y 17 diabéticos. Luego fueron analizados a través del programa Perfect Statistics Professionally Presented versión libre. **Resultados.** De los participantes, el 96 % tiene un bajo nivel educativo, el 4 % ha realizado bachillerato y estudios superiores; el 83 % pertenece al área rural y la ocupación predominante es ama de casa (58 %); el resto son jornaleros y agricultores (38 %). El 73 % tienen un nivel medio de conocimientos, el 66 % actitudes de indiferencia y el 76 % realizan prácticas inadecuadas de autocuidado en la prevención de la enfermedad renal crónica. **Conclusiones.** Los conocimientos sobre la prevención de la enfermedad renal crónica, se encuentran en un nivel medio en la mayoría de los encuestados. Más de la mitad de la población expresa actitudes de indiferencia y más de la tercera parte realiza prácticas inadecuadas de prevención sobre la enfermedad renal crónica.

### Palabras claves

Hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, conocimientos, actitudes y prácticas en salud.

### Abstract

**Introduction.** According to the World Health Organization, a quarter of the population suffers from hypertension and type 2 diabetes mellitus. When suffering from these two diseases at the same time, there is a multiplying risk of developing chronic kidney disease. **Objective.** To analyze the knowledge, attitudes and prevention practices, of chronic kidney disease, in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, in the Jocoaitique municipality, department of Morazán. **Methodology.** This is a descriptive cross-sectional study. The data was collected in home visits and at the Health Center's general consultation, conducting an interview to 125 people, 108 hypertensive and 17 diabetics. The collected data was analyzed through the Perfect Statistics Professionally Presented free version program. **Results.** From all participants, 96% have a low level of education, 4% has high school and superior education; 83 % belong to rural areas; the predominant occupation is housewife (58 %), the rest are day laborers and farmers (38 %). 73 % have a medium level of knowledge, 66 % present attitudes of indifference and 76 % engage in inappropriate self-care practices for the prevention of chronic kidney disease. **Conclusions.** Knowledge about the chronic kidney disease prevention is at medium level among the interviewed population. Attitudes are indifferent in more than half of them, and more than a third of the population engages in inappropriate prevention practices regarding chronic kidney disease.

### Key words

Knowledge, prevention, hypertension, type 2 diabetes, chronic kidney disease.

## Introducción

A nivel mundial los casos de enfermedades crónicas degenerativas van en aumento, lo que representa un problema importante para la salud pública<sup>1</sup>. Uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es fomentar estilos de vida saludable en personas que padecen una o más enfermedades crónicas y que aprendan a convivir con esta patología<sup>2</sup>.

Según las estadísticas, entre las principales causas de mortalidad, a nivel nacional en el año 2019, estaban las enfermedades del sistema genitourinario, neumonías, enfermedades del sistema digestivo, septicemia, enfermedades del hígado, diabetes mellitus, enfermedades cerebro vasculares, enfermedades hipertensivas, otras enfermedades del corazón y el resto enfermedades del sistema respiratorio<sup>3</sup>.

En una encuesta realizada por el Instituto Nacional de Salud, se determinó que el 38 % de las mujeres tienden a padecer hipertensión arterial (HTA), mientras que en los hombres el porcentaje es menor (35,8 %). En relación con la diabetes, los resultados de la encuesta reflejan que el 13,9 % de las mujeres y el 10,6 % de los hombres padecen la enfermedad<sup>4</sup>. Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica (ERC), y el cáncer presentaron las tasas de mortalidad más elevadas en los hombres. En el caso de las mujeres, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la ERC fueron las que presentaron las tasas de mortalidad más elevadas<sup>5</sup>.

De acuerdo con los datos del Sistema Único de Información en Salud (SUIS), en el año 2018, Morazán fue uno de los departamentos que presentó más casos de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECnT). En primer lugar se encuentra la HTA, con 8978 personas afectadas, seguido por la diabetes mellitus 2 (DM2) con 2301<sup>5</sup>. En el 2018 se registraron 81 casos con DM2 y 370 con HTA, en el municipio de Jocoaitique, departamento de Morazán<sup>6</sup>.

En el departamento de Morazán, no hay estudios realizados sobre conocimientos, actitudes y prácticas (CAP) sobre la prevención de la ERC y se desconoce el impacto que esta enfermedad tendría directamente en la calidad de vida de los pacientes con DM2 e HTA, que no tengan conocimientos, actitudes y prácticas adecuadas sobre el autocuidado. En este contexto, se consideró necesario realizar un estudio sobre la prevención de la ERC en los pacientes con diagnóstico de DM2 e HTA. Por lo cual, el presente estudio tiene como objetivo analizar los conocimientos, actitudes y prácticas sobre

la prevención de la enfermedad renal crónica en usuarios con diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial, en el municipio de Jocoaitique, departamento de Morazán.

## Metodología

Se realizó un estudio cualitativo, transversal descriptivo, entre marzo y diciembre del año 2019, en el municipio de Jocoaitique del departamento de Morazán. Este municipio tiene dos Unidades Comunitarias de Salud Familiar (UCSF): una intermedia y una básica. Se eligió la UCSF Jocoaitique por ser un establecimiento intermedio y con mayor número de recursos humanos y más prestaciones de servicios, teniendo una población de estudio conformada por 183 personas, 29 personas con diagnóstico de DM2 y 154 con diagnóstico de HTA.

Para el cálculo de la muestra se aplicó el muestreo probabilístico estratificado, utilizando el programa Epidat versión 4,2<sup>7,8</sup>. En el proceso se utilizó un nivel de confianza del 95 %, obteniendo los estratos para la muestra de la manera siguiente: para el estrato de pacientes con diagnóstico de DM2, que es de 29 personas, la muestra fue de 17. Para el estrato de pacientes con diagnóstico de HTA, que es de 154 personas, la muestra fue de 108, obteniendo un total de 125 personas.

La unidad de análisis fueron las personas con DM2 o HTA, a las que se les describieron las variables de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la alimentación, ejercicio, consumo de tabaco, alcohol y control del tratamiento. Dichas variables fueron evaluadas según la escala de Likert<sup>9</sup>.

Para la recolección de datos se utilizó un cuestionario estructurado con preguntas cerradas, conformado por tres partes: en la primera, el consentimiento informado; la segunda, datos de identificación, objetivo, instrucciones y aspectos socio demográficos; la tercera parte, tres apartados acerca de las variables CAP, enfocadas en la prevención de la ERC.

El instrumento de recolección de datos constó de 57 preguntas, con múltiples alternativas de respuesta. Se establecieron 16 preguntas acerca de los conocimientos sobre ERC, alimentación, ejercicio, ingesta de alcohol, tabaco y el control del tratamiento. El instrumento fue clasificado según escala de Likert en nivel de conocimiento bajo (0 a 19 puntos), nivel de conocimiento medio (19 a 29 puntos) y nivel de conocimiento alto (30 a 32 puntos). Asignando 1 punto al nivel bajo de conocimientos, 2 puntos al nivel de conocimientos medio y 3 puntos al nivel de conocimientos alto.

Para las actitudes se establecieron 13 preguntas enfocadas en las mismas variables, clasificándolas según Likert como: actitud negativa (0 a 13 puntos), actitud indiferente (14 a 26 puntos) y actitud positiva (27 a 39 puntos)<sup>9</sup>. Para esta dimensión se asignó 1 punto a cada respuesta de actitud negativa, 2 puntos a las respuestas de actitud de indiferencia y 3 puntos a las respuestas de actitud positiva.

Finalmente, para describir las prácticas de prevención de la ERC se realizaron preguntas orientadas a la alimentación, ejercicio, ingesta de alcohol y/o tabaco y control de tratamiento. Se asignó 1 punto a cada respuesta de prácticas inadecuadas, 2 puntos a las prácticas adecuadas. Estas se clasificaron como inadecuadas de 1 a 13 puntos y adecuadas de 14 a 26 puntos<sup>10</sup>.

Para la validación del instrumento de recolección de datos se ejecutó un plan piloto. Se seleccionaron a 10 usuarios con diagnósticos de DM2 o HTA de la UCSF de Yoloaiquín; una vez recolectados los datos, para obtener la confiabilidad de cada sección del cuestionario y validarlo, se aplicó Alfa de Cronbach, con el programa PSPP, que relaciona variables y establece la confiabilidad. El puntaje adquirido fue de 0,6, que por norma es inaceptable, por lo que se modificó y se realizó nuevamente la prueba piloto. En esta ocasión se seleccionaron a otras 10 personas con características similares a los sujetos en estudio, pertenecientes a la UCSFE San Francisco Gotera, del departamento Morazán. Posterior a la obtención de los datos se ejecutó el coeficiente Alfa de Cronbach, en PSPP, y se obtuvo un puntaje de 0,8. Este valor indica que el instrumento tiene una fiabilidad del 81 %, por lo que se admite como válido<sup>11</sup>.

El estudio se inició en el mes de marzo y finalizó en diciembre del año 2019. La información fue recolectada por el personal del comité de investigación de enfermería del SIBASI Morazán. La recolección de la información se realizó en visitas casa a casa; también se entrevistaron a las personas que llegaron a consultar en horas hábiles a la UCSFI de Jocoaitique. Una vez concluida la recolección de la información, se digitó en el programa PSPP y luego se analizaron los datos obtenidos en cada variable. La elaboración de gráficos se realizó mediante el software Microsoft Excel 2010.

Previo a la ejecución de la investigación, se gestionó la autorización por parte de la directora de la UCSFI Jocoaitique Morazán y del Comité de Ética de la Región Oriental de Salud. Antes de la entrevista, se explicó a cada participante el propósito del estudio y

se obtuvo la firma voluntaria del consentimiento informado.

## Resultados

El 60 % de la población estudiada son mujeres; el 50 % tienen más de 60 años, mientras que el 34 % oscila entre 50 a 59 años de edad. El 16 % son personas adultas jóvenes de 20 a 49 años que adolecen de DM2 e HTA. La ocupación predominante es ama de casa (58 %), el resto son jornaleros y agricultores (38 %) y empleado formal e informal (4 %).

El 57 % del total de la población tiene estudios de nivel primario, el 29 % alcanzó el nivel secundario, un 10 % no sabe leer ni escribir, el 2 % estudió bachillerato y 2 % tiene estudios superiores. El 83 % de la población encuestada pertenece al área rural. El 58 % tiene estado civil de acompañados, el 22 % casados, un 4 % solteros, el 4 % viudos y un 12 % divorciados.

El 73 % de las personas tiene un nivel de conocimiento medio sobre la prevención de la ERC según se observa en la Figura 1. El 86 % conoce sobre ERC, el tipo de alimentación que les está permitido consumir (86 %), la frecuencia del consumo de las comidas (90 %), la cantidad de agua que deben consumir (91 %) y el consumo de sal (91 %). En la importancia de la duración de los ejercicios (91 %), el 22 % desconoce la frecuencia recomendada para ejercitarse. El 99 % percibe la importancia de no hacer uso del tabaco y alcohol. El 28 % tiene conocimiento sobre el medicamento, dosis y frecuencia para su actual enfermedad.

Según los resultados que se expresan en la Figura 1, relacionados con la actitud sobre la prevención de la ERC, en los alimentos que le están permitidos consumir, el 66 % de las personas mostró actitud de indiferencia. En la frecuencia de las comidas, la actitud es de negatividad (49 %). En lo que respecta a la cantidad de agua que deben consumir, la actitud es de negatividad (82 %). En el consumo de azúcar, un 44 % tiene una actitud negativa, el 15 % de indiferencia y el 41 % tiene una actitud positiva. Por otra parte, en el consumo de sal, la actitud de negatividad es del 44 %. El 47 % de las personas asumen una actitud negativa para la realización del ejercicio. El 88 % de la población manifiesta una actitud positiva ante el consumo del tabaco; así mismo, el 99 % tiene actitudes positivas frente al consumo de alcohol. Por otra parte, el 88 % de las personas tiene actitud positiva en la importancia de conocer el medicamento que ingieren. La actitud para realización de exámenes (glucosa), en los pacientes con diabetes y la toma de la presión arterial en los pacientes hipertensos,

la actitud es de negatividad (42 %) y de indiferencia (30 %). La actitud para asistir a los controles médicos es del 45 % de negatividad y 15 % de indiferencia.

Los resultados que se muestran en la Figura 1 están relacionados a las prácticas de prevención de la ERC. Así, el 76 % realiza prácticas inadecuadas sobre la prevención de la ERC. El 88 % expresa que ingiere todo tipo de alimentos; el 85 % ingiere de una a dos comidas diarias. El 85 % consume menos de dos litros de agua al día. El 85 % usa salero en la mesa y el 86 % no realiza ejercicios. El 95 % no consume el medicamento, según la indicación médica.

Los resultados indican que el 73 % de los pacientes con DM2 e HTA tiene un nivel medio de conocimientos sobre la prevención de la ERC (Figura 1). El 66 % de los pacientes con DM2 e HTA tiene actitudes de indiferencia sobre prevención de la ERC (Figura 1). El 76 % de los pacientes con DM2 e HTA tiene prácticas inadecuadas sobre la prevención de la ERC (Figura 1).

## Discusión

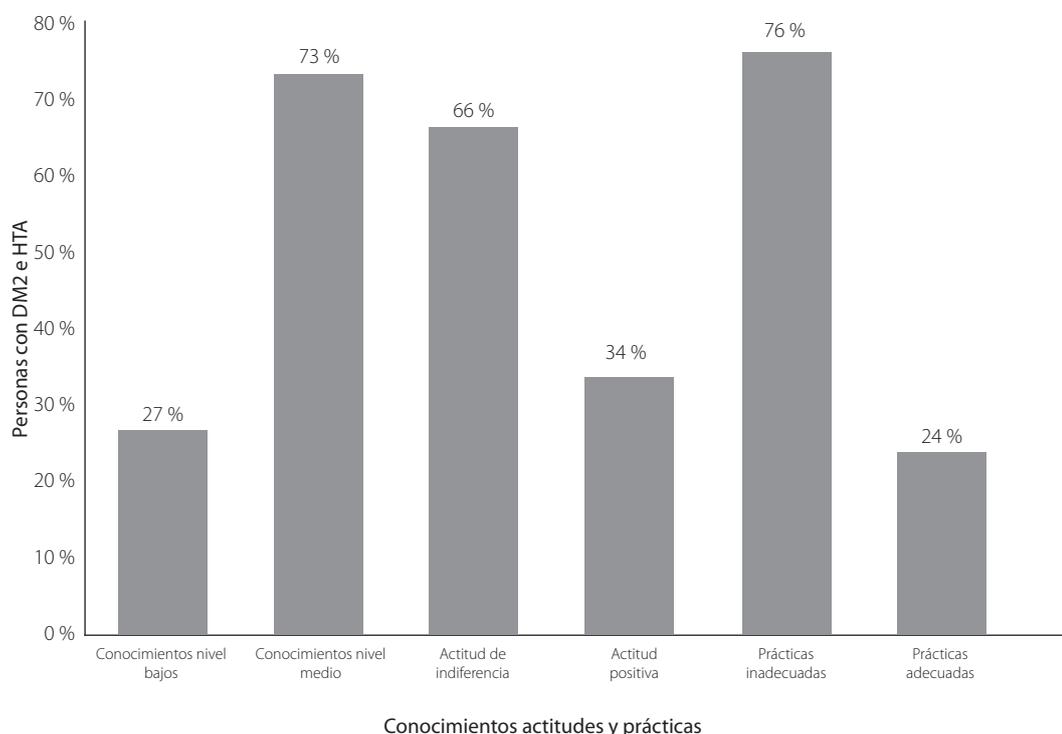
Los participantes del estudio tienen un nivel medio de conocimientos, con actitudes de indiferencia y prácticas inadecuadas sobre la prevención de la ERC. Estos resultados son similares a los encontrados en Colombia<sup>12</sup>. Más de la mitad de la población es mayor

de sesenta años, aumentando el riesgo de padecer la ERC. Estos resultados coinciden con los encontrados en un estudio realizado en Barcelona, en la atención primaria, donde se concluye que hay mayor probabilidad de desarrollar la ERC en la población adulta mayor, sobre todo si hay una enfermedad crónica<sup>13</sup>.

En cuanto al conocimiento en las variables alimentación, ejercicio, consumo de alcohol, tabaco y control del tratamiento, los datos describen que hay conocimientos en nivel medio según la escala de Likert. Los resultados son diferentes a los encontrados en un estudio realizado en Nicaragua, en el que concluyen que el conocimiento es alto pero distorsionado; por tanto, conlleva a las personas tener actitudes desfavorables de prevención<sup>14</sup>.

En la variable conocimiento, la mayoría de la población encuestada tiene conocimientos sobre ERC, el tipo de alimentación que les está permitida consumir, la frecuencia del consumo de las comidas, la cantidad de agua que deben ingerir, el consumo de sal y control del tratamiento. Esto indica que hay una buena educación de parte del personal del Ministerio de Salud (Minsal), según lo indicado por las Guías clínicas de medicina interna (2018). En el indicador sobre la realización de ejercicio para prevenir la ERC, los conocimientos son básicos. Por otra parte, en lo que respecta a la importancia del tiempo y frecuencia del ejercicio, las perso-

**Figura 1:** Niveles de conocimientos sobre la prevención de la enfermedad renal crónica.



nas saben que es una medida de prevención para la HTA, DM2 y la ERC. El 99 % de los entrevistados tiene los conocimientos necesarios sobre la importancia de no consumir tabaco y alcohol. Esto disminuye el riesgo de progresión a la ERC, a diferencia de los resultados en un estudio realizado en Cuba, donde el consumo de estas sustancias está en aumento<sup>15</sup>.

En la variable conocimiento del medicamento para la HTA y DM2, un cuarto de la población desconoce cuál es la dosis y la frecuencia del tratamiento que consume. Estos resultados son similares a los encontrados en una investigación realizada en Cuba, donde el desconocimiento del nombre del medicamento y la dosis indicada es una de las principales causas del abandono del tratamiento. Sin embargo, la adherencia es la base principal en el control de la enfermedad<sup>16,17</sup>.

La actitud ante los alimentos que le están permitidos consumir, la frecuencia de estos, la cantidad de agua, el consumo de azúcar y sal, en más de la mitad de la población estudiada es de indiferencia<sup>17</sup>. En el indicador referente al ejercicio, más de un cuarto de la población tiene actitudes de negatividad, datos similares a los encontrados en un estudio realizado en Honduras<sup>18</sup>. Así mismo, el control del tratamiento, en tres cuartos de la población, es de negatividad. En consecuencia, en este mismo apartado, un tercio de la población tiene actitudes de indiferencia frente a la realización de exámenes y la toma de presión arterial. En un estudio realizado en Cuba, se concluye en que una persona cambiará su estilo de vida para generar cambios si es capaz de percibir los riesgos a los que está expuestos<sup>18</sup>.

En relación con las prácticas, la mayoría de las personas expresó que realizan prácticas inadecuadas, entre ellas que ingieren todo tipo de alimentos, realizan de una a dos comidas diarias, consumen menos de dos litros de agua al día, el uso del salero de mesa es frecuente; en más de tres cuartos de la población no realizan ningún tipo de ejercicios. Estos resultados son similares a los encontrados en un estudio en Rawalpindi, donde el conocimiento de los pacientes en estudio fue adecuado y las prácticas eran deficientes<sup>19</sup>.

En el consumo de alcohol y tabaco las prácticas son adecuadas. Estos resultados pueden deberse a que más de la mitad de la población estudiada eran mujeres. Por otra parte, menos de una décima parte de la población en estudio consume tabaco e ingiere alcohol, similar a un estudio realizado en México, en el que los resultados obtenidos muestran que los hombres que padecen de

una enfermedad crónica, como DM2 e HTA, más otras enfermedades, consumían tabaco y alcohol con frecuencia<sup>20</sup>. En consecuencia, el medicamento no es ingerido según las indicaciones médicas; de igual forma, los exámenes no se realizan en las fechas indicadas por la mayor parte de la población en estudio.

Los resultados reflejan que la ocupación predominante en más de la mitad de la población es ama de casa y un tercio de la población tiene ocupación de jornalero y agricultor. Con respecto al nivel educativo, una décima parte de la población es analfabeta y más de la mitad tienen un nivel académico de primaria, ya sea esta completa o incompleta y un mínimo porcentaje alcanzó la educación superior (técnica o universitaria). El bajo nivel de escolaridad, por lo general, propicia que las personas no acaten las recomendaciones médicas.

La mayoría de los participantes pertenecen al área rural, lo que dificulta la accesibilidad a los servicios de salud más cercanos y al control médico. Estos resultados son similares a un estudio realizado en Perú, en el que pertenecer al área rural dificulta el acceso a los servicios de salud<sup>21</sup>. Dorothea Orem, en su teoría del autocuidado, menciona que autocuidarse es una función humana y reguladora; debe realizarse de forma continua e ir enfocada al autocuidado para la prevención de enfermedades. En este sentido, las prácticas sobre la prevención de la ERC difieren de la teoría de Dorothea Orem<sup>22</sup>. El incremento de la ERC en personas con HTA y DM2, es un riesgo; en el estudio se encontraron conocimientos en un nivel medio. Estos resultados coinciden con los encontrados en un estudio realizado en Madrid, en el que la población estudiada no realiza prácticas de prevención enfocadas a disminuir el riesgo de ERC<sup>23</sup>.

De acuerdo con los resultados encontrados, es preciso enfocar actividades de información, educación y comunicación, en las personas, con DM2 e HTA<sup>24</sup>, identificadas con déficit de conocimientos, actitudes de indiferencia y prácticas de autocuidado inadecuadas, e implementar planes de autocuidado integral, para mejorar la calidad de vida y propiciar los estilos de vida saludable<sup>25</sup>. No obstante, sería beneficioso el abordaje psicológico, en los grupos con factores de riesgo, de desarrollar la ERC, enfocados a los cambios de actitud. El total de personas con enfermedades crónicas como la DM2 e HTA deberían tener atención integral a cargo de personal multidisciplinario de forma continua, a fin de mejorar las actitudes y, por ende, las prácticas de prevención de la enfermedad renal crónica<sup>26,27</sup>.

## Conclusión

El nivel de conocimientos sobre la prevención de la enfermedad renal crónica que tienen los pacientes con diagnóstico de DM2 e HTA, según la escala de Likert, se encuentra en un nivel medio en la mayoría de los usuarios encuestados.

En cuanto a las actitudes, son de indiferencia en más de la mitad de la población. Debido a ello, en este estudio se evidencia que las prácticas de autocuidado sobre la enfermedad renal crónica en pacientes con DM2 e HTA son negativas. Más de la tercera parte de la población encuestada no está realizando las prácticas adecuadas en la prevención de la ERC.

## Agradecimiento

A la maestra Meiby Sulema Rivera Vásquez, por brindarnos su apoyo técnico en el proceso. A Licda. Reina Isabel Campos de Santin, por su apoyo en durante el proceso de publicación.

## Financiamiento

Fuentes propias de los autores del estudio

## Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las Américas 2013–2019. Washington, D.C.: OPS. 2014. Fecha de la consulta: 12 de mayo 2019. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/35010>
2. Valerie A, Marcello T, John S. La carga global de la insuficiencia renal y los objetivos de desarrollo sostenible. Organización Mundial de la Salud. 2018. Fecha de consulta: 6 de junio 2019. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/6/17-206441-ab/es/>
3. Ministerio de Salud Pública. Estadísticas de Morbi-Mortalidad 2019. Fecha de la consulta: 13 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://simmow.salud.gob.sv>
4. Instituto Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas no Transmisibles en Población Adulta de El Salvador, ENECA-ELS 2015. San Salvador, El Salvador, 2017. 252 p.
5. Instituto Nacional de Salud. Carga de mortalidad de enfermedades no transmisibles en la población igual o mayor de 20 años de El Salvador. San Salvador. 2017. 44p. Disponible en: <http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2018/07/>

6. Ministerio de Salud. Sistema de Información de Ficha Familiar. Fecha de consulta: 11 de mayo de 2019. Disponible en: <https://siff.salud.gob.sv/>
7. Otzen T, Manterola C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. Revista International Journal of Morphology. 2017; 35 (1): 227-232. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>
8. Hernández C, Carpio N. Introducción a los tipos de muestreo. Revista Alerta. 2019; 2(1): 75-79. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v2i1.7535>
9. García S, Aguilera J, Castillo A. Guía técnica para la construcción de escalas de actitud. Revista electrónica de pedagogía. 2011;8(16): 1-13. Disponible en: <http://www.odiseo.com.mx/2011/8-16/pdf/garcia-aguilera-castillo-guia-construccion-escalas-actitud.pdf>
10. Halleslevens A, Gutiérrez D. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la alimentación adecuada en los pacientes que son sometidos a hemodiálisis en HEODRA-León en el período de marzo a junio del 2018. Tesis de medicina y cirugía. Nicaragua. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León Sistemas de Biblioteca; 2019. 46 p.
11. Corral Y. Validez y confiabilidad de los instrumentos de investigación para la recolección de datos. Revista Ciencias de la Educación. 2009;19 (33): 229-247. Disponible en: <https://www.calameo.com/books/00441616680da9a5cd6ab>
12. Ramírez C, Perdomo A, Rodríguez M. Conocimientos y prácticas para la prevención del pie diabético. Revista Gaúcha Enferm. 2019; 40:e20180161. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180161>
13. Salvador B, Rodríguez M, Ruipérez L, Ferré A, Canillera O, Rodríguez L. Enfermedad renal crónica en individuos hipertensos ≥60 años atendidos en Atención Primaria. Revista Nefrología. 2017; 47(4):236-45. DOI: [10.1016/j.nefro.2017.02.008](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.02.008)
14. Ballesteros A, Kulakova O, Jirón A, Martínez J, Urcuyo N. Conocimiento, actitudes y prácticas sobre enfermedad renal crónica en habitantes de la comunidad «La Isla» del municipio de Chichigalpa. Revista Científica UNAN-León. 2013; 4 (1) 53-57. DOI:<https://doi.org/10.5377/universitas.v4i1.1674>
15. Landrove O, Morejón A, Venero S, Suárez R, Almaguer M, Pallarols E. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Revista Panamericana Salud Pública. 2018; 42: e23. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.23>

16. Achiong F, González Y, Vega O, Guillot O, Rodríguez A, Díaz A. Algunos resultados postintervención en el control, tratamiento y complicaciones de la hipertensión arterial. Policlínico Universitario Héroes del Moncada. Cárdenas. Revista Médica Electrónica. 2016; 38(4): 553-64. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242016000400005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000400005&lng=es).
17. Miranda V, Mejía D, Paredes F, López D, Romero J. Conocimientos, actitudes y prácticas de pacientes hipertensos en San José de Boquerón. Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud. 2018; 6(1):21-28. DOI: <https://doi.org/10.5377/rceucs.v6i1.8396>
18. Gonzales M, Pérez G. Conocimientos, creencias y prácticas en pacientes hipertensos, relacionados con su adherencia terapéutica. Revista Cubana de enfermería. 2005;21(15):1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/enf/v21n3/enf08305.pdf>
19. Tahir N, Imran M, Hashmi A, Zeb A, Furqan A. Knowledge, Attitudes And Practices Of Patients Regarding Diabetes And Hypertension Control. J Postgrad Med Inst. 2018;32(2):166-72. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/329672647>
20. Pavón P, Gogeoascoechea M, Blázquez M, Sánchez A. Factores asociados con el consumo de alcohol y tabaco en adultos mayores. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. 2020;18(1):7-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2018/muv181b.pdf>
21. Azañedo D, Vargas R, Rojas C. Factores asociados al uso de servicios de salud oral en adultos mayores peruanos: análisis secundario de encuesta poblacional. Revista Perú Med Exp Salud Pública. 2018; 36:553-61. DOI:<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.364.4724>
22. Naranjo Y, Concepción J, Rodríguez M. La teoría Déficit de autocuidado: Dorothea Elizabeth Orem. Revista SciELO Analytics. 2017;19(3):1-11. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212017000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212017000300009)
23. Ruiz J, Ríos A, Rodríguez J, Llorente S. Prevalencia y riesgo de progresión de enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos e hipertensos seguidos en atención primaria en la Comunidad de Madrid. Revista de Nefrología. 2017;37(3):338–354. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.019>
24. Costa G, Moreso F, Cantarell M, Cerón D. Alfabetización en salud y enfermedad renal crónica. Revista de la Sociedad Española de Nefrología. 2017;37(2):115–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.001>
25. Pinillos Y, Herazo Y, Gil J, Ramos J. Actividad física y calidad de vida en personas con enfermedad renal crónica. Revista médica Chile. 2019;147(2): 153-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000200153>
26. Landazábal A, Perea D, Garizabalo O, Sanabria M, Vesga J, Roderos I, Muños F, Laganis F, López P. Programa de prevención de la enfermedad renal crónica basado en redes integradas de servicios en Colombia. Revista salud pública. 2017;19(2). DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n2.45110>
27. San Martín V, Caballero A, Camacho C, Giménez B, San Martín V, Caballero A, et al. La Extensión Universitaria como herramienta para mejorar conocimientos de pacientes con diabetes e hipertensión. An Fac Cienc Médicas Asunción. 2018; 51(3): 69-74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.18004/anales/2018.051\(03\)69-074](http://dx.doi.org/10.18004/anales/2018.051(03)69-074)

# COVID-19: transmisión vertical, enfermedad y cuidados en recién nacidos

DOI 10.5377/alerta.v4i1.9916

José Eduardo Oliva Marín<sup>1</sup>, Jorge Alberto Pleitez Navarrete<sup>2</sup>

1. Colaborador técnico médico, Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento. Instituto Nacional de Salud. San Salvador, El Salvador.
2. Neonatólogo. Hospital Nacional de la Mujer. San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

ORCID 0000-0002-6005-0558

## Resumen

Existe la posibilidad que el SARS-CoV-2 se transmita tanto verticalmente en el útero, como durante y después del parto. La mayoría de bebés infectados presentan sintomatología leve o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la taquipnea y la disnea. En los exámenes de laboratorio, los hallazgos más frecuentes son la leucopenia y la linfopenia. Las lesiones pulmonares se muestran más claramente mediante la tomografía axial computarizada que mediante los rayos X. Las imágenes más comunes en ambas pruebas son las opacidades en vidrio esmerilado. No hay tratamiento antiviral y/o inmunomodulador aprobado para COVID-19 en recién nacidos. Aún no hay disponibilidad de guías específicas para el manejo respiratorio de neumonía por COVID-19 en recién nacidos. Los partos de madres positivas a COVID-19 deben efectuarse en una sala dedicada exclusivamente para ello. La vía de evacuación de elección es el parto vaginal. La evidencia actual no es suficiente para concluir que existe transmisión vertical de SARS-CoV-2 a través de la lactancia materna. Se deben tener precauciones para evitar el contagio posnatal a los recién nacidos y al personal de salud.

## Palabras clave

Recién nacido, infecciones por coronavirus, transmisión vertical, reacción en cadena de la polimerasa, serología.

## Abstract

There is a possibility that SARS-CoV-2 is vertically transmitted in the uterus, as well as during and after delivery. Most infected babies present mild symptoms or are asymptomatic. The most frequent clinical manifestations are tachypnea and dyspnea. In laboratory tests, the most common findings are leukopenia and lymphopenia. Pulmonary lesions are more clearly shown by computed tomography than by X-ray. The most common images in both tests are ground glass opacities. There is no approved antiviral and / or immunomodulatory treatment for COVID-19 in newborns. Specific guidelines for the respiratory management of COVID-19 pneumonia, in newborns, are not yet available. Deliveries of COVID-19 positive mothers must be carried out in rooms dedicated exclusively to these patients. The evacuation route of choice is vaginal delivery. Current evidence is not sufficient to confirm SARS-CoV-2 vertical transmission through breastfeeding. Precautions must be taken to avoid postnatal transmission to newborns and health personnel.

## Keywords

Newborn, coronavirus infections, vertical transmission, polymerase chain reaction, serology.

## Introducción

Actualmente, existen datos que sugieren que el SARS-CoV-2 puede transmitirse verticalmente a través de la placenta en el útero, así como durante el paso del neonato a través del canal del parto. Posterior al parto, la evidencia encontrada sugiere su transmisión horizontal a través de gotas, contacto directo o aerosoles. Esta revisión reúne los conocimientos actuales con respecto a la transmisión del SARS-CoV-2 al feto y/o al recién nacido, así

como la sintomatología clínica, hallazgos de laboratorio e imagenología más frecuentes. Se completa la revisión con los cuidados que deben recibir los recién nacidos de madres COVID-19 positivas. Aunque el conocimiento actual apoya la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2, los casos neonatales diagnosticados a la fecha parecen más bien adquiridos postnatalmente. Por lo tanto, la prevención de su transmisión posnatal es el enfoque que todo recurso de salud debe tener en mente, en cualquier ámbito, en todo momento.



ACCESO ABIERTO

**COVID-19: vertical transmission, disease and care in newborns**

### Citación recomendada:

Oliva Marín JE, Pleitez Navarrete JA. COVID-19: transmisión vertical, enfermedad y cuidados en recién nacidos. Alerta. 2021;4(1):19-30. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9916

### Recibido:

30 de junio de 2020

### Aceptado:

18 de noviembre de 2020

### Publicado:

22 de enero 2021

### Contribución de autoría:

OMJE<sup>1</sup>, PNJA<sup>2</sup>: Concepción de la investigación, búsqueda bibliográfica, redacción, estructuración del manuscrito.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

## Discusión de la temática

### Transmisión en útero

Aunque los estudios a la fecha dejan resultados mixtos sobre si el SARS-CoV-2 puede o no adquirirse en el útero<sup>1</sup>, la ruta transplacentaria se reportó como posible mecanismo de transmisión por primera vez en los Estados Unidos (EE. UU.), el 8 de mayo de 2020. Penfield *et al.*<sup>2</sup>, utilizando pruebas de reacción en cadena de polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), reportó la presencia de SARS-CoV-2 en hisopados de placenta en tres embarazadas con COVID-19.

El segundo caso de posible transmisión placentaria fue reportado por Sisman *et al.*<sup>3</sup> también en los EE. UU., el 10 de julio de 2020. Mediante inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos monoclonales de ratón anti-proteína N del SARS-CoV-2, encontraron una fuerte tinción citoplasmática en las células sincitiotrofoblásticas, compatible con la presencia del virus.

El tercer caso de posible transmisión transplacentaria fue reportado en Francia, por Vivanti *et al.*<sup>4</sup>, el 14 de julio de 2020. La RT-PCR fue positiva en diferentes muestras maternas (hisopado nasofaríngeo, hisopado vaginal, placenta, líquido amniótico y sangre). Se observó una intensa positividad citoplasmática en las células trofoblásticas perivellosas detectadas mediante inmunotinción con anticuerpos anti-proteína N del SARS-CoV-2.

Facchetti *et al.*<sup>5</sup> reportaron el 17 de agosto de 2020 en Italia, un caso con una expresión robusta de las proteínas S y N del SARS-CoV-2 en el sincitiotrofoblasto, detectada mediante hibridación del ARN *in situ*. Adicionalmente, el análisis ultra estructural identificó partículas virales morfológicamente compatibles con el coronavirus, localizadas en el citoplasma de las células del sincitiotrofoblasto, en el endotelio de los capilares fetales y en las células mononucleares intravasculares fetales. Por primera vez, partículas morfológicamente compatibles con el SARS-CoV-2, fueron localizadas en células mononucleares circulantes fetales. Este entorno histopatológico único de la placenta coincidió con la aparición temprana de COVID-19 en el recién nacido, lo cual es compatible con la transmisión vertical del virus.

Fenzia *et al.*<sup>6</sup> reportaron dos casos más en Italia el 12 de octubre de 2020. En el posparto inmediato de dos madres COVID-19 RT-PCR positivas, detectaron la presencia del genoma del SARS-CoV-2 en la sangre de ambos cordones umbilicales, ambas placentas y en la mucosa vaginal de ambas pacientes, así como en la muestra de leche materna de una de ellas. Además, reporta-

ron la presencia de anticuerpos IgM e IgG específicos para SARS-CoV-2 en la sangre del cordón umbilical de ambos neonatos, así como en la muestra de leche materna de una de las madres.

Estos resultados sugieren que, aunque rara, la transmisión vertical del SARS-CoV-2 es posible, y que el conocido estado inflamatorio que este virus provoca, puede extenderse a los fetos<sup>6</sup>.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de las pruebas diagnósticas efectuadas a los neonatos de los casos previamente descritos.

### Transmisión no congénita

Las rutas no congénitas de transmisión perinatal pueden incluir la transmisión mediante gotas, aerosoles o contacto directo, en la sala de partos o quirófano. Aunque aún no ha sido documentada, tomando en cuenta que el virus ha sido aislado en heces, la vía fecal-oral debe mantenerse en mente como otra posibilidad<sup>7</sup>. De igual manera, ya que el SARS-CoV-2 se ha detectado en el fluido vaginal de mujeres con infección por COVID-19, el contacto directo del neonato con el canal del parto tampoco se puede descartar como mecanismo de transmisión<sup>3,4</sup>. El virus también puede transmitirse mediante gotas, aerosoles o contacto directo, durante los cuidados posnatales en el hospital o en casa<sup>8</sup>.

Otra importante ruta de transmisión postnatal podría ser la lactancia materna. Investigaciones recientes no han encontrado evidencia del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o serología en la leche materna, pero el tamaño de las muestras ha sido pequeño<sup>1</sup>. Groß *et al.*<sup>9</sup>, publicaron en mayo de 2020, la evaluación de la leche de dos madres infectadas con el SARS-CoV-2 durante su embarazo. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó mediante RT-PCR en la leche de una paciente en los días 10, 12 y 13 posparto. Aun no queda claro si SARS-CoV-2 puede transmitirse a través de la lactancia materna<sup>1</sup>.

### Epidemiología

Para octubre de 2020, se encontraron reportes de 526 neonatos de madres con pruebas RT-PCR positivas para SARS-CoV-2 en 40 publicaciones. De estos, tres tuvieron resultados equívocos (IgM o IgG positivas con RT-PCR negativas), dos tuvieron resultados indeterminados (RT-PCR débil, denotando escasa carga viral) y 18 resultados positivos, mediante RT-PCR (Tabla 1). Un total de 423 resultaron negativos y 80 no fueron evaluados con serología o RT-PCR, dado que fueron asintomáticos o presentaron sintomatología leve<sup>2-6,10-22</sup>.

**Tabla 1.** Probable transmisión vertical, características clínicas, de laboratorio e imagenología, de recién nacidos con RT-PCR y/o serología positiva para SARS-CoV-2, de madres COVID-19 positivas confirmadas por RT-PCR

Publicación	Número de neonatos	Transmisión vertical	Hallazgos clínicos	Pruebas SARS-CoV-2 y edad a las que fueron realizadas	Imagenología
Wang <i>et al.</i> <sup>24</sup> 12/3/20	1	Posible	Asintomático	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positivo a las 36 horas de vida.	<b>TAC de tórax</b> Sombra nodular de alta densidad debajo de la pleura del segmento posterior del lóbulo superior del pulmón derecho; sombras irregulares dispersas en los lóbulos superior e inferior derechos.
Yu <i>et al.</i> <sup>25</sup> 24/3/20	1	Posible	Asintomático	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positivo a las 36 horas de vida.	No se le realizaron pruebas de imagen.
Zeng L. <i>et al.</i> <sup>26</sup> 26/3/20	3	Posible	El hallazgo más común en los tres recién nacidos fue dificultad para respirar.	RT-PCR en hisopados nasofaríngeos y anales de los tres neonatos, positivos a las 48 horas de vida.	<b>TAC de tórax</b> Neumonía bilateral.
Zeng H. <i>et al.</i> <sup>14</sup> 26/3/20	2	Posible	Asintomáticos	IgM e IgG elevadas en los dos neonatos, a las 0 horas de vida.	No se le realizaron pruebas de imagen.
Alonso <i>et al.</i> <sup>27</sup> 1/4/20	1	Posible	Al noveno día de vida, presentó taquipnea intermitente con retracciones intercostales leves, así como dos episodios autolimitados de desaturación de oxígeno, durante el sueño y la alimentación. Los síntomas resolvieron en 24 horas.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a los siete días de vida.	<b>Rayos X de tórax</b> Opacidades en vidrio esmerilado en la región parahiliar derecha.
Zamaniyan <i>et al.</i> <sup>18</sup> 17/4/20	1	Posible	Fiebre	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las 24 horas de vida.	ND.
Chacón-Aguilar <i>et al.</i> <sup>21</sup> 17/4/20	1	Posible	Neonato de 26 días de vida con historia de fiebre de 12 horas de evolución, rinorrea y vómitos. Además, dos episodios paroxísticos: el primero, con retroversión ocular e hipertonia generalizada de varios minutos de duración, mientras se alimentaba; el segundo, consistente en hipertonia generalizada con cianosis facial, mientras dormía. Al examen físico: Consciente, llanto enérgico e irritabilidad, hipertonia de miembros con reflejos osteotendinosos aumentados, sin clonus. Durante su ingreso presentó además, diarrea.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a los 26 días de vida.	USG transfontanelar y EEG normales.

Publicación	Número de neonatos	Transmisión vertical	Hallazgos clínicos	Pruebas SARS-CoV-2 y edad a las que fueron realizadas	Imagenología
Ng <i>et al.</i> <sup>11</sup> 6/5/20	1	Posible	Disminución del apetito, letargo, hipotermia e ictericia, posteriormente apneas.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a los cinco días de vida.	<b>Rayos X de tórax</b> Opacidades moderadas bilaterales.
Coronado <i>et al.</i> <sup>12</sup> 7/5/20	1	Posible	A las tres semanas de edad presentó dos días de congestión nasal y taquipnea, con desaturación de oxígeno al alimentarse.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las tres semanas de vida.	<b>Rayos X de tórax</b> Opacidades lineares bilaterales y consolidación del lóbulo superior derecho.
Dong <i>et al.</i> <sup>13</sup> 12/5/20	1	Posible	Asintomático	IgM e IgG positivas, a las dos horas de vida	<b>Rayos X de tórax</b> Normal.
Dumpa <i>et al.</i> <sup>20</sup> 17/5/20	1	Posible	A los 22 días de edad historia de 1 día de fiebre y falta de apetito.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a los 22 días de vida.	ND.
Abasse <i>et al.</i> <sup>19</sup> 31/5/20	1	Posible	Neumonía a los 14 días de vida.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las 24 horas y a los 14 días de vida.	<b>TAC de tórax</b> Lesiones en vidrio esmerilado y consolidaciones bilaterales.
Demirjian <i>et al.</i> <sup>17</sup> 10/7/20	1	Posible	Fiebre, coriza y taquipnea leve, al quinto día de vida.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las 72 horas de vida.	<b>Rayos X de tórax</b> Normal.
Sisman <i>et al.</i> <sup>3</sup> 10/7/20	1	Posible	En el segundo día de vida presentó fiebre y dificultad respiratoria con retracciones subcostales mínimas, taquipnea e hipoxia.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las 24 y 48 horas de vida.  Inmunohistoquímica de la placenta, utilizando anticuerpos monoclonales contra la proteína N del SARS-CoV-2: tinción citoplasmática franca en las células sincitiotrofoblásticas.	<b>Rayos X de tórax</b> Normal.
Vivanti <i>et al.</i> <sup>4</sup> 14/7/20	1	Posible	Al tercer día de vida inició irritabilidad, succión débil, hipertonia axial y opistotonos; líquido cefalorraquídeo sin anomalías, todo resolvió espontáneamente en 72 horas.	RT-PCR en hisopados nasofaríngeo y rectal, sangre y lavado bronco-alveolar, positivas a las 1.5 horas de vida.  Inmunohistoquímica de la placenta utilizando anticuerpos monoclonales contra la proteína N del SARS-CoV-2: intensa positividad citoplasmática en las células trofoblásticas perivelloosas, denotando una carga viral alta.	<b>Rayos X de tórax</b> Normal.  <b>Resonancia magnética cerebral</b> Gliosis bilateral en la materia blanca subcortical y periventricular.
Facchetti <i>et al.</i> <sup>5</sup> 17/8/20	1	Posible	Veinticuatro horas después del parto desarrolló fiebre, dificultad para respirar, vómitos, distensión abdominal, hipotonía y eritema cutáneo leve. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos donde se le inició ventilación mecánica.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo no concluyente al nacer. Resultó positiva a las 36 y 72 horas de vida y a los 17 días de edad.	<b>Rayos X de tórax</b> Neumonía intersticial.

Publicación	Número de neonatos	Transmisión vertical	Hallazgos clínicos	Pruebas SARS-CoV-2 y edad a las que fueron realizadas	Imagenología
Fenzia <i>et al.</i> <sup>6</sup> 12/10/20	2	Posible	Neonato 1: prematuridad de 33 semanas, fiebre y disnea.  Neonato 2: asintomático.	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, positiva a las 0 horas de vida en ambos neonatos.  RT-PCR en placenta y plasma de cordón umbilical de ambos neonatos, positiva a las 0 horas de vida.	ND
Dumitriu <i>et al.</i> <sup>16</sup> 12/10/20	2	Posible	Asintomáticos	RT-PCR en hisopado nasofaríngeo, indeterminada (indicativo de carga viral baja) entre las 24-48 horas de vida en ambos neonatos.	<b>Rayos X de tórax</b> Normal

Abreviaturas: SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa; IgM, inmunoglobulina M; IgG, inmunoglobulina G; TAC, tomografía axial computarizada; USG, ultrasonografía; EEG, electroencefalograma; ND, no datos. Adaptada de: Duran P. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Pública.* 2020; 44:e54. DOI: 10.26633/RPSP.2020.54, Shalish W. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol.* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710522, Muldoon K. SARS-CoV-2: Is it the Newest Spark in the TORCH? *Journal of Clinical Virology.* 2020. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104372.

Los tres neonatos con resultados equívocos presentaron un curso posnatal sin incidentes<sup>13,14</sup> (Tabla 1). Los tres presentaron RT-PCR negativas en hisopados nasofaríngeos y muestras de sangre. Sin embargo, presentaron niveles séricos elevados de anticuerpos IgM e IgG anti SARS-CoV-2, así como de interleucina 6 (IL-6), en muestras tomadas entre las 0-2 horas de vida. Mientras la presencia de anticuerpos IgM en los tres recién nacidos orienta a la posibilidad de transmisión vertical, los resultados negativos de RT-PCR no la apoyan. Además, se recomienda precaución cuando se utilizan ensayos de IgM para hacer el diagnóstico de infecciones congénitas, ya que los resultados falsos positivos son frecuentes<sup>23</sup>.

Los 23 bebés diagnosticados por RT-PCR o IgM/IgG (Tabla 1), fueron identificados entre las 0 horas y las 3 semanas de vida<sup>3,6,11,12,16,18-22,24-27</sup> lo que sugiere que estas infecciones se adquirieron en el útero o posnatalmente.

De los 20 neonatos con RT-PCR positivas o débiles, dieciocho necesitaron apoyo respiratorio: cánula nasal (2), CPAP nasal (3), intubación orotraqueal (12) y no especificado (1)<sup>3-6,11,12,19,28-32</sup>, dos de ellos fallecieron, uno por síndrome de distress respiratorio, neumotórax, choque, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada<sup>31</sup>, y el otro, debido a un aborto atribuible a un síndrome de dificultad respiratoria aguda y choque materno<sup>32</sup>.

La gran mayoría de los bebés con pruebas negativas, o no evaluados con una prueba de laboratorio, fueron asintomáticos después del nacimiento; una pequeña proporción presentó sintomatología leve<sup>10</sup>.

Di Mascio *et al.*<sup>33</sup> publicó en mayo de 2020, una revisión sistemática y metaanálisis de 41 embarazadas con COVID-19, reportaron que puede haber mayor riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, preeclampsia y parto por cesárea, en aquellas embarazadas hospitalizadas con neumonía. Martínez *et al.*<sup>34</sup> reportaron en mayo de 2020, una serie de 82 embarazadas RT-PCR positivas. En esta serie, el parto por cesárea se asoció con un mayor riesgo de ingresar al recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

## Cuadro clínico

Los signos reportados en los recién nacidos con infección por SARS-CoV-2 incluyen: fiebre, rinorrea, tos, taquipnea, disnea, letargo, exantema, vómitos, diarrea, intolerancia a la vía oral y disminución de la ingesta. Muchos de estos hallazgos también pueden ser provocados en recién nacidos, de término o prematuros, por otras razones (por ejemplo, sepsis neonatal, taquipnea transitoria del recién nacido o síndrome de dificultad respiratoria neonatal).

La mayoría de los recién nacidos reportados fueron asintomáticos o presentaron sintomatología leve, recuperándose sin complicaciones. Sin embargo, se reportaron algunos casos graves que requirieron ventilación mecánica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la taquipnea y la disnea<sup>10</sup>.

## Análisis de laboratorio e imagenología

## Exámenes generales

En los exámenes de laboratorio, la leucopenia y la linfopenia son típicas, mientras que la proteína C reactiva y la procalcitonina generalmente están dentro de los valores normales (excepto en casos severos, donde sus niveles aumentan). Otros hallazgos pueden incluir trombocitopenia leve y/o valores elevados de las siguientes pruebas: creatina-quinasa, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y deshidrogenasa láctica<sup>8</sup>.

## RT-PCR y serología

Dependiendo de la prueba RT-PCR utilizada, la sensibilidad varía del 71 al 98 %<sup>35</sup>. En cuanto a la serología, la sensibilidad y especificidad de la IgM anti SARS-CoV-2 son 88,2 % y 99 %, respectivamente y para la IgG anti SARS-CoV-2 97,8 % y 97,9 %, respectivamente<sup>14</sup>.

## Imagenología

Las lesiones pulmonares se muestran más claramente mediante la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax que mediante los rayos X. Los hallazgos comunes en ambas pruebas incluyen: opacidades en vidrio esmerilado o múltiples consolidaciones uni o bilaterales, lobulares o segmentarias, sobre todo en la periferia del parénquima pulmonar<sup>8</sup>.

## Tratamiento

No hay tratamiento antiviral y/o inmunomodulador aprobado para COVID-19 en recién nacidos. La orientación específica para el manejo respiratorio de COVID-19 en neonatos aún no está disponible, ya que los bebés positivos que requirieron apoyo fueron prematuros o presentaban comorbilidades. Por lo tanto, el verdadero impacto del SARS-CoV-2 en recién nacidos probablemente surgirá de estudios adicionales en los próximos meses. Sin embargo, mientras tanto, las UCIN deben establecer pautas o protocolos para el manejo de los neonatos con COVID-19, así como para prevenir las infecciones asociadas a la atención en salud<sup>1</sup>. En ausencia de lineamientos uniformes a la fecha, la relación riesgo/beneficio debe sopesarse cuidadosamente de manera individual, considerando la opinión informada de los padres.

Los recién nacidos pueden ser dados de alta después de la resolución de la sintomatología respiratoria, la ausencia de fiebre por al menos tres a cinco días y después de dos hisopados nasofaríngeos negativos para

SARS-CoV-2, tomados con al menos 48 horas de diferencia<sup>8</sup>.

## Cuidados en la atención del parto

### Instalaciones, equipo y personal

Las madres con COVID-19 positivas o sospechosas, que requieren ingreso para la atención del parto, deben ser ingresadas en una habitación con presión negativa, dedicada exclusivamente a la atención de dichos partos.

El personal responsable de la atención debe solicitar de inmediato equipo de protección personal (EPP) de nivel 2 o nivel 336. Los pacientes deben ser manejados por médicos especialistas, con experiencia y con la protección antes descrita, para evitar la infección cruzada. Se recomienda que las madres utilicen mascarillas quirúrgicas en todo momento.

Se deberá intentar siempre el parto por vía vaginal, y que la cesárea se efectúe por indicación obstétrica, según normativa institucional. Se debe tener precaución con la episiotomía y la aplicación de fórceps. No se recomienda el parto en agua.

No hay evidencia que la analgesia epidural o la anestesia espinal estén contraindicadas, por lo tanto, la analgesia epidural debe recomendarse durante el parto temprano, con el fin de minimizar la necesidad de anestesia general en situaciones de emergencia<sup>37</sup>.

El equipo neonatal debe ser informado lo antes posible del ingreso de un caso confirmado o sospechoso de COVID-19. El equipo de reanimación de sala debe revisarse con antelación.

El equipo de uso común para la reanimación y estabilización neonatal debe estar fácilmente disponible. Todo el equipo de reanimación debe ser exclusivo para el área asignada: cuna térmica, bolsa máscara, equipo de succión, tubos endotraqueales y oxímetro de pulso; se debe evitar mover el equipo dentro y fuera de la sala de partos innecesariamente.

Como no es posible predecir cuáles recién nacidos requerirán intubación o succión profunda, el equipo neonatal debe utilizar EPP en todos los partos de mujeres positivas o sospechosas de COVID-19. Siempre se deberá considerar a una madre con intubación endotraqueal como un generador significativo de aerosoles. Además, el parto vaginal espontáneo y la cesárea se consideran situaciones de exposición a fluidos corporales, por lo tanto deben tomarse las precauciones correspondientes contra la COVID-19<sup>38</sup>.

Si existe una necesidad potencial de procedimientos de generación de aerosoles

les (succión, ventilación con bolsa máscara, presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), intubación/extubación, succión profunda, etc.), el EPP debe incluir un respirador eléctrico purificador de aire (PAPR, por sus siglas en inglés), gafas, respirador N95, bata y guantes. Los anteojos graduados no ofrecen la protección ocular adecuada. Con el adecuado EPP, el riesgo absoluto para los que atienden a estos recién nacidos, y realizan estas maniobras, se considera es bajo<sup>39</sup>.

En el caso de un prematuro, se deben tomar las medidas termorreguladoras estándar, incluido el uso de la bolsa de plástico.

Se recomienda tener una guía disponible sobre los traslados seguros entre servicios, los recién nacidos deben ser transportados en una incubadora cerrada de doble pared. Si el neonato está en soporte respiratorio no invasivo, es imperativo colocar la línea espiratoria dentro de la incubadora<sup>40</sup>. El utilizar incubadoras cerradas para el traslado apropiado de estos pacientes, protege al personal de salud de la aerosolización del virus<sup>41</sup>.

### **Soporte vital básico y avanzado en neonatos con COVID-19 sospechoso o confirmado**

Si el recién nacido requiere asistencia respiratoria, el personal debe estar capacitado en reanimación y estabilización neonatal según los protocolos actuales del programa Neonatal Advance Life Support (NALS, por sus siglas en inglés) o con base a cualquier guía de reanimación neonatal vigente<sup>42</sup>.

Es poco probable que la atención neonatal de rutina y los pasos iniciales de la reanimación neonatal generen aerosoles; estos incluyen: secado, estimulación táctil, colocación en una bolsa de plástico o envoltura (en el caso de un recién nacido prematuro), evaluación de la frecuencia cardíaca y respiratoria, colocación de oximetría de pulso y monitoreo de signos vitales. La succión es un procedimiento generador de aerosoles y no está indicado en recién nacidos sin complicaciones.

Las pautas actuales no recomiendan la intubación de rutina para neonatos vigorosos o no vigorosos con líquido amniótico teñido de meconio. No se han presentado pruebas que sugieran modificar esta directriz en casos de COVID-19.

El uso de medicamentos por vía endotraqueal, como el factor surfactante o la adrenalina, es un procedimiento generador de aerosoles, especialmente a través de un tubo sin manguito. El suministro intravenoso de epinefrina a través de un catéter venoso umbilical bajo, es la vía de administración preferida durante la reanimación neonatal.

### **Cuidados de recién nacidos de madres COVID-19 en los servicios de neonatología o UCIN, y pautas de contacto madre-recién nacido**

Al nacer el recién nacido debe ser rápidamente evaluado y, si respira espontáneamente, se le cumplen los cuidados básicos y se le coloca en una incubadora de transporte. Si se requiere reanimación avanzada, se le proporciona la asistencia respiratoria necesaria y se debe ingresar a una UCIN, en una sala de presión negativa.

La Academia Americana de Pediatría (AAP), el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) y un consenso de expertos chinos, recomiendan separar a los recién nacidos de las madres con confirmación o sospecha de COVID-19. El presunto beneficio de esta separación temporal, es decir, la disminución del riesgo de infección neonatal, debe ser discutido con las familias antes del parto<sup>43</sup>. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recientemente cambiaron su lineamiento sobre la separación de los recién nacidos de madres COVID-19, confirmado o sospechoso. Recomiendan llevar a cabo la separación de las madres y los recién nacidos, *evaluando caso por caso*, tomando en cuenta las opiniones de la madre, el padre, la familia y el equipo de atención médica, sobre los riesgos y beneficios de la misma<sup>44</sup>.

Lo anterior contrasta con la conclusión de la OMS al respecto: las madres COVID-19 y sus bebés no deben estar separados, el contacto piel a piel y la lactancia deben ser recomendados porque los beneficios superan cualquier riesgo potencial de infección<sup>45</sup>.

La Sociedad Española de Neonatología recomienda<sup>46</sup>, en los casos de neonatos asintomáticos, hijos de madres asintomáticas con infección confirmada o en investigación, el alojamiento conjunto con régimen de aislamiento de contacto y gotas (higiene de manos, mascarilla facial y la cuna separada a dos metros de la cama de la madre). Con lo anterior, se evita la separación de la madre de su recién nacido.

En neonatos asintomáticos, hijos de madres sintomáticas con infección confirmada o en investigación, el recién nacido deberá ser ingresado y separado de su madre sólo cuando las condiciones clínicas de esta así lo requieran. La duración de las medidas de aislamiento y separación madre-hijo, debe analizarse de forma individual en relación con los resultados virológicos y las condiciones clínicas del binomio, según las recomendaciones del equipo de vigilancia epidemiológica del hospital.

Los neonatos sintomáticos deben ser ingresados y manejados según lo indiquen los protocolos propios de la patología neonatal subyacente. Se deben monitorizar las constantes vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, tensión arterial y saturación de oxígeno) y mantener una vigilancia clínica continua. El soporte nutricional con leche materna, bancos de leche o fórmula, es básico. Según lo amerite cada caso, se valorará la realización de estudios de laboratorio y de imagen, especialmente TAC, USG y/o radiografía de tórax.

El manejo clínico no difiere del de cualquier neonato con la misma sintomatología, aplicando las medidas de soporte que precisen. En casos de distress respiratorio agudo grave, se valorará el uso de surfactante a las dosis habituales, ventilación de alta frecuencia y/o óxido nítrico inhalado. Se

insiste en que aun no existe tratamiento específico para SARS-CoV-2 en recién nacidos. Se recomienda evitar el uso inapropiado de antibioterapia, limitándola a los casos de sobreinfección bacteriana confirmada<sup>46</sup>.

Se recomienda la intubación de secuencia rápida para aquellos neonatos en insuficiencia respiratoria con COVID-19<sup>47</sup>. Si se necesita ventilación con bolsa-máscara, los proveedores deberán colocar un filtro HEPA entre la máscara y la fuente de oxígeno, así como utilizar el EPP completo<sup>48</sup>. Se deben utilizar sistemas cerrados para disminuir el riesgo de aerosolización. El ventilador/oscilador de alta frecuencia, sin circuitos experimentales especializados, no puede filtrar el aire exhalado, haciendo que su uso sea de riesgo para los proveedores de salud durante una epidemia viral<sup>48</sup>. Todo lo anterior se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Opciones basadas en la toma de decisiones compartidas con los padres, para manejar a un recién nacido de una madre con COVID-19 sospechoso o confirmado

Escenario	Opción A	Opción B	Opción C
Parto	Precauciones necesarias según lo recomendado por los CDC, para el parto y la reanimación, en una habitación con presión negativa.	Precauciones necesarias según lo recomendado por los CDC, en una habitación con presión negativa o una habitación aislada.	Precauciones necesarias según lo recomendado por los CDC, en una habitación aislada.
Reanimación neonatal	La reanimación se realiza en una habitación separada, con presión negativa.	La reanimación se realiza a seis pies o a dos metros de distancia de la madre, utilizando una cortina o barrera física, con mínimo personal, en una habitación con presión negativa.	La reanimación se realiza a seis pies o a dos metros de distancia de la madre, con mínimo personal, en una habitación aislada.
Pinzamiento tardío del cordón umbilical	No pinzamiento tardío del cordón bajo ninguna circunstancia.	Pinzamiento tardío del cordón en madres asintomáticas o levemente sintomáticas.	Pinzamiento tardío del cordón en todas las madres.
Contacto piel con piel	No contacto piel con piel.	Contacto piel con piel solo con madres asintomáticas (previo lavado de manos y uso de mascarilla de parte de la madre).	Contacto piel con piel solo con madres asintomáticas o levemente sintomáticas (previo lavado de manos y uso de mascarilla de parte de la madre).
Ubicación del recién nacido	En habitación aislada, con presión negativa, en cuidados mínimos, intermedios o intensivos, dependiendo de la condición clínica, la edad gestacional y el peso al nacer.	Neonato en aislamiento en habitación con presión negativa, visitas de la madre con mascarilla y realizando, cuidadosa y frecuentemente, higiene de manos.	En la misma habitación con la madre, colocado a una distancia de 6 pies o 2 metros de ella, excepto durante la alimentación. Durante la lactancia materna la madre debe utilizar siempre mascarilla y lavarse las manos frecuentemente.
Exámenes al recién nacido	Hisopados nasofaríngeo, orofaríngeo y rectal, a las 24 y 48 horas de vida (dos por cada sitio corporal).	Hisopado nasofaríngeo/orofaríngeo a las 24 horas de vida (2-3 hisopados).	No toma de exámenes en neonatos asintomáticos.
Exámenes maternos para finalizar las medidas preventivas de transmisión	Madre afebril (sin antipiréticos), con mejoría de los síntomas y 2 hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos SARS-CoV-2 negativos, con al menos 24 horas de diferencia.	Madre afebril (sin antipiréticos), con mejoría de los síntomas y además, un hisopado nasofaríngeo y un hisopado orofaríngeo SARS-CoV-2 negativos.	Afebril (sin antipiréticos) y mejoría de los síntomas.

Soporte nutricional	Fórmula, o leche de donante si está disponible; si la madre eventualmente desea brindar seno materno, debe extraer su leche por bomba y descartarla, hasta que se encuentre asintomática, con dos pruebas SARS-CoV-2 negativas, con al menos 24 horas de diferencia.	Senos limpios; leche materna extraída por bomba y administrada por un recurso de salud sano.	Lactancia materna: la madre usa EPP, y con sus senos limpios, amamanta al recién nacido.
Visitas al neonato	Restringir las visitas de la madre hasta que esté asintomática y presente dos pruebas SARS-CoV-2 negativas. Restringir visitas de otros familiares.  De contar con las condiciones, se preferirá la video llamada.	La madre puede visitar. Restringir a otros visitantes. Se permite la video llamada	Un visitante (padre o abuelos) con RT-PCR negativa podría visitar a la madre y al recién nacido.
Neonato expuesto a un recurso de salud COVID-19 positivo	Se aísla al bebé en una habitación con presión negativa. Se reanuda el cuidado regular solo después de obtener dos muestras del recién nacido negativas, con al menos 24 horas de diferencia. El neonato debe estar asintomático.	Mantener al bebé en aislamiento hasta obtener dos muestras negativas, con al menos 24 horas de diferencia. El neonato debe estar asintomático.	Se debe efectuar la prueba al neonato solo si es sintomático.
Plan de alta y atención posterior al alta	El recién nacido podría estar al cuidado de un recurso de salud sano, hasta que la madre este afebril (sin antipiréticos), con mejoría de los síntomas y con 2 hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos SARS-CoV-2 negativos, con al menos 24 horas de diferencia.	Alta con la madre con precauciones de contacto y gota, hasta que la madre esté afebril (sin antipiréticos), con mejoría de los síntomas y con 2 hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos SARS-CoV-2 negativos, con al menos 24 horas de diferencia.	Dar de alta al bebé junto con la madre, con medidas de precaución de contacto y gota; no más pruebas maternas a menos que los signos/síntomas no se resuelvan en 14 días, o su condición se deteriore.
Pruebas y seguimiento al neonato después del alta	Hisopados nasofaríngeo y orofaríngeo a las 2-3 semanas después del alta.  De contar con las condiciones, se preferirá la video llamada.	Si previamente fueron negativos, se tomarán hisopados nasofaríngeo y orofaríngeo a las 2-3 semanas después del alta.  De contar con las condiciones, se preferirá la video llamada.	No se deben realizar más pruebas a menos que el bebé esté sintomático.  De contar con las condiciones, se preferirá la video llamada.
Riesgo potencial de transmisión al neonato	Bajo	Desconocido pero posible	Desconocido pero podría ser moderado.

Abreviaturas: CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; COVID-19, enfermedad por coronavirus-19; EPP, equipo de protección personal, SAR-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Nota: cada opción detallada en esta tabla puede modificarse según la preferencia institucional para desarrollar una política individual basada en los recursos disponibles, las instalaciones y el volumen de pacientes. El factor predominante que impulsa estas elecciones es la aceptación materna del riesgo de transmisión. Cada centro puede adoptar diferentes opciones para cada fila y desarrollar su propio algoritmo.

Adaptada de: Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood M, Wiedeman J, *et al.* Neonatal resuscitation and post resuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol.* 2020;37:813-824.DOI: 10.1055/s-0040-1709688

## Lineamientos sobre la alimentación con seno materno durante a la pandemia de COVID-19

Se ha demostrado que el inicio temprano de la lactancia materna tiene efectos positivos en el recién nacido, especialmente cuando se realiza dentro de la primera hora después del nacimiento. La leche materna es el mejor nutriente para los recién nacidos, ya que contiene anticuerpos que mejoran su sistema inmunológico<sup>49</sup>.

Una revisión sistemática, que siguió los procedimientos del manual Cochrane, identificó estudios que incluyeron a madres con sospecha o confirmación de COVID-19 y a sus bebés. La búsqueda se realizó en MEDLINE (PubMed), la literatura mundial de la OMS sobre COVID-19 (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>), la librería Cochrane, la Web of Science Core Collection y Embase. También realizaron búsquedas en la Plataforma de registros de ensayos clínicos internacionales sobre COVID-19 de la OMS, con el fin de identificar estudios en curso o no publicados. La búsqueda identificó inicialmente 19 414 registros, de los cuales, 7926 títulos y resúmenes se analizaron después de eliminar los duplicados. Se evaluó la elegibilidad de 605 artículos de texto completo, excluyendo 265. De los 340 restantes, solo 37 investigaron la presencia del SARS-CoV-2 en las muestras de leche materna. La revisión mostró que la evidencia no es suficiente al momento para concluir que existe transmisión vertical del SARS-CoV-2 a través de la lactancia materna<sup>50</sup>.

## Conclusiones

Los estudios realizados orientan a que la transmisión vertical de SARS-CoV-2 por vía transplacentaria, aunque rara, es posible, y a la vez, confirman dicha transmisión en el ámbito posnatal. Su transmisión durante el parto aún no ha sido documentada. La lactancia materna debe tenerse en mente como posible mecanismo de transmisión, a menos que se demuestre lo contrario en futuros estudios.

La mayoría de neonatos infectados por SARS-CoV-2 son asintomáticos o muestran sintomatología leve, aunque han sido reportados casos graves, con necesidad de apoyo ventilatorio. No hay tratamiento antiviral y/o inmunomodulador aprobado para COVID-19 en recién nacidos. Las unidades de cuidados intensivos neonatales deben establecer pautas o protocolos de manejo

de soporte (sobre todo apoyo respiratorio) para estos pacientes, según lo ameriten.

La decisión de mantener separado al binomio debe ser individualizada, teniendo en cuenta la situación clínica y de laboratorio de la madre y el neonato, así como los lineamientos hospitalarios locales. En general, se debe permitir que los recién nacidos compartan la habitación con sus madres, estimulando a la vez, la lactancia materna desde el nacimiento, siempre y cuando las condiciones clínicas del neonato y la madre, lo permitan.

## Financiamiento

La revisión fue financiada por los investigadores.

## Referencias bibliográficas

1. Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: is it the newest spark in the TORCH? *J Clin Virol.* 2020;127:104372. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104372
2. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, *et al.* Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100133. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133
3. Sisman J. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020; 39 (9):e265-e267. DOI: 10.1097/INF.0000000000002815
4. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* diciembre de 2020;11(1):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
5. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, *et al.* SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine.* 2020;59:102951. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102951
6. Fenizia C. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications.* 2020;11:5128. DOI: 10.1038/s41467-020-18933-4
7. Green J, Petty J, Bromley P, Walker K, Jones L. COVID-19 in babies: Knowledge for neonatal care. *J Neonatal Nurs.* 2020;26(5):239-46. DOI: 10.1016/j.jnn.2020.06.005
8. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, *et al.* Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what

- we know so far. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):56. DOI: 10.1186/s13052-020-0820-x
9. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *The Lancet.* 2020; 395(10239):1757–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31181-8
  10. Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, Keszler M, Sant'Anna GM. COVID-19 and neonatal respiratory care: current evidence and practical approach. *Am J Perinatol.* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710522
  11. Ng KF, Bandi S, Bird PW, Wei-Tze Tang J. COVID-19 in neonates and infants: progression and recovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002738
  12. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):e49. DOI: 10.1056/NEJMc2010614
  13. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, *et al.* Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4621
  14. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, *et al.* Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4861
  15. Salvatore CM, Han J-Y, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, *et al.* Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):721–7. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30235-2
  16. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, *et al.* Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2020. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.4298
  17. Demirjian A, Singh C, Tebruegge M, Herbert R, Draz N, Mirfenderesky M, *et al.* Probable Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002821
  18. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020; pd.5713. DOI: 10.1002/pd.5713
  19. Abasse S, Essabar L, Costin T, Mahistra V, Kaci M, Braconnier A, *et al.* Neonatal COVID-19 Pneumonia: Report of the First Case in a Preterm Neonate in Mayotte, an Overseas Department of France. *MEDICINE & PHARMACOLOGY;* 2020. DOI: 10.20944/preprints202005.0482.v1
  20. Dumpa V, Kamity R, Vinci AN, Noyola E, Noor A. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) Infection: A Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2020. DOI: 10.7759/cureus.8165
  21. Chacón-Aguilar R, Osorio-Cámara JM, Sanjurjo-Jimenez I, González-González C, López-Carnero J, Pérez-Moneo B. COVID-19: síndrome febril y clínica neurológica en neonato. *An Pediatría.* 2020;92(6):373–4. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.04.012
  22. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469–77. DOI: 10.1097/INF.0000000000002700
  23. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4868
  24. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa200. DOI: 10.1093/cid/ciaa200
  25. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):559–64. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6
  26. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
  27. Alonso Díaz C, López Maestro M, Moral Pumarega MT, Flores Antón B, Pallás Alonso C. First case of neonatal infection due to COVID-19 in Spain. *An Pediatría Engl Ed.* 2020;92(4):237–8. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.03.002
  28. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, *et al.* Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr.* 2020;8:104. DOI: 10.3389/fped.2020.00104
  29. Gidlöf S, Savchenko J, Brune T, Josefsson H. COVID-19 in pregnancy with comorbidities: More liberal testing strategy is needed. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;aogs.13862. DOI: 10.1111/aogs.13862
  30. Ancora G. La gestione del neonato con infezione SARS-COV-2 Non è stata documentata per questo virus una trasmissione verticale: nessun neonato da mamma positiva è risultato positivo al virus. *SININFORMA.* 2020;(78):1–5. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/Gestione-neonato-infezione-covid\\_Sin-magazine-marzo\\_cprd.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/Gestione-neonato-infezione-covid_Sin-magazine-marzo_cprd.pdf)
  31. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, *et al.* Clinical analysis of 10

- neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06
32. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* 2020;S0163445320301092. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
  33. Di Mascio D. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
  34. Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, *et al.* Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10125
  35. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ.* 2020;369:m1808 DOI: 10.1136/bmj.m1808
  36. Law BHY, Cheung P-Y, Aziz K, Schmölder GM. Effect of COVID-19 Precautions on Neonatal Resuscitation Practice: A Balance Between Healthcare Provider Safety, Infection Control, and Effective Neonatal Care. *Front Pediatr.* 2020;8:478. DOI: 10.3389/fped.2020.00478
  37. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
  38. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood M, *et al.* Neonatal resuscitation and post resuscitation care of infants born to mothers with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. *Am J Perinatol.* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1709688
  39. British Association of Perinatal Medicine. COVID-19 - guidance for neonatal settings. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-neonatal-settings>
  40. Chen D, Yang H, Cao Y, *et al.* Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130-136. DOI: 10.1002/ijgo.13146
  41. Edelson DP, Sasson C. AHA Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19. *Circulation.* 2020;141(25):e933–e943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463
  42. American Academy of Pediatrics and American Heart Association; Weiner GM, Zaichkin J, eds. *Textbook of Neonatal Resuscitation (NRP)*. 7th ed. Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2016:326
  43. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, Cummings J. Initial guidance: management of infants born to mothers with COVID-19. American Academy of Pediatrics. 2020. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID%2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf>
  44. Interim considerations for infection prevention and control of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in inpatient obstetric healthcare settings. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Fecha de consulta: 14 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/03/05\\_CDC\\_Interim-Considerations-for-Infection-Prevention-and-Control-COVID19.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2020/03/05_CDC_Interim-Considerations-for-Infection-Prevention-and-Control-COVID19.pdf)
  45. Scientific brief. Breastfeeding and COVID-19. World Health Organization. 2020. Fecha de consulta: 14 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665332639>
  46. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Sociedad Española de Neonatología. 2020. Fecha de consulta: 14 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://www.seneo.es/images/site/COVID/Recomendaciones\\_SENeo\\_SARS-CoV-2\\_Version\\_6.2\\_27052020\\_.pdf](https://www.seneo.es/images/site/COVID/Recomendaciones_SENeo_SARS-CoV-2_Version_6.2_27052020_.pdf)
  47. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus disease (COVID-19): a primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2020. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.036
  48. Donic V, Torok P, Tomori Z. *Noninvasive ventilation in high-risk infections and mass casualty events*. New York: Springer; 2014. 45–47 p.
  49. Position Paper. COVID-19 and breastfeeding. World Health Organization. 2020. Fecha de consulta: 3 de septiembre de 2020. Disponible en: [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0010/437788/breastfeeding-COVID19.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0010/437788/breastfeeding-COVID19.pdf)
  50. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann NY Acad Sci.* 2020. DOI: 10.1111/nyas.14477

# Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10060

Evelyn Patricia Vásquez Rodríguez<sup>1</sup>  
Alexis Antonio Guadrón Meléndez<sup>2</sup>  
Rosario de Jesús Cruz Aguilar<sup>3</sup>  
Tania Ethel Cuadra Zelaya<sup>4\*</sup>

1-4 Departamento de Bioquímica y Contaminación Ambiental de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, San Salvador.

\*Correspondencia

✉ tania.cuadra@ues.edu.sv

1.  0000-0003-0452-7515,
2.  0000-0001-5906-7718,
3.  0000-0002-6336-3103,
4.  0000-0002-3043-848X,

## Resumen

La disponibilidad de la secuencia de SARS-CoV-2 desde enero de 2020, permitió la implementación de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real para la detección de este virus. Diversos tipos de muestra, reactivos y condiciones han sido estandarizados en diferentes países para utilizar este ensayo como prueba confirmativa de pacientes con COVID-19, siguiendo las indicaciones establecidas por la OMS en virtud de su alta sensibilidad y especificidad. Las condiciones generales para obtener resultados confiables de su aplicación implican detalles como la obtención de ácidos nucleicos en cantidad y pureza adecuadas de muestras que indiquen inequívocamente la presencia del virus en el paciente, incluso en etapas tempranas de la infección. El presente artículo presenta técnicas y procedimientos empleados por diferentes protocolos disponibles para la detección de SARS-CoV-2 mediante ensayos RT-PCR, efectuando comparaciones de parámetros de desempeño que permiten reconocer estrategias que pueden ser utilizadas en la mejora de este tipo de pruebas diagnósticas.

## Palabras clave

Reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa reversa, coronavirus, técnicas y procedimientos diagnósticos, aislamiento y purificación, sensibilidad y especificidad.

## Abstract

Availability of the SARS-CoV-2 sequence since January 2020, allowed the implementation of reverse-transcriptase polymerase chain reaction assays in real time to detect the virus. Diverse sample types, reagents and conditions have been standardized in different countries to use the assay as a confirmative test of patients with COVID-19, following the indications established by WHO due to its high sensitivity and specificity. General conditions to achieve reliable results from this test involve factors such as the acquisition of nucleic acids with acceptable quality and quantity, from suitable samples that unequivocally indicate the presence of the virus in patients even at early stages of the infection. This article describes diagnostic techniques and procedures used by different available protocols for the detection of SARS-CoV-2 through RT-PCR assays, comparing performance parameters, which allow to recognize strategies that can be used to improve this type of diagnostic tests.

## Keywords

Reverse transcriptase polymerase chain reaction, coronavirus, diagnostic techniques and procedures, isolation and purification, sensitivity, and specificity.

 ACCESO ABIERTO

**Relevant factors of the RT-PCR assay for the detection of SARS-CoV-2, etiologic agent of COVID-19**

### Citación recomendada:

Vásquez Rodríguez EP, Guadrón Meléndez AA, Cruz Aguilar RJ, Cuadra Zelaya TE. Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19. *Alerta* 2021;4(1):31-39. DOI 10.5377/alerta.v4i1.10060.

### Recibido:

23 de julio de 2020

### Aceptado:

5 de octubre de 2020

### Publicado:

22 de enero 2021

### Contribución de autoría:

EPVR<sup>1</sup>, AAGM<sup>2</sup>, RJCA<sup>3</sup>, TECZ<sup>4</sup>. Todos contribuyeron en igual medida a la búsqueda de información y redacción del manuscrito.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## Introducción

A inicios de 2020, el patógeno causante de la enfermedad COVID-19 es detectado a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés), el cual es el ensayo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup> como prueba confirmativa de la presencia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La rápida propagación de la enfermedad requiere que el ensayo de detección aplicado sea capaz de detectar niveles bajos del patógeno, de forma específica y sensible con diferentes tipos de muestra. Esta revisión describe los tipos de muestra evaluadas para confirmar COVID-19, su manejo y las características de desempeño de protocolos publicados por diferentes laboratorios a nivel mundial.

### Muestras utilizadas para la detección del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR

Los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos son las muestras típicamente usadas para confirmar la presencia de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR<sup>2</sup>. Sin embargo, el virus también se ha detectado en especímenes de otros sitios, a través de los cuales se han alcanzado diferentes eficiencias de detección<sup>3</sup>.

Por la facilidad de su recolección en pacientes y bajo riesgo infeccioso para proveedores de salud, la saliva es una muestra potencial en la detección de SARS-CoV-2 y virus similares. Diferentes estudios confirman la utilidad de la saliva proveniente de la garganta para el diagnóstico precoz y monitoreo rutinario de COVID-19, especialmente en situaciones en las que la recolección de muestras nasofaríngeas puede estar contraindicada<sup>4,5</sup>. Los centros de investigación y agencias de salud podrían utilizar esta metodología de recolección ya que requiere de la utilización de un equipo mínimo<sup>6</sup>. Por otro lado, resultados sobre la efectividad en el caso de saliva procedente de glándulas salivales todavía no son los esperados<sup>7</sup>.

Las secreciones conjuntivales también han sido evaluadas, encontrándose que solo los pacientes con manifestaciones clínicas de conjuntivitis evidencian la presencia de SARS-CoV-2 en sus muestras<sup>8</sup>.

Uno de los estudios más completos sobre la eficiencia de detección de este virus mediante la prueba RT-PCR, evaluó diferentes tipos de muestra de pacientes con diagnóstico clínico de COVID-19, e indicó que el fluido de lavado broncoalveolar y esputo produjeron la mayor cantidad de

resultados positivos, seguidos de los hisopados nasales, biopsias con cepillo de fibrobroncoscopio e hisopados faríngeos, y con menor porcentaje de hallazgo en muestras de heces y sangre. No fue posible detectar el virus en muestras de orina<sup>3</sup>. Lo anterior es consistente con la alta expresión génica de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (receptor celular del virus) en células del tracto respiratorio, especialmente en células calciformes y ciliadas de los epitelios nasales, células alveolares y en células de córnea, esófago, íleon, colon, hígado, vesícula, riñones y testículos<sup>9</sup>.

Los sobrenadantes de cultivos celulares también han mostrado su utilidad como muestras de estudio de SARS-CoV-2 y otros virus, además de muestras fecales de reservorios animales posiblemente transmisores de estos tipos de coronavirus<sup>10-12</sup>.

### Métodos de extracción de ARN para detectar coronavirus

La extracción cuantitativa de ácidos nucleicos con alta pureza a partir de muestras complejas es el requisito previo para ensayos de RT-PCR eficientes y es un paso crucial en el uso de técnicas moleculares para la detección eficiente de virus en muestras clínicas. Tanto las concentraciones virales absolutas como relativas determinarán el éxito de los ensayos moleculares posteriores. En el caso de trabajar muestras con niveles bajos de virus, se deberán aplicar estrategias especiales para tener mayores probabilidades de detección tales como: homogeneización o digestión enzimática de muestras sólidas o viscosas; técnicas de filtración y centrifugación diferencial. Además, se necesitará el uso de endonucleasas para liberar genomas de las partículas virales protegidos por nucleocápsides. Todos estos pasos aumentarán la concentración absoluta y relativa de los ácidos nucleicos virales antes de su extracción<sup>13</sup>.

Una baja eficiencia de extracción puede dar señales pobres durante la amplificación exponencial y, por lo tanto, dar resultados falso-negativos<sup>13,14</sup>. La baja calidad de extracción, por otro lado, puede contener una variedad de inhibidores de la PCR, lo que proporciona lecturas poco confiables durante la amplificación<sup>15,16</sup>. Por estas razones, la selección de un método de extracción será un paso fundamental para el éxito en la detección de SARS-CoV-2.

Actualmente se utilizan dos métodos principales de extracción de ARN previo a la RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2: la cromatografía de columna y la aplicación de partículas magnéticas.

La extracción utilizando cromatografía por columna se basa en la adsorción reversible del ácido nucleico a un soporte de sílice (membrana) bajo condiciones determinadas de pH y fuerza iónica que permite su limpieza y posterior recuperación<sup>17</sup>. Por otro lado, el uso de partículas construidas con componentes de naturaleza magnética se fundamenta en la unión rápida y reversible del ácido nucleico a estas, seguida de la aplicación de un campo magnético externo que permite la separación del complejo partícula-ARN de la fase líquida de la muestra, logrando así su aislamiento y purificación<sup>18</sup>.

Una evaluación de la extracción de ARN de SARS-CoV-2 a partir de muestras del tracto respiratorio superior (hisopados nasofaríngeos) utilizando un kit de extracción por columnas (como control) y uno con perlas magnéticas, demostró resultados equivalentes con un 100 % de sensibilidad y especificidad<sup>19</sup>.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América<sup>21</sup> (CDC, por sus siglas en inglés), autoriza el uso de diferentes kits disponibles comercialmente y además reporta pruebas que califican el desempeño de estos en la recuperación ARN del virus a partir de las muestras y su utilidad en los ensayos moleculares subsecuentes (Tabla 1)<sup>21</sup>. Entre los kits mencionados en la tabla hay algunos como el mini kit QIAamp® Viral RNA cuyo uso ha mostrado ser exitoso en diferentes publicaciones<sup>10,12,21</sup>.

Además, aunque de menor uso, también se ha demostrado la utilidad de metodologías de extracción por solventes, en el aislamiento de ácidos nucleicos virales<sup>20</sup>. Estos métodos se basan en el uso de soluciones de lisis, separación de solutos por solubilidad y separación de fases líquidas mediante ciclos de centrifugación<sup>23</sup>. En los momentos actuales, la carencia de soluciones de lisis es un problema común en los laboratorios y parte esencial para lograr la extracción de ARN de SARS-CoV-2 de alta calidad y pureza. A través de un estudio multicéntrico se evaluaron diferentes formulaciones de soluciones de lisis verificando el desempeño de los ácidos nucleicos obtenidos a través de RT-PCR. Los ensayos demostraron la adecuabilidad de los ácidos nucleicos obtenidos a través del uso de un tampón de lisis con GITC (tiocianato de guanidina) 4 M y Tritón X-100 al 3 % (v/v), comparando incluso con otras soluciones de extracción comerciales. Este tampón de lisis, además, incluye un detergente que ayuda a desintegrar el virus durante la extracción y azul de bromofenol, como ayuda visual para la adición de este reactivo a las muestras clínicas (composi-

ción: GITC 4M, Tris-HCl 55mM, EDTA 25mM, Tritón X-100 3 % (v/v), Azul de bromofenol 0.01 % p/V)<sup>24</sup>.

Dada la importancia de evaluar la eficiencia de extracción de muestras heterogéneas y con resultados de detección viral variables, se realizó un estudio que evaluó 8 métodos, entre manuales y automatizados, para la detección óptima de ARN de SARS-CoV por RT-PCR en muestras de heces. Los métodos automáticos evidenciaron una sensibilidad del 100 %, mientras que los métodos manuales evidenciaron sensibilidades entre el 50 y 91,7. La investigación resalta la importancia de aplicar el conocimiento sobre carga viral en los pacientes y muestras, el uso de procedimientos estándar, pero también la capacidad de cada método, ya que es lo que llevará a obtener los mejores resultados en la detección de ARN viral<sup>25</sup>.

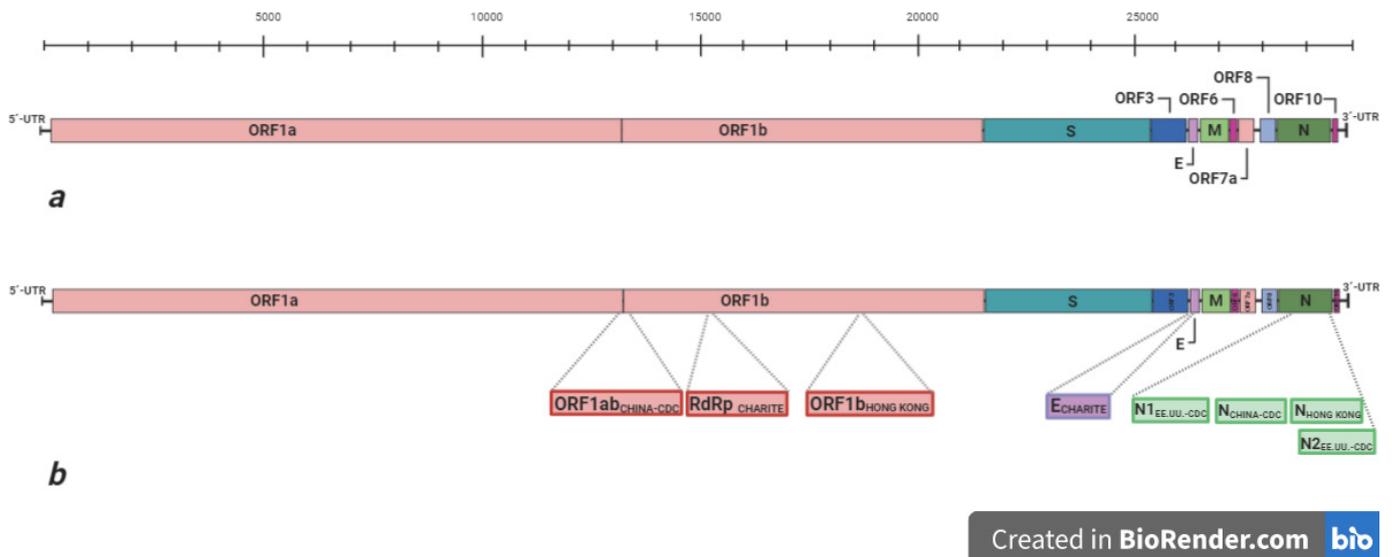
## Ensayo RT-PCR para detectar SARS-CoV-2

La RT-PCR es una técnica de laboratorio que permite la identificación, detección y cuantificación de ARN, utilizando este como molde para sintetizar ADN complementario (ADNc), el cual a su vez constituye la plantilla para una reacción de PCR en tiempo real. El aumento exponencial en las copias de ADN se ve reflejado en la aparición de fluorescencia cuya intensidad es directamente proporcional a la cantidad de ARN en la muestra, haciendo que esta reacción sea altamente sensible aun a bajas concentraciones de ácidos nucleicos virales.

Los genes de coronavirus anotados hasta ahora incluyen: ORF1 (marco de lectura abierta 1) que comúnmente es representado en secciones a y b, N (nucleocápside), M (membrana), E (envoltura viral), S (espiga viral), y ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP- por sus siglas en inglés), presente en el ORF1b<sup>1,26,27</sup> (Figura 1). Los científicos enfatizan que la selección de estos blancos genómicos para pruebas RT-PCR se debe a que son regiones persistentes en los coronavirus, pero con ciertas porciones específicas para SARS-CoV-2; lo que permite entregar resultados consistentes a medida que la pandemia progresa e intrínsecamente mientras el virus sufre mutaciones<sup>10,30</sup>. En toda metodología analítica, especialmente en estos casos de detección de patógenos relevantes, es importante considerar aspectos como la sensibilidad, especificidad y límite de detección (LD). En la tabla 2, se describen las características generales y los parámetros de desempeño mencionados de diferentes protocolos para la confirmación de COVID-19 utilizadas en la actualidad (Tabla 2).

**Tabla 1.** Kits comerciales validados (13 de julio de 2020) por el EE.UU.-CDC para la extracción de ARN de SARS-CoV-21

Nombre comercial	Tipo de muestras	Método de extracción
mini kit QIAamp® Viral RNA	Fluidos corporales libres de células	Columna con membrana de sílice
QIAamp® DSP Viral RNA Mini Kit	Fluidos corporales libres de células, plasma (tratado con anticoagulantes que no sean heparina) o suero	Columna con membrana de sílice
EZ1® DSP Virus Kit and Buffer AVL	Suero humano, plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, sangre completa, heces, medios de transporte, muestras respiratorias y torundas secas	Partículas magnéticas
Roche MagNA Pure™ Total Nucleic Acid Kit*	Suero, plasma y sangre completa	Partículas magnéticas de vidrio
Roche MagNA Pure™ 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit	Sangre entera de mamífero, suero, plasma, orina, esputo, hisopos, heces, lavado broncoalveolar (BAL), líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivos bacterianos (con o sin opción de lisis externa)	Partículas de vidrio magnético



Created in BioRender.com

**Figura 1.** Estructura del genoma de SARS-CoV-2 con base en la secuencia publicada en GenBank (Número de acceso: MN975262)27,28. Creada en BioRender.com a. Marcos de lectura abierta (ORF) 1a, 1b, 3, 6, 7a y 16 proteínas no estructurales. Los genes S, E, M y N indican las cuatro proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). b. Se muestran las secuencias anotadas y las posiciones aproximadas de los sets de primers y sondas utilizados para la detección mediante RT-PCR en los protocolos revisados en este artículo10-12,21.

**Tabla 2.** Condiciones de reacción de RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2

Entidad	Secuencia de Primers y Sonda* de los blancos genéticos	Mezcla para qRT-PCR	Condiciones de amplificación	
Universidad de Hong Kong, Hong Kong <sup>10</sup>	ORF1b	F 5'-TGGGGYTTTACRGGTAACCT-3'(Y = C/T, R = A/G)	Una mezcla de 20 µL de monoplex RT-PCR contenía: 5 µL de master mix de reacción 4X (TaqMan® Fast Virus Mezcla maestra de 1 paso, ThermoFisher), 0,5 µmol/L por cada primer forward y reverse, 0,25 µmol/L de sonda y 4 µL de muestra de ARN.	Transcripción inversa a 50 °C durante 5 min, inactivación de la transcriptasa inversa a 95 °C durante 20 s, 40 ciclos de amplificación (desnaturalización a 95 °C durante 5 s; alineación/ extensión a 60 °C por 30 s).
		R 5'-AACRCGCTTAACAAAGCACTC-3'(R = A/G) -		
		P 5'-TAGTTGTGATGCWATCATGACTAG-3' (En 5'-FAM/ZEN/3'-IBFQ; W = A/T)		
	N	F 5'-TAATCAGACAAGGAACTGATTA-3'		
		R 5'-CGAAGGTGTGACTTCCATG-3'		
		P 5'-GCAAATTGTGCAATTTGCGG-3' (En 5'-FAM/ZEN/3'-IBFQ)		

China-CDC <sup>12</sup>	ORF1ab	F	5'-CCCTGTGGGTTTTACACTAA-3'	Una mezcla de reacción de 25 µL contenía 12,5 µL de 2x Master Mix OneStep PrimeScript™ RT-PCR (Takara, Japón), 0,5 µL de transcriptasa inversa / mezcla de ADN polimerasa Taq, 5 µL de ARN extraído, concentraciones de 400 nmol/L de primers, y 200 nmol/L de sonda.	El ciclo térmico incluyó 42 °C x 5 min, seguido de 95 °C x 10 segundos y luego 40 ciclos de 95 °C durante 10 s y 60 °C durante 45 s. Cada ejecución incluyó un control de plantilla genómica SARS-CoV-2 y al menos dos controles negativos o simulados (para la extracción y el paso de amplificación por PCR).			
		R	5'-ACGATTGTGCATCAGCTGA-3'					
		P	5'-FAM-CCGTCTGCGGTATGTGGAAAGTTATGG-BHQ1-3'					
	N	F	5'-GGGGAACCTTCTCTGCTAGAAT-3'					
		R	5'-CAGACATTTGCTCTCAAGCTG-3'					
		P	5'-FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGATT-BHQ1-3'					
EE.UU.-CDC <sup>21</sup>	N1	F	5'-GACCCAAAATCAGCGAAAT-3'	N es el factor de conversión del volumen de reactivo por reacción, si n < 15, N es n+1; si n = 15, N es n+2. Una reacción contiene 5,5 µL de ARN extraído, 1,5 µL de primers/sonda, kit de RT-PCR según el detalle: Master mix Thermo Fisher TaqPath™ (5,0 µL); Sistema PromegaGoTaq® Probe (10,0 µL del master mix con dUTP, 0,4 µL de Go Script RT Mix); UltraPlex™ ToughMix® (4x) Quantabio. (5,0 µL)	Termofisher, lleva a cabo 4 etapas: la retro transcripción a 25 °C x 2 min y la inactivación a 50 °C x 15 min. Luego la desnaturalización a 95 °C x 2 min, y 45 ciclos a 95 °C x 3s y a 55 °C x 30 s. Promega GoTaq® realiza la retro transcripción a 45 °C x 15 min y la inactivación a 95 °C x 2 min. Luego 45 ciclos a 95 °C x 3 s y a 55 °C x 30 s. Quantabio qScript™ realiza la retro transcripción a 50 °C x 10 min y la inactivación a 95 °C x 2 min. Luego 45 ciclos a 95 °C x 3s y a 55 °C x 30 s.			
		R	5'-TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG-3'					
		P	5'-FAM-ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACC-BHQ1***					
	N2	F	5'-TTACAAACATTGGCCGCAAA-3'					
		R	5'-GCGCGACATCCGAAGAA-3'					
		P	5'-FAM-ACAATTTGCCCGCAGCGCTCAG-BHQ1***					
	RP	F	5'-AGATTTGGACCTGCGAGCG-3'					
		R	5'-GAGCGGCTGTCTCCACAAGT-3'					
		P	5'-FAM-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ-1***					
	Alemania (Charité) <sup>11</sup>	RdRP	F			5'-GTGARATGGTCATGTGTGGCGG-3' (R=G/A)	Una reacción de 25 µL contenía 5 µL de ARN, 12,5 µL de 2 x tampón de reacción provisto con el sistema Superscript III RT-PCR de un solo paso con Platinum™ Taq Polymerase (Invitrogen, Darmstadt, Alemania; conteniendo 0,4 mM de cada trifosfato de desoxirribonucleotidos y 3,2 mM de sulfato de magnesio), 1 µL de mezcla de transcriptasa inversa / Taq del kit, 0,4 µL de una solución de sulfato de magnesio 50 mM (Invitrogen), y 1 µg de albúmina de suero bovino no acetilado (Roche).	El ciclo térmico se realizó a 55 °C durante 10' para la transcripción inversa, seguido de 95 °C durante 3' y luego 45 ciclos de 95 °C durante 15 s, 58 °C durante 30 s.
			R			5'-CARATGTTAAASACACTATTAGCATA-3' (R=G/A, S=G/C)		
			P <sub>1</sub>			5'-FAM-CCAGGTGGWACRTCATCMGGTGATGC-BBQ-3' (W=A/T, M=A/C, R=G/A)		
E		P <sub>2</sub>	5'-FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGC-BBQ-3'					
		F	5'-ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT-3					
		R	5'-ATATTGCAGCAGTACGCACACA					
N		P	5'-FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BBQ					
		F	5'-CACATTGGCACCCGCAATC-3'					
		R	5'-GAGGAACGAGAAGAGGCTTG-3'					
		P	5'-FAM-ACTTCTCAAGGAACAACATTGCCA-BBQ-3'					

\*F: Forward, R: Reverse, P: Sondas. \*\*Las sondas TaqMan® están marcadas en el extremo 5' con la molécula reportera 6-carboxifluoresceína (FAM) y con el inhibidor, Black Hole Quencher 1 (BHQ-1) (Biosearch Technologies, Inc., Novato, CA) en el 3'-final.

Chu *et al.* (2020)<sup>10</sup> diseñaron un ensayo RT-PCR dirigido a amplificar las regiones ORF1b y N del genoma viral, basándose en el alineamiento de las secuencias de SARS-

CoV-2 (Genbank MN908947), con las de otros coronavirus tipo SARS encontrados en humanos y murciélagos. Se evaluó la especificidad del ensayo amplificando ARN ex-

traído de: coronavirus humanos cultivados, muestras respiratorias humanas positivas para virus endémicos y esputo de pacientes sin infecciones virales respiratorias. El ensayo fue específico para los virus del subgénero *Sarbecovirus* (incluyendo SARS-CoV-2), posiblemente debido a la insuficiente información de SARS-CoV-2 en el momento del diseño de la prueba y con el afán de los investigadores de considerar eventos de diversidad genética del virus.

La sensibilidad se evaluó en muestras de hisopado de garganta recolectadas entre 3 y 5 días posteriores al inicio de síntomas. Diluciones de ARN hasta el cuarto orden ( $10^{-4}$ ) permitieron detectar el gen que codifica la proteína N en todas las diluciones y el ORF1b hasta la tercera dilución, sugiriendo que la detección de N es 10 veces más sensible que la de ORF1b. El LD se calculó utilizando como molde plásmidos conteniendo las secuencias anotadas, diluidos en serie hasta el séptimo orden ( $10^{-7}$ ), observándose eficiencias de amplificación de 99,6 % y 95,4 % para ORF1b y N, respectivamente. Adicionalmente, estos resultados de LD se determinaron en muestras con 10 o más copias de las secuencias de interés en reacciones con un mínimo de 35 ciclos de amplificación<sup>10</sup>.

Las pruebas RT-PCR para la detección de COVID-19 desarrolladas por los CDC de China<sup>12,31</sup>, se basan en el análisis de dos genomas completos de SARS-CoV-2 obtenidos en sus laboratorios (números de acceso en GISAID EPI\_ISL\_402119 y EPI\_ISL\_402120)<sup>32</sup>. Las secuencias seleccionadas como objetivo fueron las correspondientes al ORF1ab y los genes que codifican las proteínas E y N. Además, los primers y sondas correspondientes al gen RdRp diseñados anteriormente<sup>33</sup> fueron utilizados como referencia, por su capacidad de amplificación de alfa y betacoronavirus procedentes de murciélago<sup>34</sup>. La especificidad de los ensayos se determinó experimentalmente usando ARN de 6 cepas de coronavirus endémicos en humanos y una cepa de influenza A. Los resultados mostraron la especificidad de los ensayos para la detección del ORF1ab y del gen N; sin embargo, se observó que los dirigidos a detectar los genes E y RdRp no solo amplificaban las secuencias de SARS-CoV-2 sino que también las de SARS-CoV. El LD se evaluó mediante la elaboración de curvas de calibración de cada gen buscado, utilizando una reserva de ARN de SARS-CoV-2 con copias genómicas predeterminadas.

Los autores indicaron que los ensayos bajo las condiciones propuestas son capaces de detectar un mínimo de 0,2 copias de ORF1ab por  $\mu\text{L}$  y 0,7 copias de los genes N y E por  $\mu\text{L}$ , en reacciones con un máximo de

37 ciclos. Para evaluar la sensibilidad de la detección se prepararon diluciones seriadas 1:10 de ARN obtenido a partir de muestras clínicas, a través de lo cual se evidenció la capacidad de detectar el ORF1ab y los genes E y N bajo las condiciones de reacción en todas las diluciones hasta las 1 en 10 000, mientras que el gen RdRp solamente pudo ser detectado hasta la dilución 1 en 1000, indicando ser la reacción menos sensible de las cuatro. Además, si bien evaluaron la sensibilidad de los ensayos en diferentes muestras clínicas, no estandarizaron la carga viral entre ellas, por lo que no se puede inferir acerca de la sensibilidad del método sobre cada matriz, sino más bien sobre la posible carga viral intrínseca de cada muestra<sup>12,34</sup>.

Corman *et al.* (2020)<sup>19</sup> ensayaron la detección de SARS-CoV-2 con los genes que codifican las proteínas E, N y la enzima RdRp. Primers y sondas fueron diseñados a partir de alineaciones de 375 secuencias de coronavirus tipo SARS procedentes de Genbank, las del genoma del virus publicadas en virological.org y GISAID. Para determinar la especificidad de los ensayos diseñados, determinaron: la estabilidad química de los oligonucleótidos para excluir la reactividad entre sí; la reactividad cruzada realizando los ensayos de E y RdRp con ARN de cultivos celulares de cinco coronavirus endémicos humanos; y la exclusividad realizando los mismos ensayos que en la reactividad cruzada, pero con 297 muestras clínicas positivas a virus respiratorios provenientes de biobancos en Europa y Asia.

En la estabilidad química, los oligonucleótidos no mostraron producir fluorescencia al reaccionar entre sí. En la reactividad cruzada ninguno de los virus o preparaciones de virus diferentes a SARS-CoV-2 probados, mostró reactividad con ninguno de los dos ensayos. En los ensayos de exclusividad, la mayoría de las reacciones no indicaron eventos de detección de falsos positivos. Sin embargo, señala que podrían observarse problemas de detección falsa causados por el manejo rápido de muestras y/o introducción de nuevas pruebas y controles de diagnóstico durante el desarrollo de los ensayos.

Se evaluó la sensibilidad analítica del ensayo por duplicado utilizando sobrenadante de cultivos celulares de viriones de Frankfurt-1 de cepa SARS-CoV-2, cultivados en células Vero. El sobrenadante se concentró 20 veces su volumen inicial y se purificó. Todos los ensayos fueron altamente sensibles, obteniéndose 5,2 copias por reacción para el ensayo del gen E y 3,8 copias por reacción del gen RdRp, con una probabilidad de detección del 95 % para ambos (no se reportaron los resultados obtenidos para

N). Adicionalmente diseñaron una sonda para RdRp (RdRP\_SARSr-P1) que detecta SARS-CoV y SARS-CoV-2, que en conjunto con la sonda específica para SARS-CoV-2 (RdRP\_SARSr-P2) permitieron discriminar en la muestra la presencia de ambos virus. El LD se determinó utilizando ARN genómico de SARS-CoV y transcritos sintéticos de ARN del gen E y RdRp de SARS-CoV-2. Las gráficas de los resultados indicaron límites de detección para el gen E de 3,9 copias por reacción y del gen RdRp de 3,6 copias por reacción, con un 95 % de confianza con intervalos de 2,8 - 9,8 y de 2,7 - 11,7, respectivamente.

El gen N (regiones N1 y N2) es el blanco elegido para las pruebas RT-PCR confirmativas de COVID-19 por los CDC de los EE.UU.<sup>21</sup>. Además, seleccionaron el gen RP (ARNasa humana) como control del ensayo. Los primers se diseñaron con base en el alineamiento de las secuencias de SARS-CoV-2 disponibles en GenBank (a febrero 2020), concordantes al 100 % con estas a excepción del primer forward N1, que presenta una discordancia nucleotídica y según los autores implica riesgos mínimos de falsos positivos. La especificidad de estos ensayos fue evaluada solamente *in silico*: se usó la plataforma BLASTn para comparar las secuencias de los primers y sondas contra secuencias nucleotídicas de dominio público y se evaluaron parámetros de concordancia y de penalización, para crear y extender espacios para el alineamiento.

Los resultados de esta comparación mostraron homología del primer forward N2 y la sonda N1 para coronavirus de murciélagos relacionados con SARS y SARS-CoV. No obstante, al realizar el análisis combinando primers y sondas, no hubo predicción de falsos positivos potenciales. Adicionalmente, la especificidad de N1 y N2 fue evaluada contra preparaciones de títulos conocidos de 20 agentes infecciosos que incluían virus y bacterias asociados a enfermedades respiratorias, mostrando no amplificar en reacciones con dichos agentes infecciosos. Para la determinación del LD se añadieron títulos conocidos de ARN sintéticos correspondientes al gen N de SARS-CoV-2 (GenBank: MN908947.2) a un diluyente (suspensión de células humanas A549 y medio de transporte viral), simulando una muestra clínica. Se ensayó la detección del ARN extraído (con una concentración de 3 copias de ARN/ $\mu$ L) y dos diluciones seriadas 1:3 y 1:9 con 20 réplicas.

El LD del ensayo N2 fue de 0,3 copias de ARN por  $\mu$ L, con al menos 36 ciclos, y para el ensayo N1 fue de 1 copia por  $\mu$ L, con al menos 33 ciclos, ambos con el kit de extracción QIAGEN® DSP Viral RNA Mini Kit (95 %

de confianza). Adicionalmente, se evaluó la equivalencia del LD de los dos genes en diferentes químicas de fluorescencia, mediante la preparación triplicada de diluciones seriadas 1:10, 1:100 y 1:1000, partiendo de una solución de 100 copias/ $\mu$ L de ARN de las secuencias de interés. El LD fue de 1 copia de ARN/ $\mu$ L para ambos ensayos con cada máster mix, exceptuando la versión BHQ de Promega GoTaq®, que requiere al menos 10 copias de ARN/ $\mu$ L<sup>21</sup>.

## Conclusión

La selección de la muestra y el método de extracción de sus ácidos nucleicos son factores importantes que influirán sobre el éxito de ensayos moleculares de RT-PCR para la detección de virus.

De los cuatro ensayos para la confirmación de COVID-19 analizados en este artículo, todos muestran niveles de especificidad de altos a medios para distinguir entre SARS-CoV-2 de otros virus causantes de afecciones respiratorias en diferentes muestras. La sensibilidad y el límite de detección muestran ser muy buenos pudiéndose detectar, en algunos casos, desde menos de una copia de ARN blanco por microlitro, lo que avala este tipo de prueba como un ensayo de elección para confirmar la presencia del virus. La diversidad de genes blanco y de control propuestos, han permitido distinguir entre SARS-CoV-2, otros coronavirus y el ARN de hospederos infectados, lo cual es indispensable ante la perspectiva de la aparición de nuevas especies de betacoronavirus patógenos para la humanidad.

## Agradecimientos

Agradecemos al Viceministerio de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Educación por la beca parcial otorgada a Evelyn Vásquez para estudiar el Doctorado en Biología Molecular, a la Secretaría de Investigaciones Científicas y demás entidades de la Universidad de El Salvador vinculadas con los programas de Posgrado en Biología Molecular (CENSALUD, Facultades de Química y Farmacia, Ciencias Agronómicas, Medicina, Ciencias Naturales y Matemática, y Odontología), que nos incentivan a emprender investigaciones sobre la temática presentada.

## Financiamiento

No se requirió financiamiento para la consecución de la información. Toda se obtuvo a través de las bases de datos y nexos de la Universidad de El Salvador.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Genova, Suiza. Who Global web page. Interim Guid. 2020;1–7. Fecha de consulta: 2 octubre 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. DOI:10.1001/jama.2020.1585
3. Wang W, Xu Y, Gao, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18): 1843–1844. DOI: 10.1001 / jama.2020.3786
4. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press (OUP); 2020;71(15):841–3. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
5. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *International Journal of Oral Science*. Springer Science and Business Media LLC. 2020;12(1). DOI:10.1038/s41368-020-0080-z
6. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(7):2225. DOI: 10.3390/ijerph17072225
7. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. McAdam AJ, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. 2020;58(8). DOI: 10.1128/jcm.00776-20
8. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):589–94. DOI:10.1002/jmv.25725
9. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26(5):681–7. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
10. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*. 2020;66(4):549–55. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029
11. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance*. 2012;17(39). DOI:10.2807/ese.17.39.20285-en.
12. Niu P, Lu R, Zhao L, Wang H, Huang B, et al. Three Novel Real-Time RT-PCR Assays for Detection of COVID-19 Virus. *China CDC Weekly*. Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;2(25):453–7. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2020.116>
13. Tang P, Chiu C. Metagenomics for the discovery of novel human viruses. *Future Microbiology*. Future Medicine Ltd. 2010;5(2):177–89. DOI:10.2217/fmb.09.120
14. Zhao Z, Cui H, Song W, Ru X, Zhou W, Yu X. A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *Cold Spring Harbor Laboratory*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.22.961268
15. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, John R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *Journal of Applied Microbiology*. 2012;113(5):1014–26. DOI:10.1111/j.1365-2672.2012.05384.x
16. Hedman J, Rådström P. Overcoming Inhibition in Real-Time Diagnostic PCR. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press. 2012;17–48. DOI: 10.1007/978-1-60327-353-4\_2
17. Vandeventer PE, Lin JS, Zwang TJ, Nadim A, Johal MS, Niemz A. Multiphasic DNA Adsorption to Silica Surfaces under Varying Buffer, pH, and Ionic Strength Conditions. *The Journal of Physical Chemistry B*. American Chemical Society (ACS). 2012;116(19):5661–70. DOI: 10.1021/jp3017776
18. Lee AHF, Gessert SF, Chen Y, Sergeev NV, Haghiri B. Preparation of iron oxide silica particles for Zika viral RNA extraction. *Heliyon*. 2018;4(3):e00572. DOI:10.1016/j.heliyon.2018.e00572
19. Klein S, Müller TG, Khalid D, Sonntag-Buck V, Heuser A-M, Glass B, et al. SARS-CoV-2 RNA Extraction Using Magnetic Beads for Rapid Large-Scale Testing by RT-qPCR and RT-LAMP. *Viruses*. MDPI AG. 2020;12(8):863. DOI: 10.3390/v12080863
20. Bergallo M, Costa C, Gribaudo G, Tarallo S, Baro S, Ponzi AN, et al. Evaluation of six methods for extraction and purification of viral DNA from urine and serum samples. *New Microbiol*. 2006;29(2):111–9. Disponible en: [http://www.newmicrobiologica.org/pub/allegati\\_pdf/2006/2/micro2\\_05\\_bergallo.pdf](http://www.newmicrobiologica.org/pub/allegati_pdf/2006/2/micro2_05_bergallo.pdf)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel For Emergency Use Only. Revision. 2020;3:0.

- Disponible en: <https://www.fda.gov/media/134922/download>
22. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). 2020;25(3). DOI: .2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045
  23. Alejos- Velazquez LP, Aragón-Martínez MC, Cornejo-Romero A. 2010. Extracción y purificación de ADN. En: Cornejo Romero A, Serrato A, Rendón-Aguilar B, Rocha-Munive M. Eds. *Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos*. México DF, México: Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC-Semarnat); 2014. ISBN: 978-607-8246-72-4 Disponible en: [http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4\\_uibd.nsf/770DBBBD5ADF759505257D4900580FE6/\\$FILE/HerramientasMolecularesAplicadasEcolog%C3%ADa.pdf](http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/770DBBBD5ADF759505257D4900580FE6/$FILE/HerramientasMolecularesAplicadasEcolog%C3%ADa.pdf)
  24. Scallan MF, Dempsey C, MacSharry J, O'Callaghan I, O'Connor PM, Horgan CP, et al. Validation of a Lysis Buffer Containing 4 M Guanidinium Thiocyanate (GITC)/ Triton X-100 for Extraction of SARS-CoV-2 RNA for COVID-19 Testing: Comparison of Formulated Lysis Buffers Containing 4 to 6 M GITC, Roche External Lysis Buffer and Qiagen RTL Lysis Buffer. *Cold Spring Harbor Laboratory*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.05.026435
  25. Petrich A, Mahony J, Chong S, Broukhanski G, Gharabaghi F, Johnson G, et al. Multicenter Comparison of Nucleic Acid Extraction Methods for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus RNA in Stool Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. 2006;44(8):2681–8. DOI: 10.1128/jcm.02460-05
  26. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
  27. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
  28. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):221–36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902
  29. Jung YJ, Park G-S, Moon JH, Ku K, Beak S-H, Kim S, et al. Comparative analysis of primer-probe sets for the laboratory confirmation of SARS-CoV-2. *Cold Spring Harbor Laboratory*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.25.964775
  30. John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Comparison of National RT-PCR Primers, Probes, and Protocols for SARS-CoV-2 Diagnostics. 2020. Baltimore MD. [centerforhealthsecurity.org](https://www.centerforhealthsecurity.org/centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-factsheets/200410-RT-PCR.pdf). Disponible en: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-factsheets/200410-RT-PCR.pdf>
  31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
  32. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*. Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;2(4):61–2. DOI: 10.46234/ccdcw2020.017
  33. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
  34. Hu D, Zhu C, Ai L, He T, Wang Y, Ye F, et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1–10. DOI: 10.1038/s41426-018-0155-5

# Calculadoras de riesgo cardiovascular como estrategia preventiva de eventos isquémicos en la población de Latinoamérica

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10269

Reyna de la Paz Orellana Flores<sup>1</sup>  
Iris Gabriela Portillo Benítez<sup>2</sup>  
Mónica Alejandra Villarroel Martínez<sup>3</sup>

Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Universidad Dr. José Matías Delgado<sup>1,2,3</sup>, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ irisgabriela4408@gmail.com

1. 0000-0002-0044-6657
2. 0000-0002-7284-8161
3. 0000-0001-5803-1932



ACCESO ABIERTO

## Cardiovascular Risk calculators as preventive strategy of ischemic events in the Latin American population

### Citación recomendada:

Orellana Flores RP, Portillo Benítez IG, Villarroel Martínez MA. Calculadoras de riesgo cardiovascular como estrategia preventiva de eventos isquémicos en la población de Latinoamérica. Alerta. 2021;4(1):40-48. DOI 10.5377/alerta.v4i1.10269.

### Recibido:

8 de octubre de 2020

### Aceptado:

7 de enero de 2021

### Publicado:

22 de enero 2021

### Contribución de autoría:

RPOF<sup>1</sup>, IGPB<sup>2</sup>, MAVM<sup>3</sup>.  
Búsqueda de material bibliográfico, orden y corrección de Manuscrito.

### Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Resumen

A mitad del siglo XX surge un nuevo paradigma enfocado en la prevención y no únicamente en el manejo de pacientes con enfermedades cardiovasculares. Este enfoque busca identificar indicadores de riesgo involucrados en el desarrollo de dichas patologías para generar intervenciones preventivas. En la actualidad se cuenta con múltiples escalas de riesgo para calcular la posibilidad de eventos cardiovasculares mayores en un tiempo determinado. En esta revisión bibliográfica se presenta una serie de escalas y calculadoras de riesgo utilizadas con frecuencia, y se describen sus diferentes cualidades, beneficios, oportunidades, fortalezas y debilidades. Se revisó la evidencia de las siguientes herramientas: Framingham, QRISK3 (algoritmo QRESEARCH de riesgo cardiovascular), American Heart Association, Organización Mundial de la Salud, Systematic Coronary Risk Evaluation y Gaziano. Es fundamental investigar la aplicación de estas calculadoras de forma rutinaria en la población de Latinoamérica para determinar cuál herramienta es la más adecuada.

## Palabras clave

Infarto del miocardio, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, factores de riesgo, atención primaria.

## Abstract

In the middle of the 20th century, a new paradigm emerged focusing on prevention and not just on management of patients with cardiovascular diseases. This approach seeks to identify risk indicators involved in the development of these pathologies, to design preventive interventions. Currently there are multiple risk scales to calculate the possibility of major cardiovascular events in a given time. In this bibliographic review, a series of frequently used scales are presented, describing their different qualities, benefits, opportunities, strengths, and weaknesses. Evidence from the following tools have been reviewed: Framingham, QRISK3 (QRESEARCH cardiovascular risk algorithm), American Heart Association, World Health Organization, Systematic Coronary Risk Evaluation and Gaziano. It is essential to investigate the application of this calculators in a routinely manner to determine which tool may be more appropriate according to the characteristics of the Latin American population.

## Keywords

Myocardial infarction, cardiovascular disease, metabolic syndrome, risk factors, primary health care.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las patologías que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos; se encuentran entre

las principales causas de morbilidad y alta probabilidad de discapacidad<sup>1,2</sup>. Las ECV son la principal causa de mortalidad a nivel mundial, sobrepasando las 200 muertes por cada 100 000 habitantes, correspondiendo

13,13 % al infarto miocárdico, 2,24 % a hipertensión arterial y a otra patología isquémica un 2,08 %<sup>3</sup>.

El riesgo cardiovascular se define como «la probabilidad de una persona de morir o sufrir eventos mayores cardiocirculatorios como infarto agudo al miocardio, tromboembolismos e incluso la muerte en un periodo determinado de tiempo»<sup>4,5</sup>. Se estima que alrededor de 23,3 millones de personas morirán a causa de ECV en 2030, y se espera que en el futuro sigan siendo la principal causa de muerte<sup>6,7</sup>. El estudio Framingham puso en perspectiva la presencia de factores de riesgo cardiovascular y se han hecho múltiples intentos por desarrollar calculadoras de alto valor predictivo, pero con el grado de sencillez adecuado para una rápida implementación a gran escala<sup>8-11</sup>.

Latinoamérica no es la excepción en cuanto a elevadas tasas de morbimortalidad por ECV. Pocos han tenido el interés de investigar el uso de las calculadoras y quienes lo han realizado no presentan evidencia concreta sobre alguna que tenga aplicabilidad y sea extrapolable a la población latinoamericana con mejores resultados debido a limitaciones, como costos elevados de atención y la necesidad de realizar exámenes de laboratorio<sup>12</sup>.

La evaluación del riesgo cardiovascular, sobre todo en el primer nivel de atención de los países en vías de desarrollo, genera un aporte invaluable para el manejo del paciente, sentando las directrices del seguimiento y la intensidad de las intervenciones, con un enfoque preventivo de los eventos<sup>13-15</sup>.

Por tanto, en este trabajo se pretende analizar diferentes tablas de predicción de riesgo cardiovasculares y discutir su aplicabilidad en la población latinoamericana. Para tal efecto se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y de revisión con una vigencia de publicación no mayor de 5 años. Se consultaron bases de datos como: SciELO, Google Académico, HINARI y PubMed, en idioma español e inglés, haciendo uso de operadores booleanos como AND, OR y NOT: Riesgo cardiovascular AND Infarto Agudo al Miocardio, Cardiopatía Isquémica NOT Síndrome Metabólico, Riesgo cardiovascular elevado OR Diabetes Mellitus. Se utilizaron los siguientes descriptores claves: calculadoras de riesgo cardiovascular, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular.

## Desarrollo de la temática

### Escala Framingham

El estudio Framingham comenzó en 1948 con el grupo original (cohorte *original*)<sup>16</sup>. En 1971 se añadió a los hijos de la cohorte original (cohorte *offspring*) ante la necesidad de un estudio prospectivo en adultos jóvenes<sup>17</sup>. Posteriormente, en 2002, el estudio reclutó una tercera generación de participantes; que permitiría aportar información sobre los factores fenotípicos y genotípicos relacionados al riesgo cardiovascular<sup>18</sup>. En 1994 se agregó un grupo multicultural (*Omni*) ante la necesidad de reflejar la diversidad étnica, seguido de un segundo grupo multicultural en 2003.

El estudio de Framingham proporciona dos opciones para valorar el riesgo cardiovascular, calculando tal riesgo en los próximos 10 o 30 años<sup>19,20</sup>. La calculadora para 10 años se utiliza en pacientes entre las edades de 30 a 74 años, sin historial de enfermedad cardiovascular; utiliza los predictores: edad, diabetes, condición de fumador, colesterol total, colesterol Lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés), índice de masa corporal (IMC) y si el paciente en estudio se encuentra en tratamiento para manejo de presión arterial sistólica.

La calculadora, que predice el riesgo cardiovascular para los siguientes 30 años, está diseñada para pacientes entre las edades de 20 a 59 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o cáncer. Utiliza los predictores: sexo, edad, presión arterial sistólica, uso o no de antihipertensivos, condición de fumador, diabetes mellitus, colesterol total, colesterol HDL e IMC.

### Algoritmo de predicción de riesgo cardiovascular QRISK3

El primer modelo de QRISK fue publicado en 2007, en busca de una herramienta enfocada para la población europea, que permitiera estimar el riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes de atención primaria. El modelo fue actualizado en 2008 (QRISK2)<sup>21</sup>. En el año 2017 se publicó la versión actualizada QRISK3<sup>22-24</sup>.

El algoritmo QRISK2 valora edad, sexo, origen étnico, presión arterial sistólica, IMC, cociente colesterol total/HDL, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad coronaria en parientes de primer grado menores de 60 años, tratamiento con antihipertensivos, artritis reumatoidea, fibrilación atrial, enfermedad renal crónica (estadio 4 y 5), síndrome nefrótico, glomerulonefritis crónica, pielonefritis crónica, pacientes en diálisis renal y pacientes con trasplante renal<sup>2</sup>. QRISK3 cuantifica el riesgo cardiovascular en personas entre la edad de 25 a 84 años, incluyendo otros factores de riesgo para aumentar la capacidad predictiva.

## Calculadora de ACC/AHA (2013)

En 2013, la American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) desarrollaron una calculadora de riesgo cardiovascular que basa su cálculo a partir de datos de población blanca y afroamericana; predice el riesgo a 10 años de sufrir complicaciones de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes que no presentan enfermedad previa e identifica los candidatos óptimos para recibir terapia con estatinas cuando presentan un resultado de riesgo cardiovascular elevado<sup>25-27</sup>.

Esta calculadora pondera el riesgo a 10 años de sufrir una enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes que no presentan enfermedad previa e identifica los candidatos óptimos para recibir terapia con estatinas cuando presentan un resultado de riesgo cardiovascular elevado.

## Calculadora de OMS

Se ha propuesto el uso de las tablas de predicción de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas incluyen datos sobre la prevalencia de factores de riesgo y el riesgo relativo según la subregión epidemiológica<sup>28</sup>. Es una calculadora que ofrece el resultado del riesgo cardiovascular con solo ingresar seis parámetros (nivel de colesterol total, cifra de presión arterial, padecer de diabetes mellitus, sexo, edad y tabaquismo) proporcionando un resultado de predicción de riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares mayores<sup>29,30</sup>.

## SCORE

La calculadora de Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE), tiene como meta predecir el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular a 10 años en individuos sin enfermedad previa. Se desarrolló en el año 2003, apoyándose en la base de datos de 12 poblaciones europeas y varios estudios de cohorte, con una población total de 205 178 individuos. El modelo es aplicable a personas de entre 45 y 64 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y evalúa factores de riesgo como sexo, edad, tabaquismo, perfil lipídico y presión arterial sistólica. Estas variables contribuyen en el riesgo global de presentar un futuro evento trombo-iscémico<sup>31</sup>. Se fundamenta en el nivel de colesterol total o en la relación entre el colesterol total y el HDL, como variables independientes. Estas variables fueron calculadas para países europeos de bajo y alto riesgo por separado.

## Gaziano

En el año 2008, Gaziano *et al.*, colectaron datos por medio de la primera encuesta examinadora de salud y nutrición nacional de Estados Unidos, (NHANES I por sus siglas en inglés), para desarrollar una calculadora de riesgo de enfermedad cardiovascular, sin la necesidad de realizar pruebas de laboratorio. La novedad de este modelo es la similitud de puntaje que presenta al compararla con los modelos que requieren valores de laboratorio, la rapidez y simplicidad con la que se obtiene la puntuación, incluso desde la primera visita al consultorio y a un menor costo<sup>32,33</sup>.

Propusieron suplantarse en el modelo de Framingham la medición de colesterol total y colesterol HDL y, en su lugar, utilizar el índice de masa corporal; además, implementaron factores como la edad (35-74 años), el sexo, la presión arterial sistólica, el tabaquismo y la diabetes mellitus.

Pandya *et al.* evaluaron la intercambiabilidad de la escala de Gaziano con respecto a escalas que utilizan pruebas de laboratorio, como Framingham en dos versiones (versiones 2008 y 1991) y con dos versiones de SCORE (para entornos de alto y bajo riesgo), que son generalmente usadas en la práctica clínica. Se hicieron comparaciones utilizando datos poblacionales de la tercera encuesta nacional examinadora de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES III), con resultados comparables entre las escalas.

Un enfoque preventivo y de educación en salud que empodere a los pacientes a seguir las recomendaciones de estilos de vida y, en caso de ser necesario, la adherencia al tratamiento, han sido la piedra angular para un adecuado control y en el mejor de los casos, tendencia a la baja de la mortalidad por eventos cardiovasculares en los países desarrollados<sup>34,35</sup>. Sin embargo, la situación en Latinoamérica se torna más difícil, debido a la deficiente educación con un enfoque preventivo de su población y la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Con el fin de evaluar el riesgo cardiovascular de la población latinoamericana se diseñó en el año 2003 el estudio la evaluación de riesgo cardiovascular múltiple en Latinoamérica (CARMELA por sus siglas en inglés)<sup>36</sup>, en siete ciudades de la región en donde se evaluaron 11 550 sujetos, de ambos sexos, de entre 25 y 64 años.

Este estudio proporcionó datos epidemiológicos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, distribuido de forma heterogénea en Latinoamérica, con factores concentrados en diferentes ciudades. La prevalencia de hipertensión arterial fue 25 % en Buenos Aires, Barquisimeto y Santiago, com-

parables a la prevalencia mundial de 26 % y Estados Unidos (con un 29 %), según fecha de realización del estudio. México tuvo las mayores prevalencias de diabetes (9 %), síndrome metabólico (27 %) y obesidad (31 %), frente al resto de ciudades<sup>37</sup>. El riesgo cardiovascular general se determinó mediante la calculadora de riesgo de Framingham: 11 % a 18 % de la población de cada ciudad presentó un nivel de riesgo intermedio a alto<sup>38,39</sup>.

Al comparar datos de LASO y NHANES se evidenció que la prevalencia de hipertensión, diabetes y tabaquismo es similar en las poblaciones de Latinoamérica y Estados Unidos. Sin embargo, la obesidad y un valor alto de colesterol total es predominante en Estados Unidos, en contraste con la presencia de bajos niveles de colesterol HDL en Latinoamérica.

Uno de los principales problemas con respecto al cálculo del riesgo cardiovascular en la población de Latinoamérica, es que no se ha continuado investigando la evolución que experimentan los factores de riesgo en la población y subrogando la aplicación de las calculadoras de predicción de eventos cardiovasculares.

Para enfatizar la importancia del estado cardiovascular en las personas, la Asociación Americana del Corazón creó el concepto de Salud Cardiovascular Ideal; que se define como «la presencia simultánea de cuatro conductas cardiovasculares favorables: no fumar, IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, actividad física y una dieta según las recomendaciones actuales; y tres factores de salud ideales: colesterol total <200 mg/dL, presión arterial <120/<80 mmHg y glucosa en ayunas <100 mg/dL,

todos estos valores sin necesidad de tratamiento médico»<sup>40,41</sup>.

Con el objetivo de evaluar la presencia de la Salud Cardiovascular Ideal en Latinoamérica, Seron *et al.*, tomaron como población a los participantes del estudio CESCAS I (Detección y seguimiento de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en el cono sur de Latinoamérica) desarrollado en 4 ciudades de Argentina, Chile y Uruguay, obteniendo como resultado que solo el 0,1 % de la población de estudio cumplió con los siete componentes de la definición.

En la actualidad se dispone de múltiples calculadoras de evaluación de riesgo cardiovascular. Cada modelo integra diferentes variables, con ciertos puntajes; por tanto se han realizado estudios para comparar cuál calculadora es más asertiva acorde a los eventos que se presentan y, sobre todo, cuáles serían las más adecuadas al contexto de la población donde son aplicadas<sup>42,43</sup>. Debido a la heterogeneidad de las poblaciones a nivel mundial, se ha intentado encontrar un método de predicción ideal, que sea extrapolables, así como diferencias entre hombres y mujeres en sus resultados (Tabla 1).

El modelo de Framingham se ha considerado un referente en la práctica clínica<sup>44</sup>. En algunas escalas, como SCORE, se ha cuestionado la cantidad de variables que evalúa. En ciertos casos podría sugerir que minimiza el riesgo obtenido, al no considerar factores como alteraciones en la glicemia o triglicéridos, el sedentarismo, índice de masa corporal o antecedentes familiares. Otra limitante es el aumento de costos en la atención médica, ya que exige exámenes de laboratorio<sup>45</sup>.

**Tabla 1.** Resultados de discriminación de riesgo para escalas basadas en exámenes de laboratorio en comparación con la escala de Gaziano

Hombres					
Escala	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	
Gaziano		0,788	0,592	0,063	0,988
Framingham 2008		0,788	0,591	0,063	0,988
Framingham 1991		0,780	0,591	0,063	0,987
Score alto riesgo		0,805	0,592	0,065	0,989
Score bajo riesgo		0,814	0,592	0,065	0,989
Mujeres					
Gaziano		0,638	0,823	0,079	0,990
Framingham 2008		0,707	0,825	0,087	0,992
Framingham 1991		0,700	0,824	0,085	0,991
Score alto riesgo		0,638	0,823	0,079	0,990
Score bajo riesgo		0,655	0,823	0,081	0,990

Elaboración propia basada en la siguiente fuente: Pandya, A., Weinstein, M. C., & Gaziano, T. A. (2011). A comparative assessment of non-laboratory-based versus commonly used laboratory-based cardiovascular disease risk scores in the NHANES III population. *PLoS one*, 6(5), e20416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020416>

Muñoz *et al.*, analizaron la concordancia entre las ecuaciones AHA/ACC 2013, SCORE y Framingham ajustado; evaluaron 800 pacientes colombianos entre 40 y 74 años. Los resultados evidenciaron que al utilizar la calculadora de Framingham ajustado había un 5,9 % de pacientes de alto riesgo; según SCORE para países de bajo riesgo un 18,7 % y para países de alto riesgo de 31,2 %, existiendo una baja concordancia entre estos modelos. De acuerdo con la necesidad de administración de tratamiento hipolipemiante, la AHA/ACC lo estaría indicando a un 40,8 % de los pacientes, frente a un 50,6 % según Framingham ajustado<sup>46,47</sup>.

El estudio realizado por Alcocer *et al.*, en México comparó los métodos Framingham y SCORE, tomando la base de datos de un grupo de trabajadores del Hospital General, aparentemente sanos. Contrario a los resultados en Colombia, se observó que los pacientes en alto riesgo fueron mejor identificados con Framingham, mientras que SCORE los clasificó en riesgo medio y a algunos hasta en bajo riesgo, lo que sugiere que este modelo puede llegar a subestimar la presencia de enfermedad.

Peer *et al.*, en el estudio CRIBSA, evaluaron la comparabilidad del porcentaje obtenido con la escala de Framingham versus la de Gaziano (NHANES I), en una población de Sudáfrica. Los resultados mostraron una alta correlación del puntaje entre la escala que utiliza exámenes de laboratorio y la que no los requiere. Así, se vuelve una alternativa factible al eliminar la necesidad de mediciones de laboratorio que incrementan el uso de recursos, mejorando la accesibilidad a un adecuado manejo de los pacientes en los países de bajos y medianos ingresos<sup>48</sup>.

Kariuki y colaboradores realizaron una búsqueda bibliográfica para evaluar la aplicabilidad de modelos que no necesitan valores de laboratorio. La investigación se centró en 5 escalas: Framingham no basado en laboratorio, Gaziano, OMS/ISH, método sueco basado en consultas y el modelo de práctica general del Reino Unido. Todos fueron desarrollados con el fin de ser usados en entornos de recursos limitados. El método sueco, Framingham y Gaziano demostraron una buena discriminación. Una ventaja de las escalas de Gaziano y de la OMS fue la simplicidad gráfica para su aplicación clínica<sup>49</sup>.

Pandya *et al.*, realizaron un estudio para comparar la escala de Gaziano con la Escala de Framingham (1991-2008) y SCORE (alto y bajo riesgo), en una muestra de 5999 estadounidenses pertenecientes al NHANES III, que son individuos que también formaron parte del NHANES I, estudio donde se constituyó el modelo de Gaziano. Los re-

sultados sugieren una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo similares para todas las escalas (Tabla 1). Las variaciones más evidentes se presentan en la sensibilidad, marcadas por el sexo. Esta diferencia en el sexo femenino podría deberse a efectos biológicos diferenciales para variables específicas de cada escala, como el colesterol en la escala de Framingham o la diabetes y el tratamiento de la hipertensión en el modelo de SCORE. Esto se convierte en un punto de interés y requiere que futuras investigaciones evalúen si se presenta esta tendencia en otras poblaciones; y así valorar el uso de la escala de Gaziano como un modelo simple y de bajo coste para la atención temprana en la prevención de eventos isquémicos en países subdesarrollados.

A pesar de que estos estudios intentan encontrar la mejor calculadora de riesgo para la población latinoamericana, aún no se dispone de un modelo definitivo. Por tanto, es de esperar que esto influya en que, a la fecha, no se logran alcanzar las metas establecidas en las estrategias de prevención. La identificación oportuna del riesgo en los individuos resulta en una mejoría de los resultados clínicos de morbimortalidad y se puede convertir en el punto de partida para adecuar políticas de decisiones pertinentes sobre prevención y control de eventos cardiovasculares<sup>50</sup>.

## Conclusiones

Han sido expuestas múltiples calculadoras para predecir el riesgo cardiovascular, que se diferencian entre sí en los criterios que incluyen para realizar su cálculo y el evento que están destinadas a predecir. Se ha comprobado su efectividad y utilidad para prevenir las formas graves de enfermedades cardiovasculares principalmente en el primer nivel de atención en salud.

Al describir las escalas de Framingham, el algoritmo QRISK3, la calculadora de ACC/AHA, OMS, el SCORE y la propuesta de Gaziano, se evidencia cuáles variables coinciden como edad, género, colesterol total, valor de presión arterial sistólica, diabetes mellitus y tabaquismo. El tiempo de estimación de riesgo es, en su mayoría, para 10 años.

Para calcular el riesgo cardiovascular se requiere el uso de exámenes de laboratorio, una considerable limitación principalmente en países en desarrollo. Debido a esto, el modelo propuesto por Gaziano, que no incluye exámenes de laboratorio, es una prometedora elección con igual capacidad predictiva respecto a otras que sí los incluyen. Sin embargo, todavía se necesitan estudios de validación externa que confirmen

su utilidad y eficacia en población de países latinoamericanos.

## Agradecimiento

A nuestras familias por el apoyo desde la idea del tema, a nuestro asesor que siempre nos dio ánimos para continuar y sugiriendo correcciones para presentar un mejor trabajo.

## Financiamiento

El estudio fue financiado por cada autor.

## Referencias bibliográficas

1. Brotons C, Moral I, Fernández D, Puig M, Calvo Bonacho E, Martínez Muñoz P, et al. Estimación del riesgo cardiovascular de por vida (IBERLIFERISK): una herramienta nueva en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(7):562–568. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.05.002
1. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, Gómez-Ortega M, González-González G. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27(S3):98–102. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66578>
2. Saturno D, Castillo M, Brea K, Figueroa F, Medina H, & Moreno N. Enfermedad cardiovascular y obesidad. *Revista Vive*. 2018;1(1):59-67. DOI:10.33996/revistavive.v1i1.5
3. Velásquez J, Guerrero F, Estacio M, Vergara I, Yara S, Carrillo D. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores asociada a la suspensión de doble terapia antiagregante en pacientes con enfermedad coronaria e implante de stent. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(4):342–50. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.10.038
4. Nuñez G, López I, Ramos S, Ramos E, Guevara M, González I. Riesgo cardiovascular en pacientes de primer nivel de atención. *Rev Salud Publica Nutr*. 2015;14(1):1–8. Disponible en: <http://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/view/1>
5. Pereira J, Peñaranda D, Reyes A, Cáceres K, Cañizares Y. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en América Latina: una revisión de la evidencia publicada de 2010 a 2015. *Rev.Mex.Cardiol*. 2015;26(3):125–39. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0188-21982015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0188-21982015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. Ochoa A, García D. Estimación del riesgo enfermedad cardiovascular en el contexto de la Atención Primaria de Salud. *Cuba y Salud*. 2016;11(1):47–57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66970>
7. Achiong M, Achiong F, Afonso de León J, Álvarez M, Suárez M. Riesgo cardiovascular global y edad vascular: herramientas claves en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev. Med. Electrón*. 2016;38(2):211–26. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S168418242016000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S168418242016000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
8. Sarre D, Cabrera R, Rodríguez F, Díaz E. Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. *Med. Int. Mex*. 2018;34(6):910-923. DOI: 10.24245/mim.v34i6.2136.
9. Veliz L, Mendoza S, Barriga O. Adherencia terapéutica y control de los factores de riesgo cardiovasculares en usuarios de atención primaria. *Enfermería Universitaria*. 2015;12(1):3–11. DOI: 10.1016/j.reu.2015.05.003
10. Vicente B, Vicente E, Costa M. Estimation of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Finlay*. 2015;5(3):178–89. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/276>
11. Carrillo R, Altez C, Pacheco N, Bambs C, Irazola V, Miranda JJ, et al. Cardiovascular Disease Prognostic Models in Latin America and the Caribbean. *Glob Heart*. 2019;14(1):81–93. DOI: 10.1016/j.ghheart.2019.03.001
12. Núñez R, Lopez E, Hernández R, Peña R, Guevara M, González I. Riesgo cardiovascular en pacientes de primer nivel de atención. *Rev Salud Publica Nutr*. 2015;14(1):1–8. Disponible en: <http://respyn.uanl.mx/index.php/respyn/article/viewFile/1/1>
13. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Muñoz A, Soteras A, et al. Clinical consequences of using the new cardiovascular risk tables SCORE OP in patients aged over 65 years. *Med Clíin (Barc)*. 2016;147(9):381-386. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.06.035.
14. Almonacid C, Camarillo M del S, Gil Z, Medina C, Rebellón J, Mendieta H. Evaluación de factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular en jóvenes universitarios de la Localidad Santafé en Bogotá, Colombia. *NOVA publ cient*. 2016;14(25):35-45. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_text&pid=S1794-24702016000100004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_text&pid=S1794-24702016000100004)
15. Tsao C, Vasan R. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *International journal of epidemiology*. 2015;44(6):1800–1813. DOI:10.1093/ije/dyv337

16. Manson J, Bassuk S. Invented commentary: The Framingham Offspring Study-A Pioneering investigation into familial aggregation of cardiovascular risk. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(11):1103–1108. DOI: 10.1093/aje/kwx068
17. Govindaraju D, Adrienne L, Kannel W, O'Donnell C, Atwood L, D'Agostino R, *et al*. Genetics of the Framingham Heart Study population. *Advances in genetics*. 2008;62:33–65. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00602-0
18. Zheng S, Lubin B, Au R, Murabito JM, Benjamin EJ, Shwartz M. Advantages of Continuous-Valued Risk Scores for Predicting Long-Term Costs: The Framingham Coronary Heart Disease 10-Year Risk Score. *Adv Geriatr Med Res*. 2019;1(1):e190004. DOI: 10.20900/agmr20190004
19. Mahmood S, Levy D, Vasan R, & Wang T. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
20. Hippisley J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099
21. Bandyopadhyay S, Wolfson J, Vock D, Vázquez G, Adomavicius G, Elidrissi M, *et al*. Data mining for censored time-to-event data: a Bayesian network model for predicting cardiovascular risk from electronic health record data. *Data Min Knowl Disc*. 2015;29(4):1033–69. Disponible en: DOI:10.1007/s10618-014-0386-6
22. Unnikrishnan P, Kumar D, Poosapadi S, Kumar H, Mitchell P, Kawasaki R. Development of Health Parameter Model for Risk Prediction of CVD Using SVM. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2016. DOI: 10.1155/2016/3016245
23. Alageel S, Wright AJ, Gulliford M. Changes in cardiovascular disease risk and behavioural risk factors before the introduction of a health check programme in England. *Preventive Medicine*. 2016;91:158–63. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.08.025
24. Lloyd D, Braun L, Ndumele C, Smith S, Sperling L, Virani S, *et al*. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. 2019;139(25): e1162–77. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000638
25. Arnett K, Blumenthal S, Albert A, Buroker B, Goldberger D, Hahn J, *et al*. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
26. Sánchez M de LP, Rodríguez MA, Cruz RG. Estimación del riesgo cardiovascular en una población del área de salud del Policlínico Santa Clara. *Medicentro Electrónica*. 2016;20(1):38-45–45. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432016000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000100006&lng=es).
27. Rojas NBA, Herrera AD, Medina RS, Rojas LL, García R de la N, Pérez PV, *et al*. Estimación del Riesgo Cardiovascular Global en el Municipio Colón. Matanzas, Cuba. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2016;22(3):134–42. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/artic/view/656>
28. Prieto AF, Gaglio R, Monsalvo M, Rezzonico G, Galli A, Cerezo L. Estudio cualitativo: uso de la guía para la estimación del riesgo cardiovascular global en la práctica clínica. *Revista de Salud Pública*. 2015;19(2):42–53. DOI: 10.1016/S1131-3587(11)15002-5
29. Hernández Vázquez L, de la Vega Pazitková T, Pérez Martínez V, González Delgado E. Riesgo cardiovascular en pacientes de un consultorio médico del policlínico “Ana Betancourt”. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2012;28(4):569-584. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000400002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400002&lng=es).
30. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, *et al*. Evaluación de la validez de las funciones SCORE de bajo riesgo y calibrada para población española en las cohortes FRESKO. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(4):274–82. DOI: 10.1016/j.recesp.2017.03.016
31. Pandya A, Weinstein MC, Gaziano TA. A comparative assessment of non-laboratory-based versus commonly used laboratory-based cardiovascular disease risk scores in the NHANES III population. *PloS one*. 2011;6(5), e20416. DOI 10.1371/journal.pone.0020416
32. Rojas NBA, Herrera AD, Medina RS, Rojas LL, García R de la N, Pérez PV, *et al*. Estimación del Riesgo Cardiovascular Global en el Municipio Colon. Matanzas, Cuba. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2016;22(3):134–42. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/artic/view/656>

33. Alcalá López JE, Maicas Bellido C, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(36):2145–52. DOI: 10.1016/j.med.2017.06.010
34. Pereira-Rodríguez J, Peñaranda-Florez D, Reyes-Sáenz A, Cáceres-Arévalo K, Cañizarez-Pérez Y. Prevalence of cardiovascular risk factors in Latin America: a review of the published evidence 2010-2015. *Revista mexicana de cardiología*. 2015;26(3):125–39. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0188-21982015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0188-21982015000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
35. Garza-López EP, Silva-Ruiz R, Rodríguez-Pérez CV. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consulta externa. *Salud Pública de México*. 2017;59(6):604–5. DOI: 10.21149/8511
36. Touboul P-J, Vicaut E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramírez-Martínez J, et al. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) Study Results. *CED*. 2011;31(1):43–50. DOI: 10.1159/000320264
37. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLOS ONE*. 2013;8(1):e54056. DOI: 10.1371/journal.pone.0054056
38. Álvarez-Ceballos JC, Álvarez-Muñoz AM, Carvajal-Gutiérrez W, González MM, Duque JL, Nieto-Cárdenas OA. Determinación del riesgo cardiovascular en una población. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;124(4):334–41. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.08.002
39. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–613. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703
40. Seron P, Irazola V, Rubinstein A, Calandrelli M, Ponzo J, Olivera H, et al. Ideal Cardiovascular Health in the southern cone of Latin America. *Public Health*. 2018;156:132–9. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.12.017
41. Agüero AO, Duménigo GG. Estimación del riesgo enfermedad cardiovascular en el contexto de la Atención Primaria de Salud. *Cuba y Salud*. 2016;11(1):47–57. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/484>
42. Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2012 Jun;12:8-11. DOI: 10.1016/S1131-3587(12)70039-0
43. Rodríguez AA, Murillo AA, Rivera RJ, Montalván EE, Duarte KG, Urrutia SA, et al. Validez de los métodos de predicción para riesgo cardiovascular en América Latina: revisión bibliográfica. *Rev méd hondur*. 2017;85(1-2):51–55. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-1-2-2017-15.pdf>
44. Tomasik T, Krzysztoń J, Dubas-Jakóbczyk K, Kijowska V, Windak A. The systematic coronary risk evaluation (SCORE) for the prevention of cardiovascular diseases. Does evidence exist for its effectiveness? A systematic review. *Acta cardiológica*. 2017;72(4), 370–379. DOI: 10.1080/00015385.2017.1335052
45. Muñoz V OM, Ruiz Morales ÁJ, Mariño Correa A, Bustos C. MM. Concordancia entre los modelos de SCORE y Framingham y las ecuaciones AHA/ACC como evaluadores de riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;24(2):110–6. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.06.013
46. Alcocer LA, Lozada O, Fanghanel G, Sánchez Reyes L, Campos Franco E. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Cirugía y cirujanos*. 2011;79(2):168–74. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/cirugia-y-cirujanos/articulo/estratificacion-del-riesgo-cardiovascular-global-comparacion-de-los-metodos-framingham-y-score-en-poblacion-mexicana-del-estudio-prit>
47. Gaziano TA, Pandya A, Steyn K, et al. Comparative assessment of absolute cardiovascular disease risk characterization from non-laboratory-based risk assessment in South African populations. *BMC Med*. 2013;11:170. DOI: 10.1186/1741-7015-11-170
48. Kariuki JK, Stuart-Shor EM, Leveille SG, Hayman LL. Evaluation of the performance of existing non-laboratory based cardiovascular risk assessment algorithms. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:123. DOI: 10.1186/1471-2261-13-123
49. Motamed N, Rabiee B, Perumal D, Poustchi H, Miresmail SJH, Farahani B, et al. Comparison of cardiovascular risk assessment tools and their guidelines in evaluation of 10-year CVD risk and preventive recommendations: A population based study. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:52–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.048

# COVID-19 en la niñez y adolescencia

DOI 10.5377/alerta.v4i1.9780

José Eduardo Oliva Marín<sup>1</sup>

1. Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento, Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

1.  0000-0002-6005-0558



ACCESO ABIERTO

## COVID-19 in childhood and adolescence

### Citación recomendada:

Oliva Marín JE. COVID-19 en la niñez y adolescencia. Alerta. 2021;4 (1):49-61. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9780

### Contribución de autoría:

JEOM: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo.

### Recibido:

3 de septiembre de 2020

### Aceptado:

5 de enero de 2021

### Publicado:

22 de enero 2021

### Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflictos de interés con ninguna organización.

## Resumen

El compromiso en los niños y adolescentes se ha hecho más evidente a medida que la epidemia de COVID-19 progresó a pandemia. A casi un año de haberse iniciado, los niños comprenden del 1 % al 6 % de los casos. La mayoría de casos en pediatría son leves y el sexo masculino se ve más afectado que el femenino. Los niños de menor edad, como los lactantes y preescolares, son proclives a desarrollar cuadros clínicos más graves. La gama de manifestaciones clínicas en los pacientes pediátricos es tan diversa como en los adultos, y ha llevado ya a varios niños y adolescentes a la muerte, usualmente asociada a comorbilidades, coinfecciones o a una extensa respuesta inflamatoria sistémica. En lo que respecta a la distribución temporal, hay una tendencia de rápido aumento de los casos durante las primeras etapas de la epidemia en cada país, seguida de una gradual y constante disminución. En abril de 2020 se identificó un nuevo síndrome en niños y adolescentes de 2 a 15 años asociado a COVID-19. Si bien el síndrome es muy raro, puede ser peligroso. La afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

## Palabras clave

Infecciones por coronavirus, niño, adolescente, inflamación.

## Summary

The involvement of children and adolescents has become more evident as the COVID-19 epidemic progressed into a pandemic; and today, almost one year after it started, children comprise 1 % to 6 % of cases. Most cases in pediatrics are mild, and males are infected more than females. Younger children such as infants and preschoolers are prone to develop severe cases. The range of clinical manifestations in pediatric patients is as diverse as in adults, and has already led several children and adolescents to death, usually associated with comorbidities, co infections, or an extensive systemic inflammatory response. In terms of temporal distribution, there is a trend of rapidly increasing cases during the early stages of the epidemic in each country, followed by a gradual and steady decline. In April 2020, a new syndrome was identified in children and adolescents aged 2 to 15 associated with COVID-19. While the syndrome is very rare, it can be dangerous. The condition has been named multisystem inflammatory syndrome in children or pediatric multisystem inflammatory syndrome.

## Keywords

Coronavirus infections, child, adolescent, inflammation.

Durante enero de 2020 el brote de neumonía por SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, pareció obviar a los niños y a los adolescentes. En la primera caracterización epidemiológica de COVID-19, publicada el 17 febrero de 2020 por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de China (CDC/China, por

sus siglas en inglés)<sup>1</sup>, se incluyeron 44 672 casos corroborados por RT-PCR hasta el 11 de febrero de 2020. Se reportaron 416 casos (0,9 %) entre las edades de 0 a 9 años, ninguna muerte y 549 casos (1,2 %) entre las edades de 10 a 19 años, incluyendo la muerte de un adolescente (tasa de letalidad del 0,002 %).

Sin embargo, esta impresión inicial se modificó a medida el brote progresó a nivel global; hoy, a casi un año, los niños comprenden del 1 % al 6 % de todos los casos positivos<sup>2-4</sup>. Sin embargo, se desconoce el número real de casos, ya que hay infecciones asintomáticas. Los pacientes menores de 1 año pueden ser asintomáticos hasta en el 15 % de los casos<sup>2,5</sup>. Los pacientes pediátricos rara vez se someten a pruebas diagnósticas para COVID-19, ya que frecuentemente son asintomáticos o levemente sintomáticos. Además, los niños que se infectan con SARS-CoV-2 tienen más compromiso del tracto respiratorio superior que del tracto respiratorio inferior<sup>5</sup>. Sin embargo, aun siendo asintomáticos o levemente sintomáticos, los pacientes excretan al virus de manera prolongada en sus secreciones respiratorias y heces<sup>6,7</sup>, teniendo implicaciones notables en la difusión del virus en la comunidad, específicamente en guarderías, escuelas y en sus hogares<sup>8,9</sup>.

En la presente revisión narrativa sobre COVID-19 en niños y adolescentes, a diciembre de 2020, se describen los siguientes aspectos: epidemiología, sistema de clasificación de gravedad, manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio y hallazgos de imagen. En lo referente al tratamiento, al presente aún existe carencia de experiencia terapéutica específica en pediatría. Se describe, además, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños, también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2.

## Descripción de la temática

### Epidemiología

Dong *et al.*<sup>5</sup>, el 8 de abril de 2020, registraron una serie de casos a nivel nacional de 2135 pacientes pediátricos con COVID-19, reportados al CDC/China del 16 de enero al 8 de febrero de 2020.

Hubo 728 (34,1 %) casos confirmados por laboratorio y 1407 (65,9 %) casos sospechosos. El rango de edad fue de 2 a 13 años y 1208 (56,6 %) de los pacientes eran del sexo masculino. En lo que respecta a la distribución temporal, hubo una tendencia de rápido aumento de los casos durante la primera etapa de la epidemia, seguida de una gradual y constante disminución.

Con respecto a la gravedad (incluyendo casos confirmados y casos sospechosos) 94 (4,4 %), 1088 (51 %) y 826 (38,7 %) casos fueron diagnosticados como asintomáticos, leves o moderados, respectivamente; totalizando el 94,1 % de todos los casos no graves. Aunque las manifestaciones clínicas

de COVID-19 en niños fueron menos graves que las de los adultos, los niños más pequeños, especialmente los lactantes y los preescolares, fueron más proclives a presentar manifestaciones graves (neumonía y cianosis central) o críticas Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) que requirieron ventilación mecánica. Las proporciones de casos graves y críticos fueron 10,6 %, 7,3 %, 4,2 %, 4,1 % y 3,0 %, para los grupos de edad < 1 de un año, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y > 16 años, respectivamente. Un adolescente de 14 años de la provincia de Hubei murió el 7 de febrero de 2020, muerte incluida en la caracterización epidemiológica del CDC/China<sup>1</sup>.

Los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés) publicaron en su *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR, por sus siglas en inglés), el 10 de abril 2020<sup>10</sup>, datos de 149 760 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio en los Estados Unidos, desde el 12 de febrero al 2 de abril de 2020. De esos, 2572 (1,7 %) fueron niños o adolescentes <18 años de edad. El sexo se documentó en solo 2490; de estos, 1408 (56,5 %) fueron del sexo masculino. De los 2572, el 5,7 % fue ingresado a servicios de pediatría y un 0,58 % a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se informaron tres muertes entre los casos pediátricos.

La mediana de edad fue de 11 años (rango de 0-17 años). Casi un tercio de los casos pediátricos reportados (813; 32 %) ocurrió en adolescentes de 15 a 17 años, seguidos de aquellos casos en niños o adolescentes de 10 a 14 años (682; 27 %). Entre los menores de 10 años, 388 (15 %) ocurrieron en niños de 5 a 9 años; 291 (11 %) en niños de 1 a 4 años y 398 (15,5 %) en niños menores de 1 año. Los menores de 1 año representaron el porcentaje más alto de hospitalizaciones (15 %) por COVID-19. El porcentaje de pacientes hospitalizados con edades entre 1 y 17 años, fue menor, entre el 4,1 % y el 14 %).

Entre los 184 casos de niños < 18 años con información de exposición conocida, 16 (9 %) se asociaron a un viaje y 168 (91 %) tuvieron exposición a un paciente COVID-19 en el hogar o en la comunidad.

Entre los 345 casos pediátricos que contaban con documentación sobre condiciones subyacentes, incluidos los seis pacientes ingresados en UCIP, 80 (23 %) tenían al menos una condición subyacente. Las más comunes fueron: enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad cardiovascular e inmunosupresión.

Parri *et al.*<sup>11</sup>, el 1 de mayo de 2020, publicaron los resultados de un estudio de infección por coronavirus en los departa-

mentos de emergencias pediátricas de Italia (CONFIDENCE, por sus siglas en inglés). El estudio consistió de una cohorte de 100 niños < 18 años de edad con COVID-19, confirmado por RT-PCR, evaluados entre el 3 y el 27 de marzo de 2020, en 17 departamentos de emergencias pediátricas de Italia. El 21 % de los pacientes fueron asintomáticos, 58 % presentaron enfermedad leve, 19 % enfermedad moderada, 1 % enfermedad grave y 1% estado crítico. La mayoría de los lactantes presentó enfermedad leve, lo cual contrasta con lo encontrado por Dong *et al.*<sup>5</sup> y los CDC<sup>10</sup>, quienes describieron que los lactantes < 1 año fueron los que presentaron casos de mayor gravedad. Evoluciones graves o críticas se diagnosticaron sobre todo en pacientes con comorbilidades. No se reportaron muertes.

### Sistema de clasificación de gravedad para COVID-19 en pediatría

Los pacientes menores de 18 años pueden ser evaluados de acuerdo a las pautas de puntuación para pacientes pediátricos que adolecen de la COVID-19, emitidas por la Sociedad de Pediatría de la Asociación Médica China<sup>5,12</sup>. Definieron la gravedad de COVID-19 con base en las características clínicas, pruebas de laboratorio y de imagen. Los criterios de diagnóstico son los siguientes: **1. Infección asintomática:** ningún síntoma o signo clínico y las imágenes de tórax normales, RT-PCR o serología positivos. **2. Caso leve:** sintomatología de infección aguda del tracto respiratorio superior, incluyendo: fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico revela faringitis y ausencia de sonidos anormales en los pulmones. Algunos niños pueden no tener fiebre o tener solo síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o diarrea. **3. Caso moderado:** Paciente con neumonía, fiebre frecuente y tos (principalmente tos seca al principio, seguida de tos con flema); algunos pueden presentar sibilancias, pero no hipoxemia o dificultad para respirar; en los pulmones se pueden escuchar estertores secos y/o húmedos. Algunos casos no tienen síntomas ni signos clínicos, pero la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax revela lesiones pulmonares, las cuales son subclínicas. **4. Caso grave:** Fiebre, sintomatología respiratoria temprana, como tos; pueden ser acompañados de sintomatología gastrointestinal como diarrea. A menudo se complican en aproximadamente una semana, desarrollando disnea con cianosis central. La saturación de oxígeno es < 92 %, acompañándose de otras manifestaciones

de hipoxia. **5. Caso crítico:** Los niños pueden progresar rápidamente a SDRA o falla respiratoria y pueden también presentar choque, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, coagulopatía e insuficiencia renal aguda. La disfunción orgánica puede ser mortal.

Buonsenso *et al.*<sup>13</sup> propusieron el 15 de mayo de 2020 que la definición de enfermedad moderada debía cambiarse a un diagnóstico exclusivamente clínico. En la definición de enfermedad moderada, se detalla que «algunos casos no tienen síntomas ni signos clínicos, pero la TAC de tórax revela lesiones pulmonares, que son subclínicas». Especifican que este criterio debe eliminarse, ya que estos niños asintomáticos o paucisintomáticos no deberían someterse a una TAC, sino ser clasificados directamente como casos leves.

### Manifestaciones clínicas

Hoang *et al.*<sup>14</sup>, en una revisión sistemática publicada en junio de 2020, identificaron las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas en 131 estudios, llevados a cabo en 26 países, comprendiendo 7780 pacientes pediátricos. La fiebre y la tos fueron los dos signos más predominantes, presentándose en el 59,1 % y el 55,9 % de los niños, respectivamente. Se observó que alrededor del 19,3 % de los niños eran asintomáticos, efectuándoles RT-PCR debido a antecedentes de contacto cercano. Luego, en orden descendente, la sintomatología más frecuentemente encontrada fue: rinorrea y congestión nasal (20 %), mialgia y fatiga (18,7 %), odinofagia (18,2 %), disnea o dificultad respiratoria (11,7 %), dolor abdominal y diarrea (6,5 %), náuseas y vómitos (5,4 %), cefalea y mareos (4,3 %), faringitis (3,3 %), falta de apetito (1,7 %) y exantema (0,25 %).

### Hallazgos de laboratorio

Aunque en general el recuento total de leucocitos varía entre pacientes, la linfopenia, acompañada de trombocitopenia leve, se encuentran entre los hallazgos anormales más comunes en los pacientes pediátricos con COVID-19. Se ha reportado neutrofilia en algunos pacientes, así como prolongación en el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada. El dímero D elevado refleja la aparición de coagulopatía y es un importante indicador de progresión de la enfermedad. Además, los marcadores inflamatorios se presentan elevados en las fases agudas del proceso infeccioso: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina. Cabe mencionar

que si bien el valor diagnóstico de la PCR es superior al de la procalcitonina, esta última puede potencialmente ser de mayor valor que la primera, para predecir progresión de la enfermedad<sup>15</sup>.

## Imagenología

Katal *et al.*<sup>16</sup>, en una revisión sistemática publicada en julio de 2020, identificaron los hallazgos de imagen más frecuentes reportados en pacientes COVID-19 pediátricos. La revisión analizó 39 estudios incluyendo un total de 850 pacientes. Las opacidades en vidrio esmerilado y las consolidaciones fueron las anomalías más frecuentemente encontradas en la TAC de tórax (61,5 %). Otros hallazgos descritos fueron: el signo del halo (área circular de opacidad en vidrio esmerilado localizada alrededor de nódulos pulmonares)<sup>17</sup>, opacidades intersticiales, engrosamiento de las paredes bronquiales y el patrón en adoquín desordenado (patrón reticular superpuesto sobre un fondo de opacidad en vidrio esmerilado, dando un aspecto de figuras poliédricas que asemejan a los adoquines o empedrados de los pavimentos)<sup>18</sup>. Aproximadamente el 55 % de los pacientes presentaron hallazgos pulmonares unilaterales. La mayoría de estudios reportó que las lesiones se distribuían de forma periférica y en los lóbulos pulmonares inferiores. El 26,5 % de los pacientes presentó una TAC de tórax normal.

## Tratamiento

Actualmente, remdesivir es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Está aprobado para adolescentes con COVID-19  $\geq 12$  años y con peso  $\geq 40$  kg. Remdesivir también está disponible para pacientes más pequeños (que pesen  $< 40$  kg pero más de  $> 3,5$  kg), a través de una autorización de uso de emergencia, también emitida por la FDA. No hay datos suficientes para recomendar el uso de otros medicamentos, antivirales o inmunomoduladores, como terapéuticos específicos contra COVID-19 en pacientes pediátricos. Las consideraciones generales como las condiciones subyacentes, la gravedad de la enfermedad y el potencial de toxicidad o de interacciones farmacológicas, deben orientar las decisiones terapéuticas caso por caso<sup>19</sup>.

En la Tabla 1 se resumen de características clínicas, exámenes de laboratorio, hallazgos de imagenología y tratamientos, utilizados en niños y adolescentes con COVID-19 con-

firmado por RT-PCR, en diversos reportes de casos o series de casos alrededor del mundo.

## COVID-19 en unidad de cuidados intensivos pediátricos

Shekerdemian *et al.*<sup>34</sup>, el 11 de mayo de 2020, reportaron un estudio transversal llevado a cabo entre el 14 de marzo y el 3 de abril de 2020, de 48 niños que ingresaron a 14 UCIP en los Estados Unidos. De los 48 niños con COVID-19 admitidos en las UCIP participantes, 21 tenían  $< 10$  años, 27 tenían  $> 10$  años, 25 (52 %) eran varones y los rangos de edad oscilaron entre los 4 y 16 años. Cuarenta pacientes (83 %) tenían comorbilidades preexistentes significativas (enfermedad cardíaca, retraso del desarrollo, diabetes, compromiso inmunitario, neoplasia maligna, obesidad, estado postrasplante o traqueotomía). Hubo un paciente asintomático (2 %), 35 (73 %) presentaron sintomatología respiratoria, uno (2 %) sintomatología gastrointestinal, dos (4 %) sintomatología neurológica, dos (4 %) sintomatología circulatoria, 7 (15 %) otras sintomatologías y 18 (38 %) requirieron ventilación invasiva. Once pacientes (23 %) tuvieron falla de dos o más sistemas de órganos. Se requirió oxigenación por membrana extracorpórea para un paciente (2 %). Al finalizar el período de seguimiento, dos pacientes (4 %) habían muerto y quince (31 %) seguían hospitalizados, tres todavía necesitaban asistencia respiratoria y uno recibía oxigenación por membrana extracorpórea. El promedio de estancia en UCIP y la duración de la estancia hospitalaria fueron de 5 (3-9) días y 7 (4-13) días, respectivamente.

## Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Riphagen *et al.*<sup>35</sup>, durante abril de 2020 en Londres, Inglaterra, reportaron a un grupo de ocho niños con choque hiperinflamatorio, mostrando características similares a la enfermedad atípica de Kawasaki, al síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (KDSS, por sus siglas en inglés)<sup>36</sup> o al síndrome de choque tóxico. Seis de ellos resultaron negativos a SARS-CoV-2 por RT-PCR. En los dos pacientes que resultaron positivos, los electrocardiogramas basales fueron inespecíficos; sin embargo, un hallazgo ecocardiográfico en común fue el de vasos coronarios refringentes, frecuentemente observado en la enfermedad de Kawasaki. Uno de los dos pacientes positivos presentó arritmias con choque refractario, requirió soporte vital extracorpóreo y murió eventualmente de un infarto cerebrovascular. A este paciente se le detectó SARS-CoV-2 posmortem.

**Tabla 1.** Resumen de características clínicas, de laboratorio e imagenología, así como de tratamiento, presentadas por niños y adolescentes con COVID-19 confirmado por RT-PCR

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Shen <i>et al.</i> <sup>20</sup>	5/2/20	China	28	ND	ND	1 mes a 17 años	ND	Fiebre, fatiga, tos seca, congestión nasal, rinitis; rara vez náuseas, vómitos y diarrea.  No existen datos sobre el tratamiento.	PCR elevada	Rayos X de tórax: opacidad en vidrio esmerilado o neumonía.
Chan <i>et al.</i> <sup>21</sup>	15/2/20	China	1	0	1	10 años	1 M	Asintomático, sin embargo con lesiones pulmonares en los rayos X de tórax.  No recibió tratamiento.	Fosfatasa alcalina elevada	Rayos X de tórax: opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.
Feng <i>et al.</i> <sup>22</sup>	16/2/20	China	15	ND	ND	4-14 años	5 M 10 F	Cinco de los pacientes presentaron solo fiebre, los 10 restantes fueron asintomáticos.  Tuvieron cinco días de tratamiento, sin especificar qué tipo de medicamentos recibieron.	Leucopenia	TAC de tórax: opacidades nodulares pequeñas y opacidades irregulares, ambas en vidrio esmerilado.
Xia <i>et al.</i> <sup>23</sup>	5/3/20	China	20	19	1	0 a 14 años	13 M 7 F	Fiebre, tos, diarrea, secreción nasal, dolor de garganta, vómitos, taquipnea y fatiga. Poco frecuentes: estertores húmedos, signos de retracción costal y cianosis.  Ocho pacientes presentaron coinfección con otros patógenos (incluidos los virus de influenza A y B, micoplasma, virus sincitial respiratorio y citomegalovirus.  Recibieron tratamiento, sin especificar que medicamentos.	Linfopenia; alanina aminotransferasa, CK-MB, PCR y procalcitoninas, elevadas.	TAC de tórax: se observó consolidación con el signo del halo circundante, se observaron opacidades en vidrio esmerilado.
Qiu <i>et al.</i> <sup>24</sup>	25/3/20	China	36	ND	ND	1 a 16 años	23 M 13 F	Diez pacientes fueron asintomáticos. El resto presentaron: fiebre, tos seca o ambas, así como otros síntomas menos frecuentes: dolor de garganta, faringitis, disnea o taquipnea y vómitos o diarrea.  Todos los niños recibieron interferón-alfa por aerosolización dos veces al día, 14 (39 %) recibieron lopinavir-ritonavir en jarabe dos veces al día y seis (17 %), requirieron oxígeno.	Linfopenia, leucopenia; CK-MB, procalcitonina y dímero-D, elevados.	TAC de tórax: neumonía reportada en 19 pacientes como opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.
Liu <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2/4/20	China	6	6	0	1 a 7 años	2 M 4 F	Fiebre y tos fue lo más frecuente; de manera esporádica: amígdalas inflamadas, faringitis, vómitos, sibilancias, taquipnea, rinitis, escalofríos.  Un niño fue ingresado en la UCIP y recibió IGIV. Todos los pacientes fueron tratados empíricamente con antivirales, antibióticos y terapias de apoyo.	Anemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia; dímero-D, aspartato aminotransferasa y PCR, elevados.	TAC de tórax: opacidades irregulares en vidrio esmerilado.

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Lu <i>et al.</i> <sup>26</sup>	23/4/20	China	171	129	42	1 día a 15 años	104 M 67 F	Fueron asintomáticos 27 pacientes. El resto presentó: fiebre, tos y eritema faríngeo. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron: diarrea, fatiga, rinorrea, vómitos y congestión nasal.  Tres pacientes se ingresaron en la UCIP con ventilación mecánica. Los tres tenían comorbilidades (hidronefrosis, leucemia e invaginación intestinal). El niño con invaginación intestinal desarrolló falla multiorgánica y falleció. No existen datos sobre el tratamiento recibido por ninguno de los pacientes.	Linfopenia	TAC de tórax: opacidad en vidrio esmerilado bilateral.
Nathan <i>et al.</i> <sup>27</sup>	27/4/20	Francia	5	5	0	< 3 meses	5 M	Los cinco pacientes presentaron: fiebre aislada e irritabilidad, rinorrea, tos y piel moteada. Cuatro de los niños mostraron sintomatología neurológica al ingreso como: hipotonía axial o somnolencia o ambas; además, cuatro de ellos presentaron gemidos.  Los pacientes recibieron solo acetaminofén.	Líquido cefalorraquídeo normal.	Rayos X de tórax: normales, excepto hiperaereación leve en un paciente.
Parri <i>et al.</i> <sup>11</sup>	1/5/20	Italia	100	76	24	0 a 17.5 años	57 M 43 F	Fueron asintomáticos el 21 %, y sintomáticos el 79 %, quienes presentaron: fiebre, tos, dificultad para respirar, ausencia de apetito o dificultad para alimentarse, esté último sobre todo en los lactantes. Otros presentaron: náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, deshidratación, dolor abdominal, cefalea, odinofagia, exantema, cianosis, apnea.  Recibieron asistencia respiratoria nueve pacientes, seis de ellos tenían condiciones coexistentes. No hay datos sobre el tratamiento recibido por ninguno de los pacientes.	Linfopenia	Rayos X de tórax: anomalías intersticiales, derrames pleurales, opacidades irregulares o en vidrio esmerilado.  USG de tórax: síndrome intersticial sonográfico.
Patel <i>et al.</i> <sup>28</sup>	1/5/20	USA	1	0	1	12	1 F	Fiebre, tos no productiva, dos días de vómitos no sanguinolentos, disnea, disminución de los sonidos respiratorios de forma difusa, petequias y hematuria. Desarrolló SDRA y por ello se ingresó a UCIP.  Se manejó con óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica. Después de administrar azitromicina e hidroxiquina sin mejoría, recibió tocilizumab y remdesivir.	Trombocitopenia grave; PCR, procalcitonina y ferritina, elevadas.	Rayos X de tórax: opacidades bilaterales difusas y derrame pleural pequeño.

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Trogen <i>et al.</i> <sup>29</sup>	4/6/20	USA	1	0	1	17 años	1 M	<p>Varón obeso de 17 años, se presentó a la emergencia con historia de siete días de fiebre, dolor de cuello y síntomas gastrointestinales (nauseas, dolor abdominal, diarrea).</p> <p>Ingresó en la UCIP por presentar choque séptico no refractario a tratamiento con líquidos. Ameritó oxígeno suplementario y recibió hidroxiclороquina 400 mg BID el día uno, seguido de un plan de 200 mg BID a completar cinco días más; sin embargo, fue interrumpido el día tres por mostrar en el EKG un intervalo QT prolongado. Además, recibió anticoagulación con enoxaparina. Al ser dado de alta completó dos semanas más de apixaban.</p>	<p>PCR, ferritina, troponina I, dímero-D y creatinina, elevados.</p> <p>Coagulopatía leve.</p>	<p>Rayos X de tórax: opacidades en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores.</p> <p>La ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca confirmaron miocarditis aguda.</p>
Torres <i>et al.</i> <sup>30</sup>	28/8/20	Chile	27	ND	ND	0-14 años	14 M 13 F	<p>Fiebre, dolor abdominal, diarrea, vómitos, erupción cutánea, inyección conjuntival y tos.</p> <p>Más de la mitad de los niños (59 %) requirieron admisión a UCIP, diagnosticándoles MIS-C. Se prescribieron antimicrobianos en el 73 % de los pacientes tratados en un servicio hospitalario y en el 100 % de los pacientes tratados en UCIP. Se cumplió anticoagulación en 18 pacientes, 16 recibieron un régimen de profilaxis y dos recibieron dosis de tratamiento.</p> <p>Tratamiento antiinflamatorio específico: 24 pacientes recibieron IGIV y/o corticosteroides sistémicos; de estos, doce niños recibieron ambos (IGIV + corticosteroides), siete solo IGIV y cinco solo corticosteroides. De los 17 pacientes que recibieron corticosteroides, 15 fueron tratados con metilprednisolona, uno con dexametasona y uno con hidrocortisona. Además, se sospechó un síndrome de tormenta de citocinas en dos pacientes, por lo que se les administró tocilizumab.</p>	<p>Al ingreso, los parámetros de laboratorio fueron compatibles con inflamación aguda en la mayoría de los niños, con aumento del dímero D y la PCR; además de linfopenia, anemia y plaquetopenia.</p>	<p>Rayos X de tórax y TAC de tórax: no se encontraron datos contribuyentes.</p> <p>Ecocardiografía: se detectó en 12 pacientes disfunción miocárdica y/o refringencia de las arterias coronarias y/o derrame pericárdico.</p>

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Mahajan <i>et al.</i> <sup>31</sup>	8/9/20	USA	1	1	0	8 años	1M	<p>Dolor abdominal periumbilical leve y dos días de fiebre sin respuesta a los antipiréticos. Leve dolor a la palpación abdominal en el área periumbilical, sin signos peritoneales. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de gastritis leve, gastroenteritis temprana y estreñimiento.</p> <p>Regresó al día siguiente debido a fiebre alta persistente, dolor abdominal continuo y disminución del apetito. Estaba febril y taquicárdico y al examen físico se le detectó nuevamente dolor periumbilical leve. A la mañana siguiente, aproximadamente 12 horas después del ingreso, y cinco días desde el inicio de los síntomas, continuó con fiebre alta y taquicardia persistente, a pesar del uso de antipiréticos y líquidos intravenosos. El dolor abdominal se generalizó, sin rigidez ni signos peritoneales. La frecuencia cardíaca se mantuvo elevada para la edad, incluso estando afebril.</p> <p>A las 18 horas de ingreso, los diagnósticos diferenciales incluyeron: enfermedad de Kawasaki (EK) atípica, miocarditis viral y síndrome de Kawasaki-like, relacionados con COVID-19 (lo que más tarde se conoció como MIS-C).</p> <p>Se le inició aspirina a dosis altas e IGIV, como tratamiento de una presunta EK atípica, basada en los hallazgos del ecocardiograma.</p> <p>A las 24 horas de ingreso desarrolló hipotensión, extremidades frías con pulsos disminuidos y taquipnea. Fue trasladado a UCIP para un seguimiento más cercano, donde se descompensó rápidamente debido a un choque cardiogénico que condujo a hipoxia aguda e insuficiencia respiratoria, con edema pulmonar y lesión aguda del riñón. Fue intubado y se le inició soporte inotrópico.</p> <p>IgM e IgG anti SARS-CoV-2 resultaron positivas, y se le diagnosticó formalmente MIS-C pos viral.</p> <p>Recibió remdesivir, anakinra, metilprednisolona y heparina de bajo peso molecular.</p> <p>El paciente fue extubado con éxito y fue dado de alta sin complicaciones cardiopulmonares adicionales, o anomalías de laboratorio.</p>	<p>Trombocitopenia leve y PCR elevada.</p> <p>Alteraciones en todas las siguientes pruebas: PCR VES Troponina Pro-BNP DHL Fibrinógeno Procalcitonina Ferritina dímero-D</p>	<p>USG abdominal: inconclusa.</p> <p>Resonancia magnética abdominal: engrosamiento difuso de las paredes del intestino delgado y grueso.</p> <p>Rayos X de tórax: no anomalías cardiopulmonares.</p> <p>Ecocardiograma: reducción de la tensión longitudinal máxima global, ectasia significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, sin aneurismas; función sistólica biventricular normal, no derrame pericárdico.</p>

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Matsuda et al. <sup>32</sup>	6/10/20	Brasil	1	0	1	10 años	M	<p>Siete días de fiebre, dolor abdominal y diarrea. Al examen físico afebril, deshidratado, postrado y con eritema conjuntival. Tuvo hipoxemia de 93,5 %, ascitis, derrame pleural y pericarditis. Se diagnosticó clínicamente como MIS-C.</p> <p>Desde su ingreso, recibió ceftriaxona por 10 días, oseltamivir durante cinco días y un macrólido durante 8 días (4 días de claritromicina seguidos de cuatro días de azitromicina). Se administraron tres dosis de hidroxiclороquina. El niño evolucionó a resolución y egresó después de 14 días. Se almacenó a - 80 °C una muestra de plasma adquirida al alta, resultó reactiva en cuatro pruebas rápidas para SARS-CoV-2.</p>	<p>Anemia, leucocitosis a predominio polimorfonuclear, linfopenia, niveles elevados de marcadores inflamatorios, entre ellos PCR, dímero D, ferritina y fibrinógeno.</p>	<p>TAC de tórax: opacificación en vidrio esmerilado, derrame pleural bilateral escaso. Después de cinco días, la TAC de tórax mostró consolidación del lóbulo inferior del pulmón izquierdo, con broncograma aéreo y atelectasia, derrame pleural bilateral y derrame pericárdico. TAC de abdomen: adenitis mesentérica y ascitis.</p> <p>Rayos X de tórax: cardiomegalia.</p>
Meyer et al. <sup>33</sup>	26/11/20	USA	4	0	4	11-17 años	3 M 1 F	<p>Se describe uno de los cuatro casos de jóvenes que fueron intervenidos por apendicitis aguda en el contexto de una infección activa por SARS-CoV-2, diagnosticada por RT-PCR.</p> <p>Niña hispana de 11 años, obesa, sin antecedentes de enfermedad, que se presentó con dos días de dolor abdominal, vómitos recurrentes, sin sangre o bilis, y fiebre. Ante la posibilidad de apendicitis aguda se indica TAC abdominal. Al examen físico fue notable la sensibilidad difusa a la palpación, más pronunciada en el cuadrante inferior derecho, con defensa y rebote.</p> <p>Se le inició ceftriaxona y metronidazol y se le efectuó apendicetomía laparoscópica. El apéndice resecado estaba perforado y necrótico.</p> <p>Fue dada de alta al sexto día posoperatorio, a completar diez días de amoxicilina-clavulanato oral.</p>	<p>Leucocitosis de 15 400/mm<sup>3</sup> a predominio PMN (81%).</p>	<p>TAC abdominal: apéndice dilatado lleno de líquido con inflamación circundante, consistente con apendicitis aguda sin perforación o absceso.</p>

A menos que se especifique, los pacientes no ameritaron UCIP y no hubo mortalidad, sin complicaciones al egreso, con un rango de estadia hospitalaria de 1 a 24 días. ND: no datos; PCR: proteína c reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación; USG: ultrasonografía; TAC: tomografía axial computarizada; CK-MB: creatina quinasa-banda miocárdica; M: masculino; F: femenino; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; BID: cada 12 horas; EKG: electrocardiograma; MISC: síndrome inflamatorio multisistémico en niños; IGIV: inmunoglobulina humana intravenosa; Pro-BNP: péptido natriurético procerebral; DHL: deshidrogenasa láctica; EK: enfermedad de Kawasaki; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G.

Consideraron que se trataba de un nuevo fenómeno fisiopatológico, afectando a niños que se infectaban con SARS-CoV-2, manifestándose como un síndrome hiperinflamatorio con falla multiorgánica similar al KDSS. Pero al avanzar la pandemia, se determinó que se trataba de una entidad clínica diferente. En efecto, posterior a lo informado por Riphagen *et al.*<sup>35</sup>, varios autores de Europa, los Estados Unidos y Latinoamérica, reportaron casos de un síndrome inflamatorio multisistémico en niños, de etiología desconocida y temporalmente relacionado con el SARS-CoV-2<sup>37-40</sup>. Aunque se presenta con poca frecuencia, se asocia con un número considerable de ingresos a UCIP y en raras ocasiones, con la muerte<sup>37-39</sup>. Esta forma más grave de COVID-19 se ha descrito con mayor frecuencia en categorías étnicas específicas de niños, en particular niños afroamericanos, afrocaribeños y latinos<sup>39,41</sup>. Se presenta con mayor frecuencia en escolares, desconociéndose aún la razón de esta particularidad.

Fue nombrado por el *Royal College of Paediatrics and Child Health* del Reino Unido (RCPCH, por sus siglas en inglés) como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS, por sus siglas en inglés) o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS, por sus siglas en inglés), estableciendo sus criterios diagnósticos el 1 de mayo de 2020<sup>42</sup>. Dos semanas después, los CDC<sup>43</sup> y la OMS<sup>44</sup> lo nombraron síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés), estableciendo a la vez, sus criterios diagnósticos.

La definición en todas las organizaciones se basa en 6 elementos principales: edad pediátrica, persistencia de la fiebre, presencia de marcadores inflamatorios, signos o síntomas de disfunción orgánica, ausencia de un diagnóstico alternativo y una relación temporal con la infección o exposición al SARS-CoV-2. Mientras que la definición de RCPCH de PIMS-TS reconoce la asociación temporal con COVID-19, no requiere prueba de infección o exposición para que se cumpla con la definición de caso, a diferencia de los criterios de los CDC y la OMS<sup>45</sup>.

Desde junio de 2020, varios informes de casos y series han informado de un síndrome inflamatorio multisistémico similar en adultos. Al 9 de octubre de 2020, veinte casos habían sido reportados al CDC<sup>46</sup>.

## **Definición de caso de MIS-C según los CDC**

Paciente < 21 años que presenta fiebre (> 38.0 °C durante ≥ 24 horas, o reporte de

fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas), evidencia de laboratorio de inflamación (que incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes: PCR, VES, fibrinógeno, procalcitonina, dímero-D, ferritina, deshidrogenasa láctica, interleucina 6 o neutrófilos elevados; linfocitos reducidos y albúmina baja) y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con compromiso multisistémico involucrando > 2 órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico); no hay diagnósticos alternativos posibles; resultado positivo para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, prueba de anticuerpos o prueba de antígenos o exposición a un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas. Algunas personas pueden cumplir criterios completos o incompletos para la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, en el contexto actual deben ser reportadas como MIS-C si cumplen la definición de caso. Se debe considerar la posibilidad de MIS-C en cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2<sup>47</sup>.

Al momento no se han realizado estudios que comparen la eficacia clínica de las diferentes opciones terapéuticas para MIS-C. Los tratamientos han consistido principalmente en cuidados de apoyo e intervenciones dirigidas contra el proceso inflamatorio subyacente. Las medidas de apoyo han incluido: resucitación con líquidos intravenosos, soporte inotrópico, soporte respiratorio y en casos raros, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Las medidas antiinflamatorias han incluido el uso frecuente de inmunoglobulinas y esteroides. La aspirina se ha utilizado habitualmente debido a la preocupación por la afectación de las arterias coronarias. Los antibióticos se utilizan de forma rutinaria como profilaxis ante una posible sepsis bacteriana, mientras se esperan los resultados de los cultivos. La profilaxis antitrombótica se utiliza a menudo debido al estado de hipercoagulabilidad asociado típicamente con el MIS-C. Los pacientes con diagnóstico de MIS-C deben tener un seguimiento ambulatorio estricto, incluida una evaluación por cardiología pediátrica de 2 a 3 semanas después del alta<sup>47</sup>.

Para una ampliación sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del MIS-C, o PIMS-TS, se recomienda revisar las *Interim guidance on multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)<sup>48</sup> de la Academia Americana de Pediatría y los consensos de expertos elaborados utilizando del método Delphi: el *National consensus management pathway*

for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS)<sup>49</sup>, del PIMS-TS National Consensus Management Study Group (Reino Unido), y las *Clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1<sup>50</sup>*, del American College of Rheumatology.

## Conclusiones

Las estadísticas iniciales de la pandemia, elaboradas en China, orientaron a que los niños y adolescentes serían afectados de forma esporádica por el SARS-CoV-2. Sin embargo, a medida la epidemia se distribuyó globalmente y se convirtió en una pandemia, se evidenció el compromiso de los pacientes en edad pediátrica.

Las infecciones pediátricas se han caracterizado por presentarse en las etapas iniciales de la epidemia en cada país, para luego disminuir de forma lenta y constante. El sexo masculino se infecta más frecuentemente que el femenino; sin embargo, el sexo masculino no es un factor de riesgo independiente de COVID-19 grave.

La sintomatología más frecuente en niños y adolescentes es: fiebre, tos seca, faringitis, dolor abdominal y diarrea. El hallazgo de laboratorio más frecuente es la linfopenia y en los casos graves, se agregan las elevaciones importantes de la PCR, la procalcitonina, el dímero-D y la CK-MB. En rayos X y la TAC de tórax el hallazgo más frecuente son las opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.

Los niños presentan menos infecciones y menos gravedad que los adultos. La forma de presentación más frecuente en la edad pediátrica es la enfermedad leve; sin embargo, lactantes y preescolares han presentado de forma ocasional, cuadros graves. La mayoría de pacientes que se ingresan a las UCIP presentan una o más comorbilidades.

La excreción continua y prolongada del virus en las secreciones respiratorias y las heces, tanto de pacientes sintomáticos como asintomáticos, debe evaluarse con detenimiento, con el fin de determinar su impacto en la salud pública global. A la vez, la posible transmisión fecal-oral del virus debe tomarse en consideración, al establecer los protocolos de prevención tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.

A partir de esta pandemia, se debe incluir a COVID-19 como parte del diagnóstico diferencial de la fiebre sin signos de localización en pediatría, sobre todo en aquellos pacientes que presenten criterios clínicos, de laboratorio o imagen de MIS-C.

## Referencias bibliográficas

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China CDC. 2020. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/2020/8/PDF/COVID-19.pdf>
2. Newland JG. Children in the eye of the pandemic storm—lessons from New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;e202438. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2438
3. Garazzino S. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(18):2-5. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
4. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: The first 7,755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(2):85-90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05
5. Dong Y. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
6. Cai J. A Case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa198. DOI: 10.1093/cid/ciaa198
7. Cheung KS. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
8. Passanisi S. Are children most of the submerged part of SARS-CoV-2 iceberg? *Front Pediatr.* 2020;8:213. DOI: 10.3389/fped.2020.00213
9. Cruz AT. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020;e20200834. DOI: 10.1542/peds.2020-0834
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 422 MMWR. 2020;69(14):422-6. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>
11. Parri N. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;NEJMc2007617. DOI: 10.1056/NEJMc2007617
12. Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Recommendations for the

- diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (First interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E004. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.001
13. Buonsenso D. Toward a clinically based classification of disease severity for paediatric COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473309920303960. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30396-0
  14. Hoang A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;100433. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100433
  15. Pourbagheri-Sigaroodi A. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:475–482. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.019
  16. Katal S. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: a systematic review of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol*. 2020;27(11):1608-1621. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.031
  17. Parrón M. Signo del halo en la tomografía computarizada de tórax: diagnóstico diferencial con correlación anatomopatológica. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(7):386-92. DOI: 10.1016/S0300-2896(08)70453-8
  18. Manzano AC. Patrón en adoquín desordenado (Crazy paving). *Revista Colombiana de Neumología*. 2020;24(1):47-48. DOI: 10.30789/rcneumologia.v24.n1.2012.205
  19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Special considerations in children. National Institutes of Health. 2020. Consultado el 8 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/>
  20. Shen K-L. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;s12519-020-00344–6. DOI: 10.1007/s12519-020-00344-6
  21. Chan JF-W. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020; 395(10223):514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
  22. Feng K. Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection. *Chin J Pediatr*. 2020;58(0):E007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0007
  23. Xia W. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718
  24. Qiu H. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689–96. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
  25. Liu W. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370–1. DOI: 10.1056/NEJMc2003717
  26. Lu X. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
  27. Nathan N. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet*. 2020;395(10235):1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30980-6
  28. Patel PA. Severe pediatric COVID-19 presenting with respiratory failure and severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2020; e20201437. DOI: 10.1542/peds.2020-1437
  29. Trogen B. COVID-19-associated myocarditis in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J*. 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002788
  30. Torres JP. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:75–81. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.062
  31. Mahajan N. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e237306. DOI: 10.1136/bcr-2020-237306
  32. Matsuda E. COVID-19 in children: a case report of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(6):580–582. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.09.002
  33. Meyer JS. Acute appendicitis in four children with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021;64:101734. DOI: 10.1016/j.epsc.2020.101734
  34. Shekerdemian LS. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
  35. Riphagen S. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
  36. Zhang M-M. Clinical analysis of Kawasaki disease shock syndrome. *Chin Med J*. 2017;130(23):2891–2. DOI: 10.4103/0366-6999.219151
  37. Whittaker E. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. DOI:10.1001/jama.2020.10369

38. Feldstein LR. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
39. Antúnez-Montes OY. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):e1-e6. DOI: 10.1097/INF.0000000000002949
40. Ulloa-Gutierrez R. Multisystem Inflammatory Syndrome Surveillance and COVID-19 in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e473-e474. DOI: 10.1097/INF.0000000000002901
41. Godfred-Cato S. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR*. 2020;69(32):1074-1080. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6932e2-H.pdf>
42. RCPCH. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
43. CDC. Emergency preparedness and response. Health Alert Network 00432. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
44. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific Brief. World Health Organization. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
45. Ahmed M. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;26(1005272020): 1-16. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
46. Morris S-B. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMRW*. 2020; 69(40):1450-1456. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6940e1-H.pdf>
47. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Case Definition for MIS-C. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
48. AAP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. American Academy of Pediatrics. 2020. Consultado el 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
49. Harwood R. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7
50. Henderson LA. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(11):1791-1805. DOI: 10.1002/art.41454

# Primeras seis secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 por NGS en El Salvador

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10682

Noé Rigoberto Rivera<sup>1</sup>, Carlos Alexander Ortega Pérez<sup>2\*</sup>, Xochitl Sandoval López<sup>3</sup>, Carlos Enrique Hernández Ávila<sup>4</sup>

1. y 2. Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, El Salvador.

3. Instituto Nacional de Salud, El Salvador.

4. Departamento de Gobernanza y gestión del conocimiento, Instituto Nacional de Salud El Salvador.

\*Correspondencia

✉ carlos.ortega@ues.edu.sv

1.  0000-0001-9553-0554

2.  0000-0003-1612-8336

3.  0000-0002-0988-1313

4.  0000-0002-1230-0102

## Resumen

**Introducción.** En este trabajo se describen las primeras secuencias completas del genoma de SARS-CoV-2 a partir de muestras de pacientes salvadoreños. **Objetivo.** Reportar las primeras secuencias completas del genoma del SARS-CoV-2 de casos procedentes de El Salvador. **Metodología.** Se realizó una secuenciación masiva en la plataforma MiniSeq Illumina a partir de muestras de secreción nasofaríngea. **Resultados.** El análisis filogenético determinó que estas muestras pertenecen al clado 20C secundario de 20A que tiene en común la variante de la mutación D614G de la glicoproteína espícula. La mutación S: D614G fue encontrada en las seis secuencias de SARS-CoV-2. En la plataforma GISAID, las secuencias mostraron pertenecer al clado GH linaje pangolín B.1.2 y B.1.370; ambos linajes están presentes en Estados Unidos. **Conclusión.** El análisis filogenético evidenció que estas seis muestras pertenecen al clado 20C, clado secundario de 20A, que tiene en común la variante de la mutación D614G de la glicoproteína espícula.

## Palabras clave

SARS-CoV-2, D614G, NGS, 2019-nCoV, COVID-19.

## Abstract

**Introduction.** This work describes the first complete SARS-CoV-2 genome sequences from samples of Salvadorean patients. **Objective.** To report the first six complete SARS-CoV-2 genome sequences of six indigenous cases of COVID-19 detected in El Salvador, from nasopharyngeal discharge samples. **Methodology.** An NGS next generation sequencing was performed from indigenous samples in the Illumina platform MiniSeq. **Results.** The phylogenetic analysis showed that these isolated belong to the clade 20C secondary of 20A, which have in common the S: D614G variant; the D614G mutation of the spike glycoprotein was found in the six sequences of the SARS-CoV-2 genome. Using the GISAID platform, the sequences were found to belong to the clade GH lineage pangolin B.1.2 y B.1.370, both present in the United States. **Conclusion.** The phylogenetic analysis showed that these six samples belong to clade 20C, a secondary clade of 20A, which has in common the variant of the spike glycoprotein D614G mutation.

## Keywords

SARS -CoV-2, D614G, NGS, 2019-nCoV, COVID-19.

## Introducción

El SARS-CoV-2 fue descrito como causante de COVID-19 por primera vez en Wuhan, Hubei, China, el 2 de enero del 2020. En los Estados Unidos de América (EUA), se reportó el primer caso el 20 de enero de 2020, en el estado de Washington D. C., confirmado

por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés)<sup>1,2</sup>.

El 18 de marzo se reporta el primer caso confirmado de infección por SARS-CoV-2 en El Salvador. A nivel mundial, las tasas de nuevos casos y muertes por COVID-19 continuaron aumentando, con casi 4 millones de

 ACCESO ABIERTO

**First 6 complete SARS-COV-2 genome sequencies by NGS in El Salvador**

## Citación recomendada:

Rivera NR, Ortega Pérez CA, Sandoval López X, Hernández Ávila CE. Primeras seis secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 por NGS en El Salvador. Alerta. 2021;4(1):61-66. DOI 10.5377/alerta.v4i1.10682

## Recibido:

28 de diciembre de 2020

## Aceptado:

15 de enero de 2021

## Publicado:

22 de enero de 2021

## Contribución de autoría:

NRR<sup>1</sup>, CAOP<sup>2</sup>, XSL<sup>3</sup>, CEHA<sup>4</sup>. Escritura del manuscrito. NRR<sup>1</sup>, CAOP<sup>2</sup>, procesaron las muestras y analizaron los datos en las plataformas bioinformáticas.

## Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio ni haber recibido patrocinio de instituciones privadas; la fuente de financiamiento utilizada fueron recursos estatales designados para investigación.

nuevos casos y 60 000 nuevas muertes registradas. Al 15 de noviembre de 2020, se había notificado a la OMS 53,7 millones de casos confirmados y 1,3 millones de muertes<sup>3</sup>.

El 3 de febrero se publicó la secuenciación del ARN de una muestra de líquido de lavado broncoalveolar de un paciente que trabajaba en un mercado de Wuhan y que ingresó en el Hospital Central de Wuhan el 26 de diciembre de 2019, mientras experimentaba un síndrome respiratorio severo que incluía fiebre, mareos y tos. Así, se identificó una nueva cepa de virus ARN de la familia Coronaviridae, que se designó en ese momento como coronavirus «WH-Human 1» (y también se le conoció como «2019-nCoV»). El análisis filogenético del genoma viral completo (29 903 nucleótidos) reveló que el virus estaba estrechamente relacionado en un 89,1% con un grupo de coronavirus similares al SARS del género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus, encontrado previamente en murciélagos en China<sup>4</sup>.

A partir de ese momento varios países comenzaron a publicar las secuencias obtenidas de pacientes locales y al momento de redacción del presente reporte, la última actualización del 27 de noviembre de 2020 publicada en la plataforma *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID, por sus siglas en inglés), registraba 3407 genomas, muestreados entre diciembre de 2019 y noviembre de 2020.

Como país es importante poder obtener las secuencias de SARS-CoV-2 a partir de muestras respiratorias de pacientes locales con COVID-19, pues esta información ayudará a comprender en parte el variado espectro clínico y curso de la enfermedad. Además, desde el punto de vista de la epidemiología molecular, permite comparar las secuencias entre diferentes poblaciones del mundo con las secuencias del país y analizar la evolución del virus a medida avanza la pandemia. Esto será de mucha utilidad para predecir qué podría pasar en los próximos años en el país y cómo responder ante esa eventualidad. Al principio de la pandemia las secuencias estudiadas han permitido determinar linajes, cadenas de transmisión y rutas de infección.

Estas secuencias completas también nos permiten evaluar la variabilidad genética del virus a nivel local, su evolución y el poder predecir algunos factores pronósticos de los pacientes. De igual forma, aunque algunos estudios estadísticos proponen que las mutaciones descritas en la mayoría de secuencias reportadas hasta el momento no demuestran mayor relación con la virulencia, patogenicidad e incluso transmisibilidad e infectividad viral<sup>5</sup>, estudios recientes de prestigiosos grupos investigadores han

demostrado el aumento del potencial de transmisión de las variantes con la mutación D614G, que predomina a nivel mundial<sup>6-9</sup>. Los cambios en la secuencia son importantes; sin embargo, las secuencias también permiten evaluar el grado de conservación de las regiones del genoma viral, las cuales son incidentes para el estudio de métodos diagnósticos, blancos de fármacos antivirales, así como en la elaboración y seguimiento de eficacia de las vacunas.

Se reportan las primeras seis secuencias completas del genoma del SARS-CoV-2 de seis casos de COVID-19 detectados en El Salvador, a partir de muestras de secreción nasofaríngea.

Con la descripción de estas primeras secuencias se inicia una serie de publicaciones sobre la vigilancia genómica del virus SARS-CoV-2 que serán útiles para conocer la evolución del virus, desarrollo de terapias y vacunas.

## Metodología

### Muestras

Se analizaron 50 eluidos de ARN de secreción nasofaríngea obtenida de pacientes positivos a la prueba de qRT-PCR para SARS-CoV-2, diagnosticados en el Laboratorio Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS) y la Sección de Virología y Microbiología Molecular, Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador. La extracción se realizó con el kit PureLink Viral RNA/DNA Mini Kit Invitrogen de ThermoFisher Scientific. Todos los eluidos fueron conservados a -80 °C posterior a la extracción.

Se realizó la confirmación diagnóstica por qRT-PCR de los genes E y RdRp con dos protocolos: Charité, Berli/EVAg<sup>10</sup> con la Ag-Path-ID One-Step RT-PCR de ThermoFisher Scientific y con el PowerChek 2019-nCoV Real-time PCR kit (<https://www.fda.gov/media/140069/download>). Las amplificaciones se realizaron en el QuantStudio 5 Real-Time PCR instrument de Applied Biosystems.

De 50 eluidos se escogieron 6 eluidos con CT inferior a 25 con una concentración  $\geq 50$  ng/ $\mu$ L de ARN determinado por fluorimetría con Quantus fluorometer, Promega.

### Generación de librería

Se utilizó el método de secuenciación con enfoque de amplicones aplicando una variante de reacciones de PCR multiplex de dos grupos con el kit de Paragon CleanPlex<sup>®</sup> SARS-CoV-2 by SOPHiA, que ha presentado buenos resultados en estudios compara-

tivos de secuenciación masiva (NGS Next-Generation Sequencing)<sup>11,12</sup>, siguiendo el protocolo del fabricante. Para la generación de los amplicones se utilizó el termociclador eppendorf Flexid Mastercycler Nexus gradient.

## Secuenciación masiva (NGS)

Se utilizó la plataforma MiniSeq Illumina con el MiniSeq Rapid High Output Reagent Kit; como control de calidad interno para la generación, secuenciación y alineación de conglomerados se utilizó PhiX control v3 de Illumina.

## Análisis bioinformático

Para el almacenamiento, análisis y gestión de datos en formato FASQ producto de la secuenciación, se utilizó la plataforma informática Base Space Sequence de Illumina. Para el alineamiento preliminar, determinación de las variantes por mutaciones y asignación preliminar de clados, se utilizó la plataforma bioinformática SOPHiA-DDM-V5.7.10. Se realizó alineación de las secuencias obtenidas con secuencias consenso NC\_045512 en la plataforma en línea FASTA (ebi.ac.uk/tools/sss/fast/), para generar archivos compatibles para la generación de propuestas filogenéticas como MEGA-X v10.2. Las seis secuencias obtenidas se cargaron para su análisis de variantes por clado a Nexclade beta v0.8.1; finalmente los resultados de las secuencias fueron enviados a GISAID<sup>13</sup> para la determinación de clado y linaje filogenético, ya que esto permitió clasificar y validar los virus secuenciados en una plataforma ya ampliamente reconocida por la comunidad científica global<sup>14</sup>.

## Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue sometido y aprobado por el comité local de ética del INS; los investigadores no tuvieron acceso a la identidad de los pacientes u otros datos sensibles. Las muestras fueron manejadas por un número de referencia asignado por el Laboratorio Nacional de Salud Pública. Los datos de la secuenciación están disponibles en la plataforma GISAID bajo los siguientes registros: EPI\_ISL\_671974, EPI\_ISL\_671978, EPI\_ISL\_672012, EPI\_ISL\_672570, EPI\_ISL\_672572, EPI\_ISL\_672573.

## Resultados

En las seis secuencias mediante el alineamiento con el genoma de referencia NC\_045512 se observó una concordancia

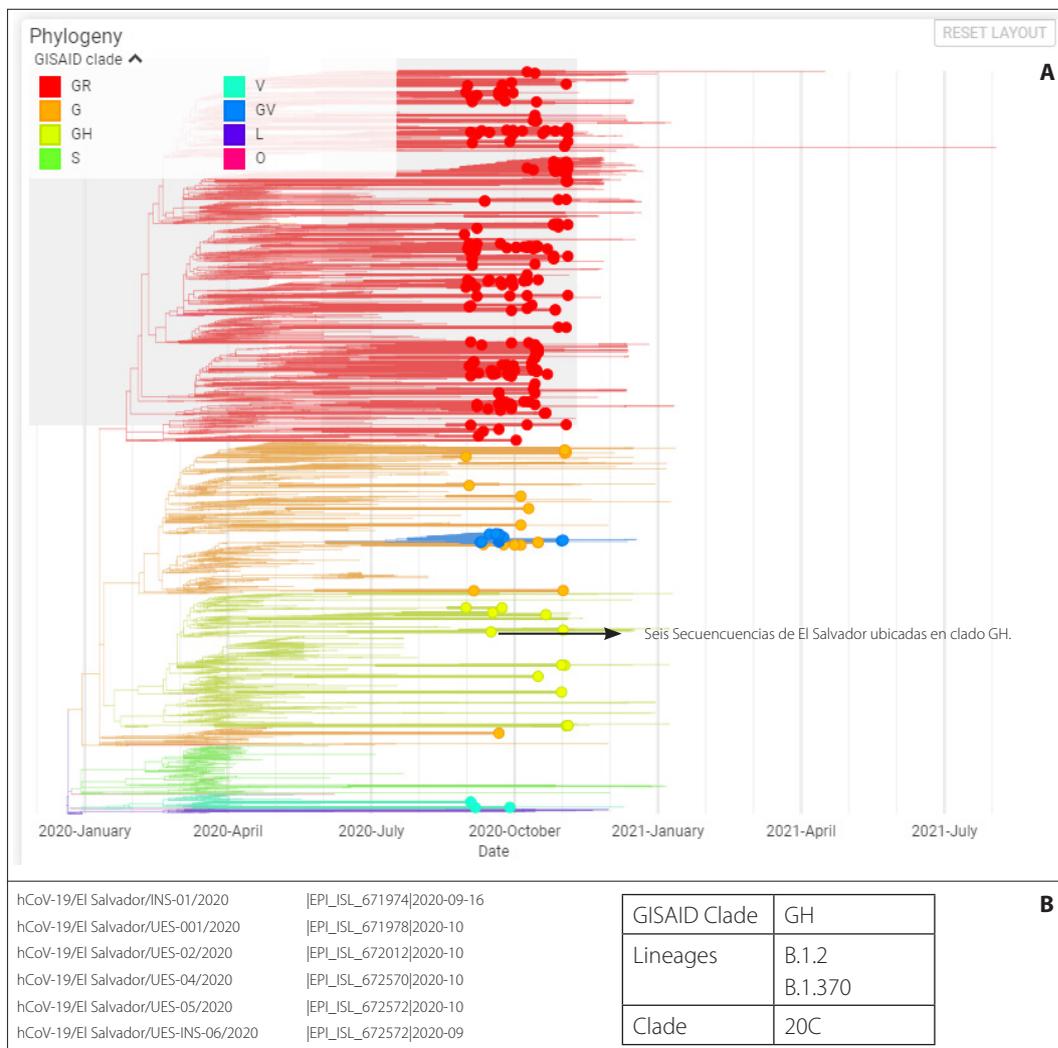
de casi el 100 %, confirmándose que las mismas eran positivas a SARS-CoV-2. De igual forma, las seis secuencias dieron positivo a SARS-CoV-2 en el análisis preliminar en la plataforma bioinformática SOPHiA-DDM-V5.7.10. Además, se analizaron los genes E, M, N, ORF10, ORF1a, ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, S, dentro de los cuales se identificó un total de 27 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), desde 10 y hasta 15 SNP en cada una de las seis secuencias. Algunos de los SNPs comunes entre las secuencias, además la mayoría de los SNP identificados, fueron sin sentido (missense), implicando un cambio de aminoácido. Las secuencias basadas en los SNP identificados se agruparon en un solo patrón variante, impulsado principalmente por SNP ubicados en la región S, NSP2, NS3 y gen S, presentando las mutaciones A23403G (S<sup>D614G</sup>), C1059T (NSP2<sup>T265I</sup>) y G25563T (NS3<sup>Q57H</sup>). En el alineamiento con patrón de mutaciones las seis secuencias fueron clasificadas en el clado Nextstrain 20C (Figura 1-A).

Además, se utilizó GISAID para la filogenia de máxima probabilidad de secuencias muestreadas globalmente de SARS-CoV-2<sup>14,15</sup>. El resultado de la comparación del patrón de mutaciones comparada con la base de secuencias y de manera particular con la secuencia de referencia hCoV19/Wuhan/WIV04/2019, las seis secuencias fueron clasificadas como clado GISAID GH, linaje pangolín B.1.2 y B.1.370, ambos linajes de EUA (Figura 1-B) coincidente con el 20C de Nextstrain.

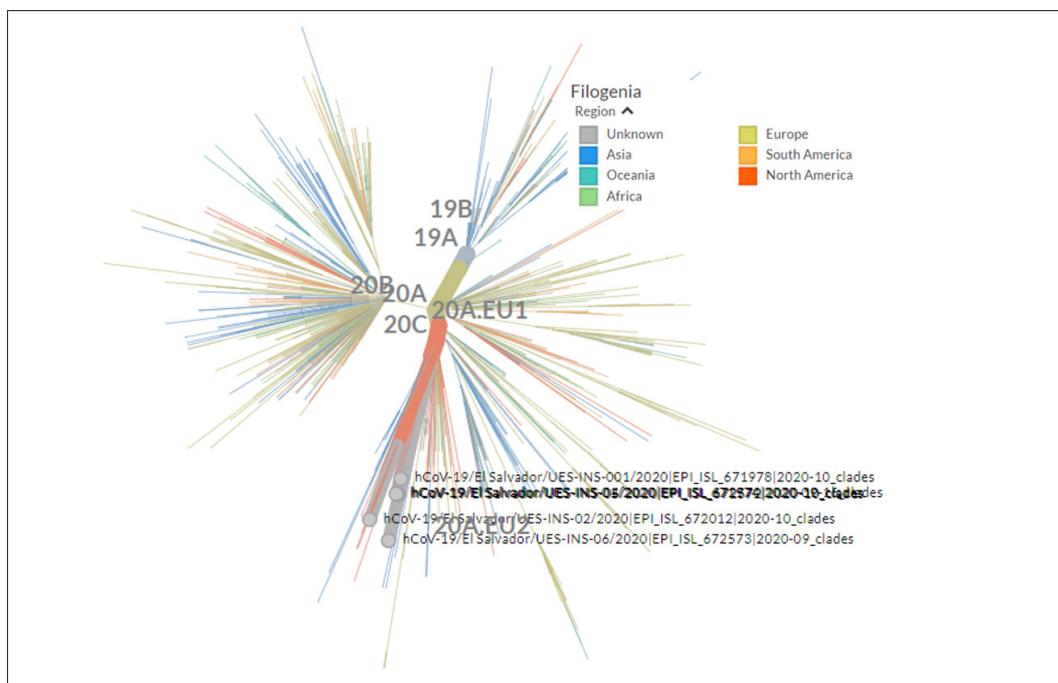
**Tabla 1.** Polimorfismos de un solo nucleótido

Polimorfismo de un solo nucleótido		
N_P199L	NSP12_K59N	NSP2_T85I
N_P67S	NSP12_P323L	NSP2_S430L
N_R209K	NSP13_L256F	NSP3_H727Y
NS3_G172V	NSP13_N124S	NSP3_K384N
NS3_P258S	NSP14_N129D	NSP5_L89F
NS3_Q57H	NSP14_P203L	NSP9_S13F
NS7a_T39I	NSP15_V320L	Spike_A623S
NS8_S24L	NSP16_R216C	Spike_D614G
NS8_V62L	NSP2_T265I	Spike_S704L

Al rastrear geográficamente el virus por Nextstrain, las seis secuencias mostraron tener mayor similitud con el clado GH (20C) presente en la región norteamericana (Figura 2).



**Figura 1:** (A) Filogenia clados 19A, 19B, 20A, 20C según clades.nextstrain.org/tree; filogenia según clados GISAID GR, G, GH, O, S, L, V. Las seis secuencias en verde alineadas en clado GH (B); las seis secuencias por alineamiento por perfil de mutaciones fueron clado 20C (Nextstrain), clado GH Linage B.1.2 y B.1.370 (GISAID).



**Figura 2:** Filogenia por región geográfica para los clados 19A, 19B, 20A, 20C según clades.nextstrain.org/tree. Las seis secuencias en gris alineadas en clado 20C, obsérvese el gran número de secuencias norteamericanas en rojo.

## Discusión

Las seis secuencias fueron aceptadas y dadas de alta en GISAID. Esta información de secuenciación, robustece la vigilancia epidemiológica y permitirá seleccionar para el país la vacuna más representativa.

Con el análisis en la plataforma SOPHiA, ninguna de las mutaciones se asoció a mayor virulencia o patogenicidad; sin embargo, sí se encontró la mutación Spike\_D614G que actualmente está siendo ampliamente estudiada por su posible relación con mayor infectividad de la proteína espícula, lo cual aumentaría su transmisibilidad<sup>6</sup>.

En el alineamiento con patrón de mutaciones, las seis secuencias fueron clasificadas en el clado Nextstrain 20C, caracterizado por la mutación A23403G, C1059T y G25563T. Esta alcanzó una frecuencia global en torno al 20 % en abril, principalmente por secuencias de EUA<sup>1,19</sup>; 20C es un clado que se derivó del clado 20A muy frecuente en EUA y que sembró grandes brotes en Europa a principios de 2020, dominando en los posteriores brotes en las Américas. Además, una de las características de este clado es la presencia de la mutación D614G, la cual se ha relacionado con aumento de la infectividad viral<sup>9,7,16-18</sup>.

Los resultados demostraron que las seis secuencias fueron clasificadas como clado GISAID GH, linaje pangolín B.1.2 y B.1.370, ambos linajes con una alta prevalencia en EUA<sup>16-18</sup>. Es probable que la migración influya en este patrón, para lo que se requiere obtener más secuencias de todo el territorio nacional, caracterizar epidemiológicamente para conocer su probable origen, documentando la vigilancia molecular del virus y comprender mejor su evolución en el territorio salvadoreño.

Las mutaciones encontradas serán estudiadas a profundidad y se informarán en una próxima entrega. Los SNPs son candidatos fenotípica o epidemiológicamente interesantes para futuras investigaciones, en combinación con pruebas experimentales la verificación de cualquier fenotipo predicho, como es el caso de la mutación D614G.

## Conclusiones

Este es el primer reporte de secuencias completas del genoma de SARS-CoV-2 en El Salvador e identifica una variante predominante en Centro y Norteamérica, específicamente el clado GH, linaje pangolín B.1.2 y B.1.370, ambos linajes con una alta prevalencia en EUA.

El análisis filogenético evidenció que estas seis muestras pertenecen al clado 20C, clado secundario de 20A, que tiene en común la variante de la mutación D614G de la glicoproteína espícula.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio ni haber recibido patrocinio de instituciones privadas; la fuente de financiamiento utilizada fueron recursos estatales designados para investigación.

## Agradecimientos

Se reconoce el apoyo de las máximas autoridades de la Universidad de El Salvador, Instituto Nacional de Salud y Ministerio de Salud; agradecimientos especiales a la Sección de Virología del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador y a la Sección de Virología del Laboratorio Nacional de Salud Pública de El Salvador.

## Referencias bibliográficas

1. Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States. *Emerging Infectious Diseases.* 2020;26(6):1266-1273. DOI:10.3201/EID2606.200516
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofv K.H, Wiesman J, Bruce H, *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(10):929-936. DOI:10.1056/nejmoa2001191
3. World Health Organization. Weekly Epidemiological Update on COVID-19. World Health Organization. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---3-november-2020>
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-269. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3
5. Van Dorp L, Richard D, Tan CC, Shaw L, Acman M, Balloux F. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nature Communications.* 2020. DOI:10.1101/2020.05.21.108506
6. Jackson CB, Zhang L, Farzan M, Choe H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *Biochemical and Biophysical Research*

- Communications. 2020. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.11.026
7. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Better K, Yoon H, Theiler J, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.e19. DOI:10.1016/j.cell.2020.06.043
  8. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Peng H, Quilan BD, et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nature Communications*. 2020;1-9. DOI:10.1038/s41467-020-19808-4
  9. Zhang L, Jackson C, Mou H, Ojha M, Rangarajan E.S, IZard T, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.06.12.148726
  10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu D.K.W, et al. Detection of 2019-nCoV by RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):1-8. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88\\_21](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88_21)
  11. Klempt P, Brož P, Kašný M, Novotný A, Kvapilová K, Kvapil P. Performance of targeted library preparation solutions for SARS-CoV-2 whole genome analysis. *Diagnostics*. 2020;10(10):1-12. DOI:10.3390/diagnostics10100769
  12. Charre C, Ginevra C, Sabatier M, Regue H, Destras G, Brun S, et al. Evaluation of NGS-based approaches for SARS-CoV-2 whole genome characterisation. *Virus Evolution*. 2020. DOI:10.1093/ve/veaa075
  13. GISAID - phylodynamics of pandemic coronavirus in Latin America and the caribbean. GISAID. 2020. Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://gisaid.org/epiflu-applications/phylodynamics/>
  14. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global Challenges*. 2017;1(1):33-46. DOI:10.1002/gch2.1018
  15. Rambaut A, Holmes EC, Hill V, O'Toole Á, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020;5(11):1403-1407. DOI:10.1038/s41564-020-0770-5
  16. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *Journal of Human Genetics*. 2020;65(12):1075-1082. DOI:10.1038/s10038-020-0808-9
  17. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Candelas F, Standler T, Neher RA, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.25.20219063
  18. Pfefferle S, Günther T, Kobbe R, Czech-Sioli M, Indenbirken D, Robitaille A, et al. SARS Coronavirus-2 variant tracing within the first Coronavirus Disease 19 clusters in northern Germany. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.034
  19. Ministerio de Ciencia y Economía; Instituto de Salud Carlos III. Informe del Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). Madrid. Instituto Carlos III. 2020. 8 p. Disponible en: [https://fundadeps.org/wp-content/uploads/2020/04/TRANSMISIÓN-DEL-VIRUS\\_1.pdf](https://fundadeps.org/wp-content/uploads/2020/04/TRANSMISIÓN-DEL-VIRUS_1.pdf)

# Variación de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en neonatos

DOI 10.5377/alerta.v4i1.9748

Mireya Yamilet Magaña Salazar<sup>1\*</sup>, María Luisa Benítez Hernández<sup>2</sup>

1. Unidad Organizativa de la Calidad, Hospital San Juan de Dios de San Miguel, El Salvador.
2. Comité de Prevención y Control e infecciones asociadas sanitaria, Hospital San Juan de Dios de San Miguel, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ yamisalma@gmail.com

1.  0000-0002-8061-8796

2.  0000-0001-5958-4846

## Resumen

**Introducción.** En el neonato las infecciones asociadas a la atención sanitaria son causas de aumento de morbilidad, mortalidad y una estancia hospitalaria prolongada. El Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel, reportó una tasa de estas infecciones de 3,1 %, entre el 2008 al 2013. **Objetivo.** Describir la disminución de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en la unidad de cuidado intensivos neonatal y servicio de neonatología en el hospital nacional San Juan de Dios de San Miguel con las medidas preventivas mejoradas. **Metodología.** Se realizó un estudio transversal descriptivo en las unidades de cuidados intensivos y neonatología entre 2014 y 2019. Se valoró la tasa anual, que identifica los casos de la vigilancia de infecciones asociadas a atención sanitaria en neonatos ingresados posterior a la intervención, que consistió en mejorar las medidas preventivas dirigidas al usuario, personal de salud y al entorno. **Resultados.** La tasa promedio de infecciones en ambos servicios presentó una variación, de 3,1 % de 2008-2013 a 1,6 % de 2014-2019 ( $p < 0,3$ ). **Conclusiones.** Las acciones de mejora en la prevención de infecciones asociadas a atención sanitaria, planificadas sobre sus causas y en coordinación con los tomadores de decisiones, influyen efectivamente en la incidencia de casos.

## Palabras claves

Infecciones asociadas a atención sanitaria, neonatos, lavado de manos, desinfección, esterilización.

## Abstract

**Introduction.** In the neonate, infections associated with health care are the causes of increased morbidity, mortality, and prolonged hospital stay. The San Juan de Dios National Hospital in San Miguel, reported a rate of these infections by 3,1 %, between 2008 and 2013. **Objective.** To describe the decrease in the rate of infections associated with health care in the neonatal intensive care unit and Neonatology service at the San Juan de Dios national hospital in San Miguel with improved preventive measures. **Methodology.** A descriptive cross-sectional study was carried out in the intensive care and Neonatology units between 2014 and 2019. The annual rate was assessed, which identifies the cases of surveillance of infections associated with health care in neonates admitted after the intervention, which consisted of improving preventive measures aimed at the user, health personnel and the environment. **Results.** The average rate of infections in both services varied, from 3,1 % from 2008-2013 to 1,6 % from 2014-2019. **Conclusions.** Actions to improve the prevention of healthcare-associated infections, planned on their causes and in coordination with decision makers, effectively influence the incidence of cases.

## Keywords

Healthcare associated infections, neonates, hand disinfection, disinfection, sterilization.

 ACCESO ABIERTO

**Variation in the rate of healthcare-associated infections in neonates.**

**Citación recomendada:** Magaña Salazar MY, Benítez Hernández ML. Variación de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en neonatos. Alerta. 2021;4(1):67-71. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9748

**Recibido:** 22 de mayo 2020

**Aceptado:** 18 de enero 2021

**Publicado:** 22 de enero 2021

**Contribución de autoría:** MYMS<sup>1</sup>. Concepción, diseño, análisis e interpretación de datos y revisión crítica de contenido intelectual y revisión del artículo; MLBH<sup>2</sup>. Concepción, adquisición, análisis e interpretación de datos de información y colabora en la elaboración del artículo.

**Conflicto de interés:** Las autoras no tienen conflictos de interés con ninguna organización

## Introducción

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se consideran un evento de vigilancia epidemiológica relevante, por ser una complicación asociada al aumento de la morbilidad, mortalidad y a una prolongada estancia hospitalaria. Son frecuentes en el neonato, dado que su sistema inmunológico es inmaduro, y esto empeora con el bajo peso al nacer, la prematuridad y la presencia de múltiples microorganismos patógenos en el ambiente. Lo anterior se presenta cuando existen fallos en el cumplimiento de las precauciones estándar, en el proceso de desinfección, limpieza de equipo y superficies<sup>1-3</sup>. Otras causas pueden ser el uso indiscriminado de antibióticos, la escasez de personal sanitario capacitado en cumplir los protocolos de limpieza, así como el lavado y desinfección insuficiente de las manos<sup>4-5</sup>. La incidencia de IAAS reportada en la literatura es del 6,2 % - 33 % y una densidad de incidencia de 4,8 - 22 casos por cada 1000 días de hospitalización<sup>6</sup>.

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS), crea la alianza para la seguridad del paciente, que incluye entre sus principales intervenciones: «mejorar la higiene de las manos para prevenir las IAAS» y se inicia la promoción de guías de aplicación adaptables según la complejidad de los centros de salud.

El Salvador reportó en 2013 y 2014 una tasa nacional de infecciones en neonatos que osciló de 0,97 % a 1,0 %, según la Unidad de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud, que dirige acciones de prevención y control a través de un lineamiento vigente desde 2010 y actualizado en 2015. El lineamiento permite utilizar criterios técnicos y procedimientos administrativos para el control y prevención de IAAS, dirigidas al personal de salud, al paciente, al espacio físico e insumos.

En el Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel (HNSJDMS) la tasa de IAAS durante 2008 a 2013 en la UCIN fue de 12,1 % y en neonatología de 1,7 %, con una tasa promedio según egresos en ambos servicios de 3,1 %, valor alto respecto a datos nacionales. Hay que mencionar, además, que el proceso de vigilancia epidemiológica se mejoró a partir del 2011, identificando una elevación de la tasa, que a pasar de cumplir con las medidas preventivas convencionales tuvo elevaciones considerables en 2012 y 2013. Fue entonces necesario implementar un proyecto de mejora de 2014 a 2015, con actividades orientadas a mejorar las medidas preventivas convencionales en as-

pectos relacionados con el usuario, personal de salud y el entorno. Se determina posteriormente la disminución de la tasa de IAAS en neonatos atendidos en el HNSJDMS durante la ejecución de las actividades y posteriormente con la sostenibilidad de estas de 2016 a 2019.

Las medidas preventivas convencionales de 2008 hasta 2013 fueron la promoción de la estrategia multimodal de lavado de manos con los recursos mínimos (jabón antiséptico y toalla reutilizable) y la supervisión específica de la desinfección del material termosensible con solución de alto nivel para ventilación mecánica (VM), utilizando glutaraldehído al 2 %. Además, en el sitio de inserción de catéter venoso central (CVC) se usaba la curación convencional. Las desinfecciones realizadas en las áreas hospitalarias eran esporádicas sin programación y supervisión.

Las medidas preventivas mejoradas a partir de 2014 fueron la promoción del cumplimiento de la estrategia multimodal, gestionando insumos que mejoraron la dispensación en los servicios: papel toalla, alcohol gel en cada cuna e incubadora, jabón de clorhexidina en espuma al 4 %, lavamanos en buen estado, afiches de la técnica de 5 momentos de lavado de manos. Así mismo, se tomó en cuenta la calidad del producto que se adquiría y se inició la implementación del «paquete de cuidados» (care bundle) para el monitoreo, que es un grupo de prácticas clínicas basadas en la evidencia, relacionadas con un proceso asistencial; que si se realizan en conjunto producen un resultado sinérgico. O sea, se deben aplicar todas las medidas del paquete, todas las veces. Se formularon para: CVC, neumonías asociadas a ventilación (NAV), catéter de vena periférica e insumos de lavado de manos. A la vez, se realizó esterilización al 100 % del material termosensible en prevención NAV con óxido de etileno que cambió en 2017 a peróxido de hidrógeno. También fue necesaria la implementación del apósito transparente para el cuidado de catéter de vena central, así como la implementación de un paquete estéril (gabachón, gorro, mascarilla, campos y toallas para manos) y un equipo individual (vasija, pinza, tijera, torunda y curación) para realizar la colocación de procedimientos invasivos. Se efectuó también la supervisión al proceso continuo de desinfecciones al equipo y espacios físicos, verificándolo con una lista de chequeo. Todas las actividades implementadas con previa capacitación al personal de salud.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo describir la disminución de la tasa de IAAS en la UCIN y servicio de neonatología en el HNSJDMS con las medidas preventivas mejoradas.

## Metodología

Se realizó un estudio transversal descriptivo, en la unidad de cuidados intensivos neonatales y servicio de neonatología del HNS-JDSM. Se verificó la aplicación de medidas preventivas mejoradas, durante el periodo de ejecución del proyecto de calidad (2014 a 2015) y durante el periodo de sostenibilidad 2016 a 2019 en comparación con el periodo de 2008 a 2013, en el que se aplicaron las medidas preventivas convencionales.

La población de estudio incluye a todo los neonatos hospitalizados de 2008 a 2013, haciendo un total de 14 793 y de los hospitalizados entre el 2014 a 2019, 23 756. Se seleccionaron los casos de IAAS de acuerdo a su definición en los Lineamientos Técnicos para la prevención y control de las IAAS. Se realizó la recolección de datos con la siguiente información: cumplimiento de las actividades del proyecto, el tipo de infección, número de casos y egresos para el cálculo de indicadores (tasas). Se calculó la tasa mensual y se verificó la disminución de la tasa en comparación con el periodo de implementación de las medidas preventivas convencionales.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó en el programa Microsoft Excel® 2013 y mediante la prueba de t de Student (muestras relacionadas), se verificó la diferencia significativa del promedio de la tasa anual de IAAS durante seis años, antes y después, considerándose una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

El estudio fue autorizado por el comité de ética y por la dirección del HNSJDSM; se tomaron en cuenta las pautas éticas de la OMS.

## Resultados

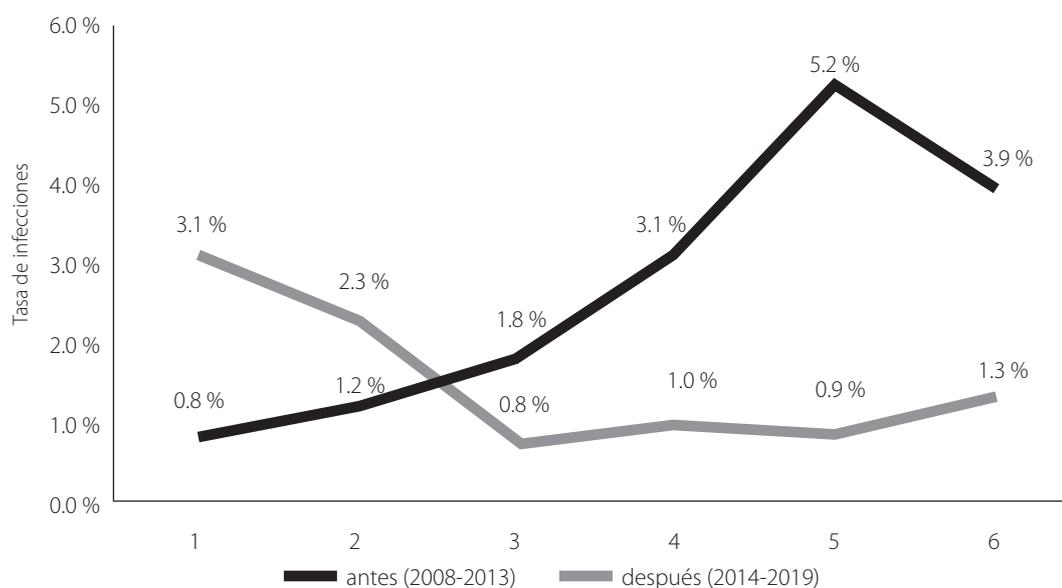
El total de neonatos ingresados con medidas preventivas convencionales fue de 14 793 y los neonatos ingresados con medidas preventivas mejoradas fue de 23 756. La pérdida de información acerca de cualquiera de las variables fue menor de 5,0 %.

Los neonatos atendidos con las medidas preventivas mejoradas presentaron una variación en la tasa de IAAS, durante la aplicación y sostenibilidad de las intervenciones, en comparación a los atendidos con medidas preventivas convencionales. Se identificó una reducción significativa de la tasa promedio global en la UCIN y neonatología, de 3,1% (2008 a 2013) a 1,6% (2014 a 2019) ( $p < 0,3$ ) (Figura 1).

En el periodo antes de la intervención, la tasa global fue de 0,8 % en 2008, para el 2009 fue de 1,2 %, en 2010 de 1,8 %, en 2011 de 3,1 %, en 2012 de 5,2 % y en 2013 de 3,9 %, mostrando una tendencia al alza, con una reducción al final del periodo.

Durante la aplicación del proyecto de mejora en 2014, la tasa global fue de 3,1 % y en 2015 fue de 2,3 %. En el periodo de sostenibilidad del proyecto la tasa fue de 0,8 % para el 2016, en el 2017 fue de 1,0 %, en el 2018 de 0,9 % y en el 2019 de 1,3 %.

El porcentaje de la tasa de adherencia hasta 2013 fue de 36 % y luego de la intervención de mejora, incrementó a 77,6 % (Tabla 1). De igual modo, en los servicios de UCIN y neonatología, la evaluación de la estrategia multimodal de la OMS, paso de nivel básico al avanzado después de la intervención.



**Figura 1.** Variación de la tasa de infecciones asociadas a la atención sanitaria en el periodo 2008 - 2013 y 2014 - 2019 Unidades e neonato -UICN. Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel

**Tabla 1.** Promedio Tasa de Adherencia de lavado de manos de servicio de UCIN y Neonatología 2013 a 2019

Año	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Número de casos	153	138	98	36	31	38	48
Tasa adherencia %	36	67	71,8	72	74	75	77,6

Fuente: base de datos Comité de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria

## Discusión

Con la implementación de las medidas preventivas mejoradas de 2014 a 2019, la tasa de IAAS en los servicios de UCIN y neonatología, presentó una disminución en comparación con las medidas preventivas convencionales implementadas entre 2008 y 2013. Las medidas mejoradas iniciaron con la capacitación en la estrategia multimodal de lavado de manos. García González *et al.*,<sup>4</sup> reportó en 2017 que los casos de IAAS disminuyen posterior a intervenciones de capacitación en lavado de manos y uso de alcohol gel; dichas acciones previenen la diseminación de gérmenes a través de las manos del personal de salud, siendo la principal causa de brotes<sup>5</sup>. La educación continua es una estrategia para modificar conductas, pero no es suficiente para que la mejora en la atención sea sostenible<sup>6</sup>. Es necesario que no se incorpore como una medida aislada.

Otras medidas incorporan «paquete de cuidados» de CVC, estas mejoran la práctica del personal de salud y son efectivas durante y posterior a las intervenciones; este resultado es comparado por un estudio realizado en la UCI pediátrica del Instituto Nacional del Niño en Lima, Perú<sup>7-8</sup>.

Un estudio cuasi experimental no controlado realizado por Landelle *et al.*,<sup>9</sup> en 2018, reporta una reducción de las IAAS con «paquete de cuidados» de NAV con periodos de intervención y seguimiento más cortos. Las medidas, aunque no similares, se relacionan directamente al cuidado del paciente y dispositivos y se caracterizan por ser comprensibles y de fácil control<sup>10-13</sup>.

De igual modo, implementar programas de desinfección y esterilización de superficies y equipos, de forma periódica, constituyen acciones complementarias que reducen las infecciones hospitalarias, y se agrega el beneficio de introducir otros métodos de esterilización de alto nivel<sup>15,16</sup>.

Hay que mencionar, además, que la efectividad de las medidas preventivas mejoradas y su posterior adherencia a la rutina de la atención sanitaria, depende de otros factores como el monitoreo y la supervisión, que suelen estar presentes solo durante la ejecución de las intervenciones, el desarrollarlas paralelamente tiene un valor agrega-

do, sobre todo durante el periodo de sostenibilidad<sup>6,7,12,15</sup>.

Este estudio tiene limitantes a razón del diseño, pues la pérdida de información de casos de vigilancia fue del 5 % siendo las causas: pocas horas de recurso humano asignado en vigilancia, eventos por emergencias, brotes de IAAS y otras asignaciones del personal de salud. Por otra parte, no se realizó un análisis de costo-beneficio de las intervenciones, además en algunas medidas implementadas no se evaluó la calidad del método (proceso de desinfecciones y esterilización) siendo necesario realizar otras investigaciones con estas consideraciones.

Las medidas mencionadas en este estudio no son las únicas en reducir las IAAS, pero su aplicación tiene mejores resultados cuando se realizan enfocadas en los determinantes de la incidencia de las mismas y en una programación de acciones en conjunto. Por ello es necesario que los tomadores de decisiones inviertan recursos para el control y prevención de infecciones<sup>6</sup>.

## Conclusiones

Los neonatos atendidos en la UCIN y servicio de neonatología, con medidas preventivas mejoradas, presentaron una disminución en la tasa de IAAS, en comparación, a los atendidos con medidas preventivas convencionales. La efectividad de las acciones implementadas fue considerable cuando se tomó en cuenta la calidad de insumos, la capacitación continua al personal de salud en la prevención de IAAS, la aplicación del «care bundle» al lavado de manos, CVC y NAV, así como la mejora en los procesos de desinfección del entorno y equipos, vigilancia, cuidado del paciente, eventos adversos resultantes y el aseguramiento de los insumos de la estrategia multimodal de lavado de manos.

## Agradecimiento

Al equipo del proyecto: enfermeras jefes, medica jefe, personal operativo del servicio de neonatos y unidad de cuidados intensivos neonatales y a la Dirección del Hospital San Juan de Dios de San Miguel por el apoyo en la elaboración de esta investigación.

## Financiamiento

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Oliveira Paula A, Marques Salge AK, Prado Palos MA. Infecciones relacionadas con la asistencia a la salud en unidades de terapia intensiva neonatal: una revisión integradora. *Enfermería Global*. 2016;16(1):508-36. Disponible en: <https://doi.org/10.6018/eglobal.16.1.238041>
2. Kumar, S.; Shankar, B.; Arya, S.; Deb, M.; Chellani, H. Healthcare associated infections in neonatal intensive care unit and its correlation with environmental surveillance. *J. Infect. Public Health* 2018;11:275–279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.005>
3. Herrera E, Ortunio M, Rivas A, Guevara H. Infecciones asociadas al cuidado de la salud en neonatos. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2017;80(3):88-91. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06492017000300005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492017000300005&lng=es).
4. García González A, Leante Castellanos JL, Fuentes Gutiérrez C, Lloreda García JM, Fernández Fructuoso JR, Gómez Santos E, et al. Cinco pasos para la disminución de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en prematuros grandes inmaduros. Estudio cuasi experimental. *An Pediatr (Barc)*. 2016;87(1):26-33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540331630217>
5. Dramowski A, Aucamp M, Bekker A, Mehtar S. Infectious disease exposures and outbreaks at a South African neonatal unit with review of neonatal outbreak epidemiology in Africa. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;57(4):79-85. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971217300292>.
6. Álvarez-Lerma F, Sánchez García M. Task Force of Experts for Project “Zero VAP” in Spain. “The multimodal approach for ventilator-associated pneumonia prevention”-requirements for nationwide implementation. *Ann Transl Med* 2018;6(21):420. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.40>
7. Nakachi-Morimoto G, Alvarado-Palacios M, Santiago-Abal M, Shimabuku-Azato R. Disminución de las infecciones asociadas al catéter venoso central mediante intervenciones sencillas y de bajo costo, en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Fac med*. 2017;78(3):303-8. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/13764>
8. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Acceso venoso central en población pediátrica con énfasis en complicaciones y estrategias de prevención. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(4):490-501. Disponible en : <https://doi.org/10.1177/0884533616640454>
9. Landelle C, Nocquet Boyer V, Abbas M et al. Impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia including selective oropharyngeal decontamination. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):1777–1786. Disponible en : <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5227-4>
10. Rodrigues J, Dias A, Oliveira G, Fabela J. Multidimensional Strategy Regarding the Reduction of Central-Line Associated Infection in Pediatric Intensive Care. *Acta Medica Portuguesa*. 2016;29(6):373-380. Disponible en: <https://doi.org/10.20344/amp.5558>
11. Khan R, Al-Dorzi HM, Al-Attas K, et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2016;44(3):320-6. Disponible en: [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(15\)01026-3/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(15)01026-3/fulltext)
12. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, et al.: Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(7):1167–1174. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003136>
13. Timsit JF, Esaiad W, Neuville M et al. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000 Research*. 2017;6(1):2061. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12222.1>
14. Soman S, Charles J, Greenhalgh D, Palmieri T. Ventilator-Associated Pneumonia Prevention Bundle Significantly Reduces the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Burn Patients. *Journal of Burn Care & Research*. 2016;37(3):166–171. DOI: <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000228>
15. Tao C, Gan Y, Su W, Li Z, Tang X. Effectiveness of hospital disinfection and experience learnt from 11 years of surveillance. *The Journal of Biomedical Research*. 2019;33(6):408-413. DOI: <https://doi.org/10.7555/JBR.33.20180118>
16. Rutala WA, Weber DJ, Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: An Overview and Current Issues. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016;30(3):609-637. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.04.002>

# Análisis de la mutación D614G en secuencia del genoma completo de SARS-CoV-2 en El Salvador

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10683

Carlos Alexander Ortega Pérez<sup>1</sup>, Noé Rigoberto Rivera<sup>2\*</sup>, Xochitl Sandoval López<sup>3</sup>, Carlos Enrique Hernández Ávila<sup>4</sup>.

1 y 2. Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, El Salvador.

3 y 4. Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ noe.rivera@ues.edu.sv

1.  0000-0003-1612-8336

2.  0000-0001-9553-0554

3.  0000-0002-0988-1313

4.  0000-0002-1230-0102



ACCESO ABIERTO

## Analysis of the D614G mutation in whole genome sequence of SARS-CoV-2 in El Salvador

### Citación recomendada:

Ortega CA, Rivera NR, Sandoval López X, Hernández CE.

Análisis de la mutación D614G en secuencia del genoma completo de SARS-CoV-2 en El Salvador. Alerta. 2021;4(1): DOI: 10.5377/alerta.v4i1.10683

### Recibido:

21 de diciembre de 2020

### Aceptado:

15 de enero de 2021

### Publicado:

22 de enero de 2021

### Contribución de autoría:

NRR<sup>1</sup>, CAOP<sup>2</sup>, XSL<sup>3</sup>, CEHA<sup>4</sup>.  
Escritura del manuscrito.  
NRR<sup>1</sup>, CAOP<sup>2</sup>, procesamiento de las muestras y análisis los datos en las plataformas bioinformáticas.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio ni haber recibido patrocinio de instituciones privadas; la fuente de financiamiento utilizada fueron recursos estatales designados para investigación.

### Resumen

**Introducción.** El 18 de marzo se reporta el primer caso de infección por SARS-CoV-2 confirmado en El Salvador y durante el mes de octubre de 2020 se logra secuenciar el genoma de SARS-CoV-2 a partir de muestras obtenidas en el país. **Objetivo.** Analizar in silico las mutaciones detectadas en las secuencias aisladas en El Salvador. **Metodología.** Se utilizó la plataforma SOPHiA-DDM-V5.7.10, para la determinación de las variantes por mutaciones con sentido erróneo. Se utilizó la plataforma Nexclade beta v0.8.1; se visualizó y comparó la proteína S silvestre (D614: PDB ID: 6VXX) y de la variante mutada (D614G: PDB ID: 6XS6). Para el modelamiento y generación de imágenes de los detalles moleculares de las proteínas se utilizó Pymol-v1.7.2.3. **Resultados.** Los cristales de la proteína S silvestre y mutada muestra diferencias a nivel molecular, incluyendo la pérdida de interacciones entre el residuo G614 del dominio S1 y la treonina 859 de dominio S2, favoreciendo de esta manera la conformación abierta de la proteína S, la cual es necesaria para la interacción de S con el receptor ACE2. **Conclusión.** Los hallazgos confirman el predominio de la variante D614G en este grupo de secuencias, lo cual probablemente favorece su transmisibilidad, que puede explicarse por la configuración de los sitios de unión con receptor ACE2. El predominio mundial de la D614G y las evidencias de laboratorio y bioinformáticas publicadas hasta la fecha, apuntan hacia una posible mayor infectividad y transmisibilidad.

### Palabras clave

SARS-CoV-2, D614G, NGS, 2019-nCoV, COVID-19.

### Abstract

**Introduction.** The genome sequencing of indigenous samples of SARS-CoV-2 was carry out in October 2020. **Objective.** To analyze in silico the detected mutation in the isolated sequences in El Salvador. **Methodology.** The sequences were analyzed using the SOPHiA-DDM-V5.7.10 bioinformatic platform; the platform Nexclade beta v0.8.1 was used for the determination of variants due to missense mutation; the indigenous protein S (D614: PDB ID: 6VXX), was visualized and compared as well as the one from the mutant variant (D614G: PDB ID: 6XS6); Pymol-v1.7.2.3. was used in modeling and imaging generation of the proteins' molecular details. **Results.** The analysis of the wild protein S crystals and the mutant ones, show differences at molecular level, including the loss of interactions between the residue G614 of the S1 domain and the threonine 859 of the S2 domain, favoring in such manner, the open configuration of the protein S, which is necessary for the interaction between S with the ACE2 receptor. **Conclusion.** The global dominance of the D614G and the bioinformatic and laboratory evidences published up to date, show a possible higher infectivity and transmissibility conferred by the variant D614G detected in the sequence of SARS-CoV-2 in El Salvador.

### Keywords

SARS-CoV-2, D614G, mutación, 2019-nCoV, COVID-19.

## Introducción

El SARS-CoV-2 fue identificado por primera vez en Wuhan, Hubei, China en diciembre

del 2019 en un brote de un mercado de mariscos. El primer caso en EUA, fue confirmado en el estado de Washington D.C. el 20 de enero del 2020<sup>1,2</sup>. El 18 de marzo

se reporta el primer caso de infección por SARS-CoV-2 confirmado en El Salvador<sup>3</sup>. A partir del primer caso de infección por SARS-CoV-2 en Wuhan, se analizó el genoma viral completo, revelando que el virus estaba más estrechamente relacionado con un grupo de coronavirus similares al SARS encontrado previamente en murciélagos en China<sup>4</sup>. Durante el año 2020 el SARS-CoV-2 se extendió de manera progresiva y sostenida por todo el mundo; en marzo se reportó el primer caso de infección por SARS-CoV-2 en El Salvador<sup>3</sup> y en octubre de 2020 se logra secuenciar el genoma de SARS-CoV-2 a partir de muestras obtenidas de pacientes de El Salvador, con las secuencias obtenidas se analizó *in silico* las mutaciones detectadas en el país en particular la mutación D614G.

## Genoma viral

Los coronavirus del género Betacoronavirus infectan solo a mamíferos pudiendo causar enfermedades respiratorias y gastroenteritis<sup>5</sup>. Los coronavirus HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 clásicamente han causado afecciones respiratorias leves en humanos<sup>4,5</sup>. Sin embargo, dos virus altamente patógenos, SARS-CoV y MERS-CoV causan en humanos síndrome respiratorio severo agudo en humanos<sup>5,6</sup>.

Los coronavirus forman partículas esféricas o pleomórficas envueltas de 100 a 160 nm de diámetro, contienen un genoma de ARN monocatenario (ssRNA) de sentido positivo, con un tamaño entre 27 a 32 kb. El genoma de SARS-CoV-2, de aproximadamente 30 kb, codifica para 14 marcos de lectura abierto (ORF del inglés Open Reading Frame). En el extremo 5' del genoma viral, los primeros son los ORF1a y ORF1ab, que ocupan aproximadamente dos tercios de la longitud total del genoma, codifican para poliproteínas que ayudan a controlar los ribosomas del huésped para su propio proceso de traducción, los que se procesan autoproteolíticamente en 16 proteínas no estructurales que forman el complejo replicasa-transcriptasa. Un desplazamiento del marco de lectura entre ORF1a y ORF1b conduce a la producción de dos polipéptidos: pp1a y pp1ab. Estos polipéptidos son procesados por proteasas similares a quimotripsina codificada viralmente (3CL pro) o proteasa principal (M pro) y una o dos proteasas similares a la papaína en 16 NSPs (NSP1-NSP16). Este complejo replicasa-transcriptasa consta de múltiples enzimas, incluida la proteasa similar a la papaína (NSP3), la proteasa principal (NSP5), el complejo primasa

NSP7-NSP8, la ARN polimerasa primaria dependiente de ARN (NSP12), una helicasa-trifosfatasa (NSP13), una exoribonucleasa (NSP14), una endonucleasa (NSP15), N7- y 2'O- metiltransferasa (NSP10 y NSP16). En el extremo 3' otros ORFs en el tercio distal del genoma codifican para al menos cuatro proteínas estructurales principales: proteína de espícula (S), glicoproteína de membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además nueve factores accesorios putativos<sup>7-10</sup>.

Se sabe que el SARS-CoV-2 tiene al menos seis proteínas accesorias (3a, 6, 7a, 7b, 8 y 10) según la anotación actual (GenBank: NC\_045512.2). Sin embargo, aún no se ha verificado experimentalmente la expresión de los ORFs y no está claro qué genes accesorios se expresan realmente a partir de este genoma compacto<sup>11</sup>. Muchas de estas proteínas funcionales y estructurales virales tienen una función ya definida; sin embargo, algunas aún están pendientes de definir su función<sup>10</sup>.

## Estructura y función de la glucoproteína espícula (S)

La entrada del SARS-CoV-2 en la célula hospedadora es mediada por la glucoproteína transmembrana Spike (S) que forma homotrímeros (Figura 1) que protruyen en la superficie viral<sup>12</sup>.

Con un tamaño de 180-200 kDa, la proteína S consta de un extremo N-terminal externo, un dominio transmembrana (TM) anclado en la membrana viral y un extremo corto C-terminal (CT)<sup>13</sup>. El número total de residuos de aminoácidos de la proteína S es de 1273 aa y consta de un péptido señal (aminoácidos 1-13) ubicado en el extremo N-terminal, la subunidad S1 (residuos 14-685) y la subunidad S2 (residuos 686-1273). En la subunidad S1 se encuentra un dominio N-terminal (residuos 14-305) y una región de unión al receptor de dominio (RBD, por sus siglas en inglés Receptor Binding Domain) (319-541 residuos). En la subunidad S2 encontramos el péptido de fusión (residuos 788-806), la secuencia de repetición de heptapéptido 1 (HR1) (residuos 912-984) HR2 (residuos 1163-1213), el dominio transmembrana o TM (residuos 1213-1237), el dominio citoplasmático (residuos 1237-1273) y el péptido de fusión (FP) (residuos 788-806)<sup>14</sup>. Los trímeros de la proteína S forman visualmente los característicos bulbos en forma de corona que rodea la partícula viral<sup>15</sup>. La estructura atómica tridimensional del homotrímero S del SARS-CoV-2 (figura 1.A) ha sido resuelta por microscopía crioelectrónica, revelando diferentes conformaciones del dominio RBD de la proteína S en dos estados: abierto y cerrado<sup>16,17</sup>.

El RBD de la región distal de S1 es un dominio de unión al receptor celular y contribuye además a la estabilización del estado de prefusión de la subunidad S2, anclada a la membrana que contiene la maquinaria de fusión<sup>18,19</sup>. Para todos los CoVs, S se escinde adicionalmente por proteasas del hospedador en el denominado sitio S20, ubicado antes del péptido de fusión<sup>20,21</sup>. Se ha propuesto que esta escisión activa la proteína para que se fusione con la membrana a través de amplios e irreversibles cambios conformacionales<sup>22</sup>. Como resultado, la entrada del coronavirus en las células susceptibles es un proceso complejo que requiere la acción concertada de unión al receptor y procesamiento proteolítico de la proteína S para lograr finalmente la fusión virus-célula.

Cada una de los RBD de los monómeros o protómeros de proteína S1 que forman la espícula del SARS-CoV-2 puede individualmente adoptar una conformación abierta o cerrada<sup>12,16</sup>.

El sitio de unión al receptor en la proteína S está parcialmente oculto en la conformación cerrada; en la forma abierta, por el contrario, dicho sitio de interacción queda expuesto y puede interactuar con el receptor ACE2, permitiendo la unión del virus a la membrana de la célula y facilitando finalmente la entrada del virus<sup>23,24</sup>. En la proteína S silvestre el porcentaje de protómeros que se encuentran en configuración abierta es del 18 % y cerrada 82 %, lo anterior favorecido por las interacciones que existen entre el aspartato 614 de S1 (D614) y la treonina 859 (T859) de S2, de esta manera el residuo D614 funciona como un interruptor a distancia (efecto alostérico) que mantiene mayoritariamente cerrada la proteína S limitando la interacción del RBD con el receptor ACE2<sup>25</sup>. (Figura 1.B)

## Metodología

Las secuencias analizadas registradas en la plataforma Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID por sus siglas en inglés)<sup>26</sup> fueron obtenidas a partir de eluidos de ARN de secreción nasofaríngea de pacientes positivos a la prueba de qRT-PCR para SARS-CoV-2, diagnosticados en el Laboratorio Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS) y la Sección de Virología y Microbiología Molecular, Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.

La secuenciación fue realizada en la Sección de Virología y Microbiología Molecular, Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, empleando el método de secuenciación con enfoque de amplicones. Se utilizó una

variante de reacciones de PCR multiplex de dos grupos con el kit de Paragon CleanPlex® SARS-CoV-2 by SOPHiA. Para la secuenciación se utilizó la plataforma MiniSeq Illumina según consta en los registros de GISAID para las secuencias de El Salvador.

Para la determinación de las variantes por mutaciones con sentido erróneo se utilizó la plataforma bioinformática SOPHiA-DDM-V5.7.10. Para la verificación de las mutaciones, las secuencias fueron analizadas en la plataforma GISAID<sup>27</sup> y Nexclade beta v0.8.1.

Los SNPs con sentido erróneo se tabularon asociados al gen afectado y el respectivo cambio de aminoácido. Obtenidos los SNPs se escogió la variante D614G encontrada en todas las secuencias que actualmente está siendo ampliamente estudiadas, Para ello se analizó mediante la visualización y comparación de la proteína S silvestre (D614 : PDB ID: 6VXX ) y de la variante mutada (D614G : PDB ID: 6XS6 ), que fueron descargadas del Protein Data Bank<sup>28</sup> para el modelamiento y generación de imágenes de los detalles moleculares de las proteínas silvestre y mutada, se utilizó Pymol-v1.7.2.3.

## Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue sometido y aprobado por el comité de ética local del Instituto Nacional de Salud. Las muestras fueron manejadas con un número de referencia para resguardar la identidad de las personas de las que procedían las muestras. Los datos de la secuenciación están disponibles en la plataforma GISAID bajo los siguientes registros: EPI\_ISL\_672570, EPI\_ISL\_672572, EPI\_ISL\_672573 ,EPI\_ISL\_671974, EPI\_ISL\_671978, EPI\_ISL\_672012.

## Resultados

### Mutaciones con sentido erróneo en el genoma de SARS-CoV-2 aislados en El Salvador

Se analizaron los genes E, M, N, ORF10, ORF1a, ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, S, dentro de los cuales se identificaron un total de 27 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Desde 10 y hasta 15 mutaciones con sentido erróneo en cada una de las seis secuencias, algunos de los SNPs comunes entre las secuencias. Además, la mayoría de los SNP identificados fueron sin sentido (missense) implicando el cambio de aminoácido. Las secuencias, basadas en los SNP identificados, se agruparon en un solo patrón variante, impulsada principalmente por SNP ubicados en la región S, NSP2, NS3 y gen S, presentando las muta-

ciones A23403G ( $S^{D614G}$ ), C1059T ( $NSP2^{T265I}$ ) y G25563T ( $NS3^{Q57H}$ ). Se puede observar que la mutación D614G está presente en todas las secuencias. (Ver tabla 1)

## Discusión

Las seis secuencias aisladas de pacientes salvadoreños (Tabla 1) fueron clasificadas en el clado Nextstrain 20C, presentando las mutaciones A23403G ( $S^{D614G}$ ), C1059T ( $NSP2^{T265I}$ ) y G25563T ( $NS3^{Q57H}$ ). Las variantes del SARS-CoV-2 con la mutación  $S^{D614G}$  (clados GISAID G, GH y GR) en la proteína S predominan actualmente a nivel mundial<sup>29</sup>.

## Papel de la mutación D614G en la proteína S

La mutación  $S^{D614G}$  tiene dos consecuencias. Primero, el residuo G614 dificulta la formación de interacciones (puentes de hidrógeno) con la treonina 859 (T859) en S2, debilitando de esa manera la unión entre dos

protómeros diferentes y reduciendo la compactación del trímero de proteína S.

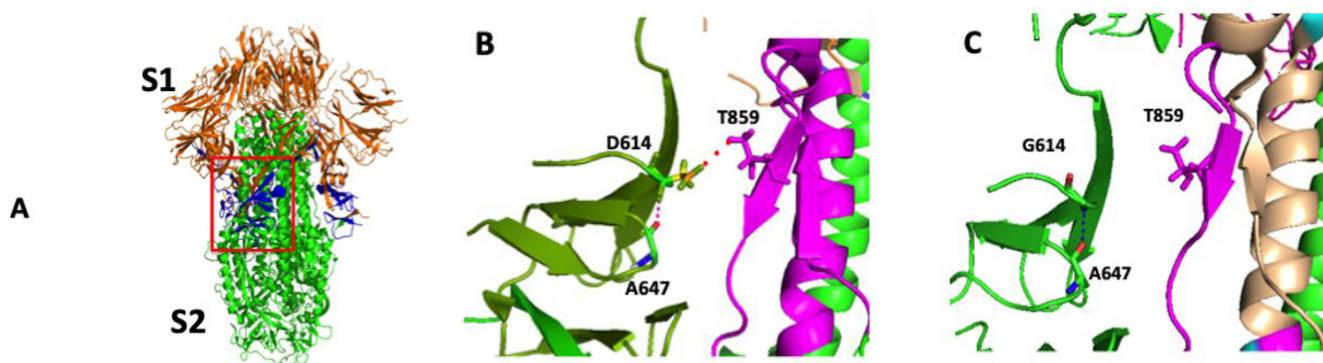
Segundo, provoca la reducción de la distancia entre el residuo G614 y A647 dentro de cada protómero S, favoreciendo el estado abierto del dominio RBD<sup>25</sup> (Figura 1.C). A diferencia de la variante  $S^{D614}$  cuyo porcentaje de protómeros en conformación abierta es del 18 %<sup>17</sup>, en la  $S^{G614}$  el 54 % de los protómeros se encuentran en conformación abierta encontrándose el dominio RBD más accesible para interactuar con el receptor ACE2<sup>25</sup>.

Los estudios con modelos celulares que expresan ACE2 mostraron que los viriones que llevan  $S^{G614}$  entran en células que expresan ACE2 más eficientemente que aquellos con  $S^{D614}$ . Este aumento de la entrada se correlaciona con menos desprendimiento del dominio S1 y una mayor incorporación de proteína S en el virión. Por otro lado, las variantes no están relacionadas con el desarrollo de un cuadro clínico más severo<sup>30</sup>, ni afectan la potencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2<sup>31</sup>.

**Tabla 1.** Mutaciones con sentido erróneo encontradas

Identificación GISAID	EPI_ISL_672570	EPI_ISL_672572	EPI_ISL_672573	EPI_ISL_671974	EPI_ISL_671978	EPI_ISL_672012
S	D614G	D614G	D614G	A623S, D614G	D614G	D614G, S704L
N	R209K	R209K	R209K	R209K	R209K	P67S, P199L
NS3	P258S, Q57H	P258S, Q57H	P258S, Q57H	P258S, Q57H	P258S, Q57H	G172V, Q57H
NS7a	T39I	T39I	T39I	T39I	T39I	-
NS8	S24L, V62L	S24L	S24L	S24L	S24L	S24L
NSP2	T85I, T265I	T85I, T265I	S430L, T85I, T265I	T85I, T265I	T85I, T265I	T85I, T265I
NSP3	-	-	K384N	-	-	H727Y
NSP5	-	-	-	-	-	L89F
NSP9	-	-	S13F	-	-	-
NSP12	K59N, P323L	K59N, P323L	K59N, P323L	K59N, P323L	K59N, P323L	P323L
NSP13	-	-	-	L256F, N124S	L256F, N124S	-
NSP14	-	-	-	-	-	N129D
NSP15	-	-	-	-	-	V320L
NSP16	-	-	-	-	-	R216C

**Figura 1.** Estructura tridimensional de la proteína S de SARS-CoV-2.



Este estudio abarca únicamente seis secuencias. Es necesario continuar la secuenciación de muestras representativas del país que permitan establecer la prevalencia de la misma y explicar la transmisibilidad, además del comportamiento de las variedades clínicas de la enfermedad que se han presentado en el país.

## Conclusiones

En El Salvador, el reporte de las primeras seis secuencias completas ha permitido clasificar los genomas en el clado 20C según Nextstrain y el clado GH según GISAID, ubicándolos en los linajes pangolín B.1.2. y B.1.370, que son predominantes en EE.UU.

Las mutaciones detectadas en las secuencias aisladas en El Salvador afectan principalmente a los genes de las proteínas: S, N, NS3, NS7a, NS8, NSP2 y NSP12.

Al igual que a nivel mundial, los hallazgos confirman también el predominio de la variante D614G en este grupo de secuencias, que puede explicarse por la configuración de los sitios de unión con receptor ACE2, lo cual probablemente favorece su transmisibilidad.

Es necesario continuar con los estudios de secuenciación de genomas completos para confirmar de manera definitiva la prevalencia de la variante D614G en El Salvador y otras que puedan presentarse. Por otro lado, también es necesario continuar atentos a las evidencias clínicas, de laboratorio y bioinformáticas que confirmen el papel de la mutación D614G en la infectividad y transmisibilidad de SARS-CoV-2. El análisis de las otras mutaciones encontradas será objeto de nuevas publicaciones que son necesarias para comprender el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad en el país, con el objeto de emprender estrategias para su abordaje integral, contribuir a la vigilancia genómica a nivel mundial y a generar información útil para el diseño de vacunas y fármacos blanco.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio ni haber recibido patrocinio de instituciones privadas. La fuente de financiamiento utilizada fue a partir de recursos estatales designados para investigación.

## Agradecimientos

Se reconoce el apoyo de las máximas autoridades de la Universidad de El Salvador, Instituto Nacional de Salud y Ministerio de Salud.

Agradecimientos especiales a la Sección de Virología del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, y a la Sección de Virología del Laboratorio Nacional de Salud Pública de El Salvador.

## Referencias Bibliográficas

1. Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(6):1266-1273. DOI:10.3201/EID2606.200516
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(10):929-936. doi:10.1056/nejmoa2001191
3. Gobierno de El Salvador. COVID-19 Reporte Diario. Gobierno de la Republica de El Salvador. 2021. Fecha de consulta: 21 de enero de 2021. Disponible en: <https://covid19.gob.sv/diarios/>
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
5. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
6. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. *J. Virol.* 2012;86(7):3995-4008. doi:10.1128/jvi.06540-11
7. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
9. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):558-570. doi:10.1080/22221751.2020.1736644
10. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, et al. A SARS-

- CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug- Repurposing. *BioRxiv Prepr. Serv. Biol.* 2020;(2020.03.22.002386.). doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>
11. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell.* 2020;181(4):914-921. e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011
  12. Park YJ, Walls AC, Wang Z, Sauer MM, Li W, Tortorici MA, et al. Structures of MERS-CoV spike glycoprotein in complex with sialoside attachment receptors. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2019;26(12):1151-1157. doi:10.1038/s41594-019-0334-7
  13. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *J. Virol.* 2003;77(16):8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
  14. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17(7):765-767. doi:10.1038/s41423-020-0374-2
  15. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research.* 2020;178:104792. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104792
  16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.aax0902
  17. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
  18. Gui M, Song W, Zhou H, Xu J, Chen S, Xiang Y, et al. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res.* 2017;27(1):119-129. doi:10.1038/cr.2016.152
  19. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature.* 2016;531(7592):118-121. doi:10.1038/nature17200
  20. Madu IG, Roth SL, Belouzard S, Whittaker GR. Characterization of a Highly Conserved Domain within the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein S2 Domain with Characteristics of a Viral Fusion Peptide. *J. Virol.* 2009;83(15):7411-7421. doi:10.1128/jvi.00079-09
  21. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research.* 2015;202:120-134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021
  22. Park JE, Li K, Barlan A, Fehr AR, Perlman S, McCray PB, et al. Proteolytic processing of middle east respiratory syndrome coronavirus spikes expands virus tropism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016;113(43):12262-12267. doi:10.1073/pnas.1608147113
  23. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221-224. doi:10.1038/s41586-020-2179-y
  24. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
  25. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, Tomkins-Tinch C, Nyalile TP, Wang Y, et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell.* 2020;183(3):739-751.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.09.032
  26. GISAID - Initiative. Accessed August 23, 2020. <https://www.gisaid.org/>
  27. GISAID - phylodynamics. Accessed December 22, 2020. Disponible en: [www.gisaid.org/epiflu-applications/phylodynamics/](http://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylodynamics/)
  28. Bank RPD. RCSB PDB: Homepage. Accessed December 22, 2020. <https://www.rcsb.org/>
  29. Isabel S, Graña-Miraglia L, Gutierrez JM, Bundalovic-Torma C, Groves HE, Isabel MR, et al. Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide. *Sci. Rep.* 2020;10(1):1-20. doi:10.1038/s41598-020-70827-z
  30. Zhang L, Wang S, Ren Q, Yang J, Lu Y, Zhang L, et al. Genome-wide variations of SARS-CoV-2 infer evolution. *MedRxiv Prepr.* 2020:1-17. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20081349>
  31. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Peng H, Quinlan BD, et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat. Commun.* (2020):1-9. doi:10.1038/s41467-020-19808-4

# Medidas de contingencia ante el COVID-19 en El Salvador

DOI 10.5377/alerta.v4i1.10762

Alejandro López<sup>1</sup>, Rhina Domínguez<sup>2</sup>

1,2 Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

\*Correspondencia

✉ alejandrolopez.v03@gmail.com

1.  0000-0001-8548-577X

2.  0000-0001-7860-0602

## ACCESO ABIERTO

### Containment actions in El Salvador face to COVID-19

#### Citación recomendada:

López A, Domínguez R. Medidas de contingencia ante el COVID-19 en El Salvador, Alerta. 2021;4(1):78-79. DOI 10.5377/alerta.v4i1.10762

#### Recibido:

14 de enero 2021

#### Aceptado:

20 de enero 2021

#### Publicado:

22 de enero 2021

#### Contribución de autoría:

AL<sup>1</sup>, RD<sup>2</sup>: Conceptualización del escrito, construcción de la metodología, búsqueda y análisis de la información, escritura del borrador y artículo final

#### Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

*Sr. Editor*, El Salvador ha sido de los últimos países de América en reportar casos de COVID-19. Desde inicio de enero 2020, el gobierno implementó diversas medidas de prevención antes de confirmarse los primeros casos en el país. Una de las principales medidas tomadas fue la cuarentena domiciliar para personas con o sin síntomas relacionados al COVID-19, procedentes de países que ya reportaban los primeros casos. Con el fin de evitar el contagio, se prohibió el ingreso de turistas procedentes de China y de otros países como Italia, Corea del Sur, España, Alemania e Irán.

A medida que los casos de COVID-19 aumentaban en el mundo, y sobre todo en Latinoamérica, las medidas de prevención se intensificaron. Fue así que se iniciaron las pruebas para la detección del COVID-19 en febrero de 2020. El gobierno decretó cuarentena domiciliar a nivel nacional durante 30 días a partir del 13 de marzo de 2020. Durante ese tiempo, se suspendieron todas las actividades laborales, académicas y de turismo, a excepción de las instituciones e industrias indispensables para atender la pandemia. Las aglomeraciones de personas fueron prohibidas en todo el territorio nacional. Se suspendió la consulta externa en todo el sistema de salud público y privado, priorizando la atención de la emergencia sanitaria.

El 14 de marzo se prohibió el ingreso de vuelos comerciales al país y el 17 de marzo se cerraron las fronteras terrestres y el control de puntos de ingreso no oficiales. Posterior a estas medidas, y con el incremento de casos en países de la región centroamericana, el 26 de marzo se decretó estado de emergencia a nivel nacional. El 18 de marzo se identificó el primer caso positivo de COVID-19 en el país, un salvadoreño procedente del extranjero. A partir del 11 de abril quedó sin efecto la primera cuarentena, dando paso a una prórroga por 4 días, mientras la asamblea legislativa discutía la aprobación de una nueva cuarentena. De esta forma se aprobó una segunda cuarentena por 15 días, que fue prorrogada por 15 días más el 30 de abril. Al finalizar la prórroga de la segunda cuarentena, entró en vigencia una tercera cuarentena que duró 30 días más. A partir del 16 de junio, la población comenzó a circular con ciertas restricciones y con la recomendación de implementar medidas de bioseguridad como el distanciamiento físico, uso de mascarillas y desinfectantes de mano. En los establecimientos comerciales, empresas, transporte público y espacios públicos se tomaron medidas para disminuir el riesgo de contagio. Una estrategia utilizada por el sector laboral y académico, también fue el trabajo desde casa. Sin embargo, las actividades cotidianas de la población fueron restableciéndose

paulatinamente, y, al final del año 2020, se recobraron casi por completo en todo el país a excepción de las actividades académicas del sistema público y privado que continuaron las actividades de forma virtual.

Después de finalizada la cuarentena domiciliar, el número de contagios aumentó, de acuerdo a datos del gobierno salvadoreño. En la primera curva epidemiológica se registró un máximo de 449 casos en la primera semana de agosto. Posteriormente comenzó una disminución rápida del número de casos, teniendo un comportamiento diferente a lo esperado según la tendencia reflejada. La segunda semana de septiembre registró un aumento gradual de casos, alcanzado un diario máximo de 330 casos.

El subregistro de casos y de muertes se ha observado en muchos países, debido a la situación de emergencia y la magnitud de la pandemia. Esto ha llevado que algunos países realicen estudios de seroprevalencia para tener una aproximación de la cantidad real de personas infectadas y número real aproximado de personas fallecidas por COVID-19. En el caso de El Salvador el registro de muertes por sospecha de COVID-19 es reportado de manera oficial partiendo de aquellos casos fallecidos con prueba confirmada RT-PCR.

La vigilancia epidemiológica de los casos nuevos de COVID-19 fue fortalecida a través de la implementación de cabinas móviles para la toma de muestra. Esto puede influir en el reporte de casos, debido a que tienen la capacidad de detectar casos asintomáticos lo que ofrece la oportunidad de implementar medidas epidemiológicas donde sea necesario. Sin embargo, la distribución y uso de las pruebas debe realizarse de forma priorizada, tomando en cuenta aspectos epidemiológicos, como identificación de sospechosos, poblaciones en riesgo, grupos etarios, entre otros.

La pandemia ha tenido un impacto negativo en el sistema sanitario, económico y social. Debido a esta emergencia, las consultas generales y especializadas se suspen-

dieron temporalmente. Esto es evidente en los reportes del sistema público, en el que se observa una disminución de consultas, controles y reporte de casos nuevos de enfermedades de interés epidemiológico para el país. Como consecuencia, puede verse afectada la salud de la población, que, al no recibir una atención médica especializada, pueden optar por la automedicación y esto desencadenar otra serie de problemas de salud o incluso el resurgimiento de enfermedades contagiosas que en tiempos pre-pandemia se mantenían controladas bajo una estricta vigilancia epidemiológica.

A pesar de todas las acciones preventivas realizadas para disminuir el riesgo de transmisión, es difícil establecer si estas tuvieron un impacto positivo en el control de la pandemia, debido a diversos factores como la intensidad y comportamiento de la pandemia, disponibilidad de pruebas de laboratorio, características propias del país y la sociedad salvadoreña, que pueden ser diferentes a otras partes del mundo. Sin embargo, es necesario seguir desarrollando acciones e investigaciones que contribuyan con la prevención de la enfermedad.

Sin duda, el impacto económico y social serán percibidos por la población en general, especialmente las poblaciones en condiciones de vulnerabilidad en los próximos años. Es importante tomar medidas tempranas para mitigar los efectos negativos secundarios de la pandemia.

Finalmente, es importante que los resultados provenientes de la atención de la pandemia en el país, se den a conocer en los diferentes medios científicos ya que esta es la mejor forma de registrar los sucesos científicamente y epidemiológicamente para contribuir a la toma de decisiones para un mejor abordaje de la pandemia en El Salvador y en otros países del mundo. Por lo tanto, es importante que la comunidad científica del país aproveche las diversas plataformas y fuentes de información científicas para la publicación de resultados de sus investigaciones y análisis epidemiológicos.



# Revista Alerta

## Tipos de artículos y preparación

Revista Alerta ofrece a los autores la oportunidad de publicar diferentes tipos de artículos. A continuación, se detallan los tipos de manuscritos permitidos. Por favor, lea con atención las instrucciones previo al envío de su artículo.

### Artículo original

Trabajos de investigación que no hayan sido publicados o que no estén propuestos a revisión en otras revistas y aporten información para comprender o proponer soluciones a los principales problemas de salud. Se consideran para la publicación estudios de series de casos, estudios transversales descriptivos y analíticos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorizados. Los resultados deben ser originales.

El artículo deberá tener la siguiente estructura: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 4000 palabras y un mínimo de 3000, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 250 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. No se permite el uso de siglas, abreviaturas y citas bibliográficas en el resumen. Se permite un máximo de 35 referencias bibliográficas y un mínimo de 25. El 65% de las referencias debe tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 10% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado para estudios observacionales: guía [STROBE](#).

Formato recomendado para ensayos controlados y aleatorizados: declaración [CONSORT](#).

### Artículo de revisión

Artículos de revisión que presentan el resultado de un análisis de información reciente o una actualización temática de interés en salud pública, siguiendo alguna de las metodologías aceptadas para tal propósito. Se requiere indicar que se trata de una revisión narrativa o sistemática.

#### Revisión sistemática y metanálisis

Se aceptan revisiones sistemáticas que representen una síntesis de evidencias, de estudios originales, cuantitativos o cualitativos, que utilicen un riguroso proceso para minimizar los sesgos y que identifiquen, evalúen y sintetizen estudios para contestar una pregunta clínica específica. Se debe describir con pormenores el proceso de búsqueda de los estudios originales, los criterios utilizados para la selección de aquellos que fueron incluidos en la revisión y los procedimientos empleados en la síntesis de los resultados obtenidos por los estudios revisados.

El artículo deberá tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 4000 palabras y un mínimo de 3000, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 250 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. No se permite el uso de siglas, abreviaturas y citas bibliográficas en el resumen. No hay un límite para el número de referencias bibliográficas. El 75% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. No se permite el uso de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado: guía [PRISMA](#).

#### Revisión narrativa o crítica

Debe tener una redacción descriptiva y realizar una presentación y discusión comprensiva de temas de interés científico en el campo de la salud pública. Se debe presentar una formulación clara de un objeto científico de interés con argumentación lógica.

El artículo deberá tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, discusión de la temática, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 3500 palabras y un mínimo de 2500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras. No se permite el uso de siglas, abreviaturas y citas bibliográficas en el resumen. Se permite un máximo de 50 referencias bibliográficas y un mínimo de 30. El 70% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 15% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

### Comunicación breve

Este tipo de escrito científico es más breve que un artículo original. Son trabajos que tienen como objetivo publicar datos de interés en la coyuntura en salud, sobre un informe de una investigación en desarrollo y técnicas o metodologías innovadoras, entre otras.

El artículo debe tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusión y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo de 2000 palabras y un mínimo de 1500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras y se debe estructurar en introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusión. No se permite el uso de siglas, abreviaturas y citas bibliográficas en el resumen. Se permite un máximo de 20 referencias bibliográficas y un mínimo de 15. El 65% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 5% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

### Informe de caso

Este tipo de texto se refiere a la presentación de cuadros clínicos que cumplan criterios establecidos y cuyos aspectos diagnósticos y de tratamiento hagan un aporte considerable al conocimiento científico en la temática. Debe respetar lo establecido en la declaración de [Helsinki](#) y [directrices de éticas internacionales](#) para la investigación relacionada con la salud que involucra a los seres humanos.

El texto debe tener los siguientes apartados: resumen, palabras clave, introducción, presentación del caso, intervención terapéutica, evolución clínica, diagnóstico clínico, discusión, aspectos éticos y referencias bibliográficas. El texto debe tener un máximo 2000 palabras y un mínimo de 1500, sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas. El resumen debe tener un máximo de 200 palabras y se debe estructurar en presentación del caso, intervención terapéutica y evolución clínica. No se permite el uso de siglas, abreviaturas y citas bibliográficas en el resumen. Se permite un máximo de 20 referencias bibliográficas y un mínimo de 15. El 70% de las referencias deben tener una antigüedad no mayor a cinco años. Solamente se permite el 5% de literatura gris como parte de las referencias bibliográficas. Las tablas y figuras no pueden ser más de cinco en total.

Formato recomendado: guía [CARE](#).

### Correspondencia

Correspondencia al editor o al comité editorial, aclarando, discutiendo o comentando sobre el contenido presentado en números anteriores de esta revista. Las cartas de comentarios sobre temas específicos de salud pública también pueden ser aceptadas.

Las cartas deben tener los siguientes apartados: título y objeto de la correspondencia. Podrá tener un máximo de 1000 palabras y un mínimo de 700. No se aceptan tablas ni figuras. Se admite un máximo de cinco referencias bibliográficas y un mínimo de tres.

### Resumen de las características de los diferentes artículos

Formato general para la presentación de manuscritos					
Tipo de manuscrito		Número de palabras	Referencias bibliográficas	Resumen	Cuadros o figuras
Artículos originales		3000 – 4000	25 – 35	250 palabras (estructurado)	Hasta 5
Artículos de revisión	Sistemática	3000 – 4000	A conveniencia	250 palabras (estructurado)	Hasta 5
	Narrativa	2500 – 3500	30 – 50	200 palabras	Hasta 3
Comunicaciones breves		1500 – 2000	15 – 20	200 palabras (estructurado)	Hasta 3
Informe de caso		1500 – 2000	15 – 20	200 palabras (estructurado)	Hasta 5
Correspondencia		700 – 1000	3 – 5	No	No

Para mayor información puede consultar las instrucciones a los autores en nuestro sitio web: [www.alerta.salud.gob.py](http://www.alerta.salud.gob.py)

## Revisores 2021

Ronald López  
El Salvador  
✉ [relopez@hnm.gob.sv](mailto:relopez@hnm.gob.sv)

Rocío Cajar  
El Salvador  
✉ [rociowe@hotmail.es](mailto:rociowe@hotmail.es)

Paola Villegas  
El Salvador  
✉ [paolavillega91@gmail.com](mailto:paolavillega91@gmail.com)

José Alejandro López  
El Salvador  
✉ [alejandrolopez.v03@gmail.com](mailto:alejandrolopez.v03@gmail.com)

Juan Cisneros García  
El Salvador  
✉ [jgabrielcisneros@gmail.com](mailto:jgabrielcisneros@gmail.com)

Susana Rodríguez  
Argentina  
✉ [susana.rodriguez@siben.net](mailto:susana.rodriguez@siben.net)

Luis Cueva Buendía  
Cuba  
✉ [lcuevab@gmail.com](mailto:lcuevab@gmail.com)

Jose Oliva Marin  
El Salvador  
✉ [joseduardoliva67@gmail.com](mailto:joseduardoliva67@gmail.com)

Silvia Chile Ama  
El Salvador  
✉ [chilesilvia@gmail.com](mailto:chilesilvia@gmail.com)

Miguel Villegas  
Perú  
✉ [mivichi2003@hotmail.com](mailto:mivichi2003@hotmail.com)

Luis Guillermo Castaneda Villatoro  
El Salvador  
✉ [lgc1967@gmail.com](mailto:lgc1967@gmail.com)

Eduardo Moreyra  
Argentina  
✉ [eddie.moreyra@gmail.com](mailto:eddie.moreyra@gmail.com)

Ignacio Ortiz  
Paraguay  
✉ [ignacioortizgaleano@yahoo.es](mailto:ignacioortizgaleano@yahoo.es)

Norma Reinosa de Herrera  
El Salvador  
✉ [norma\\_236@hotmail.com](mailto:norma_236@hotmail.com)

Jose Pardo Jaramillo  
Colombia  
✉ [joseroberto50@hotmail.com](mailto:joseroberto50@hotmail.com)

Borys Cornejo  
El Salvador  
✉ [borys.genetics@gmail.com](mailto:borys.genetics@gmail.com)

Paola Leone  
Ecuador  
✉ [paola.leone@ute.edu.ec](mailto:paola.leone@ute.edu.ec)

Karina Mendoza  
El Salvador  
✉ [karielmendoza@yahoo.com](mailto:karielmendoza@yahoo.com)

Tania Melina Castro  
El Salvador  
✉ [tania\\_melina8@yahoo.com](mailto:tania_melina8@yahoo.com)

Jorge Pleitez  
El Salvador  
✉ [jpleitez@gmail.com](mailto:jpleitez@gmail.com)

Ana Luz Guevara Cerritos  
El Salvador  
✉ [cerritoscub@yahoo.com](mailto:cerritoscub@yahoo.com)

Fabio Gonzalez  
Colombia  
✉ [fegonzalezg@unal.edu.co](mailto:fegonzalezg@unal.edu.co)

Ronald Echeverri  
Colombia  
✉ [r.rainer.echeverria@gmail.com](mailto:r.rainer.echeverria@gmail.com)

Jairo Gómez Tejeda  
Cuba  
✉ [jairogtd@gmail.com](mailto:jairogtd@gmail.com)

Alexander Sosa Frías  
Cuba  
✉ [marbalex78@hotmail.com](mailto:marbalex78@hotmail.com)

Juan Monte Serrano  
España  
✉ [monte.serrano.juan@gmail.com](mailto:monte.serrano.juan@gmail.com)

Ana Vilma Ortega de Blanco  
El Salvador  
✉ [draortegadeblanco@gmail.com](mailto:draortegadeblanco@gmail.com)

Eder Alberto Sigua-Rodríguez  
Colombia  
✉ [edersiguaodont@gmail.com](mailto:edersiguaodont@gmail.com)

Juan Christiani  
Argentina  
✉ [jjchristiani@hotmail.com](mailto:jjchristiani@hotmail.com)

Cesar Borja Villanueva  
Perú  
✉ [abv1979@gmail.com](mailto:abv1979@gmail.com)

Miguel Ángel Serra Valdés  
Cuba  
✉ [maserra@infomed.sld.cu](mailto:maserra@infomed.sld.cu)

Rhina Dominguez  
El Salvador  
✉ [rquijada@salud.gob.sv](mailto:rquijada@salud.gob.sv)

Andres Morilla  
Cuba  
✉ [andres.morilla@infomed.sld.cu](mailto:andres.morilla@infomed.sld.cu)

**Alerta es una revista del Instituto Nacional de la Salud, Ministerio de Salud  
El Salvador, Centroamérica**

### Revista Alerta

Urb. Lomas de Altamira, Bulevar Altamira y av. República de Ecuador, No.33,  
San Salvador, El Salvador, C.A.  
PBX: 2591-8200  
[www.alerta.salud.gob.sv](http://www.alerta.salud.gob.sv)