

ALERTA

Revista científica del Instituto Nacional de Salud

San Salvador, El Salvador, Centroamérica, 2021



ACCESO ABIERTO

ISSN: 2617-5274

Volumen 4, n.º 2



**Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en
pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social**

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) 2591-8253

Editor adjunto

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

Editora de sección

Dra. Fátima Larisa Chavarría
Instituto Nacional de Salud
✉ dra.flarich@gmail.com

Equipo editorial

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.gob.sv

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

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

Dr. Manuel Emiliano Mariscal
Universidad Mar del Plata, Argentina
✉ manuelemilianomariscal@gmail.com

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

Corrección de estilo

Lic. Luis Trejo
Promoción de la Salud, MINSAL
✉ larivas@salud.gob.sv

Fotografía de portada

Lic. Adolfo Panameño
Ministerio de Salud
✉ epanameño@salud.gob.sv

Diagramación, diseño de portada y coordinación gráfica de la publicación

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

Traducción

MSc. Fressia Cerna
Instituto Nacional de Salud
✉ fcerna.salud@gmail.com

Soporte Tecnológico Informático

Ing. Francisco Orellana
Instituto Nacional de Salud

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 Corea
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 Larios 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

MSc. Manuel Alfonso Delgado,
Dirección General de Estadística y Censos
✉ manuel.delgado@digestyc.gob.sv

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

MSc. Nilson Correa Bedoya
Universidad Autónoma de México
✉ correanilson@gmail.com

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

AmeliCA: <http://portal.amelica.org/revista.0a?id=419>

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 larga y dolorosa curva de aprendizaje sobre Covid-19

Gian Battista Parigi3-5

Informe de caso

Lactante de tres meses de vida con neumonía por SARS-CoV-2

José Eduardo Oliva Marín, José Apolinar Martínez García6-11

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a infección por SARS-CoV-2, reporte de un caso

Elías Escalante Prieto, Luis José Guzmán Flores, Guillermo Edgardo Barahona Escobar, David Ernesto Castillo Bustamante 12-19

Artículo original

Satisfacción de los pacientes con el servicio de atención psicológica de una clínica universitaria

Edgardo René Chacón Andrade, Marlon Elías Lobos Rivera, Angélica Nohemy Flores Monterrosa, Ana Lorena de Orellana20-27

Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social

Victor David Franco, Luis Morales Chorro, Rafael Baltrons Orellana, Carlos Romeo Rodríguez Salmerón, Oscar Santos Urbina, Claudia López de Blanco28-37

Muestra de saliva para diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-qPCR en población ambulatoria

Noé Rigoberto Rivera, Carlos Alexander Ortega Pérez, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila38-45

Artículos de revisión narrativa

Manifestaciones cutáneas por COVID-19

Karen Yesenia Gómez Romero, Stefany Elizabeth Guerra Figueroa46-53

Recomendaciones para la atención odontológica según el riesgo de infección por COVID-19

Wendy Yesenia Escobar de González, Guillermo Alfonso Aguirre Escobar, Katleen Argentina Aguirre de Rodríguez,

Ana Lourdes Pérez Siciliano, Francisco José Rivas Cartagena, Ester Abigail Pérez Rodas54-60

Sintomatología no respiratoria de COVID-19

José Eduardo Oliva Marín61-68

Artículos de revisión sistemática

Manifestaciones Neurológicas y COVID-19

Susana Lissette Peña Martínez, Manuel Enrique Bello Quezada, Víctor Segura Lemus69-80

Eficacia de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la COVID-19

Oscar Caballero-Calderón, Ana García-Sura81-87

Correspondencia

COVID-19: ¿Es importante investigar sus factores de riesgo ante la probabilidad de ser endémica?

Javier Isaac Molina Velásquez, Susana Patricia Erazo Salas88-89

Content

Editorial

The long and painful learning curve about COVID-19 <i>Gian Battista Parigi</i>	3-5
---	-----

Case Report

Three-month-old infant with SARS-CoV-2 pneumonia <i>José Eduardo Oliva Marín, José Apolinar Martínez García</i>	6-11
Multisystemic inflammatory syndrome in children associated to SARS-CoV-2 infection, a case report <i>Elías Escalante Prieto, Luis José Guzmán Flores, Guillermo Edgardo Barahona Escobar, David Ernesto Castillo Bustamante</i>	12-19

Original Articles

Patients' satisfaction on service delivered by a university psychology clinic <i>Edgardo René Chacón Andrade, Marlon Elías Lobos Rivera, Angélica Nohemy Flores Monterrosa, Ana Lorena de Orellana</i>	20-27
Mortality due to COVID-19 associated with comorbidities in patients of the Salvadoran Social Security Institute <i>Victor David Franco, Luis Morales Chorro, Rafael Baltrons Orellana, Carlos Romeo Rodríguez Salmerón, Oscar Santos Urbina, Claudia López de Blanco</i>	28-37
Saliva sample self-sampling for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR in an outpatient population <i>Noé Rigoberto Rivera, Carlos Alexander Ortega Pérez, Xochitl Sandoval López, Carlos Enrique Hernández Ávila</i>	38-45

Narrative Review

Cutaneous Manifestations by COVID-19 <i>Karen Yesenia Gómez Romero, Stefany Elizabeth Guerra Figueroa</i>	46-53
Recommendations for the care of dental according to the risk of infection by COVID-19. <i>Wendy Yesenia Escobar de González, Guillermo Alfonso Aguirre Escobar, Katleen Argentina Aguirre de Rodríguez, Ana Lourdes Pérez Siciliano, Francisco José Rivas Cartagena, Ester Abigail Pérez Rodas</i>	54-60
Non-respiratory symptoms of COVID-19 <i>José Eduardo Oliva Marín</i>	61-68

Systematic Review

Neurological Manifestations and COVID-19. <i>Susana Lissette Peña Martínez, Manuel Enrique Bello Quezada, Víctor Segura Lemus</i>	69-80
Effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of COVID-19 <i>Oscar Caballero-Calderón, Ana García-Sura</i>	81-87

Letter to the editor

COVID-19: Is it important to investigate your risk factors before the probability of being endemic? <i>Javier Isaac Molina Velásquez, Susana Patricia Erazo Salas</i>	88-89
--	-------

La larga y dolorosa curva de aprendizaje sobre COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.11451

Gian Battista Parigi¹

Universidad de Pavía, Italia.

Correspondencia

✉ gianbattista.parigi@unipv.it

📄 0000-0003-0264-5171

«¡Salud!» «¡Que el Señor te proteja!»; el deseo que generalmente expresamos cuando alguien estornuda, se empezó a usar hace siete siglos, en 1384. En ese año, un estornudo podría representar un acto fisiológico sin trascendencia o el primer síntoma de la peste negra, que podría haber matado a la víctima en tan solo unos días. Aún ahora, experimentamos los efectos posteriores de esa pandemia, en la misma forma que los efectos posteriores de la COVID-19 nos afectarán en años futuros, comenzando por la frustrante experiencia de tener que estudiar y experimentar cómo luchar contra un virus totalmente desconocido en una lenta y dolorosa curva de aprendizaje.

Después de China, Italia fue el siguiente país afectado por el virus; tan solo en febrero de 2020, nuestro hospital de enseñanza identificó a una persona del sexo masculino con una frecuencia respiratoria mayor a 22, con cáncer como enfermedad comórbida, trombocitopenia y la proporción de presión arterial parcial de oxígeno/oxígeno inspirado fraccional menor a 260, siendo significativamente asociado a la posibilidad de una enfermedad severa¹. Se inició el estudio de terapias de apoyo, entre las cuales la más prometedora fue el uso de plasma hiperinmune, estudiado extensivamente en nuestro hospital con una eficacia probada², siempre que fuera usada en las etapas tempranas de la replicación viral, así como la dexametasona y los antígenos monoclonales, que resultaron totalmente ineficaces durante la subsecuente tormenta de citoquinas, presentes en los casos de mayor severidad.

El panorama global ha cambiado radicalmente en tan solo un año. Por un lado, la aparición de las vacunas, por el otro las

diversas variantes del virus, nos muestran que aún queda mucho por aprender en una curva de aprendizaje desalentadora que los 357 316 casos registrados en un día en India hacen particularmente doloroso³.

En cuanto a lo relacionado con la producción de vacunas, la producción total en marzo fue de 413 millones de dosis, mientras que el pronóstico para finales del año es de contar con 9,5 billones de dosis disponibles⁴. Su uso ha resultado ser seguro aun para personas con severas alergias a comidas, medicamentos orales, uso de latex y picaduras de avispas⁵.

Si bien, nuestro objetivo es vacunar a la mayor cantidad de personas posibles, todavía estamos en la curva de aprendizaje sobre la protección real de la vacuna. De acuerdo con ISARIC4C⁶, de los 99 445 pacientes hospitalizados por COVID-19, 3842 (7,3 %) han sido vacunados, de los cuales el 40 % desarrolló síntomas después de 0-7 días de haber sido vacunados y 19 % después de 8-14 días. Dado que el período promedio de incubación para el SARS-CoV-2 es aproximadamente de 5 días, es probable que estos pacientes se hubieran infectado antes de que desarrollaran la inmunidad.

Estos datos justifican la necesidad de perseverar en el uso de equipo de protección personal, aun cuando no estamos seguros si estos deben ser usados en todo momento, aun cuando se esté al aire libre⁷ o después de haber sido vacunados. Por otro lado, se ha encontrado que una dosis de vacuna de COVID-19 m-RNA disminuye el riesgo hasta la mitad de que una persona transmita el SARS-CoV-2 a sus contactos más cercanos, de acuerdo con análisis de más de 365 mil hogares en el Reino Unido⁸.

 ACCESO ABIERTO

The long and painful learning curve about COVID-19

Citación recomendada:
Parigi GB. La larga y dolorosa curva de aprendizaje sobre COVID-19. *Alerta*. 2021;4(2):3-5. DOI 10.5377/alerta.v4i2.11451

Recibido:
4 de mayo de 2021

Aceptado:
13 de mayo de 2021

Publicado:
21 de mayo de 2021

Contribución de autoría:
GBP¹. Revisión y elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses:
El autor declara no tener conflicto de interés.

La necesidad de acelerar la vacunación para detener la diseminación de las variantes del virus con mayor capacidad de transmisión, comparada con la inicial, se confirma por el aumento de casos en poblaciones más jóvenes. La curva de aprendizaje se regresa a los niveles iniciales en cuanto a las variantes más habituales en siete países europeos, incluyendo Italia: la inglesa (B.1.1.7), la surafricana (B.1.351) la brasileña (P. 1). La variante inglesa es la más extendida, incluyendo la población más joven (19,4 % 0-19 años, 31,3 % 20-29 años, 32,0 % 40-59 años). Representa un riesgo triple de hospitalización para el grupo de edad de 20-39 años y 2,3 veces más para el grupo de edad de 40-59, doblando el riesgo de necesitar cuidados intensivos para el grupo de edad de 40-59⁹.

Las investigaciones continúan y los trabajos indexados en Medline bajo la palabra clave COVID-19, han alcanzado la increíble suma de 130 504 documentos. Aun cuando las investigaciones son bienes compartidos para la humanidad, no se puede decir lo mismo de las vacunas, que siguen estando protegidas por las patentes. En las palabras de Jeffrey Sachs, líder del Sistema de Redes del Desarrollo Sostenible, «Los beneficios de las vacunas mRNA... deberían ser accesibles globalmente y sin retraso; el conocimiento para producirlas debería ser compartido tan rápido y ampliamente posible. Tenemos la capacidad de inmunizar a nivel global con el fin de salvar vidas, prevenir el surgimiento de nuevas variables y terminar con la pandemia. La propiedad intelectual debe estar al beneficio del bien común global, y no siendo al revés, que la humanidad esté al servicio de los intereses de pocas compañías privadas»¹⁰.

En un mundo globalizado, en el que las fronteras no significan nada para el virus, no es posible continuar creyendo que se debe eliminar la pandemia en un país o en un solo continente, olvidándose de los demás. Tal como lo dijo el Papa Francisco, en la triste tarde del 27 de marzo de 2020 durante su bendición, *Urbi et Orbi*, bajo una gran tormenta en la plaza desierta de San Pedro: «solo podemos salvarnos juntos».

“Salud!” “God bless you!”. The wish that we usually exchange after a sneeze was born almost seven centuries ago, in 1348. In that year a sneeze could represent a banal physiological act, or the first symptom of the Black Plague that would have killed the victim in a few days. Even today we are experiencing the after-effects of that pandemic:

in the same way also the after-effects of Covid-19 will heavily affect our lives in future years, starting from the frustrating experience of having to learn how to fight a completely unknown virus, in a slow and painful learning curve.

Italy was the first country to be affected by the virus outside China: as early as February 2020 our teaching hospital identified male sex, respiratory frequency > 22, cancer as comorbidity, thrombocytopenia and arterial partial pressure of oxygen / fractional inspired oxygen ratio <260 as significantly associated with higher odds for severe disease¹. The study of support therapies started, among which the most promising was the use of hyperimmune plasma, extensively studied at our hospital and with proven efficacy², as long as used in the early stages of viral replication, as well as dexamethasone and monoclonal antibodies, and completely useless during the subsequent cytokine storm marking the most serious cases.

The global picture has radically changed in just one year: on the one hand the advent of vaccines, on the other of viral variants, show us how we still have to learn a lot, in a disheartening learning curve that the 357 316 cases registered in a day in India make particularly painful³.

As far as vaccine production is concerned, in March the total production was around 413 million doses, but by the end of this year the forecast is for 9,5 billion doses available⁴; their use turned out to be safe also for people with severe allergies to foods, oral medications, latex, bee venom⁵.

While aiming to vaccinate as many people as possible, we are still in the learning curve if vaccination really protects against infection: according to ISARIC4C⁶, 3842 (7,3 %) of the 99 445 patients hospitalized for COVID-19 had previously been vaccinated, with 40 % developing symptoms 0-7 days after vaccination, 19 % 8-14 days after vaccination: given that the median incubation period for SARS-CoV-2 is approximately five days, it is likely that many of these patients were infected before immunity developed.

This data justifies the need to persevere in the use of personal protective equipment, even if we are not yet sure if these should be worn always, even outdoors⁷, also after vaccination; on the other hand, it has been showed that a single dose of the COVID-19 mRNA vaccine cuts a person's risk of transmitting SARS-CoV-2 to their closest contacts by as much as half, according to an analysis of more than 365 000 households in the United Kingdom⁸.

The need to accelerate vaccinations to stop the spread of variants - with increased

transmissibility compared to the original strain - is confirmed by the increase in cases in the younger sections of the population. The learning curve still returns to the initial levels as regards the most common variants in 7 European countries, including Italy: the English one (B.1.1.7), the South African (B.1.351) and the Brazilian (P. 1). The English variant is the most widespread, also in young population (19,4 % 0-19 years, 31,3 % 20-29 years, 32,0 % 40-59 years). It would entail a hospitalization risk triple for the 20-39 age group and a 2,3 times greater for the 40 - 59 age group, doubling the risk of intensive care for the 40-59 group⁹.

The research continues, and the papers indexed in Medline under the keyword "COVID-19" have reached the incredible number of 130 504. While research products are the common assets of humanity, the same cannot be said of vaccines, which are still protected by patents: in the words of Jeffrey Sachs, patron of the Sustainable Development Network System, "...The benefits of mRNA vaccines... should be made available globally without further delay, and the knowhow should be shared as rapidly and widely as possible. We have the capabilities to scale worldwide immunization, in order to save lives, prevent the emergence of new variants, and end the pandemic. Intellectual property must serve the global good, rather than humanity serving the interests of a few private companies"¹⁰.

In a globalized world, where the virus does not care about borders, it is not possible to think of ending the pandemic only in one country, or in a single continent, forgetting the others. As Pope Francis said on the sad evening of March 27, 2020, in his blessing Urbi et Orbi under a pouring rain in a deserted Piazza San Pietro: "We can only be saved together".

Referencias bibliográficas

- Colaneri M, Sacchi P, Zuccaro V, Biscarini S, for the COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020. Euro Surveill. 2020;25(16). <https://doi.org/10.2807/1560-7917>
- Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S, *et al.*, Covid-Plasma Task Force. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial. Haematologica. 2020 Dec 1;105(12):2834-2840. DOI: 10.3324/haematol.2020.261784.
- Johns Hopkins University & Medicine Coronavirus Resource Center. Cumulative cases. Johns Hopkins University & Medicine. 2021. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2021. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/cumulative-cases>
- Airfinity. COVID-19 Vaccine Production. London. Airfinity. 8 de marzo de 2021. 11 p. Disponible en: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Airfinity_global_summit_master_final.pdf
- Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, Wolfson AR, Williams P, Khan DA, Phillips E, *et al.* mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021;9(4):1423-1437. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.047
- ISARIC4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium). Outbreak data analysis platform. ISARIC4C Consortium. 2021. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2021. Disponible en: <https://isaric4c.net/>
- Javid B, Bassler D, Bryant MB, Cevik M, Tufekci Z, Baral S. Should masks be worn outdoors? BMJ. 2021 Apr 28;n1036. DOI: 10.1136/bmj.n1036
- Nature. COVID research: a year of scientific milestones. Nature. 2021. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00502-w>
- Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, Gonzalez G, Garcia-Leon A, Crispie F, O'Connor L, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. 2021;26(16). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348
- Sachs JD. Share the Intellectual Property on COVID-19. Project Syndicate. 2021. Fecha de consulta: 5 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.project-syndicate.org/commentary/covid19-intellectual-property-waiver-is-a-moral-imperative-by-jeffrey-d-sachs-2021-04?barrier=accesspaylog>

Lactante de tres meses de vida con neumonía por SARS-CoV-2

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10047

José Eduardo Oliva Marín¹, José Apolinar Martínez García²

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

2. Departamento de Pediatría del Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

1.  0000-0002-6005-0558

2.  0000-0001-7814-4133



ACCESO ABIERTO

Three-month-old infant with SARS-CoV-2 pneumonia

Citación recomendada:

Oliva Marín JE, Martínez García JA. Lactante de tres meses de vida con neumonía por SARS-CoV-2. Alerta. 2021;4(2):6-11. DOI 10.5377/alerta.v4i2.10047

Recibido:

20 de julio de 2020.

Aceptado:

14 de enero de 2021.

Publicado:

21 de mayo de 2021.

Contribución de autoría:

JEOM¹: revisión bibliográfica
JAM²: análisis del caso clínico.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio.

Resumen

Se presenta el caso de un lactante masculino de tres meses de edad, quien desarrolló neumonía por SARS-CoV-2, sin nexo epidemiológico identificado. Estuvo ingresado en un inicio en el Hospital Nacional de la Unión y luego, por persistencia de la fiebre, fue trasladado al Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel, donde se le realizaron los diagnósticos de bronconeumonía, broncoespasmo y laringotraqueobronquitis (Croup). Se le diagnosticó infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. La intervención terapéutica consistió en tratamiento con oxacilina, ceftriaxona y nebulizaciones con salbutamol, alternadas con epinefrina; se le agregó claritromicina por la posibilidad de un síndrome coqueluchoide. Ante el resultado positivo de la RT-PCR a COVID-19, previo consentimiento informado y firmado de la madre, se le inició lopinavir-ritonavir, ivermectina y enoxaparina sódica. La evolución clínica fue satisfactoria y se le dio el alta después de cumplir 8 días con oxacilina y 4 días con ceftriaxona, además de cumplir con el protocolo de manejo contra COVID-19. Se continuó el manejo ambulatorio con amoxicilina más ácido clavulánico, acetaminofén, zinc y salbutamol en aerosol.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, niño, neumonía

Abstract

Three-month-old male infant who developed SARS-CoV-2 pneumonia without an identified epidemiological link. Initially admitted to Hospital Nacional de la Unión, and then, due to persistent fever, he was transferred to Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel, where he was diagnosed with bronchopneumonia, bronchospasm, and laryngotracheobronchitis (Croup). SARS-CoV-2 RT-PCR yielded a positive result. Treated with oxacillin and ceftriaxone, plus salbutamol and epinephrine alternated mists; clarithromycin was added due to the possibility of Coqueluchoid Syndrome. Once the positive RT-PCR result for COVID-19 was known, previous informed and signed consent by his mother, he received lopinavir / ritonavir, ivermectin, and sodium enoxaparin. Given his satisfactory clinical evolution, the patient was discharged after completing 8 days with oxacillin and 4 days with ceftriaxone, in addition to the protocol against COVID-19. Outpatient management continued with amoxicillin clavulanate, acetaminophen, zinc, and salbutamol mists.

Keywords

Coronavirus infections, child, pneumonia

Introducción

Los niños y adolescentes pueden infectarse por SARS-CoV-2. Muchos de ellos no presentan síntomas. Aquellos que enferman, tienden a experimentar síntomas más leves que en los adultos, como fiebre baja, fatiga y tos.

Las tasas de hospitalización en los niños son significativamente más bajas que las tasas de hospitalización en los adultos con COVID-19. Los niños con patologías subyacentes (obesidad, cardiopatías, inmunosupresión, cáncer, diabetes), tienen un mayor riesgo de desarrollar cuadros graves de COVID-19¹⁻⁵.

Se desconoce la verdadera incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en niños. Lo anterior se debe a las siguientes razones: hay casos asintomáticos, la mayoría de los casos en pediatría son leves por lo que no levantan sospecha de la enfermedad, y se priorizan las pruebas en los adultos. Asintomáticos o levemente sintomáticos, los niños excretan al virus a través de sus secreciones respiratorias y sus heces por tiempo prolongado, contribuyendo a la diseminación del virus en la comunidad⁶⁻⁹.

La falta de casos pediátricos dificulta hacer diagnóstico clínico en niños. Este reporte describe el caso de un lactante de tres meses con neumonía por COVID-19, probablemente con una infección bacteriana sobreagregada; este es uno de los pacientes más jóvenes tratados por infección por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel (HNSJDSM). Se describen las características clínicas, resultados de laboratorio, imágenes de rayos X y el tratamiento.

Presentación del caso

4 de junio de 2020

Se trata de un paciente masculino de tres meses de edad, procedente del cantón El Caulotillo del municipio El Carmen, departamento de La Unión, quien consultó el 4 de junio de 2020 al Hospital Nacional de la Unión (HNLU) por fiebre, con historia de 11 días de haber iniciado fiebre, tos húmeda, no emetizante ni cianozante y dificultad respiratoria. Fue evaluado e ingresado con diagnóstico de neumonía. Presentaba como antecedentes personales: un esquema de vacunación incompleto (faltaba la vacuna inactivada contra la polio), sus controles infantiles los llevó en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar el Carmen, La Unión, se ingresó a los 11 días de vida por ictericia neonatal sin ninguna otra complicación, no tenía alergias conocidas y la madre negó al interrogatorio antecedentes de contactos respiratorios o febriles en los últimos catorce días. Ambos padres permanecieron asintomáticos durante el proceso febril del lactante.

Evolución clínica

5 de junio de 2020

Se tomó prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 el 5 de junio de 2020, con resultado negativo. Se manejó inicialmente con ceftriaxona como monoterapia por cinco días, con poca mejoría, por lo que se agregaron oxacilina, metilprednisolona y nebulizaciones con salbutamol. Los exámenes tomados durante su estancia en el HNLU se presentan en la Tabla 1. La radiografía de tórax tomada durante su ingreso mostraba infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, leves, a predominio derecho (Figura 1).

12 de junio de 2020

Después de ocho días de ingreso, presentó nuevamente elevación de la temperatura, sibilancias y tirajes intercostales, por lo que se refirió al Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel.

12 de junio de 2020

Se recibió al recién nacido en la unidad de emergencia del Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel, con frecuencia cardíaca de 178/minuto, frecuencia respiratoria de 60/minuto, una temperatura de 37,4 °C, saturación de oxígeno de 97 % al aire ambiente y un peso de 6,3 kg. En el examen físico se encontró al paciente activo, irritable, afebril, rosado y con mucosas húmedas. La cabeza se encontró con normo cráneo, fontanela anterior normo tensa, ojos y conductos auditivos externos sin anomalías y fosas nasales sin aleteo. El cuello se encontró simétrico y sin anomalías. Respecto al tórax los pulmones se encontraron ventilados con estridor inspiratorio audible sin estertoscopia, roncus, sibilancias y estertores crepitantes bilaterales. Se encontró con ritmo cardíaco regular y sin soplos. El abdomen se encontró globoso, con peristalsis presente y normal, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. El paciente presentó genitales masculinos sin anomalías, con extremidades normotónicas y normotónicas, con pulsos periféricos presentes y normales y llenado capilar menor a tres segundos.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio Hospital Nacional de la Unión

HNLU	04/06/20	10/06/20	12/06/20
Hemoglobina	10,5 g/dL	12 g/dL	11,6 g/dL
Glóbulos blancos	7250/mm ³	12 511/mm ³	9997/mm ³
Neutrófilos	55,7 %	46,6 %	62,3 %
Linfocitos	34,6 %	42,1 %	34,1 %
Plaquetas	384 000/mm ³	535 000/mm ³	621 000/mm ³

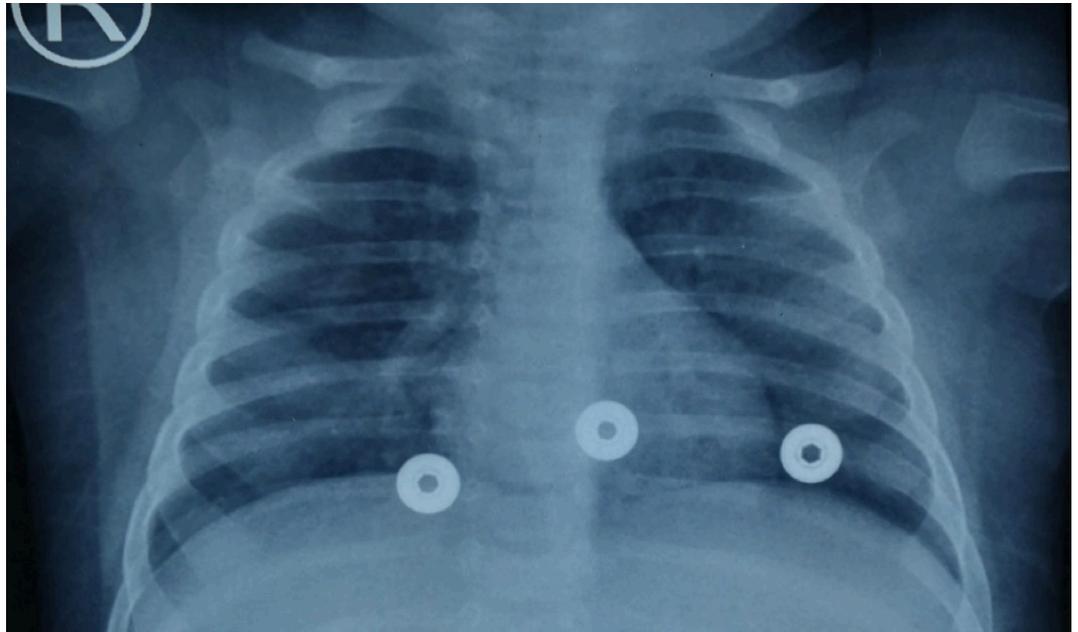


Figura 1. Radiografía de tórax durante su estancia en el HNLU, se muestran infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, leves, a predominio derecho.

Tabla 2. Exámenes Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel

HNSJDSM	12 /junio/2020	15/junio/2020	17/junio/2020
Hemoglobina	11,5 g/dL	11,8 g/dL	10,9 g/dL
Glóbulos blancos	13 160/mm ³	20 850/mm ³	15 600/mm ³
Neutrófilos	50,8 %	26 %	39,9 %
Linfocitos	37,6 %	62,5 %	44,2 %
Plaquetas	854 000/mm ³	611 000/mm ³	806 000/mm ³
Proteína C reactiva	0,1 mg/L	-	-
Alanino aminotransferasa (ALT)	73 IU/L	63,4 IU/L	80,9 IU/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	45 IU/L	51,3 IU/L	52 IU/L

Diagnóstico clínico

Después de la evaluación clínica se diagnosticó neumonía, broncoespasmo y laringotraqueobronquitis (Crup). Se ingresó al paciente con alimentación por seno materno o sucedáneos, medidas generales, sello de heparina. Se administró 200 mg/kg/día de oxacilina vía endovenosa cada 6 horas, 1 mg de dexametasona cada 6 horas vía endovenosa, nebulizaciones con salbutamol alternadas con epinefrina y acetaminofén, además se realizaron exámenes de laboratorio (Tabla 2), incluyendo una nueva RT-PCR. La placa de tórax de ingreso mostraba infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, moderados, a predominio derecho (Figura 2).

Intervención terapéutica

13 de junio de 2020

Se reportó RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva. Previo consentimiento informado firmado

por la madre, se agregó lopinavir/ritonavir vía oral cada 12 horas por 7 días; ivermectina a 0,03 mg/kg vía oral cada día por dos días; enoxaparina sódica vía subcutánea cada día por 3 días; zinc vía oral cada día por 7 días y claritromicina vía oral cada 12 horas por 7 días. Esta última por la posibilidad de un síndrome coqueluchoide debido a la tos perenne, la trombocitosis y la edad.

15 de junio de 2020

Se tomó una placa de tórax de control, donde se observó un incremento de los infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, con tendencia a la consolidación; ambos pulmones se encontraron hipoventilados (Figura 2). Se agregó 100 mg/kg/día de ceftriaxona vía endovenosa cada 12 horas. Se le tomaron exámenes de control en esta fecha y se repitieron de nuevo el 17 de junio de 2020 (Tabla 2). La evolución del paciente del 15 al 19 de junio de 2020 fue positiva.

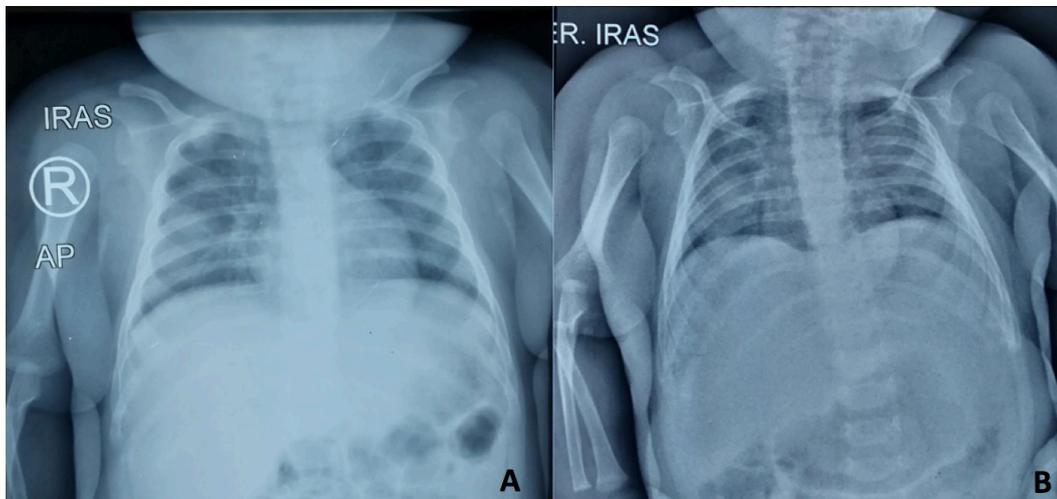


Figura 2. A. Radiografía de tórax de ingreso al HNSJDSM, se muestran infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, leves, predominantemente del lado derecho. **B.** Radiografía de tórax tomada al tercer día de estancia hospitalaria en el HNSJDSM, que muestra un incremento de los infiltrados inflamatorios parahiliares, bilaterales, con tendencia a la consolidación; ambos pulmones hipoventilados.

19 de junio de 2020

El paciente cumplió 8 días de tratamiento y se le dio el alta con buen estado general, examen físico sin anomalías, descenso del leucograma y mejoría radiológica. Cumplió 8 días con oxacilina y 4 días con ceftriaxona, ambos por vía intravenosa, además del protocolo contra COVID-19. Se continuó el manejo ambulatorio por vía oral con amoxicilina más ácido clavulánico, acetaminofén y zinc, así como salbutamol en aerosol.

Discusión

Los ingresos pediátricos por COVID-19 son esporádicos. Diferentes estudios efectuados desde el inicio de la pandemia han reportado que entre menor sea la edad, menor la cantidad de ingresos por COVID-19, y a la vez, menor la gravedad del cuadro clínico por el cual ingresan¹⁰⁻¹². Sin embargo, otros estudios como los efectuados por Dong *et al.*⁵ y los CDC de Atlanta¹³, describen que los lactantes menores de un año fueron los que presentaron casos de mayor gravedad.

En lo referente al nexo epidemiológico, ninguno de sus padres o familiares cercanos presentó en los últimos catorce días antes del ingreso, sintomatología compatible con COVID-19. El período de incubación de COVID-19 suele ser de 1 a 14 días, con un promedio de 5,2 días¹⁴. Estudios efectuados en pacientes pediátricos^{15,16} han reportado que los niños a menudo tienen una enfermedad leve, con fiebre y tos como los principales hallazgos clínicos. La sintomatología más frecuente en neonatos y lactantes es distrés respiratorio, generalmente secundario a una neumonía¹⁷. Este paciente desarrolló una neumonía moderada por SARS-CoV-2.

Las pautas nacionales chinas para el diagnóstico y el tratamiento de COVID-19¹⁸, establecen que es común que los pacientes tengan un recuento de leucocitos normal o disminuido, linfopenia y trombocitopenia, así como un aumento de leve a moderado de la ALT y la AST. Sin embargo, los hallazgos del leucograma del paciente no son los que se han reportado en la literatura mundial: no presentó linfopenia y presentó trombocitosis, esta última se ha reportado esporádicamente en COVID-19. La ALT y AST presentaron elevación moderada, tal como se describe en otros estudios¹⁹. La evolución del paciente fue acorde a lo descrito en casos clínicos de esta índole: evolución favorable ante la ausencia de comorbilidades¹³.

Los pacientes menores de 18 años pueden ser evaluados de acuerdo a las pautas de puntuación para pacientes pediátricos con COVID-19, emitidas por la Sociedad de Pediatría de la Asociación Médica China^{20,21}. Han definido la gravedad de COVID-19 sobre la base de características clínicas, pruebas de laboratorio e imagenología, incluyendo la infección asintomática y los casos leve, moderado, grave y crítico. 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 y tos (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 de tórax revela lesiones pulmonares, que son subclínicas. 4. Caso grave: síntomas respiratorios tempranos, como fiebre y tos; pueden acompañarse de síntomas gastrointestinales como diarrea. A menudo progresan a gravedad en aproximadamente una semana, desarrollando neumonía con disnea y cianosis central. La saturación de oxígeno es < 92 %, acompañándose de otras manifestaciones de hipoxia. 5. Caso crítico: los niños pueden progresar rápidamente a síndrome de dificultad respiratoria aguda o falla respiratoria y también pueden presentar: choque, encefalopatía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda y/o coagulopatías. La disfunción orgánica puede ser mortal.

Con base en la clasificación pediátrica de gravedad descrita, el paciente en discusión presentó un caso moderado de COVID-19; probablemente con una infección bacteriana sobreagregada, tomando en cuenta su evolución clínica favorable al agregar oxacilina y ceftriaxona al esquema terapéutico.

Agradecimiento

A la Dirección del Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel, por su anuencia para la realización de este reporte de caso clínico.

Financiamiento

El estudio fue financiado por cada autor.

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, Bryant KA. Children in the eye of the pandemic storm—Lessons from New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):e202438. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2438
3. Garazzino S, Montagnani C, Doná D, Meini A, Felici E, Vergine G, *et al.* Multicentre

- Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance.* 2020; 25(18). 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, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, *et al.* Epidemiology of Covid-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-07025.
6. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, *et al.* A Case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(6):1547–1551. DOI: 10.1093/cid/ciaa198
7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
8. Passanisi S, Lombardo F, Salzano G, Pajno GB. 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, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200834. DOI: 10.1542/peds.2020-0834
10. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(2):187–190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617
11. CONFIDENCE Research Group. Supplement to: Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-90. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
12. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA.* 2020;323(13):1313. DOI: 10.1001/jama.2020.2131
13. 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>

14. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chin J Epidemiol* 2020;4(2):139-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002
15. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR, *et al.* [Retracted: Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020 Feb 17;58(0):E008. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008
16. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. 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
17. 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):469–477. DOI: 10.1097/INF.000000000000270
18. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). Beijing. The General Office of National Health Commission. 3 de marzo de 2021. 17 p. Disponible en: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf
19. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, *et al.* COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol*. 2020;73(3):566–574. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.006 Association. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (First interim edition). *Chin J Pediatr*. 2020; 58(3):169-174. DOI: 10.3760/cma.j.isn.0578-1310.2020.03.001
20. Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol*. 2020;55(8):1892–1899. DOI: 10.1002/ppul.24885

Informe de caso

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a infección por SARS-CoV-2

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10905

Elías Escalante Prieto^{1*}, Luis José Guzmán Flores², Guillermo Edgardo Barahona Escobar³, David Ernesto Castillo Bustamante⁴

1,2,4. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador
3. Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador

*Correspondencia

✉ eliasescalante83@gmail.com

1. © 0000-0002-4023-4579



ACCESO ABIERTO

Multisystemic inflammatory syndrome in children associated to SARS-CoV-2

Citación recomendada:

Escalante Prieto E, Guzmán Flores LJ, Barahona Escobar GE, Castillo Bustamante DE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a infección por SARS-CoV-2. Alerta.2021;4(2):12-19. DOI 10.5377/alerta.v4i2.10905

Recibido:

22 de febrero de 2021

Aceptado:

10 de mayo de 2021

Publicado:

21 de mayo de 2021

Contribución de autoría:

EEP¹: búsqueda bibliográfica y redacción del caso clínico. LJGF²: análisis e interpretación de los datos. GE³: análisis e interpretación de los datos. DECB⁴: análisis e interpretación de los datos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Resumen

El siguiente reporte de caso describe la presentación del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave en niños, que inicialmente se comparó con el síndrome mucocutáneo linfonodular, mejor conocido como enfermedad de Kawasaki clásica. Sin embargo, existen marcadas diferencias entre ambos síndromes, como se observará en el desarrollo del caso clínico, el cual cursa con un importante compromiso pulmonar, desarrollando un síndrome de distress respiratorio agudo pediátrico y posteriormente secuelas cardiovasculares que determinan el desenlace desfavorable. En este caso, la paciente desarrolló las manifestaciones de gravedad al sexto día de enfermedad y se inició cuidados intensivos oportunos con soporte aminérgico, ventilación con maniobras de protección alveolar e inicio temprano de inmunoglobulinas, lo que permitió el destete progresivo de todas las medidas instauradas. Así como se obtuvieron aciertos en el manejo intensivo, otros aspectos de la terapéutica se van dejando de lado con el mayor conocimiento de esta entidad y su reconocimiento temprano.

Palabras clave

SARS-CoV-2, MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19.

Abstract

The clinical case report describes the presentation of multisystemic inflammatory syndrome associated with infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in children, an entity that was initially compared with lymphonodular mucocutaneous syndrome, better known as classic Kawasaki disease. However, there are marked differences between one syndrome and the other one, as will be detailed a posteriori. Presenting a significant pulmonary involvement, developing a pediatric acute respiratory distress syndrome and later cardiovascular sequelae which led to drawback outcomes. Severity was shown at sixth day and timely intensive care with aminergic support, ventilation with alveolar protection maneuvers, and early initiation of immunoglobulins were established, which allowed progressive improvements. As well as successes were obtained in the intensive management, other aspects of the therapy are being put aside with the greater knowledge of this disease and its early recognition.

Keywords

SARS-CoV-2, MIS-C, multisystemic inflammatory syndrome, COVID-19.

Introducción

Las manifestaciones de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en niños son menos frecuentes y graves respecto a los presentados en la población adulta¹. Un porcentaje

significativo de ellos es asintomático (hasta 15 % de los casos) lo cual ha tenido implicaciones notables en la difusión del virus en la comunidad²⁻⁵.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, la experiencia en China, en la primera caracterización epidemiológica de CO-

VID-19 publicada el 17 de febrero de 2020 por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de China (CDC/China, por sus siglas en inglés), los casos pediátricos reportados fueron menos del 2 % y solo se documentaba una muerte en el grupo de adolescentes. A medida se desarrollaba la pandemia se observó un rápido aumento de los casos durante la primera etapa, seguida de una gradual y constante disminución. Aún así, los casos graves y críticos representaban un pequeño porcentaje del total reportado (alrededor del 6 % de los casos)¹⁻⁵.

De los que requerían hospitalización la causa era dificultad respiratoria o neumonía y en los casos críticos se observó un aumento en los niveles séricos de los mediadores inespecíficos de inflamación⁶⁻⁷ rápida progresión a síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (PARDS por sus siglas en inglés) o falla respiratoria caracterizado por un patrón radiológico de consolidaciones uni o bilaterales con apariencia en vidrio esmerilado⁸, pudiendo asociarse a un choque, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, coagulopatía e insuficiencia renal aguda⁵⁻⁸.

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una afección recientemente descrita⁹, donde se observó un brote sin precedentes de 8 niños evaluados a mediados de abril con esta entidad, la cual está temporalmente asociada con la exposición al SARS-CoV-2 con características que recuerda tanto a la enfermedad de Kawasaki como al síndrome de choque tóxico. Al 29 de marzo del 2021 los CDC reportaron en Estados Unidos un total 3185 casos que cumplen la definición de caso de MIS-C y 36 muertes⁸.

Entre otras características del síndrome se observaba falla ventricular izquierda, estados de choque hiper inflamatorio y necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos pediátricos⁸⁻¹⁴. Se han descrito además en categorías étnicas específicas de niños, en particular niños afroamericanos, afrocaribeños y latinos¹²⁻¹⁴.

Los CDC denominan esta entidad como MIS-C¹⁵⁻¹⁷ y se define en la guía de orientación provisional de la Academia Americana de Pediatría de la siguiente manera: paciente < de 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). Evidencia de enfermedad clínicamente grave

que requiere hospitalización, con compromiso multisistémico involucrando más de dos órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico). Sin 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.

En todos los casos reportados en este período la IgG fue positiva en el 80 % mientras que IgM solo en 30 %; más del 80 % tuvo síntomas gastrointestinales y dos de ellos requirieron, incluso, laparotomía exploratoria por abdomen agudo. La mayoría de casos fue admitido en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, requirieron fármacos inotrópicos y el estudio ecocardiográfico evidenció afección coronaria o derrames pericárdicos en mayor proporción que las observadas en la Enfermedad de Kawasaki clásica.

Sobre los tratamientos de primera línea hasta el momento estudiados se puede citar una cohorte retrospectiva publicada el 1 de febrero de 2021 por Ouldali¹⁸⁻²⁰ donde se estudian 111 casos de niños que presentaron MIS-C que cumplían definición de caso según la OMS, reportados a la agencia pública de salud de Francia, los cuales se dividieron con base en el tratamiento de primera línea utilizado en dos grupos: los que recibieron un tratamiento combinado de inmunoglobulina con metilprednisolona y los que y los que recibieron únicamente tratamiento con inmunoglobulina. El esquema combinado se asoció con un porcentaje menor de falla al tratamiento (9 %) con significancia estadística importante (valor de $p = 0.008$) en contraste con el grupo que utilizó el esquema de inmunoglobulina sola, en el cual se observó 51 % de falla al tratamiento. Sin embargo, la mejor estrategia terapéutica sigue siendo desconocida.²⁰

Presentación del caso

La paciente es una de 11 años de edad previamente sana, sin antecedentes familiares contributorios, procedente del municipio de Soyapango, departamento de San Sal-

vador, quien consultó con un antecedente con cuatro días de inicio de fiebre intermitente, cuantificada entre 38 a 40 grados centígrados, que cedía momentáneamente con la administración de antipiréticos orales. La paciente presentó una masa cervical del lado izquierda, dolorosa, unilateral que incrementó progresivamente sus dimensiones, de 8 a 10 cm de diámetro, esto le dificultaba la la movilidad cervical. Un día previo a la consulta presentó un exantema difuso con distribución predominante en las extremidades, no pruriginoso ni palpable con inyección conjuntival bilateral no purulenta, descamación de labios, queilitis angular dolorosa y eritema lingual, dolor abdominal tipo cólico de moderada intensidad y evacuaciones diarreicas líquidas no sanguinolentas (Figura 1).

Por la sintomatología descrita la paciente fue ingresada en el área de hospitalización COVID por sospecha de infección por SARS-Cov-2.

La paciente ingreso con una frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, presión arterial de 103/58 mmHg, frecuencia respiratoria de 19/minuto, superficie corporal 1,68 m², peso de 37 kg y una talla de 139 cm. A las 48 horas de ingreso presentó dificultad respiratoria y signos de choque con resistencias vasculares disminuidas (pulsos saltones, llenado capilar menor a dos segundos, extremidades calientes).

Su evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA, por sus siglas en inglés), se incrementó de 0 puntos al ingreso a 12 puntos en la evaluación posterior, al igual que la puntuación de riesgo de mortalidad pediátrica III (PRISM III, por sus siglas en inglés) de 0 a 16 puntos.

La radiografía de tórax mostraba nuevas radio-opacidades bilaterales con tendencia a consolidar, a predominio de base derecha. En la Figura 2 se muestra una silueta cardíaca con un índice cardíaco de 0,4. En ese momento la paciente presentaba un índice de



Figura 1. A. Conjuntivitis, B. Adenopatía cervical gigante, C y D. Exantema maculopapular.

oxigenación de 17 y una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 96.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de cuello donde se observó una masa de 10 x 5 cm en tejidos blandos sin infiltración a planos profundos bien localizada, no vascularizada, de una sola densidad. También se realizó una ecocardiografía, la cual reveló un derrame pericárdico moderado, gasto cardíaco de 7,2 latidos por minuto y una fracción de inyección del ventrículo izquierdo del 57 %, una fracción de acortamiento del 28 %, las cavidades no dilatadas y arterias coronarias sin anomalías (Figura 3).

En el día seis se tomo una prueba RT-PCR la cual resultó negativa, además se realizó una prueba IgM con resultado negativo y una IgG con resultado positivo.

Intervención terapéutica

Se brindó soporte aminérgico con cronotrópicos e inotrópicos positivos (adrenalina) además de vasopresores (norepinefrina). Se aseguró la vía aérea como estrategia de manejo del choque y redistribución del gasto cardíaco y se sometió a ventilación mecánica convencional bajo sedación, analgesia y relajantes musculares.

Se administraron dos dosis de inmunoglobulina de un gramo por kilo de peso, con una semana de separación entre la primera y segunda aplicación e ivermectina de 12 mg vía oral cada día por tres días. Se aplicó antibioterapia con ceftriaxona a 100 mg/kg/día y azitromicina 10 mg/kg/día por tres días. Posteriormente al evidenciar el deterioro clínico de la paciente y hallazgos

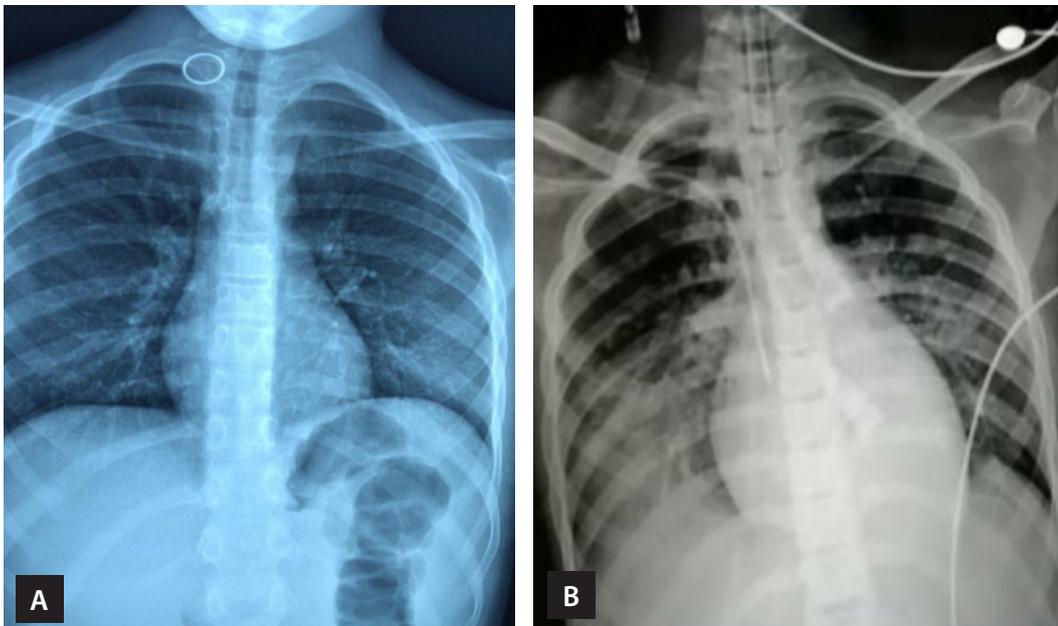


Figura 2. Imágenes radiológicas: A. Infiltrados inflamatorios moderados, parahiliares, bilaterales. B. Infiltrados inflamatorios con tendencia a la consolidación en lóbulo medio e inferior derechos.

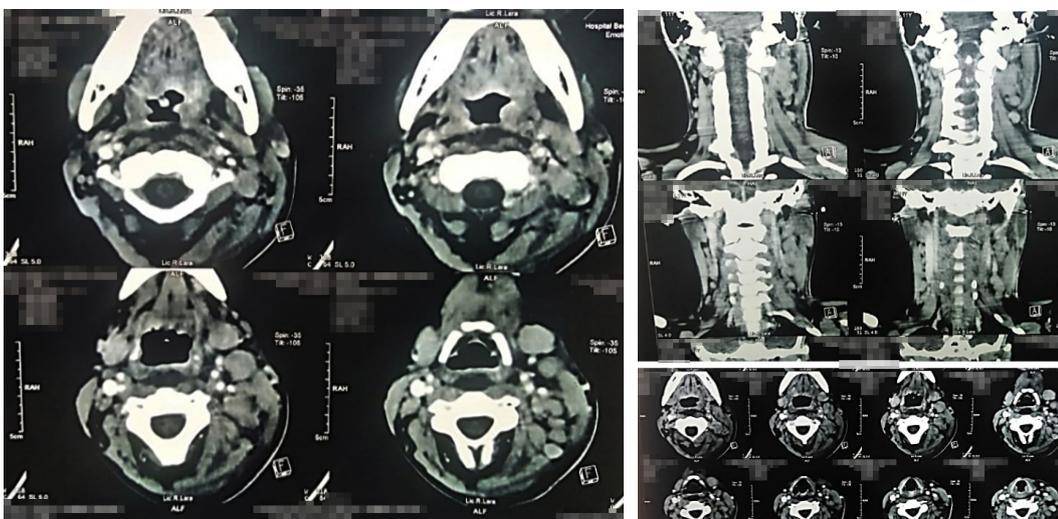


Figura 3. Tomografía axial computarizada de cuello.

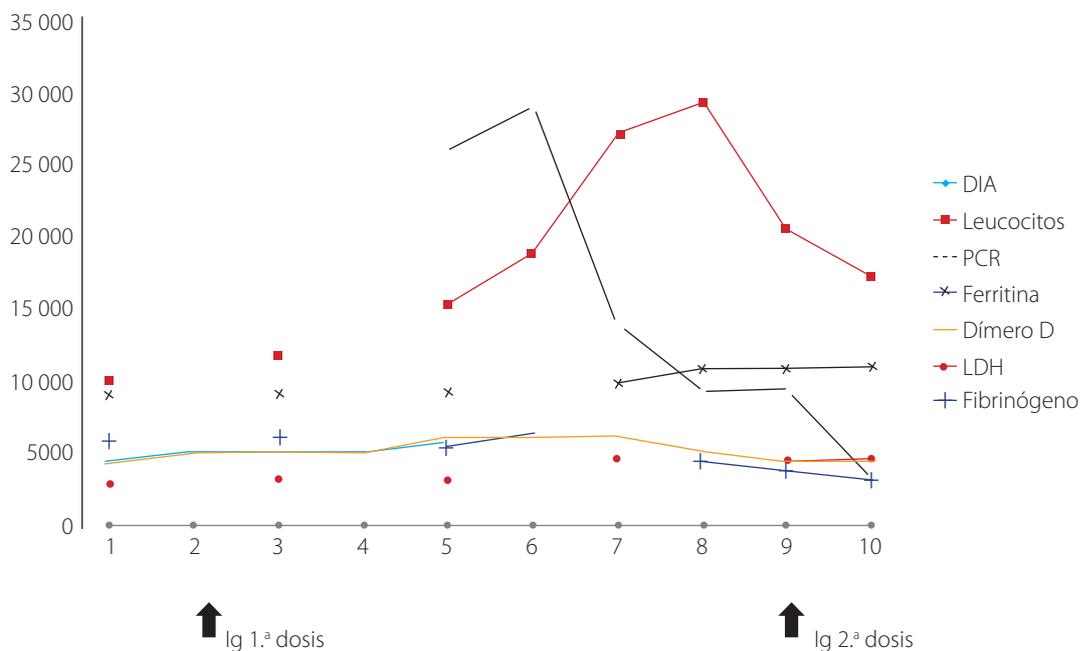


Figura 3. Evolución de los marcadores de inflamación en la línea de tiempo

radiológicos compatibles con neumonía se cambiaron los antibióticos a meropenem dosis de 120 mg/kg/día dividido en tres dosis y vancomicina a 60 mg/kg/día dividido en cuatro dosis, totalizando 15 días de antibióticoterapia; además, se realizó profilaxis antitrombótica con 40 mg de enoxaparina subcutánea cada día, con suspensión inicial del ácido acetil salicílico con tres días de tratamiento. Entre otras medidas de soporte se mantuvo el control de la glucemia, balance hídrico neutral o ligeramente negativo e inhibidores de secreción ácida gástrica mientras se restringía la vía enteral.

Evolución clínica

Tras siete días de ventilación convencional con estrategias de protección alveolar, se observó disminución del índice de oxigenación a 2,3 y una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 344. Se realizaron pruebas para valorar extubación (NIF y P,01) evidenciando una alteración central de la respiración y adecuada fuerza inspiratoria negativa. Se tomó un TAC cerebral que reflejó un colapso parcial de ventrículos laterales, disminución en la diferenciación de sustancia gris y blanca, así como la definición de circunvoluciones cerebrales, por lo que se catalogó como edema cerebral. Se brindó un manejo neurointensivo por 72 horas y posteriormente se realizó ventana neurológica, administrando además una segunda dosis de inmunoglobulina. Posterior a las pruebas con CPAP y taller de NIF y P01 con resultado apto y administración de esteroides 12 horas previas, se realizó extubación electiva con éxito.

En la Figura 3 se observa la evolución en el tiempo de los marcadores de inflamación y su descenso en relación con la aplicación de inmunoglobulina, éstas características coinciden con las manifestaciones clínicas.

La paciente requirió, en la fase poscrítica, soporte inotrópico de mantenimiento por disfunción sistólica leve, soporte nutricional y fisioterapia.

A pesar de la respuesta favorable a este evento, un mes después fue trasladada de la unidad de cuidados intensivos por infección nosocomial sobreagregada (neumonía). Se realizó hemocultivos, cultivos de secreción bronquial y urocultivos, aislándose del hemocultivo de catéter venoso central *Acinetobacter baumannii* complex sensible a meropenem (CMI <0,25), por lo que se procedió a la remoción y el cambio de dispositivo y se reinició el esquema de antibióticos. Se documentaron, además, los hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos compatibles con miocarditis, bloqueo atrioventricular de primer grado con prolongación del intervalo PR, trastornos en la repolarización y frecuencias cardíaca por debajo del percentil 5 para la edad; así como disfunción sistólica severa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 43 %, aún con soporte de amins vasoactivas, de las cuales requirió incremento de dosis progresivo. Posteriormente presentó episodios de bradicardia con repercusiones hemodinámicas, refractarias al soporte aminérgico y finalmente un evento de actividad eléctrica sin pulso que evolucionó a asistolia, los cuales no revirtieron tras medidas de soporte vital avanzado.

Discusión

Los manejos que se brindaron se basaron en la evidencia terapéutica sobre la enfermedad para esa fecha, los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y en la capacidad resolutoria del hospital, al igual que los estudios de laboratorio y gabinete. Además, el tiempo de espera para el resultado de las pruebas para detección de SARS-CoV-2 a inicios de la pandemia en El Salvador demoraba hasta una semana. Sin embargo, a pesar de las limitantes, estos permitieron categorizar la enfermedad con base en los criterios internacionales, tomar decisiones importantes sobre el tratamiento y hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades.

La paciente se encontraba en el rango de edades que propone la definición de caso del CDC, la cual, a diferencia de la enfermedad de Kawasaki clásica, se observa en mayor proporción en lactantes así como el antecedentes de manifestaciones gastrointestinales observado en más del 90 % de los casos de MIS-C, la afección de mucosas, conjuntivas, adenitis cervical, que suele ser mayor de 1,5 cm más no supera los 3 cm. Sin embargo, en la paciente se observó una notable adenitis unilateral de 10 por 8 cm de diámetro, lo que obligó a considerar otros diagnósticos como enfermedad mieloproliferativa, absceso y la clásica enfermedad de Kawasaki. Agregado a ello, se observó afección de dos órganos, afecciones cardíacas como derrame pericárdico, disfunción miocárdica, signos y síntomas de afección pulmonar y necesidad de internamiento a UCIP; todas ellas se dieron en el contexto de una enfermedad febril que presentó exacerbación en el día 6 de enfermedad.

La paciente reside en el municipio de Soyapango, el cual durante toda la pandemia, y a la fecha, ha ocupado el segundo lugar con mayor número de casos de COVID-19 reportado. Sin embargo, no se documentó el nexo epidemiológico de la paciente con casos confirmados o sospechosos.

Los hallazgos de laboratorio que comúnmente se observan en otros casos de MIS-C reportados estuvieron presentes en la paciente: nivel anormal de marcadores de inflamación, linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia; pruebas para COVID tomadas en el día 4 de enfermedad RT-PCR negativa, Anticuerpos IgM negativo, IgG positivo. Esto coincide con información de los primeros casos reportados en New York, donde el 80 % presentaba IgG positivas. Así mismo, la elevación de mediadores de inflamación, entre ellos dímero-D, PCR, ferritina, presentando un acmé en la fase crítica de la enfermedad, no se midieron niveles de pro-calcitonina para contrastar

su comportamiento con los niveles de PCR y ver su correlación con la clínica presentada. Tras la primera dosis de inmunoglobulina, la cual se administró a 1 gr por kilo, dosis que está por debajo de la recomendada en nuevas publicaciones. Pese a ello se observó un descenso en los marcadores de inflamación y fue necesaria una segunda dosis a los 7 días, presentando un descenso mayor y coincidencia con la mejoría clínica de la paciente.

Al igual que en algunos casos reportados en la literatura mundial, se evidencia además de las manifestaciones gastrointestinales y multiinflamatorias un importante compromiso de la función respiratoria, llegando a establecerse un síndrome de distress respiratorio agudo pediátrico, lo cual complicó aún más la evolución y complejidad del caso. Sin embargo, presentó una respuesta favorable a ventilación convencional siguiendo maniobras de protección alveolar y medidas de sostén.

Debido a la inestabilidad hemodinámica de la paciente y hallazgos radiológicos de neumonía, se decidió realizar cambios respecto a la cobertura de antibióticos inicial a meropenem y vancomicina, totalizando 15 días de este último esquema. Se agregó, además, ivermectina como lo sugería el protocolo hospitalario emitido por el Ministerio de Salud el 6 de julio de 2020 para el tratamiento intrahospitalario del paciente con sospecha de COVID-19 (previo al resultado de la prueba PCR-RT).

Como en series de casos reportados del patrón de ventilación pulmonar, el fenotipo de mejor pronóstico es el que se observaba en la paciente: adecuada complianza y valores de dímero - D ligeramente elevados, lo cual se vio reflejado en la drástica mejoría de los índices de oxigenación pulmonar.

Hemodinámicamente se observó un patrón de choque hipotenso con resistencias vasculares aumentadas que respondió de forma favorable al uso de aminos vasoactivas y agentes vasopresores.

En el ecocardiograma realizado a los 7 días de enfermedad no se observan como en otros casos reportados en la literatura mundial refringencia o dilatación de las coronarias, más sí datos compatibles con miocarditis, disfunción sistólica y mantenimiento inicial de adecuada fracción de eyección a expensas del soporte inotrópico, además de un derrame pericárdico leve. No se especifica volumen que no requiere drenaje.

A pesar de superar el primer episodio de enfermedad, las infecciones nosocomiales y las secuelas cardiovasculares jugaron un papel importante en el pronóstico de la paciente excediendo las opciones terapéuticas disponibles en el país.

Es importante mantener maniobras de protección alveolar durante el manejo de niños con PARDS independientemente de su etiología.

La mejor estrategia como manejo de primera línea en el MIS-C aún es desconocida. Sin embargo, es importante considerar los resultados de la cohorte publicada en febrero de 2021 que asegura que la combinación de inmunoglobulina y metilprednisolona presentó mejor evolución del curso febril de la enfermedad y pudo asociarse a menor número de secuelas e internamientos en la unidad de cuidados intensivos, en contraste con el esquema aislado de inmunoglobulina. Son necesarios otros estudios en esta entidad para considerar el uso de antiagregantes plaquetarios dosificados según la fase de la enfermedad con el fin de prevenir eventos isquémicos a posteriori.

En el abordaje infectológico, a pesar de que no se ha esclarecido a la fecha el mejor tratamiento, se han descartado opciones sugeridas al inicio de la pandemia, tal es el caso de ivermectina. A medida se tiene mayor conocimiento y experiencia de la enfermedad se hace un abordaje diagnóstico y terapéutico más racional, así como una mejor elección de la antibióticoterapia disponible.

Este reporte de caso tiene las limitantes de ser un caso único y que los datos fueron recopilados de forma retrospectiva.

Conclusiones

La identificación y abordajes tempranos del choque, así como el inicio oportuno del soporte aminérgico, juegan un papel importante en el pronóstico del paciente.

La dificultad para sellar un diagnóstico apoyado por pruebas confirmatorias, así como la presentación atípica del caso, con compromiso multi orgánico, respresenta un reto en el manejo y elección apropiada de la terapéutica.

En el paciente que ha requerido ventilación. Antes de realizar la extubación electiva se necesita apoyo de scores y herramientas tales como índices de oxigenación, estudios radiológicos y valoración hemodinámica.

Posterior a la fase crítica deben tenerse en cuenta complicaciones de índole neurológicas, cardíacas, respiratorias y nutricionales que puedan comprometer nuevamente el estado del paciente.

Es necesario establecer un protocolo de tratamiento y evaluación cardiovascular en niños que han sufrido el MIS-C por su alta prevalencia de afecciones cardíacas. La ecocardiografía a la cama del paciente es una herramienta importante para este fin.

Aspectos éticos

De acuerdo con los principios en la declaración de Helsinki, este reporte de caso se desarrolla conforme a los principios de no maleficencia y confidencialidad, ya que no se divulgan datos de identificación del paciente a quien corresponde el reporte de caso.

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 Weekly*. 2020;2(8):113-122. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/2020/8/PDF/COVID-19.pdf>
2. Newland JG, Bryant KA. Children in the eye of the pandemic storm-lessons from New York City: *JAMA Pediatr*. 2020;174(10):e202438. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2438
3. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(18). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
5. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433
6. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020;510:475-482. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.019
7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Center for Disease Control and Prevention. 2021. Fecha de consulta: 8 mayo 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/index.html>

9. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezaezhad A. 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
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
11. Zhang M-M, Shi L, Li X-H, Lin Y, Liu Y. Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2017;130(23):2891-2892. DOI: 10.4103/0366-6999.219151
12. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
13. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(4):334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
14. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021;40(1):e1-e6. DOI: 10.1097/INF.0000000000002949
15. Ulloa-Gutierrez R, Ivankovich-Escoto G, Yock-Corrales A, Tremoulet AH. Multisystem Inflammatory Syndrome Surveillance and COVID-19 in Latin America. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39(12):e473-e474. DOI: 10.1097/INF.0000000000002901
16. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69(32):1074-1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
17. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Center for Disease Control and Prevention. 2021. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>
18. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. Itasca. American Academy of Pediatrics. Itasca. United States. 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/>
19. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(12):1201-1208. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2
20. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA.* 2021;325(9):855. DOI: 10.1001/jama.2021.0694

Satisfacción de los pacientes con el servicio de atención psicológica de una clínica universitaria

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10889

Edgardo René Chacón Andrade¹, Marlon Elías Lobos Rivera², Angélica Nohemy Flores Monterrosa³, Ana Lorena de Orellana⁴

1,2,3. Universidad Tecnológica de El Salvador.
4. Junta de Vigilancia de la Profesión en Psicología San Salvador.

*Correspondencia
✉ edgardo.chacon@utec.edu.sv

1.  0000-0001-8490-6384
2.  0000-0002-7995-6122
3.  0000-0003-1856-9089
4.  0000-0001-6449-1257



ACCESO ABIERTO

Patient satisfaction with the psychological care service of a university clinic

Citación recomendada:
Chacón Andrade ER, Lobos Rivera ME, Flores Monterrosa AN, Orellana AL. Satisfacción de los pacientes con el servicio de atención psicológica de una clínica universitaria. *Alerta*.2021;4(2):20-27
DOI: 10.5377/alerta.v4i2.10889

Recibido:
9 de Febrero 2021

Aceptado:
22 de abril 2021

Publicado:
21 de Mayo 2021

Contribución de autoría:
ERCA¹: Concepción del estudio, recolección de datos, desarrollo del método y conclusiones, y revisión crítica de documento final.
MELR²: Desarrollo del método, análisis e interpretación de datos, conclusiones y revisión.
ANFM³, ALO⁴: Desarrollo de introducción, análisis de resultados y revisión crítica de documento final.

Conflicto de intereses:
Los autores no tienen conflicto de interés.

Resumen

Introducción. Durante la pandemia por la COVID-19, la salud mental de los salvadoreños se vio afectada por diversas razones. Algunas personas que manifiestan malestar de índole psicológico, buscan atención en una clínica especializada en salud mental, por ello, es importante verificar la satisfacción del paciente al recibir el servicio y valorar la percepción en relación al terapeuta que ejerce su labor en dicha clínica. **Objetivo.** Evaluar la satisfacción de los pacientes con el servicio de una clínica de atención psicológica universitaria en El Salvador. **Metodología.** Estudio transversal analítico y retrospectivo; el tipo de muestreo fue no probabilístico de tipo intencionado. Se evaluaron a 199 pacientes. La técnica de recolección de datos fue la encuesta digital aplicada en un formulario de Google. **Resultados.** La mayor parte de los participantes fueron mujeres (77,1 %). La media de edad general fue de 26,5 años. El 68 % habían recibido más de 5 consultas en la clínica. La depresión y la ansiedad como el motivo frecuente (36,5 %), seguido de los problemas interpersonales y la baja autoestima (35,2 %). Los pacientes están satisfechos con los servicios que brinda la clínica de psicología (≥ 95 %). El nivel de satisfacción se basa en la amabilidad y el manejo brindado por el terapeuta. No existen diferencias estadísticas en la satisfacción del paciente en función del género, edad y el número de consultas recibidas. **Conclusión.** Los pacientes se sienten satisfechos con el servicio que han recibido en la clínica de psicología.

Palabras claves

Atención al paciente, satisfacción del paciente, El Salvador, Psicoterapia.

Abstract

Introduction. During the COVID-19 pandemic, the mental health of Salvadorans was affected for various reasons. Some people with psychological distress seek care in a specialized mental health clinic, therefore, it is important to verify the satisfaction of the patient when receiving the service and assess the perception in relation to the therapist who works in said clinic. **Objective.** To evaluate the satisfaction of patients with the service of a university psychological care clinic in El Salvador. **Methodology.** Analytical and retrospective cross-sectional study; the type of sampling was non-probabilistic of the intentional type. 199 patients were evaluated. The data collection technique was the digital survey applied on the Google Forms platform. **Results.** Most of the participants were women (77,1 %). The mean general age was 26.5 years. 68 % had received more than 5 consultations at the clinic. Depression and anxiety as the frequent reason (36,5 %), followed by interpersonal problems and low self-esteem (35,2 %). Patients are satisfied with the services provided by the Psychology Clinic (≥95 %). The level of satisfaction is based on the kindness and handling provided by the therapist. There are no statistical differences in patient satisfaction based on gender, age and the number of consultations received. **Conclusion.** Patients are satisfied with the service they have received at the Psychology Clinic.

Key words

Psychological Interventions, Health Care Quality, Patient Satisfaction, El Salvador

Introducción

La salud mental es fundamental para el buen vivir y afrontar las dificultades que se presentan. En la actualidad, la población mundial atraviesa una crisis sanitaria debido a la pandemia por la COVID-19 decretada desde el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial para la Salud (OMS)¹. En estas circunstancias de incertidumbre, múltiples investigaciones evidenciaron diversas afectaciones de índole psicológica en la población salvadoreña²⁻⁸. En El Salvador, desde antes de la pandemia por la COVID-19, se había identificado la existencia de alteraciones en la salud mental en distintos sectores poblacionales⁹⁻¹² y desde el inicio de la cuarentena, emociones como el aburrimiento, el insomnio, el miedo y el enojo se presentaron en la población salvadoreña, así como otras situaciones más complejas ocasionadas por la situación de estrés, la depresión y la ansiedad que afectaron la salud mental de los salvadoreños⁶. Lo anterior implica que los servicios de atención psicológica son cruciales en estos tiempos, donde la incertidumbre ocasiona malestar psicológico a la población en general. Continuamente se habla de la satisfacción de los usuarios en el ámbito empresarial pero muy poco es abordado cuando se trata de servicios relacionados a la salud, particularmente los servicios que se ofrecen en el área psicológica, esto motiva a identificar las necesidades que se presentan durante la intervención psicológica, dar soluciones oportunas y brindar una atención de calidad^{13,14}. Para ofrecer un servicio psicológico profesional y satisfactorio a los pacientes, es necesario que el profesional de la salud actúe según su formación académica, asimismo, debe practicar los valores y mantenerse en educación continua para el cumplimiento de las normas éticas correspondientes, garantizando una preparación eficiente donde los profesionales de la salud mental sean agentes de cambio en su entorno, capacitados para atender las necesidades de cada uno de los pacientes¹⁵.

Los servicios brindados en las clínicas psicológicas son percibidos satisfactoriamente cuando los pacientes cuentan con profesionales capacitados y estos cumplen con las normativas de su profesión, permitiéndoles solventar sus necesidades. También, cuando se dispone de espacios apropiados (infraestructura) para las sesiones terapéuticas, se cuenta con un archivo supervisado por las entidades para el resguardo de los expedientes clínicos, lo que garantiza la confidencialidad de la información brindada por parte del paciente y genera confianza al paciente que recibe atención psicológica.

Cuando estas buenas prácticas son reconocidas por sus pacientes, también las recomiendan a sus familiares y conocidos.

En las instituciones de educación superior, la proyección social es un componente fundamental, pues permite la relación recíproca entre estas instituciones y la sociedad. En la carrera de Psicología esto representa una oportunidad para realizar proyectos y actividades que benefician a diversos sectores, instituciones, centros educativos y organizaciones de la sociedad, como una forma de dar respuesta a las necesidades de la población, principalmente la más desprotegida y vulnerable. En este sentido, los servicios de atención psicológica son una modalidad de proyección social que se realiza en muchas universidades de manera gratuita o de bajo costo, en las que se ofrecen servicios de atención relacionados con la salud, siempre y cuando la persona que desee recibir dicho servicio pueda costearlo.

Las afectaciones psicológicas ocasionadas por la pandemia de COVID-19 y la imposibilidad de que las personas que manifestaban malestar psicológico, se presentaran a las clínicas especializadas en psicología generaron el reinicio de la atención psicológica en modalidad virtual de la Clínica de Psicología de la Universidad Tecnológica de El Salvador (UTEC) a partir del segundo semestre del año 2020, bajo los lineamientos de la Junta de Vigilancia de la Profesión en Psicología, que autorizó a los profesionales de psicología brindar atención a través de medios electrónicos, con un plazo hasta el 30 de abril de 2021¹⁶.

Inicialmente la atención psicológica en modalidad virtual fue difundida a través de redes sociales, ofreciendo sus servicios en primeros auxilios psicológicos, intervención en crisis e intervención breve, dirigida a la población estudiantil y público en general (niñez, adolescentes y adultos)¹⁷. Las personas que solicitaban el servicio debían completar un formulario en línea por medio de Microsoft Forms con información personal, horario disponible para recibir la atención y el motivo de consulta; posteriormente, la clínica le asignaba un terapeuta y se iniciaba la atención psicológica virtual a través de las diferentes plataformas (Microsoft Teams®, Google Meet®, Zoom®, WhatsApp®).

Asimismo, otras instituciones públicas, privadas y organizaciones comenzaron a brindar asistencia psicológica por medios electrónicos¹⁸⁻²⁰. De igual manera, se ha señalado que disponer de una línea telefónica con profesionales de la salud mental, mitiga el impacto psicológico de las personas a causa de la pandemia por la COVID-19, principalmente aquellas que se encontraban en

cuarentena²¹. La OMS reportó una notoria reducción de los servicios de salud mental en la mayoría de los países y la necesidad que existe en la población mundial de ser atendidos debido a las afectaciones mentales y la agudización de las patologías ya existentes en las personas²².

La clínica de psicología de la UTEC realizó un estudio²³ durante los ciclos 01 y 02 del año 2014 con el objetivo de evaluar la satisfacción con el servicio brindado. En esta investigación, los autores reportaron los motivos de consulta atendidos desde el año 2009 hasta el 2013 (Tabla 1). En este periodo los motivos de consulta que mayormente se atendieron fueron problemas de conducta, agresividad, aprendizaje y problemas interpersonales (autoestima); posteriormente, detallan que se evaluó una muestra de 42 pacientes, de los cuales 51,8 % fueron del género femenino y 48,2 % masculino.

Tabla 1. Motivos de consulta más frecuentes de pacientes atendidos en la clínica de psicología de la UTEC, en el periodo del 2009 al 2013

Motivo de consulta	Frecuencia	%
Problemas de conducta, agresividad y aprendizaje	430	32,8
Problemas interpersonales	240	18,3
Problemas familiares y de pareja	161	12,3
Depresión y ansiedad	159	12,1
Duelo	40	3,1
Abuso sexual	15	1,1
Otros	265	20,2
Total	1310	100

Fuente: Gutiérrez Quintanilla et al. 2020³.

Los resultados más relevantes fueron los siguientes: todos los pacientes coincidieron en que el terapeuta asignado les atendió cortésmente, el 86 % valoró la ayuda brindada por el terapeuta, el 76 % afirmó que las técnicas utilizadas en las sesiones resultaron efectivas, el 81 % evaluó excelente la utilidad del servicio de atención psicológica, así como la calidad del servicio psicológico recibido. Mientras que el 85 % indicó que la clínica satisfizo sus necesidades y el 90 % recomendaría la clínica a un amigo si necesitará ayuda psicológica. El 95 % consideró que sí, o probablemente sí, volverían a la clínica en busca de ayuda²³.

Debido a la situación actual en la que se encuentra el país, hay numerosas investigaciones que evidencian las múltiples afectaciones psicológicas que ha ocasionado la pandemia, pero no hay estudios sobre la

calidad del servicio de atención psicológica o satisfacción de dicho servicio. Por lo tanto, el equipo investigador se plantea el objetivo de evaluar la satisfacción de los pacientes que han recibido el servicio que brinda la Clínica de Psicología de la UTEC, en modalidad virtual, durante el mes de noviembre de 2020, después de aproximadamente 5 meses de haber finalizado la cuarentena domiciliar obligatoria a causa de la COVID-19.

Metodología

El estudio fue de tipo transversal analítico²⁴. El lugar donde se realizó el estudio fue en la Clínica de Psicología UTEC, que a través de su proyección social brinda servicios de salud mental a las personas de manera gratuita. La población de pacientes que acudió a la clínica de atención psicológica durante el segundo semestre del año 2020 fue de 332. La obtención de la muestra se realizó mediante un muestreo no probabilístico de tipo intencionado. Se evaluó un total de 199 pacientes. La técnica de recolección de datos fue la encuesta digital aplicada mediante un formulario de Google.

Se inició con la recolección de datos personales de cada paciente participante, con el objetivo de obtener algunos datos personales, entre ellos, el género, la edad, si padecía alguna discapacidad, número de consultas recibidas en la clínica y el tiempo (en meses) de asistir a las sesiones psicológicas con el terapeuta asignado. Luego se continuó con el cuestionario de satisfacción del paciente sobre el servicio de atención de la clínica de psicología, este es un cuestionario construido por el equipo investigador en el cual se incluyen preguntas sobre el tiempo de espera para la atención psicológica, la amabilidad en el servicio, el horario de programación de la consulta y la satisfacción con las orientaciones psicológicas, el número de sesiones indicadas, entre otros aspectos, tomando como referencia un instrumento similar utilizado en un estudio anterior de la misma índole²⁶. Consta de 16 preguntas que evalúan de manera unidimensional la satisfacción que tiene el paciente sobre los servicios que ofrece una clínica de índole psicológica. El cuestionario se responde con una escala de respuesta de tipo Likert de cuatro opciones. La validez de constructo del instrumento se realizó mediante el Análisis Factorial Exploratorio (AFE) por el método de componentes principales. Tanto el análisis Kaiser-Meyer-Olkin (KMO = 0,91) como la prueba de esfericidad de Bartlett ($X^2 199 = 1987,59$; $p < 0,01$) indicaron la adecuación de los datos para este tipo de análisis. Los 16 ítems forman una

sola dimensión que explica el 50,12 % de la varianza total explicada, presentando en todos los ítems valores de saturación superiores a 0,40. Con respecto a la confiabilidad, se aplicaron el Alfa de Cronbach^{25,26} (α) y el Omega de McDonald²⁷ (ω), obteniendo índices aceptables ($\alpha = 0,93$ y $\omega = 0,93$). Lo anterior, reveló que el cuestionario cuenta con adecuadas propiedades psicométricas tanto de validez de constructo como de confiabilidad.

Para realizar el análisis de resultados, en un primer momento, se analizaron las características sociodemográficas de las muestras de pacientes y terapeutas practicantes. En un segundo momento, los motivos de consulta de todos los pacientes atendidos en la Clínica de Psicología de la UTEC. En un tercer momento, se aplicó un análisis descriptivo sin hacer contraste con variables sociodemográficas de los dos instrumentos aplicados en ambas muestras. Por último, se empleó un análisis inferencial mediante pruebas no paramétricas, mediante las técnicas U de Mann-Whitney y H de Kruskal-Wallis, en conjunto con el tamaño del efecto²⁸⁻³¹, en este caso, el coeficiente Pearson (r) y el coeficiente Épsilon Cuadrado (ϵ^2), respectivamente para ambas técnicas.

Para valorar y describir el tamaño específico de los efectos obtenidos en el presente estudio, para el caso del coeficiente Pearson, se utilizó el criterio descrito por Cohen³², en el que si $r = 0.10$ a 0.29 se considera que es un efecto pequeño; $r = 0.30$ a 0.49 es efecto medio; y $r \geq 0.50$ es efecto grande. En el caso del coeficiente Épsilon Cuadrado, los tamaños del efecto son: de 0.010 a 0.058 es un efecto pequeño, de 0.59 a 0.137 es efecto medio, y de 0.138 a 0.500 es efecto grande.

Referente a los aspectos éticos correspondientes al manejo de datos personales, antes de iniciar la recolección de datos, todo paciente y terapeuta practicante evaluado fue informado de la participación voluntaria en este estudio y se garantizó la confidencialidad de los datos compartidos tal como lo establece el artículo 20 de la Ley de Deberes y Derechos de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud³³. Los pacientes menores de 18 años no respondieron el instrumento; en su lugar, fueron los padres o responsables legales.

Resultados

Análisis descriptivo

En un primer punto, se describen las variables sociodemográficas de los pacientes evaluados. La mayor parte de los participantes fueron mujeres (77,1 %). La media

de edad general fue de 26,52 años, con una desviación estándar de 8,93. Con respecto a la media de edad en función del género, de las mujeres fue de 26,93 años, con una desviación estándar de 9,28; la de hombres, de 25,13 años con una desviación estándar de 7,56. La discapacidad se identificó en el 3,5 % de los participantes. En relación al número de consulta, el 68 % habían recibido más de 5 consultas y más del 70 % de los participantes tenían entre 1 y 3 meses de asistir a las sesiones psicológicas. En la Tabla 2 se muestran las características sociodemográficas de los pacientes del presente estudio.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes atendidos en la Clínica de Psicología de la UTEC (n = 199)

Características sociodemográficas	Frecuencia (%)
Género	
Mujer	154 (77,4)
Hombre	45 (22,6)
Edad	
Menor de 18 años	12 (6)
De 18 a 22 años	64 (32,2)
De 23 a 27 años	54 (27,1)
28 años o más	69 (34,7)
El/la paciente tiene una discapacidad	
Sí	7 (3,5)
No	192 (96,5)
Número de consultas recibidas	
De 1 a 4 consultas	63 (32)
De 5 a 6 consultas	87 (44,2)
De 7 a 12 consultas	47 (23,9)
Tiempo de asistir a las sesiones psicológicas con el terapeuta asignado	
Menos de un mes	51 (25,6)
De 1 a 3 meses	143 (71,9)
Más de 3 meses	5 (2,5)

Como primer punto, se muestran los motivos de consulta atendidos en la Clínica de Psicología de la UTEC (Tabla 3), donde se observó la depresión y la ansiedad como el motivo frecuente, seguido de los problemas interpersonales y la baja autoestima, de un total de 332 pacientes que solicitaron la atención psicológica.

En general, los pacientes expresaron una elevada satisfacción sobre el servicio de atención de la Clínica de Psicología de la UTEC, (Tabla 4). Se identificó que los pacientes estuvieron satisfechos con la información sobre la normativa y los protocolos de atención virtual de la clínica (99,5 %). Asimismo,

estuvieron satisfechos con la amabilidad y cortesía del terapeuta (99,5 %). En cuanto a los recursos y herramientas informáticas que utilizó el terapeuta en la atención psicológica, y la ayuda que recibieron fueron aceptadas en el 99 % de los participantes. Además, la mayoría de los pacientes señaló haber encontrado el servicio que buscaba. En este sentido, casi la totalidad de los pacientes recomendarían la Clínica de Psicología de la UTEC (100 %).

Tabla 3. Motivos de consulta de pacientes de la Clínica de Psicología de la UTEC

Motivo de consulta	Frecuencia	%
Problemas familiares y de pareja	30	9,0
Problemas interpersonales y baja autoestima	117	35,2
Depresión y ansiedad	121	36,5
Problemas de conducta, agresividad y aprendizaje	39	11,8
Duelo	14	4,2
Otros	11	3,3
Total	332	100

Análisis inferencial

Referente a la dimensión satisfacción del paciente, el análisis inferencial revela que no

existen diferencias estadísticas en función del género $z = -0,31$; $p > 0,10$; $r = 0,02$, edad $H = 2,77$; $p > 0,10$; $\epsilon^2 = 0,014$, y el número de consultas brindadas por parte del terapeuta $H = 1,39$; $p > 0,10$; $\epsilon^2 = 0,007$, indicando que, sin importar las características sociodemográficas de los pacientes, la satisfacción hacia el servicio que presta la Clínica de Psicología es similar.

Discusión

La pandemia por la COVID-19 afectó directamente a toda la población salvadoreña en diversos contextos. Uno de ellos es la salud mental, debido a las condiciones que son nuevas para la población, como el confinamiento domiciliario y, por consiguiente, un aislamiento social, lo que pudo haber sido el detonante principal para desarrollar una diversidad de síntomas psicológicos que afectaron su salud mental⁶. A nivel mundial se ha generado un aumento en la demanda de las atenciones en salud mental, los cuales podrían disminuir complicaciones a la salud e incluso, evitar la muerte²². Es de vital importancia que las personas que sientan malestar psicológico acudan con profesionales de la salud mental. Sin embargo, algunas personas que no pueden costear este servicio, pueden acudir a clínicas psicológicas que brindan sus servicios de manera gratuita o a bajo costo¹⁷⁻²⁰.

Los resultados muestran que la mayor parte de los encuestados fueron mujeres,

Tabla 4. Porcentajes del cuestionario de satisfacción del paciente sobre el servicio de atención de la Clínica de Psicología de la UTEC (n = 199)

N.º	Ítem	Insatisfecho %	Satisfecho %
1	Información sobre las normas y reglas de la clínica de psicología, y los protocolos de atención en modalidad virtual.	0,5	99,5
2	El terapeuta le atendió con amabilidad y cortesía.	0,5	99,5
3	El servicio recibido de parte del terapeuta asignado.	1,5	98,5
4	La confianza y calidez en el servicio.	1,5	98,5
5	Las actividades, técnicas y orientaciones que utilizó el terapeuta en cada sesión.	2,5	97,5
6	El número de sesiones que le dedicó el terapeuta.	2,5	97,5
7	El nivel de beneficio y utilidad el servicio de atención psicológica.	2,5	97,5
8	El recurso o herramienta informática que utilizó el terapeuta en la atención psicológica.	1	99
9	La calidad del servicio recibido.	2,5	97,5
10	Encontró la clase de servicio que buscaba.	1,0	99,0
11	La clínica ha satisfecho sus necesidades.	4,5	95,5
12	Recomendaría la clínica.	-	100
13	El tipo de ayuda recibida.	1,0	99,0
14	Le han ayudado los servicios para hacer frente a sus problemas.	3,5	96,5
15	El servicio recibido.	2,5	97,5
16	Volvería a la clínica.	2,0	98,0

esto pudiera estar relacionado con la mayor prevalencia de ansiedad en las mujeres⁶. En relación a la edad de los participantes, la media fue de 26,52 años, esto se ha identificado en otros estudios, en los que se ha identificado que la preocupación por el temor al contagio, el deterioro de la calidad de las relaciones familiares y la situación económica generan síntomas emocionales^{6-7,21}. Se hace hincapié en que los motivos de consulta que mayormente se atendieron en la Clínica de Psicología fue depresión y ansiedad y los problemas de relaciones interpersonales y baja autoestima, seguido de los problemas de conducta, agresividad y aprendizaje. Esto implica que más de un tercio de los pacientes que acudieron a recibir servicios de atención psicológica en la clínica manifestaron síntomas de las psicopatologías más comunes a escala mundial, aun desde antes de la pandemia de la COVID-19²².

Se han descrito factores estresores derivados del aislamiento que afectan la salud mental, entre ellos, la ira, la angustia, la pérdida del contacto físico y la desesperación²¹. Al compararse con un estudio anterior a la situación de la pandemia²⁴ el número de casos relacionados con la depresión y la ansiedad ha incrementado considerablemente. A su vez, coincide con algunos estudios recientes que han encontrado prevalencias altas de ansiedad y depresión en la población general salvadoreña^{5,7,8}.

En un segundo punto, se evidencia que los pacientes están satisfechos con los servicios que brinda la Clínica de Psicología de la UTEC, obteniendo un promedio total de satisfacción casi del cien por ciento. Este hallazgo indica que el servicio ha mejorado considerablemente en comparación con un estudio anterior²⁵, lo que comprueba que la clínica de atención psicológica de la UTEC se mantiene en mejora continua, para brindar un servicio psicológico de calidad a toda persona que lo requiera.

Por último, el análisis inferencial demostró que no existen diferencias estadísticas en la dimensión «satisfacción del paciente» en función del género, edad y número de consultas recibidas. Esto puede expresarse que la satisfacción es similar sin importar sus características sociodemográficas.

Es importante que se continúe ofreciendo estos servicios de atención mental, ya que esto contribuye a la salud en general y que indirectamente mantiene la productividad económica de la población. Además, que las clínicas ubicadas en instituciones de educación superior y que forman profesionales y especialistas en atención psicológica realicen evaluaciones sobre la satisfacción de sus pacientes para comprender en qué

áreas debe mejorarse y brindar un servicio de calidad. De igual manera, no deben descuidar a sus terapeutas y mantener evaluaciones para conocer de primera mano las fortalezas y debilidades que perciben. También se recomienda realizar estudios de esta índole para evaluar la satisfacción del servicio de atención psicológica en el contexto de la COVID-19 que se brinda en El Salvador, tomando en cuenta otras variables como el nivel educativo, lugar de residencia, percepción de los costos del servicio, entre otras.

Conclusión

Los pacientes que han recibido atención en la Clínica de Psicología de la UTEC se sienten satisfechos con el servicio que han recibido. El nivel de satisfacción reportado por los pacientes es elevado y se basa en la amabilidad y el manejo brindado por el terapeuta y recomiendan la clínica. No existen diferencias estadísticas en función del género y el grado de satisfacción con la atención recibida en la Clínica de Psicología de la UTEC.

Agradecimiento

A Francisco Javier Pichinte López, por la revisión técnica de la traducción al inglés del resumen.

Financiamiento

No se contó con financiamiento para la elaboración de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Organización Mundial de la Salud. 2020. Fecha de consulta: 17 de febrero de 2021. Disponible en: <https://bit.ly/3qpVj4b>
2. Aguilar AS. La salud mental salvadoreña durante el período de distanciamiento social por la pandemia de la COVID-19. San Salvador. Universidad Tecnológica de El Salvador. 2020. 18 p. Disponible en: <https://bit.ly/2OFc78B>
3. Aguirre Hernández AA, Alas Hernández VB, Alemán Vásquez MM, Alvarenga Cuadra LM, Alvarenga Henríquez OS, Arévalo López KJ et al. Pandemia COVID-19, tormentas tropicales (Amanda y Cristobal) e incertidumbre generada por los conflictos entre el presidente de la República de El Salvador y la Asamblea Legislativa y su incidencia en la salud mental. Santa Ana. Universidad de El Salvador. 2020. 27 p. Disponible en: <https://bit.ly/2ZlkZCD>

4. Chavarría LN, Laínez YL, Ferrufino MR, Rojas JF, Ordóñez FA, Auraujo IR. Impacto en la salud mental ocasionado por la pandemia del COVID-19. San Miguel. Universidad Gerardo Barrios. 2020. 43 p. Disponible en: <https://bit.ly/3qvWyxg>
5. Gutiérrez Quintanilla JR, Lobos Rivera ME, Chacón Andrade ER. Síntomas de ansiedad por la COVID-19, como evidencia de afectación de salud mental en universitarios salvadoreños. San Salvador. Universidad Tecnológica de El Salvador. 2020. 22 p. Disponible en: <https://bit.ly/3tXrhFj>
6. Orellana C, Orellana L. Predictores de síntomas emocionales durante la cuarentena domiciliar por pandemia de COVID-19 en El Salvador. Actualidades en Psicología. 2020;34(128):103-120. DOI <http://dx.doi.org/10.15517/ap.v34i128.41431>
7. Chacón Andrade ER, Lobos Rivera ME, Cervigni M, Gallegos M, Martino P, Caycho Rodríguez, T, et al. Prevalencia de ansiedad, depresión y miedo a la COVID-19 en la población general salvadoreña. Entorno. 2020;(70):76-86. Disponible en: <https://bit.ly/2Q7pZK9>
8. Caycho Rodríguez T, Valencia PD, Vilca LW, Cervigni M, Gallegos M, Martino P, Barés I, et al. Cross-cultural measurement invariance of the fear of COVID-19 scale in seven Latin American countries. Death Stud. 2021;1-15. DOI: 10.1080/07481187.2021.1879318
9. Gutiérrez Quintanilla JR, Martínez OW, Lobos Rivera ME. El comportamiento agresivo al conducir: asociado a factores psicosociales en los conductores salvadoreños. 1ra Edición. San Salvador. Tecnoimpresos; 2017. 221 p.
10. Chacón Andrade ER, Gutiérrez Quintanilla JR, Lobos Rivera ME, MacQuaid RD, Flamenco Cortez MJ. La salud general relacionada con la adaptación a la vida universitaria: Análisis de factores asociados. 1ra Edición. San Salvador. Tecnoimpresos S.A. de C.V.; 2018. 198 p.
11. Aguilar AS, Vaquerano Benavides JR, Nájera L, Hernández Monterrosa L, Trejo Magaña GY, Sánchez Granados OA, et al. El estado de las competencias de desarrollo socioeconómico y psicosocial de las familias en el área costera de El Salvador: fase II. Estudio multicéntrico. 1ra Edición. San Salvador. Tecnoimpresos; 2018. 156 p.
12. Aguilar AS. Reto de la protección social de la maternidad en adolescentes: la salud mental. 1ra Edición. San Salvador. Tecnoimpresos S.A. de C.V.; 2019. 99 p.
13. Bunge EL, Maglio AL, Carrea G, Entenberg G. Satisfacción y tipo de servicio de salud mental para niños y adolescentes. Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud. 2016;14(1):401-15. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rllcs/v14n1/v14n1a28.pdf>
14. Martínez, MJ. Tratamiento psicológico grupal de sesión única para personas que sufren trastornos adaptativos. Programa y evaluación preliminar. Apuntes de Psicología. 2017;30(1):133-6. Disponible en: <http://apuntesdepsicologia.es/index.php/revista/article/view/666/486>
15. Código de Ética para el Ejercicio de la Profesión de Psicología en El Salvador. El Salvador. 10 de Noviembre de 2010.
16. Junta de Vigilancia de la Profesión en Psicología. Comunicado de Prensa. Posicionamiento de Junta de Vigilancia de la Profesión de Psicología (JVPP) sobre la emergencia por COVID-19. Junta de Vigilancia de la Profesión en Psicología. 2021. Fecha de consulta: 5 de marzo de 2021. Disponible en: <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2017/05/PRONUNCIAMIENTO-JVPP-1.jpg>
17. Universidad Tecnológica de El Salvador. La Clínica de Psicología de la Utec reinicia su atención dirigida a niños, adolescentes y adultos. Universidad Tecnológica de El Salvador. 2020. Fecha de consulta: 12 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.facebook.com/universidadtecnologica/photos/3391155437573521>
18. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. UNICEF y FUNDASIL lanzan programa de apoyo psicosocial para niñas, niños, adolescentes. UNICEF. 2020. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2021. Disponible en: <https://uni.cf/2JhctAh>
19. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. ISSS pone a disposición de los derechohabientes la asistencia psicológica telefónica. ISSS. 2020. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2021. Disponible en: <https://bit.ly/2HVDnwd>
20. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención en salud mental por servicio en línea (telesalud) en el marco de la emergencia por COVID-19. Ministerio de Salud. 2020. Fecha de consulta: 16 de febrero de 2021. Disponible en: <https://bit.ly/3muLDTn>
21. Piña Ferrer L. COVID 19: Impacto psicológico en los seres humanos. Rev. Arbitr. Interdiscip. Cienc. Salud. 2020;(4):188-199. Disponible en: <https://fundacionkoinonia.com.ve/ojs/index.php/saludyvida/article/view/670>
22. Organización Mundial de la Salud. Los servicios de salud mental se están viendo perturbados por la COVID-19 en la mayoría de los países, según un estudio de la OMS. OMS. 2020. Fecha de consulta: 17 de febrero de 2021. Disponible en: <https://bit.ly/3qxLd0r>
23. Chacón Andrade E, de Hasbún SB, Membreño Chacón C. (2014). Estudio de buenas prácticas en clínica de psicología. Caso Utec. 1ra Edición. San Salvador. Tecnoimpresos; 2014. 118 p. Disponible en: <https://bit.ly/3lpDsqg>

24. Montero I, León OG. A guide for naming research studies in psychology. *Int J Clin Health Psychol.* 2007;7(3):847-62. Disponible en: http://www.aepc.es/ijchp/GNEIP07_es.pdf
25. Domínguez Lara SA, Merino Soto C. Internal consistency reliability of single-item measures. *Actas Urol Esp.* 2017;41(3):213. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.04.003.
26. Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16:297-334. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02310555>
27. Ventura León JL, Caycho Rodríguez T. El coeficiente Omega: un método alternativo para la estimación de la confiabilidad. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud.* 2017;15(1):625-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/773/77349627039.pdf>
28. Domínguez Lara S. Magnitud del efecto, una guía rápida. *Educ Med.* 2018;19:251-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.07.002>
29. Tomczak M, Tomczak E. The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. *Trends Sport Sciences.* 2014;1(21):19-25. Disponible en: <https://bit.ly/3wev96e>
30. Ventura León JL. Tamaño del efecto para Kruskal-Wallis: aportes al artículo de Domínguez-González et al. *Inv Ed Med.* 2019;8(30):135-136. Disponible en: <http://riem.facmed.unam.mx/node/933>
31. Avello R. ¿Por qué reportar el tamaño del efecto? *Comunicar.* 2020. Disponible en: <https://www.revistacomunicar.com/wp/escuela-de-autores/por-que-reportar-el-tamano-del-efecto/>
32. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2da edición. New York. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 567 p. Disponible en: <https://bit.ly/37mOdoQ>
33. Ley de Deberes y Derechos de los Pacientes y Prestadores de Servicios de Salud. El Salvador. 10 de Marzo de 2016.

Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10366

Víctor David Franco¹, Luís Morales Chorro², Rafael Baltrons Orellana³, Carlos Romeo Rodríguez Salmerón⁴, Oscar Santos Urbina⁵, Claudia López de Blanco⁶

1. Departamento de investigación y docencia en salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
2. Departamento de epidemiología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
3. Departamento de epidemiología, Hospital Amatepec, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
4. Hospital Amatepec, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.
5. Departamento de medicina interna, Hospital Regional, San Miguel, El Salvador.
6. Departamento de investigación y docencia en salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ victor.franco@iss.gov.sv

1.  0000-0003-4087-838X



ACCESO ABIERTO

Mortality due to COVID-19 associated with comorbidities in patients of the Salvadoran Social Security Institute

Citación recomendada:

Franco VD, Morales Chorro L, Baltrons Orellana R, Rodríguez Salmerón CR, Urbina O, López de Blanco C. Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Alerta. 2021;4(2): 28-37. DOI:10.5377/alerta.v4i2.10366

Recibido:

16 de noviembre 2020

Aceptado:

14 de mayo 2021

Publicado:

21 de mayo 2021

Contribución de autoría:

VDF1. Concepción, recolección, diseño, análisis e interpretación de datos y redacción del artículo. LMC2, RBO3, CRRS4 y OSU5. Recopilación y envío de datos, revisión del artículo y aprobación de la versión final. CLB6. Asesoría metodológica y del comité de ética institucional.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el estudio.

Resumen

Introducción. La infección respiratoria por coronavirus ha generado gran cantidad de muertes desde su inicio en China en diciembre 2019. Debido a que es una enfermedad desconocida, son necesarios estudios para mejorar el abordaje, especialmente a personas en riesgo. **Objetivo.** Establecer cuál fue la supervivencia y riesgo de muerte observada en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social con diagnóstico o sospecha de COVID-19 y factores de riesgo asociados. **Metodología.** Estudio transversal analítico de 2,670 pacientes contagiados (o posibles). Las variables fueron analizadas con el método de Kaplan Meier y el modelo proporcional de riesgo de Cox. **Resultados.** Los no sobrevivientes incluyeron personas mayores y con enfermedades subyacentes como hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y cáncer. La hipertensión arterial presentó un *hazard ratio* e intervalo de confianza 95 % de 2,58/2,3-2,9 y la diabetes, 2,56/2,2-2,9. La edad <60 años (0,34/0,30-0,39) y la ausencia de enfermedades (0,31/0,27 - 0,35) se asocian a lo contrario. La supervivencia general fue 93,6%/92,5-94,5 % al día 1, y del 50,4%/48,1-52,6 % a 15 días. Las enfermedades cardíacas generaron la menor supervivencia a 5 días (71,4 % a 41,2 %) y el cáncer a 15 días (51,1 % a 3,9 %). **Conclusión.** Las personas menores de 60 años sin comorbilidades tienen menor riesgo de muerte comparadas con las que tienen comorbilidades como diabetes, hipertensión y cáncer que presentaron un riesgo 3 veces mayor de muerte intrahospitalaria por COVID-19 y menor supervivencia a 15 días.

Palabras clave

COVID-19, mortalidad, comorbilidad, supervivencia

Abstract

Introduction. The respiratory infection by coronavirus has generated a large number of deaths since its beginning in China in December 2019. Because it is an unknown disease, studies are needed to improve the approach specially to people at risk. **Objective.** Investigate factors associated with higher fatalities from COVID-19 in patients from the Salvadoran Social Security Institute. **Methodology.** Cross-sectional analysis of 2,670 infected (or possible) patients. The variables were analyzed with the Kaplan Meier method and the Cox proportional risk model. **Results.** Cohort verified between April and August 2020, non-survivors included older people and with underlying diseases such as hypertension, diabetes, kidney failure and cancer. Hypertension had a *hazard ratio* and 95 % confidence interval of 2,58/2,3-2,9 and diabetes, 2,56/2,2-2,9. Age under 60 (0,34/0,30-0,39) and absence of disease (0,31/0,27-0,35) are associated with the opposite. Overall survival was 93,6%/92,5-94,5% at day 1, and 50,4% / 48,1-52,6% at day 15th. Heart disease had the lowest 5-day survival (71,4% to 41,2%) and cancer at 15 days (51,1% to 3,9%). **Conclusion.** People under 60 without comorbidities have a lower risk of death compared to those with comorbidities such as diabetes, hypertension and cancer, which presented a 3 times higher risk of in-hospital death from COVID-19 and lower survival at 15 days.

Keywords

COVID-19, mortality, comorbidity, survival

Introducción

La pandemia de influenza de 1918 fue causada por un virus H1N1 que genéticamente estaba relacionado con las aves. Entre 1918 y 1919 esta enfermedad se diseminó por todo el planeta y se calcula que infectó a más de 500 millones de personas, matando al menos a 50 millones en todo el mundo¹.

Los primeros casos de COVID-19 fueron reportados en diciembre del 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en China². Veintisiete personas con neumonía grave fueron diagnosticadas y reportadas por la Organización Mundial de la Salud³. Posteriormente se dio a conocer que el agente causal es el virus de la familia *coronaviridae* al cual se llamó virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2) o coronavirus-2019⁴.

Estos virus se catalogan en coronavirus adquiridos en la comunidad y en coronavirus zoonóticos. Estos últimos circulan transitoriamente, pero generan grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave, otros virus del mismo grupo son el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), identificado por primera vez en Guangdong, China, en noviembre del 2002 y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), cuyo primer brote fue reportado en Zarga, Jordania, en abril del 2012⁴.

El agente en cuestión es un virus RNA de cadena sencilla, esférico, con un diámetro de 125 nm, polaridad positiva y longitud de 30,000 ribonucleótidos⁵. Este virus tiene un periodo de incubación de 5,2 días (rango de 2 a 14) e ingresa a la célula utilizando los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)⁶.

La infección se ha diseminado globalmente. Para abril del 2020 se registraban más de 2,6 millones de casos con una mortalidad no vista desde la pandemia de gripe española en el primer decenio del siglo XX⁷. Según datos oficiales del Ministerio de Salud, el primer caso sospechoso se reportó el mismo mes en que la COVID-19 se declaró pandemia⁸.

Este primer caso era proveniente del extranjero y al cierre de esta investigación (31 agosto 2020) ya se totalizaban más de 100 casos «importados» (personas que arribaron al país con la enfermedad en periodo de incubación o sin manifestaciones clínicas confirmadas en centros de cuarentena) y 2,700 personas infectadas, denominadas «varados» (salvadoreños enfermos en el extranjero a los cuales no se le permitía el ingreso al país)⁹.

La situación nacional de la pandemia en esa fecha fue de 25,700 casos confirmados; de estas, 14,292 personas han superado la enfermedad con éxito y las personas que no sobrevivieron superan los 710 casos. El culmen de la pandemia se observó entre julio y agosto del 2020, tiempo en el cual se llegaron a diagnosticar más de 450 casos en un solo día⁹.

La COVID-19 ha afectado más a los hombres con edades entre los 20 a 39 años, la mayoría han cursado sin mayor sintomatología y el nivel de compromiso general ha sido de leve a moderado⁹. Además, se ha observado una incidencia en niños (0 a 9 años) considerablemente menor que en adultos¹⁰.

Debido a que esta es una enfermedad nueva, es necesario realizar análisis que ayuden a identificar las personas que sean proclives a un pronóstico más sombrío, de tal forma que, cuando se intervengan personas sospechosas de COVID-19 y presenten alguna condición de las que han sido identificadas como de mal pronóstico, sean manejadas con mayor detenimiento más rápida y agresivamente.

Este estudio busca establecer cuál fue la supervivencia y riesgo de muerte observada en las personas con diagnóstico o sospecha de COVID-19 y además factores de riesgo, como la edad, sexo, presencia de comorbilidades y condiciones de salud (obesidad, secuelas de accidente cerebro vascular, patología tiroidea, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, cáncer, cardiopatías isquémicas y neumopatías crónicas).

Metodología

El diseño de este estudio es transversal analítico y se realizó a partir de la información disponible en los registros oficiales del departamento de actuariado y estadística del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) sobre los movimientos hospitalarios de pacientes 3 hospitales del ISSS destinados al manejo exclusivo de pacientes con COVID-19 (hospital general, hospital Amatepec y hospital regional de San Miguel) entre abril y agosto 2020.

Luego de una revisión inicial detallada de los registros de hospitalización, se localizaron 2512 casos que fueron atendidos en los servicios de hospitalización, a estos se sumaron 1,298 casos provenientes de áreas que fueron adecuadas para la atención de pacientes con COVID-19 (observación, máxima respiratoria, griparios y hospitales de día); de un total de 3810 casos, se eliminaron 952 registros repetidos (varias

consultas del mismo paciente). Se inició la revisión con 2858 casos, de los cuales se descartaron otros 126 por presentar errores en la afiliación y vacíos de información que imposibilitaron el seguimiento y otros 62 casos más por tratarse de pacientes a los que se les descartó que fueran casos de COVID-19 (gripe común, fiebre tifoidea, síndrome diarreico agudo entre otros), finalmente quedó un total de 2670 casos con los cuales se realizó el estudio.

La información clínica fue complementada con otros registros sobre asistencias hospitalarias anteriores (desde enero de 2018 a junio 2020). Estos datos también fueron obtenidos de departamento de actuariado y estadística del ISSS y de los registros de producción de consulta externa de los centros de manejo ambulatorio con expediente electrónico (consultorio de especialidades, consulta externa del hospital general, unidad médica de Santa Ana y las clínicas comunales Las Victorias, Mejicanos, Ayutuxtepeque, Miramonte y San Antonio Abad).

Se tabuló la información sobre afiliación, edad, sexo, fecha de ingreso, de egreso, condición al alta, antecedentes médicos como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas, colagenopatías y enfermedades del tiroides entre otras. La presencia o no de dichos antecedentes médicos fue dicotomizada como «0» ausencia y «1» presencia. Toda la información se volcó en una hoja de cálculo de Excel 2016, donde se llevó a cabo su procesamiento inicial. Las variables continuas se presentan en promedios y desviación estándar y las categóricas en valores absolutos. Estas últimas fueron comparadas entre pacientes que presentaban o no las condiciones de interés para el estudio y entre sobrevivientes y no sobrevivientes.

Se empleó el modelo proporcional de riesgo de Cox para determinar la relación de las condiciones clínicas y patológicas con mayor mortalidad por COVID-19. La prueba de Mantel-Cox (prueba de logaritmo de rango) se usó para establecer si la diferencia encontrada poseía significancia estadística. Se elaboraron tablas de vida para calcular la supervivencia estimada a los días 1, 5, 10 y 15 posterior a su ingreso en el hospital y según presentaron o no las condiciones de interés. También se presenta la información sobre supervivencia en gráficas de Kaplan Meier, los análisis fueron realizados con el programa STATA versión 14,0 (STATA Corp., College Station, TX, USA) y para todos se consideró estadísticamente válido un valor de $p \leq 0,05$ y los intervalos de confianza se establecie-

ron al 95 %. La investigación cuenta con aprobación del comité de ética del ISSS.

Resultados

La información sobre las características clínico-epidemiológicas de los pacientes se presenta en la Tabla 1. La edad promedio fue 60 años con desviación estándar de 16,3. De los 2 670 casos, 68,4 % son hombres, 38,5 % (1,028) tienen entre 40 a 59 años, 37,9 % (1,013) entre 60 a 79 y 10,9 % (293) más de 80 años. El 65,3 % (1743) son casos con diagnóstico no confirmado. El 64,6 % de pacientes no tiene historia de haber presentado alguna enfermedad crónica, 51,1 % tienen edades inferiores al promedio. La distribución de las comorbilidades de mayor frecuencia fue 17,0 % para hipertensión arterial, diabetes mellitus 14,6 %, insuficiencia renal crónica 6,10 %, obesidad 4,7 % y 2,7 % para las cardiopatías y trastornos del ritmo.

Se registraron 1,234 muertes (46,2 %), el 87 % se presentaron en pacientes que se encontraban en los servicios de hospitalización, el 69,8 % fueron hombres, el 50,7 % (626) con edades entre 40 a 59 años. La población que falleció y que concomitantemente adolecían de otras condiciones crónicas de salud se distribuyeron así: hipertensión arterial 28,5 % (352) y diabetes mellitus 24,6 % (304). La mortalidad específica más alta, según condición preexistente, se dio en aquellos pacientes con cirrosis hepática de los cuales fallecieron 23 de los 25 cirróticos detectados en el escrutinio (92 %), seguidos de los pacientes con cáncer (81,8 %), diabéticos (77,7 %), hipertensos (77,4 %), cardiopatías crónicas (76 %) y enfermos renales (71,8 %).

Las condiciones de salud presentes que modificaron la probabilidad de fallecer al contagiarse con COVID-19 en estas personas, se presentan la Figura 1. Las relacionadas a una mayor mortalidad fueron hipertensión arterial con *hazard ratio* (HR) de 2,58 e intervalo de confianza del 95 % entre 2,26-2,95 y un valor de $p < 0,05$, seguido de presentar 2 de estas enfermedades crónicas en simultaneo HR 2,57 e IC95% 2,20-3,0, $p < 0,05$, diabetes mellitus 2,56 y 2,23 - 2,93 con $p < 0,05$, cardiopatías crónicas 2,53 y 1,84-3,48 $p < 0,05$, neoplasias 2,44 y 1,72-3,47 $p < 0,05$. La ausencia de enfermedad crónica se encontró con un efecto contrario, HR: 0,31 e IC95 %: 0,27- 0,35, $p < 0,05$, edad <60 años 0,34 y 0,30 - 0,39, $p < 0,05$. En esta misma figura se presentan los resultados de la prueba de Mantel-Cox, donde se definen las diferencias con mayor significancia estadística por prueba del logaritmo de rango (Log Rank).

Tabla 1. Condiciones clínico-epidemiológicas y de mortalidad en pacientes con infección respiratoria aguda por COVID-19 comprobada o por sospecha clínica (N=2,670).

Variable	Casos	%	Observaciones
Sexo masculino	1,826	68,4	-
Edad promedio	60	-	DS:16.3, Min:15, Max: 99
Casos sospechosos (U072)	1,743	65,3	-
Pacientes hospitalizados	2,510	94,0	-
Distribución por grupos de edad			
≤20 a 39	336	12,6	-
40 a 59	1,028	38,5	-
60 a 79	1,013	37,9	-
≥ 80 años	293	10,9	-
Total	2,670	100	-
Comorbilidades			
Ninguna o no reporta	1,725	64,6	-
1	546	20,4	-
2	277	10,4	-
>2	100	3,7	-
Descripción de comorbilidades			
> 60 años	1,306	48,9	-
Hipertensión arterial	455	17,0	-
Diabetes mellitus	391	14,6	-
Insuficiencia renal crónica	163	6,1	-
Obesidad o sobrepeso [†]	126	4,7	-
Cardiopatías y trastornos del ritmo [‡]	58	2,7	-
Neumopatías [§]	53	1,9	-
Neoplasias	44	1,6	-
Cirrosis hepática	25	0,9	-
Colagenopatías [¶]	18	0,7	-
Secuelas de accidente cerebrovascular ^β	18	0,7	-
Patología tiroidea o paratiroidea [¶]	18	0,7	-
PVVS	5	0,2	-
Otros	8	0,3	-
Mortalidad general			
Mortalidad en hospitalización	1,074	87,0	(1074 de 1234 fallecidos)
Mortalidad en hombres	862	69,8	-
Edad entre 40 a 59 años	626	50,7	(626 de 1234 casos)
Hipertensión arterial	352	28,5	-
Diabetes mellitus	304	24,6	-
Mortalidad específica			
Cirrosis hepática	23 de 25	92	-
Neoplasias	36 de 44	81,8	-
Diabetes mellitus	304 de 391	77,7	-
Hipertensión arterial	352 de 455	77,4	-
Cardiopatía	44 de 58	76,0	-
Insuficiencia renal crónica	117 de 163	71,8	-

Fuente: departamentos de Actuario y Estadística y Epidemiología; productividad de Consulta Externa y de áreas de atención CIE - 10 U072. Diagnosticado clínicamente y epidemiológicamente con COVID-19. ~El ISSS designó hospitales para manejo exclusivo de pacientes con COVID o sospecha, pero debido a la demanda de servicio se dispusieron de otras áreas que fueron adecuadas para tal fin, pero no fueron camas censables. †Diagnóstico según fuente de información. # Cardiopatía y cardiomiopatía isquémica, hipertrófica y dilatada, flutter y aleteo auricular, arritmia cardíaca no especificada. § Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva crónica, secuelas de tuberculosis y asma bronquial. | Adenocarcinoma tiroideo, cáncer gástrico, tiroides, útero, cérvix, mama, pulmonar, cerebral, próstata, linfomas, leucemias. Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide seropositiva, síndrome de Sjögren. β Sin especificar si es isquémico o hemorrágico. ¶ Hipotiroidismo e hipertiroidismo, hiperparatiroidismo posquirúrgico. PVVS: persona viviendo con virus de inmunodeficiencia adquirida.

El análisis de supervivencia presentado según las variables de mayor importancia se presenta en la Tabla 2 y Figura 2. Los datos se presentan distribuidos cada 5 días (del día 1 al 15), la proporción de supervivencia promedio y sus índices de confianza del 95% se citan en la primera fila. La supervivencia general encontrada fue del 93,6 % al día 1 con IC95 %, entre 92,5 %–94,5 % y del 50,4 % (IC95% 48,1 %–52,6 %) al día 15, según se encontrara presente o no la condición de interés en estudio. Los pacientes menores de 60 años tuvieron una supervivencia a 15 días del 67 % contra 33,9 % en aquellos con edades mayores. Los que no reportaban presencia de alguna enfermedad crónica presentaron una supervivencia del 66,3 % comparados con aquellos que sí las adolecían (22,5 %). La supervivencia en los no diabéticos es de 55,7 % y en los diabéticos de 20,9 %, en las personas que no tienen hipertensión arterial es de 57,2 % y en los hipertensos de 19,7 %. Los que tienen una función renal normal tienen una supervivencia de 52,2 %, y en los que tienen nefropatías crónicas como insuficiencia renal crónica la supervivencia es de 22,8 %. Los que tienen una función cardíaca normal tienen una supervivencia de 51 % en comparación con los cardiopatas crónicos (13,6 %). La supervivencia de los pacientes sin cáncer es de 51,1 % y en los que adolecen de alguna neoplasia es de 3,9 %. En los que tienen un peso normal, la supervivencia es de 51,5 % y los que tienen sobrepeso u obesidad tienen una supervivencia del 26,9 %. Las personas sin enfermedades pulmonares tienen una supervivencia de 50,9 %, las personas con neumopatías crónicas de tipo obstructiva tienen una supervivencia de 23,5 %, las que tienen una función hepática normal tienen una supervivencia de 50,7 % y en los cirróticos es de 17,4 %. Para todos los casos la prueba de Mantel Cox devolvió un valor de «p» <0,05.

Discusión

El estudio presenta el primer análisis de la probabilidad de muerte por infección pulmonar aguda por COVID-19 en la población de derecho habientes del ISSS y expone las características clínicas y factores de riesgo de muerte. La investigación logró identificar ciertos factores independientes de riesgo incrementado o no de muerte por COVID-19. Algunas condiciones coexistentes como la edad avanzada y sobrepeso u obesidad redujeron la supervivencia a 15 días posterior a su admisión hospitalaria, igual que para condiciones clínicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, cáncer, enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas y cirrosis hepática. Una

edad menor de 65 años y no adolecer de ninguna de las condiciones patológicas anteriores demostraron tener un efecto contrario.

Las características clínicas de edad, sexo y condiciones clínicas encontradas coinciden con reportes de poblaciones en China, España, Estados Unidos, Perú, Bolivia e Italia y también con lo que informaron varios metaanálisis revisados. El COVID-19 se encontró predominantemente en hombres, similar a lo mismo encontrado en estudios a escala mundial^{9,11,13-15,17-22,25,26,29}. Esta condición ya ha sido estudiada y parece obedecer a que, aparentemente, los hombres presentan concentraciones plasmáticas más altas de ACE2 que las mujeres y eso puede determinar la mayor predisposición a adquirir la enfermedad.

Los desenlaces fatales se observaron más en jóvenes, pues en su mayoría los pacientes fallecieron a una edad menor que la reportada en otros países, la cual es mayor o igual a 55 años^{6,9-12,14-16,18,21,22,27,34-36}. Algunos pacientes tenían una condición de salud coexistente, principalmente diabetes e hipertensión arterial, al igual que lo encontrado en otros estudios^{5,7,8,12,13,17-20}. Esta podría ser una explicación del porque la mortalidad es mayor en hombres, ya que una buena cantidad eran hipertensos en tratamiento y con mayores concentraciones de ACE2 plasmáticas.

Una edad mayor de 65 años con condiciones de salud que mantienen un estado inflamatorio crónico como obesidad, secuelas de accidente cerebro vascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, neumo o cardiopatías, son factores que demostraron estar relacionados con una mayor mortalidad por COVID-19, similar a las conclusiones a las que han llegado otras investigaciones^{5-7,8,12,16-20,24,27,30}.

Un cuarto de los pacientes con COVID-19 concomitantemente eran diabéticos, similar a las poblaciones estudiadas en Estados Unidos¹⁶, y otros metaanálisis relacionados²⁵. La proporción de pacientes con hipertensión arterial es una de las más bajas y solo en algunos estudios llevados a cabo en China^{1,5,25} se reportaron cifras menores, con lo cual queda demostrado como esta condición de salud desempeña un rol importante en la sobrevida a la COVID-19. Otro parámetro distinto en los pacientes de este estudio fue la prevalencia de personas con la insuficiencia renal crónica. Las casuísticas en estudios de España^{14,32}, Estados Unidos^{15,16} y China²⁷ superaron nuestra casuística, similar a lo encontrado en el caso de la hipertensión arterial.

La población de este estudio presentó una proporción de antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica mayor a la que informaron otros países, entre ellos

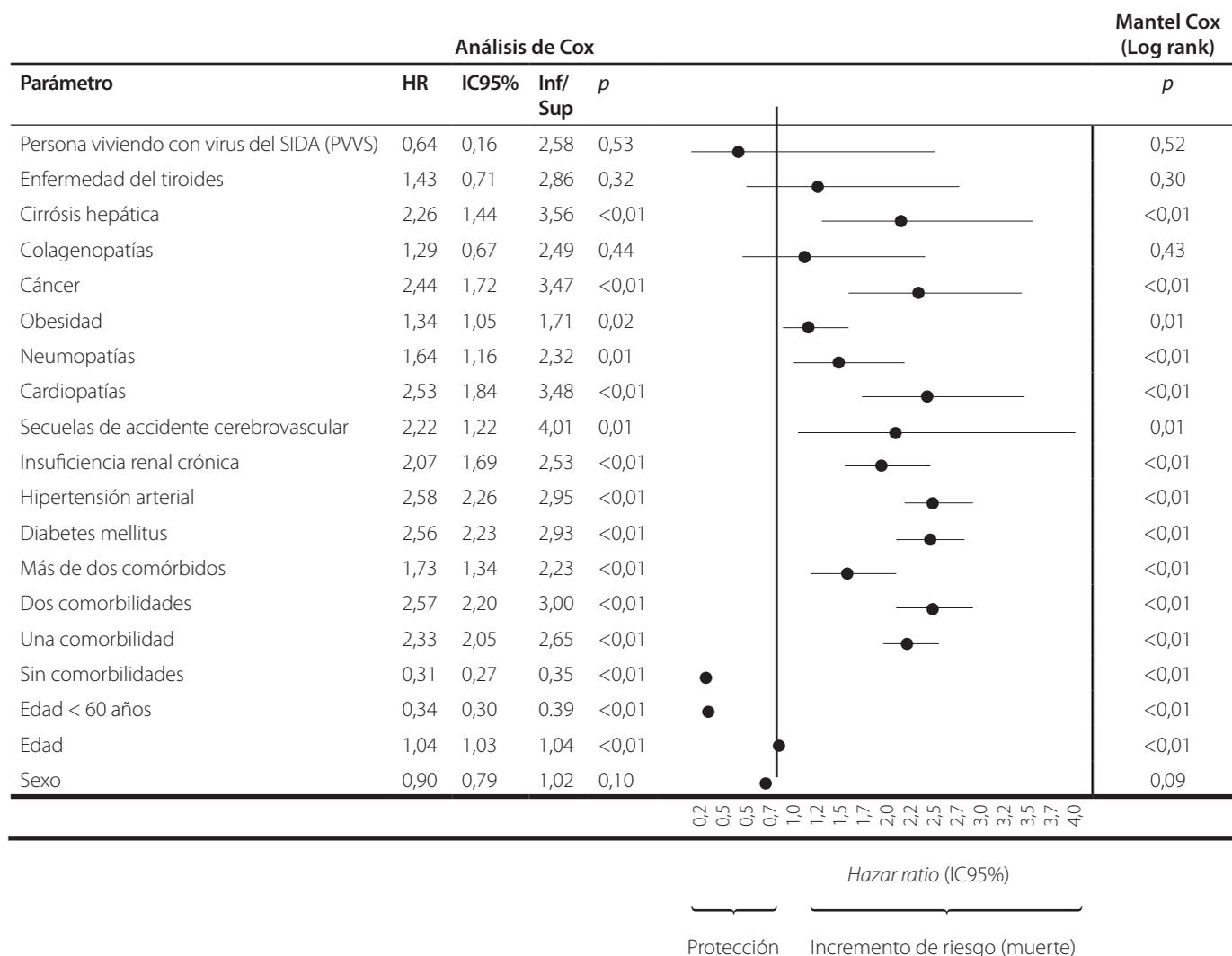


Figura 1. Análisis multivariado de Cox [Hazard ratio (HR), IC95% Inf-Sup, valor «p»] y Mantel Cox de mortalidad y parámetros clínicos en pacientes con infección respiratoria aguda por COVID-19.

Tabla 2. Proporciones de supervivencia con intervalos de confianza al 95 % de condiciones clínicas relacionadas a una mayor mortalidad de pacientes con infección respiratoria aguda por COVID-19.

Variable (Log Rank)	Porcentaje de supervivencia en días - IC95% (Inf-Sup)			
	1	5	10	15
Población de pacientes	93,6 (92,5-94,5)	70,8 (68,9-72,6)	58,7 (56,6-60,8)	50,4 (48,1-52,6)
Edad > 60 años (<0,01)	94,0 (91,7-95,1)	75,4 (72,1-78,4)	58,8 (54,5-62,9)	33,9 (31,0-36,9)
Presentar algún comórbido (<0,01)	89,0 (86,7-90,9)	53,6 (50,1-56,9)	35,1 (31,7-38,5)	22,5 (19,4-25,8)
Diabetes mellitus (<0,01)	87,9 (84,1-90,9)	48,2 (42,8-53,4)	34,1 (29,0-39,3)	20,9 (16,3-25,8)
Hipertensión arterial (<0,01)	89,2 (85,8-91,8)	48,6 (43,6-53,4)	30,7 (26,1-35,4)	19,7 (15,6-24,1)
Fallo renal crónico (<0,01)	88,7 (82,4-92,8)	51,7 (43,2-59,6)	30,9 (22,9-39,2)	22,8 (15,4-31,1)
Cardiopatías (0,01)	81,1 (67,8-89,4)	41,2 (27,2-54,6)	30,5 (17,6-44,4)	13,6 (4,6-27,2)
Cáncer (<0,01)	89,7 (74,9-96,0)	57,1 (39,8-71,1)	23,6 (10,9-39,0)	3,9 (0,3-16,4)
Obesidad (0,02)	95,0 (89,2-97,7)	72,0 (66,1-81,9)	54,2 (44,3-63,2)	26,9 (17,0-37,9)
Neumopatías (0,01)	94,0 (82,5-98,0)	69,9 (54,5-81,1)	38,6 (24,2-52,7)	23,4 (11,2-38,4)
Cirrosis hepática (<0,01)	90,5 (67,0-97,5)	61,2 (37,1-78,3)	40,8 (20,0-60,8)	17,4 (4,5-37,5)

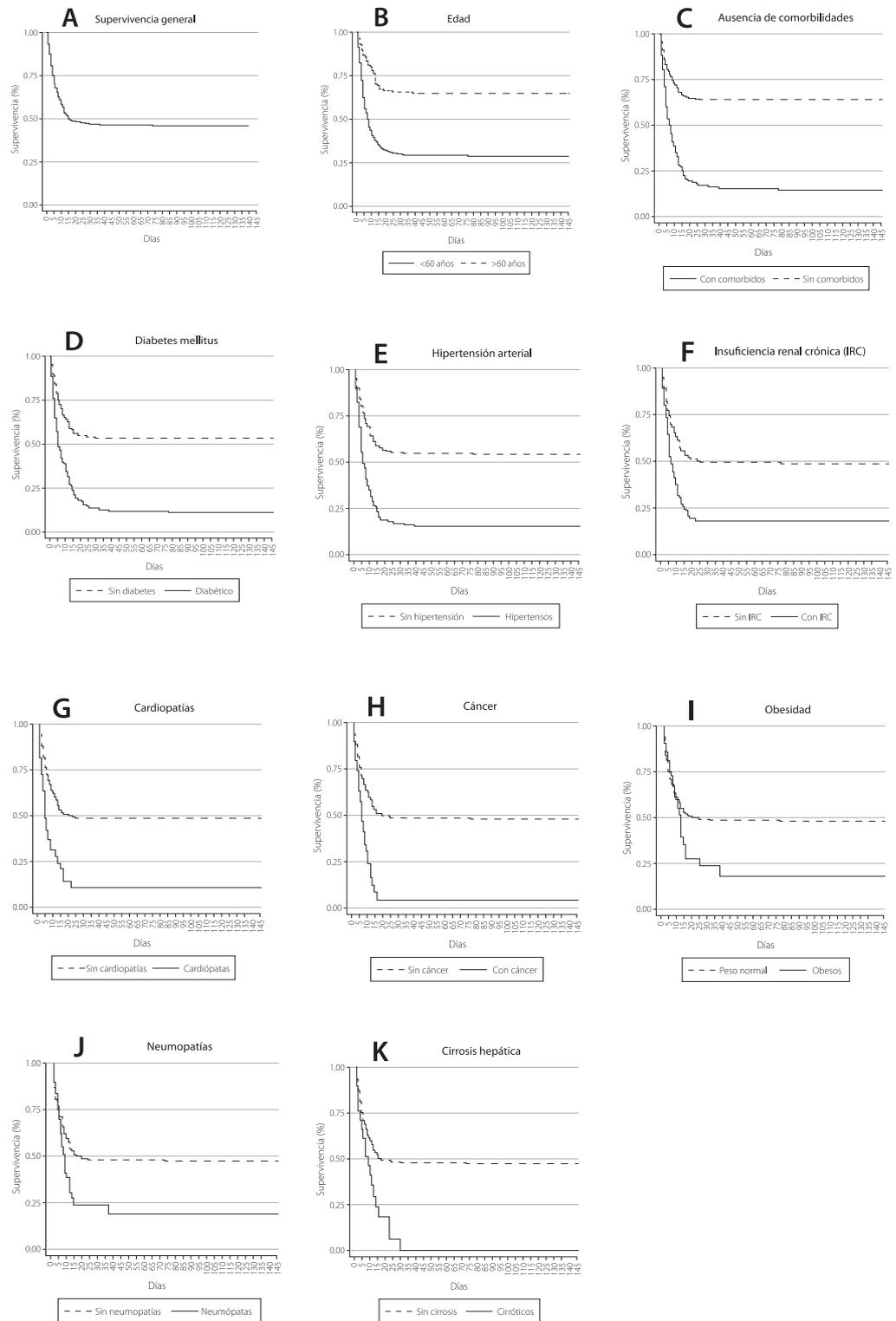


Figura 2. Curvas de Kaplan Meier de los diferentes factores pronósticos según (A) supervivencia general, (B) edad, (C) ausencia de enfermedades, (D) diabetes, (E) hipertensión, (F) IRC, (G) cardiopatías, (H) cáncer, (I) obesidad, (J) neumopatías, (K) cirrosis, todos con una $p < 0,05$.

China^{5,7,8,17}, y respecto a las cardiopatías crónicas, nuestra casuística es similar a la del Perú¹⁸, constituyéndose en una de las menores proporciones que se encontraron en investigaciones consultadas.

Para los pacientes con secuelas de accidente cerebro vascular con infección pulmonar por COVID-19, no se logró encontrar

tampoco una casuística menor a la de las personas de esta investigación. En el caso de otras enfermedades crónicas como cáncer, obesidad y cirrosis hepática, los hallazgos en estos pacientes no difieren de manera importante a los resultados de otros estudios.

Las condiciones de salud encontradas en los pacientes de este estudio y que están

relacionadas con un mayor riesgo de morir por COVID-19 se asemejan mucho con otras poblaciones en China^{17,20,29,30} y Bolivia¹⁹, en las cuales se logró demostrar que la diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, cáncer, entre otras, son condiciones de salud que están relacionadas con una probabilidad incrementada de muerte por COVID-19. Una edad avanzada incrementa las fatalidades hasta en 12 veces^{13,15,17,18} y, para nuestros pacientes mayores de 60 años, esta posibilidad se incrementó en 1,04 veces por cada año de vida.

Las secuelas de accidente cerebrovascular llegaron a tener un riesgo de hasta 4 veces mayor de mortalidad, muy similar a otros estudios^{11,27}, lo cual pudiera estar relacionado a la incapacidad de las personas con esta condición de poder expresar que están enfermas y al detectarlo puede que ya fuera demasiado tarde. Los pacientes con hipertensión arterial también vieron incrementada su mortalidad al adquirir la enfermedad¹⁹, dato que coincidió con los de este estudio y están en sintonía con resultados de investigaciones en España que registraron una mortalidad casi tres veces mayor^{14,32}. Una condición de fatalidad similar fue encontrada en personas con cardiopatías crónicas e infección por COVID-19^{9-11,14,23}, las cuales, según estudios, en algunos hospitales de China hubo un incremento en las muertes hasta de 4 veces más^{10,27}. La diabetes mellitus también presentó un efecto negativo en la supervivencia de las personas como lo encontrado en series de China⁹ y Bolivia¹⁹. La anterior observación es también válida para los casos de pacientes con cáncer^{16,22}, insuficiencia renal crónica^{14,16,32}, enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{14,22}, y cirrosis hepática¹⁴.

El trabajar únicamente con información proveniente de los registros de hospitalización y no disponer de datos del resto de sistemas prestadores de servicios de salud del país es una de las mayores limitantes de este estudio, debido a que otras condiciones de interés pudieron quedar fuera del análisis. Debido a lo anterior los datos obtenidos en este estudio pudieran variar al integrar otra información de los expedientes clínicos y del resto de instituciones de salud, por lo cual se recomienda considerar estos resultados con cautela.

Es necesario realizar otros análisis que incluyan parámetros clínicos, detalles de la evolución clínica, conocer el estado pulmonar de los pacientes al momento del ingreso y su relación con el pronóstico, la respuesta a los distintos esquemas de manejo terapéuticos, de soporte ventilatorio, maniobras de ventilación prona y cuando se comience

a vacunar a la población, evaluar el impacto de esta estrategia en la casuística para conocer más acerca de esta enfermedad en nuestro país.

Conclusión

Las enfermedades crónicas que como parte de su evolución alteran los mecanismos de defensa y mantienen un estado pro inflamatorio crónico se asociaron con una mayor mortalidad. Tener menos de 60 años y no adolecer de ninguna de estas enfermedades crónicas degenerativas se relaciona con un riesgo menor de muerte por COVID-19 y una supervivencia mayor, mientras que la diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, enfermedades cardíacas, pulmonares crónicas, obesidad, cáncer y cirrosis hepática se relacionan con una mayor mortalidad y menor supervivencia. No se logró demostrar una relación entre el sexo de los pacientes y las patologías del tiroides y paratiroides ni con las colagenopatías, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide seropositiva con la mortalidad por COVID.

Referencias bibliográficas

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias (NCIRD). Historia de la pandemia de gripe de 1918. (2018). Consultado en mayo 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al., Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733, DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Consultado el 30 mayo 2020. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
5. Guan W, Ni Z, Yu Hu W, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China:

- a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
 8. 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
 9. Gobierno de El Salvador. COVID-19 Reporte Diario. Gobierno de la Republica de El Salvador. 2021. Consultado el 21 de enero de 2021. Disponible en <https://covid19.gob.sv/diarios/>
 10. Oliva Marín JE. COVID-19 en la niñez y adolescencia. *Alerta*. 2021;4 (1):49-61. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9780
 11. Hui Du, Rong L, Qing C, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000524. DOI:10.1183/13993003.00524-2020
 12. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicenter, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 904–13. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30310-7
 13. Gil-Rodrigo A, Miró O, Piñera P, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. *Emergencias: revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 32(4), 233–241
 14. Argenziano M, Bruce S, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020;369:m1996. DOI: 10.1136/bmj.m1996
 15. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2012270. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
 16. Liang W, Guan W, Li C, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000562 DOI:10.1183/13993003.00562-2020].
 17. Mejía F, Medina C, Cornejo E., et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. DOI: [10.1590/SciELOPreprints.858](https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.858)
 18. Escalera J, Lizon N, Maldonado A., et al (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia: An analysis of the first 107 confirmed cases. *Le Infezioni in Medicina*, 28(2), 238-242. Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/341569077>
 19. Chen T, Dai Z, Mo P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, (75), 9, 1788–1795. DOI:10.1093/gerona/glaa089
 20. Lavarone M, DiAmbrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *Hepatology*. 2020,1–9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.06.001
 21. Dai M, Lui D, Lui M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* June 1 2020 (10) (6) 783-791; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
 22. Robilotti, E.V., Babady, N.E., Mead, P.A. et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med* 26, 1218–1223 (2020). DOI: 10.1038/s41591-020-0979-0
 23. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458–464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3external icon.
 24. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:91-95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
 25. Escobar G, Matta J, Ayala, et al. Características clínico epidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev. Fac. Med. Hum*. DOI: 10.25176/rfmh.v20i2.2940
 26. Chen R, Liang W, Jiang M, et al., Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects with Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *CHEST* 2020, 158(1):97-105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010
 27. G-Q Qian, N-B Yang, F Ding, et al, Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-center case series, *QJM: An International Journal of Medicine*, (113), 7, 474–481. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa089

28. Tie L Chen, M, Zhe D, Pingzheng M, et al, Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study, *J Gerontol: Series A*, Volume 75, Issue 9, 1 September 2020, Pages 1788–1795. DOI: 10.1093/gerona/glaa089
29. Ruan, Q, Yang, K, Wang, W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46, 846–848 (2020). DOI:10.1007/s00134-020-05991-x
30. Emani A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;(1): e35. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/>
31. Gutiérrez J, Montero J, Jiménez F, et al. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un Servicio de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020; S0211-139X (20)30109-8. DOI: 10.1016/j.regg.2020.07.002
32. Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., & Srivastava, A. (2020). Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res. Rev* 2020 July-August; 14(4): 535–545. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
33. Guo, W., Li, M., Dong, Y., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res. Rev*. DOI: 10.1002/dmrr.3319
34. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiol*.2020;(5(7):811-818. DOI: :10.1001/jamacardio.2020.1017
35. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Stroke*. 2020;15(4):385-389. DOI:10.1177/1747493020921664
36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 feb 15;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Muestra de saliva para diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-qPCR en población ambulatoria

DOI 10.5377/alerta.v4i2.11476

Noé Rigoberto Rivera¹, Carlos Alexander Ortega Pérez^{2*}, Xochitl Sandoval López³, Carlos Enrique Hernández Ávila⁴

1. Unidad de Investigaciones Científicas, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, El Salvador C.A.

2. Sección de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador, El Salvador C.A.

3. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, El Salvador C.A.

4. Unidad de Gobernanza, Instituto Nacional de Salud, El Salvador C.A.

*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



ACCESO ABIERTO

Saliva sample self-sampling for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR in an outpatient population

Citación recomendada:

Rivera NR, Ortega CA, Sandoval López X, Hernández Ávila CE. Muestra de saliva para diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-qPCR en población ambulatoria. Alerta. 2021;4(2):38-45. DOI 10.5377/alerta.v4i2.11476

Recibido:

2 de mayo 2021

Aceptado:

20 de mayo 2021

Publicado:

1 de junio 2021

Contribución de autoría:

NRR¹, CAOP², XSL³, CEHA⁴. Escritura del manuscrito. NRR¹, CAOP², diseño del estudio, procesamiento de las muestras y análisis de 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.

Resumen

Introducción. En El Salvador a la fecha, la técnica utilizada por el sistema nacional de salud para la obtención de la muestra para realizar PCR para SARS-CoV-2 es hisopado nasofaríngeo, diferentes investigadores han descrito la muestra de saliva como una muestra biológica útil para la detección de SARS-Cov-2, por esta razón se observa la oportunidad de aplicarla como una alternativa disponible para el diagnóstico de esta enfermedad. **Objetivo.** Evaluar la autotoma de muestra de saliva y secreción nasofaríngea por pacientes no hospitalizados como una alternativa de menor riesgo biológico y de menor costo que los hisopados nasofaríngeos convencionales. **Metodología.** Se procesaron las muestras de una mezcla de saliva y secreción faríngea obtenida por carraspeo autotomada por el paciente; la amplificación se realizó por RT-qPCR de los genes *E* y *RdRp*. Las muestras positivas se reevaluaron desde su extracción para confirmar la estabilidad de material genético de SARS-CoV-2 en la saliva y secreción nasofaríngea. **Resultados.** El promedio de resultados positivos fue de 7,05 por cada 100 pruebas COVID-19 realizadas con hisopado, este resultado es similar al 8 % de positividad durante el mismo período de estudio utilizando como muestra saliva y secreción faríngea autotomada por el paciente. Las ocho muestras positivas mantuvieron su reactividad para los genes *E* y *RdRp* al primer, tercer y quinto mes posdiagnóstico inicial para los dos protocolos utilizados. De igual forma, los eluidos de ARN positivos iniciales se mantuvieron positivos al primer, tercer y quinto mes. **Conclusión.** La muestra de saliva y secreción faríngea y su utilización para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 podría ser una alternativa de bajo costo, no invasiva, al menos de igual utilidad que el hisopado nasofaríngeo para el estudio de población sintomática ambulatoria o con exposición a nivel comunitario.

Palabras clave

SARS-CoV-2, COVID-19, PCR, saliva

Abstract

Introduction. Currently, the detection of SARS-CoV-2 cases in El Salvador has been carried out through RT-PCR by the nasopharyngeal swab sample. Researchers had described the saliva as a biological sample useful for detection of SARS-Cov-2, therefore an opportunity to use it as a feasible alternative for diagnostic. **Objective.** To evaluate the self-supplied sample of saliva and nasopharyngeal secretion by non-hospitalized patients as an alternative of lower biological risk and less expensive to nasopharyngeal swab for the diagnosis of SARS-CoV-2. **Methodology.** Patient samples that met the inclusion criteria were processed, amplification was carried out by two protocols already standardized by RT-qPCR of the *E* and *RdRp* genes, two of the positive samples by New Generation Sequencing (NSG) for confirmation diagnosis. Positive samples were re-evaluated from their extraction and amplification at the first, second, and fifth months after diagnosis to evaluate the stability of the SARS-CoV-2 genetic material in saliva and nasopharyngeal secretion. **Results.** The average of positives per 100 tests in El Salvador in the month of November 2020 was approximately 7,05 for every 100 COVID-19 tests performed with swabs, this result is similar to the 8% positivity during the same month of the present study, using as sample a mixture of saliva and pharyngeal secretion self-taken by the patient. The eight positive samples maintained their positivity for the *E* and *RdRp* genes at the first, third, and fifth months after the initial diagnosis for both protocols. Similarly, the initial positive Ribonucleic Acid (RNA) eluates remained positive at the first, third, and fifth months. **Conclusion.** The sample of saliva and pharyngeal secretion and its use for the diagnosis of infection by SARS-CoV-2 could be a low-cost, non-invasive alternative with the same utility as the nasopharyngeal swab for the study of the symptomatic outpatient population or with a community level exposure. Likewise, it could be used for mass screening or sentinel surveillance in settings with limited resources.

Keywords

SARS-CoV-2, COVID-19, PCR, saliva, *RdRp*

Introducción

De los coronavirus, dos virus altamente patógenos, Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) causan síndrome respiratorio severo en humanos y el SARS-CoV-2 causa la actual pandemia desde inicios del 2020^{1,2,3}. Desde marzo de 2020 se reportan los casos de infección por SARS-CoV-2 en El Salvador⁴, utilizando RT-qPCR y como muestra, la secreción nasofaríngea recomendada en las orientaciones provisionales para pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2⁵. El 7 de marzo de 2021 el Ministerio de Salud reportaba 60 800 casos positivos y 1907 fallecidos⁴ para esta misma fecha el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins reportaba a nivel mundial 116 822 839 casos y 2 593 073 fallecidos por SARS-CoV-2⁶. La Organización Mundial de la Salud reportó el 8 de marzo de 2021 que se habían aplicado 249 160 837 dosis de vacunas a nivel mundial⁷, se estima que entre el 60 % al 70 % de las personas necesitan ser inmunizadas para lograr inmunidad colectiva⁸⁻¹⁰. A pesar de la implementación del mecanismo COVAX la inmunidad colectiva no se logrará durante 2021^{11,12}, por lo que es importante continuar con la vigilancia epidemiológica genómica mediante el diagnóstico molecular y secuenciación de SARS-CoV-2.

Estructura y genoma de SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus envueltos con un genoma ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 26-32 kilobases, forman partículas esféricas o pleomórficas envueltas de 100 a 160 nm de diámetro¹³. Su genoma codifica para 14 marcos de lectura abierto (ORF del inglés Open Reading Frame). En el extremo 5', los primeros son los ORF1a y ORF1ab que codifican para poliproteínas que se procesan autoproteolíticamente en 16 proteínas no estructurales, este complejo replicasa-transcriptasa consta de múltiples enzimas. 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 putativos¹⁴⁻¹⁷.

RT-qPCR para diagnóstico de SARS-CoV-2

En una revisión sistemática se evaluaron un total de 67 pruebas de laboratorio diferen-

tes utilizando la RT-qPCR como estándar de referencia, encontrándose una heterogeneidad considerable entre las pruebas, los valores de umbral y los contextos en que se aplicaron¹⁸. La RT-qPCR para el diagnóstico de COVID-19 se realiza con hisopos nasofaríngeos u otras muestras del tracto respiratorio superior, incluidos hisopos de garganta o, más recientemente, saliva. Se utiliza una variedad de objetivos dirigidos a uno o más genes de la envoltura (Env), nucleocápside (N), espícula (S), ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y ORF1, la sensibilidad y capacidad de detección del SARS-CoV-2 varía dependiendo del gen amplificado²⁰.

En la infección sintomática por COVID-19, el ARN viral en frotis nasofaríngeo medido por el umbral del ciclo (Ct) es detectable desde el día 1 de los síntomas y alcanza su máximo dentro de la primera semana del inicio de los síntomas^{19,21}. La evolución temporal de la positividad y la seroconversión de la PCR puede variar en niños y otros grupos, incluida la gran población de individuos asintomáticos. La positividad de la RT-qPCR disminuye más lentamente en el esputo y aún puede ser positiva después que los hisopados nasofaríngeos sean negativos. En 205 pacientes con infección confirmada por COVID-19, la positividad fue más alta en las muestras de lavado broncoalveolar (93 %), seguida de esputo (72%), frotis nasal (63 %) y frotis faríngeo (32 %), la persistencia de la RT-qPCR positiva en el esputo y las heces fue similar^{19,22}. En un ensayo de evaluación de la sensibilidad de la RT-qPCR se encontró mayor sensibilidad del gen E y del gen RdRp (5,2 y 3,8 copias por reacción respectivamente con una probabilidad de detección del 95 %). En el presente estudio la detección del gen N también dio resultados positivos, pero mostro menor sensibilidad²⁰.

Muestras para el diagnóstico de infección de SARS-CoV-2

La toma del hisopado nasofaríngeo causa estornudos, tos y dolor nasofaríngeo en la mayoría de los casos, los pacientes generan gotitas o partículas de aerosol que son peligrosas para los trabajadores sanitarios que recogen estas muestras, esta exposición del personal sanitario dificulta la toma de muestras⁵.

Una alternativa no invasiva y confiable sería la detección de SARS-CoV-2 en saliva que se compara con las pruebas de hisopados convencionales, obteniendo resultados comparables entre las muestras^{23,24,25}. Sin embargo la OMS insta a que antes de recurrir a otros métodos de obtención de muestras de líquidos respiratorios o bucales, el

método de muestreo debe ser primero validado en el laboratorio para los grupos de pacientes previstos, recopilando sus propios datos de rendimiento en relación con el método local de recogida de muestras⁵.

En análisis de muestras emparejadas de saliva de garganta profunda e hisopado nasofaríngeo para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR se encontró una tasa de detección de las muestras de saliva de garganta profunda de 53,7 % y de hisopado nasofaríngeo de 47,4 %, ambas muestras fueron comparables para detección del SARS-CoV-2²³. Otra investigación sobre el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 mediante el uso de saliva demostró la capacidad de detectar el SARS-CoV-2 por RT-qPCR en la saliva almacenada a 4 °C durante un período de 1 semana, mostrándose que este método es útil para el diagnóstico del SARS-CoV-2²⁶. En protocolos de amplificación isotérmica para la detección de SARS-CoV-2 para muestras de hisopos de nariz y garganta, se obtuvieron resultados comparables con el método estándar, logrando aplicar el mismo protocolo en la muestra de saliva con resultados comparables de los casos confirmados²⁷.

La precisión diagnóstica en saliva es similar a la del hisopado nasofaríngeo con una sensibilidad combinada en saliva del 83,2 % y especificidad combinada del 99,2 %; con sensibilidad combinada para hisopado nasofaríngeo del 84,8 % y especificidad del 98,9 % en los análisis primarios. Los resultados fueron similares en los análisis secundarios, sugiriendo que la precisión diagnóstica en saliva es similar con hisopado nasofaríngeo²⁸. En otro estudio comparativo de saliva e hisopado nasofaríngeo y faríngeo estándar se encontró una sensibilidad y especificidad de la muestra de saliva para la RT-qPCR de 84,2 % (95 % CI 60,4 % - 96,6 %) y 98,9 % (95 % CI 96,1 % - 99,9 %), respectivamente. En el análisis de concordancia entre las dos muestras demostró una concordancia observada del 97,5 % (coeficiente κ 0,851; IC del 95 %: 0,723-0,979; $p < 0,001$), concluyendo que la saliva podría ser una muestra alternativa para el diagnóstico de COVID-19²⁹.

Efecto de ribonucleasa salival en el análisis de las muestras de saliva

Para analizar esta posibilidad diagnóstica un grupo investigador realizó un estudio en el Hospital Universitario de Keio (Tokio, Japón), se obtuvieron frotis nasofaríngeos y muestras de saliva, simultáneamente, de pacientes ingresados en tratamiento con COVID-19 y del personal universitario que presentaban síntomas que sugirieran in-

fecciones virales agudas. Las muestras de hisopos nasofaríngeos fueron recolectadas por personal médico capacitado y las muestras de saliva fueron recolectadas por los propios pacientes. En general, las muestras de hisopos nasofaríngeos y de saliva mostraron una concordancia del 86,7 % con un coeficiente kappa de 0,625. Aunque las muestras recolectadas mucho después del inicio de los síntomas mostraron resultados discordantes, los obtenidos dentro de los 10 días desde el inicio de los síntomas ($n = 140$) presentaron una concordancia del 96,4 % entre ambos tipos de muestras (coeficiente kappa: 0,883), indicando que la saliva, especialmente recolectada dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas, puede sustituir las muestras de frotis nasofaríngeos. El almacenamiento a largo plazo de las muestras de saliva en este estudio no afectó los resultados de la prueba incluso en presencia de ribonucleasa salival. Esto sugiere que las muestras de saliva recolectadas incluso en las casas de los pacientes pueden transportarse a laboratorios distantes sin perder sensibilidad. La fragmentación del ARN por ribonucleasa salival podría resultar en una pérdida de viabilidad, pero preservar la detectabilidad por sonda sin descomposición durante días incluso a 25 °C. Los valores del umbral del ciclo (CT del inglés Cycle Threshold) CT de las muestras de saliva no fluctuaron con el tiempo *ex vivo*³⁰.

Las RT-qPCR para SARS-CoV-2 con saliva recolectada en una fase aguda son tan precisas como las que usan hisopado nasofaríngeo, y el almacenamiento de muestras de saliva a temperatura ambiente por varias horas, no afecta los resultados de la prueba. De igual forma se ha demostrado la posibilidad de análisis de grupos de muestras de saliva para cribados masivos^{30,31}.

Para la muestra de saliva y secreción nasofaríngea deben evaluarse las posibles diferencias entre la saliva obtenida por saliva pasiva o materiales absorbentes y por carraspeo. La saliva de los pacientes infectados puede contener virus que pueden permitir la transmisión por el aire y también por gotitas orales y por lo tanto, debe manipularse con cuidado. Las ventajas de las muestras de saliva son: el paciente la recoge fácilmente, no requiere de personal especializado para su manejo reduciendo los riesgos biológicos, puede tomarse directamente en cualquier lugar requerido^{32,33}.

Otro grupo investigador detectó más copias de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de saliva (logaritmo de copias promedio por mililitro de 5,58; intervalo de confianza del 95 %, 5,09 a 6,07) que en muestras de hisopado nasofaríngeo (media logarítmica de co-

pias por mililitro, 4,93; IC del 95 %, 4,53 a 5,33). Además, un mayor porcentaje de muestras de saliva que las muestras de hisopos nasofaríngeos fueron positivas hasta 10 días después del diagnóstico de Covid-19. De 1 a 5 días después del diagnóstico, el 81 % (IC del 95 %, 71 a 96) de las muestras de saliva fueron positivas, en comparación con el 71 % (IC del 95 %, 67 a 94) de las muestras de hisopado nasofaríngeo. Los hallazgos sugieren que las muestras de saliva y las muestras de frotis nasofaríngeos tienen al menos una sensibilidad similar en la detección del SARS-CoV-2³⁴.

Metodología

Diseño del estudio exploratorio. Se incluyeron a mayores de 21 años con o sin antecedentes de fiebre o enfermedades respiratorias agudas, otros signos o síntomas compatibles con COVID-19 dentro de los 14 días previos a la toma de muestra, historial de contacto con caso confirmado o sospechoso. Todo se sistematizó con lista de verificación de autollenado rápido.

El día de la recolección de la muestra se dieron recomendaciones a los participantes para que una hora antes de la toma no ingirieran alimentos sólidos, ni líquidos, excepto agua; no masticar golosinas o chicles, no fumar o utilizar vaporizador con o sin sabor; no utilizar algún tipo de spray bucal; no lavarse los dientes, ni utilizar enjuagues bucales o hilo dental y no utilizar productos cosméticos como lápiz labial, bálsamos o cremas labiales.

Se recolectaron 100 muestras de 2 ml como volumen mínimo de una mezcla de saliva y secreción faríngea por carraspeo autotomada por el paciente, utilizando tubos de polipropileno de 14 ml vacíos y estériles (sin medio de transporte), la recolección fue realizada en espacios abiertos con distanciamiento mayor a 5 metros entre cada persona. Las muestras recolectadas fueron trasladadas en termo hielera hacia el laboratorio.

Procesamiento de la muestra

Previo al procesamiento, las muestras se centrifugaron a 2000 RPM por 5 segundos y sin abrir los tubos se procedió a inactivar el virus a 65 °C por 30 minutos buscando una reducción mayor de 4 log del coronavirus infectante, esta temperatura se determinó de acuerdo a resultados de diversos estudios de inactivación de SARS-CoV-2 por temperatura³⁵⁻³⁷.

La extracción se realizó con el kit PureLink Viral RNA/DNA Mini Kit Invitrogen de ThermoFisher Scientific®. Los eluidos fueron con-

servados a -80 °C después de la extracción. La concentración de ARN fue determinada por fluorometría con Quantus fluorometer, Promega® siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se realizó amplificación por RT-qPCR de los genes E y RdRp con dos protocolos: Charité, Berlin /EVAg, con la AgPath-ID One-Step RT-PCR de ThermoFisher Scientific® y con 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®.

Positividad de las muestras

Se consideraron como muestras positivas a SARS-CoV-2 si los valores de CT de los genes E y RdRp eran ≤ 39 , y negativo cuando los valores de CT de ambos objetivos eran >39 , siendo 39 el punto de corte. Se estableció que en las muestras con resultados de CT discordantes entre los genes investigados, por ejemplo, muestras con gen E con un valor de CT de ≤ 39 y gen *RdRp* con un valor de CT de >39 o viceversa, se repetiría el ensayo y si la discordancia persistía en esos valores de CT, estas se darían como negativas.

Las muestras positivas se almacenaron a -80 °C en alícuotas de 250 μ L para evaluar con el mismo protocolo de extracción y amplificación la viabilidad de positividad y mantenimiento o modificación del CT de las muestras al 1°, 3° y 5° mes pos diagnóstico inicial.

La toma y procesamiento de muestra, amplificación y análisis de resultados fueron realizados en el Laboratorio de Virología y Microbiología Molecular del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.

Secuenciación masiva

De las muestras positivas se seleccionaron dos para ser secuenciadas por NGS en la plataforma MiniSeq Illumina con el kit de Paragon CleanPlex® SARS-CoV-2 by SOPHiA siguiendo el protocolo del fabricante. Para el alineamiento se utilizó la plataforma bioinformática SOPHiA-DDMV5.7.10.

Consideraciones éticas

Se cuenta con autorización del comité local de ética del Instituto Nacional de Salud. La base de datos codificada esta bajo el resguardo de la Sección de Virología del Departamento de Microbiología, Universidad de El Salvador.

Resultados

Las muestras obtuvieron una concentración de RNA por fluorometría entre 50 a 90 ng/ μ l, fueron 8 muestras positivas para el gen *E* y *RdRp* y 92 negativas para ambos genes. Tabla 1.

Tabla 1. Amplificación por RT-qPCR de muestras de saliva y secreción nasofaríngea

Volumen final con 5 μ l de eluido	GEN <i>E</i>		GEN <i>RdRp</i>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
25 μ l, Charité, Berlin/evag 40 ciclos	8	92	8	92
20 μ l, Powerchek 2019- ncov 40 ciclos	8	92	8	92

Las muestras positivas mostraron para el gen *E* y *RdRp* CT desde ciclo 18 hasta ciclo 35, el control positivo amplificó entre el ciclo 23 y 24 (Figura 1), todos los CT entre el gen *E* y *RdRp* fueron coincidentes, solo una de las muestras negativas mostró un CT no coincidente de 39 para el gen *E* en el protocolo PowerChek 2019-nCoV con CT no detectado para *RdRp*. Para esta misma muestra no se registró CT con protocolo Charité, Berlin / EVAg para ninguno de los genes, por lo que se catalogó como negativa.

Las muestras positivas y sus alícuotas almacenadas a -80 °C se extrajeron y amplificaron manteniendo su concentración de ARN, todas se amplificaron en un CT similar al inicial en los dos protocolos con los genes *E* y *RdRp* manteniendo su positividad al primero, tercero y quinto mes pos extracción inicial. De igual forma los eluidos positivos iniciales almacenadas a -80 °C se mantuvieron positivos al primero, tercero y quinto mes después del diagnóstico inicial.

Las dos secuencias obtenidas por NGS fueron positivas a SARS-CoV-2 en el análisis realizado en la plataforma SOPHiA-DD-MV5.7.10. y fueron validadas y depositadas para su posterior análisis en la plataforma GISAID con registro: EPI_ISL_671974, EPI_ISL_672573.

Discusión

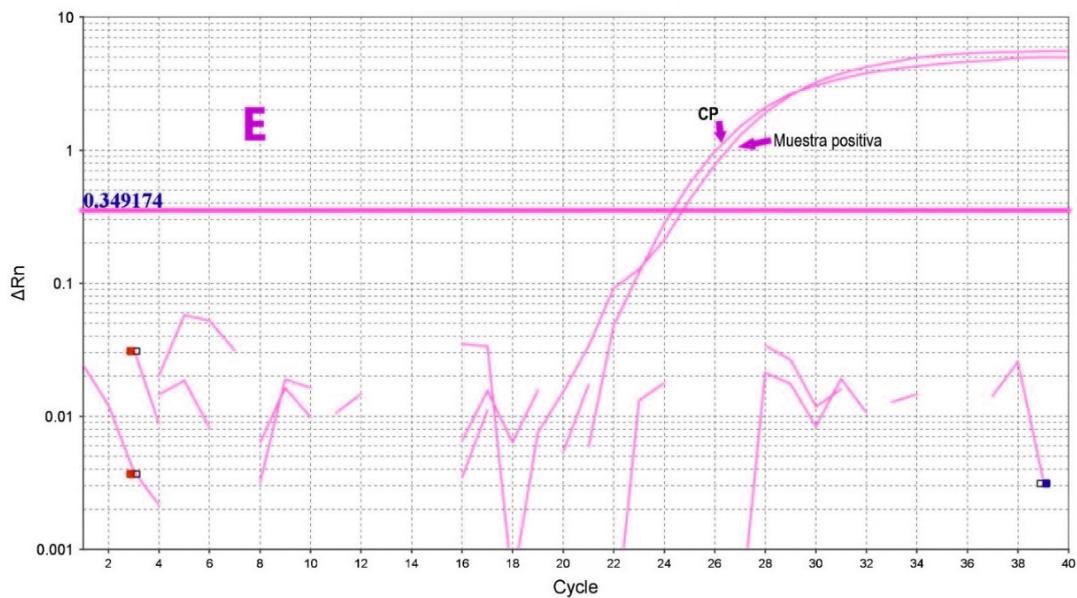
El promedio de positivos por cada 100 pruebas en noviembre en El Salvador fue de 7,05 por cada 100 pruebas para COVID-19 realizadas con hisopado nasofaríngeo⁴, este dato es similar con el resultados de ocho pruebas positivas de 100 pruebas realizadas

durante el mes de noviembre en el presente estudio, utilizando como muestra una mezcla de saliva y secreción faríngea espontánea o por carraspeo autotomada por el paciente utilizando tubos de polipropileno de 14 ml vacíos y estériles (sin medio de transporte o SSN). Los protocolos de RT-qPCR utilizados (Charité, Berlin /EVAg y PowerChek 2019-nCoV) con los genes *E* y *RdRp* son los mismos utilizados en la mayoría de diagnósticos COVID-19 realizados por el Sistema Nacional de Salud, salvo por algunos equipos automatizados que utilizan gen N. Adicionalmente se reconfirmó por NGS la positividad de las muestras. Estos resultados son coincidentes y respaldan los hallazgos obtenidos en otros estudios en los que se demuestra que la saliva y esputo nasofaríngeo, especialmente si es recolectada dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas, puede sustituir las muestras de frotis nasofaríngeos³⁰⁻³² o que las muestras de saliva y las muestras de frotis nasofaríngeos tienen una sensibilidad similar en la detección del SARS-CoV-2³⁴.

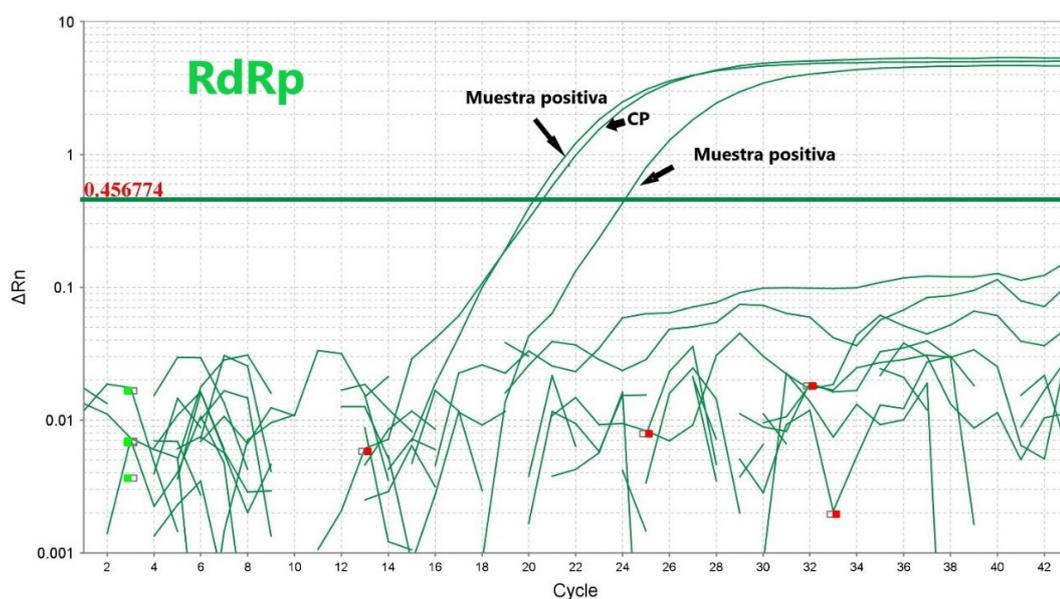
El almacenamiento a largo plazo de las muestras de saliva y secreción nasofaríngea a -80 °C no afectó los resultados de la prueba, incluso al 5° mes posdiagnóstico. Esto sugiere que las muestras de saliva y secreción nasofaríngea recolectadas de los pacientes, pueden almacenarse a -80 °C por meses sin perder sensibilidad lo que es coincidente con otros estudios³⁰⁻³².

La autotoma de muestra de saliva tiene menor complejidad que la obtención del hisopado nasofaríngeo y esta técnica de autotoma de saliva requiere menor consumo de insumos y medidas de bioseguridad, solo se requiere abrir el tubo una sola ocasión para tomar los 200 μ l de muestra para el proceso de extracción ya que al no utilizar hisopo se elimina este paso de manipulación, este proceso ejecutado para diagnóstico COVID-19 demuestra al igual que en otros estudios, que la saliva y secreción nasofaríngea autotomada por el paciente se convierte en una alternativa para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2³¹⁻³³.

Si bien la concordancia de sensibilidad diagnóstica de las pruebas es alta, el tipo de muestreo de la población en estudio no permite una comparación estadística, debido a que no se realizó hisopado nasofaríngeo simultáneo a las personas que participaron en el estudio por ser un estudio exploratorio. A pesar que el tiempo y recursos invertidos fueron registrados por los investigadores, estos serán sistematizados en estudios posteriores comparando los dos métodos (saliva-secreción nasofaríngea versus hisopado nasofaríngeo). Es necesario realizar estudios



■ gen E



■ RdRp

Figura 1. Curvas de amplificación de genes E y RdRp.

de costo-efectividad que permitan adoptar otras metodologías de detección de SARS-CoV-2 y optimizar los recursos disponibles en nuestro país.

Conclusiones

La saliva y secreción nasofaríngea resulto efectiva para la detección de SARS-Cov-2

mediante la técnica de RT-qPCR a través de dos protocolos. Las medidas de bioseguridad para la toma de la muestra, como el distanciamiento y espacios ventilados son medidas de bioseguridad accesible para la mayoría de establecimientos de salud.

Las muestras positivas permanecieron viables para su diagnóstico hasta el quinto mes a -80°C sin perder sensibilidad y especificidad.

La utilidad de la muestra de saliva y secreción faríngea autotomada emitida de manera espontánea o carraspeo para el diagnóstico COVID-19 es una alternativa de menor complejidad al no utilizar hisopo, tubos de transporte viral ni medios de conservación en el tubo. Es una medida no invasiva para el estudio de población sintomática ambulatoria o con exposición, útil para la detección de casos positivos a nivel comunitario, lugares de trabajo, escuelas y otros, reduciendo el riesgo del personal de salud que recolecta y procesa la muestra ya que no se expone a los aerosoles generados durante la toma de muestras con hisopo y se reduce la manipulación de la misma durante su análisis.

Agradecimientos

Se reconoce el apoyo de las 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. 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
2. 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
3. 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):265-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
4. Gobierno de El Salvador. Situación Nacional COVID-19. Gobierno de El Salvador. 2021. Fecha de consulta: marzo de 2021. Disponible en: <https://covid19.gob.sv/>
5. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2: orientaciones provisionales. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 11 de septiembre de 2020. 26 p.
6. John Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. John Hopkins University. 2021. Fecha de consulta: marzo 2021. disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
7. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. 2021. Switzerland. Fecha de consulta: marzo 2021. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
8. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. WHO. 2021. Fecha de consulta: marzo 2021 Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
9. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(5):737-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
10. ElBagoury M, Tolba MM, Nasser HA, Jabbar A, Hutchinson A. The find of COVID-19 vaccine: Challenges and opportunities. *J Infect Public Health.* 2020;14(3):389-416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.025>
11. World Health Organization. WHO concept for fair access and equitable allocation of COVID-19 health products. Geneva. WHO. 9 September 2020. 34 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/fair-allocation-mechanism-for-covid-19-vaccines-through-the-covax-facility>
12. Herzog LM, Norheim OF, Emanuel EJ, McCoy MS. Covax must go beyond proportional allocation of covid vaccines to ensure fair and equitable access. *BMJ.* 2021;5;372:m4853. DOI: 10.1136/bmj.m4853.
13. 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
14. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>
15. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020;583(7816):459-68. DOI: 10.1002/jmv.25681
16. Hernandez Avila CE, Ortega Pérez CA, Rivera NR, López XS. Análisis de la mutación D614G encontrada en secuencias del genoma completo de SARS-CoV-2 en El Salvador.

Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335830>.

- Alerta. 2021;4(1):72-7. DOI: 10.5377/alerta.v4i1.10683
17. 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
 18. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19 *Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;11:1465-1858. DOI:10.1002/14651858.CD013787
 19. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249. DOI:10.1001/jama.2020.8259
 20. Reina J, Suarez L. Evaluation of different genes in the RT-PCR detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples and its evolution in infection. *Rev. Esp. Quimioter.* 2020;33(4):292-293. DOI: 10.37201/req/045.2020
 21. Pinilla G, Cruz B CA, Navarrete O J. Diagnóstico molecular de SARS-CoV-2. *Nova*. 2020;18(35):35-41. DOI: 10.22490/24629448.4184
 22. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x
 23. Leung EC, Chow VC, Lee MK, Lai RW. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2021;93(1):533-536. DOI: 10.1002/jmv.26258
 24. Takeuchi Y, Furuchi M, Kamimoto A, Honda K, Matsumura H, Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *J. Oral Sci.* 2020;62(3):350-351. DOI: 10.2334/josnusd.20-0267
 25. Fakheran O, Dehghannejad M, Khademi A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9(1):100. DOI: 10.1186/s40249-020-00728-w
 26. Williams E, Isles N, Chong B, Bond K, Yoga Y, Druce J, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva: implications for specimen transport and storage. *J. Med. Microbiol.* 2021;70(2). DOI:10.1099/jmm.0.001285
 27. Ben-Assa N, Naddaf R, Gefen T, Capucha T, Hajjo H, Mandelbaum N, et al. Direct on-the-spot detection of SARS-CoV-2 in patients. *Exp. Biol. Med.* 2020;245(14):1187-1193. DOI: 10.1177/1535370220941819
 28. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao M, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(3):353. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8876
 29. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(2):285.e1-285.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.001
 30. Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Fujimori Y, Nakagawa T, Yokota H, S, et al. Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2. *J. Clin. Pathol.* 2021;74(1):67-68. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206972
 31. Pasomsub E, Watcharananan SP, Watthanachockchai T, Rakmanee K, Tassaneeritthep B, Kiertiburanakul S, et al. Saliva sample pooling for the detection of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2021;93(3):1506-1511. DOI: 10.1002/jmv.26460
 32. Ceron J, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Capela-Silva F, Eckersall P, et al. Use of Saliva for Diagnosis and Monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. *J. Clin. Med.* 2020;9(5):1491. DOI: 10.3390/jcm9051491
 33. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J. Dent. Res.* 2021;100(2):115-123. DOI: 10.1177/0022034520969670
 34. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(13):1283-1286. DOI: 10.1056/NEJMc2016359
 35. Kampf G, Voss A, Scheithauer S. Inactivation of coronaviruses by heat. *J Hosp Infect.* 2020;105(2):348-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.025>
 36. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)*. 2005;194(1-2):1-6. DOI: 10.1007/s00430-004-0219-0

Manifestaciones cutáneas por COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10156

Karen Yesenia Gómez Romero¹, Stefany Elizabeth Guerra Figueroa²

1. Departamento de ciencias fisiológicas, Universidad Evangélica de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
2. Hospital General, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ dra.karengomezromero@gmail.com

1.  0000-0002-5109-5762

2.  0000-0001-6349-1546



Cutaneous Manifestations by COVID-19

Citación recomendada:

Gómez Romero KY, Guerra Figueroa SE, Manifestaciones cutáneas por COVID-19. Alerta. 2021;4(2):46-53 DOI 10.5377/alerta.v4i2.10156

Recibido:

08 de agosto 2020

Aceptado:

15 de febrero de 2021

Publicado:

21 de mayo de 2021

Contribución de autoría:

KYGR¹: Análisis del caso, búsqueda bibliográfica y redacción del manuscrito. SEGF²: Análisis del caso y redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

El estudio de las manifestaciones dermatológicas asociadas al Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave, causante de la pandemia de la enfermedad por Coronavirus 2019, contribuye al diagnóstico de COVID-19 en pacientes con manifestaciones cutáneas de evolución reciente asociados a sintomatología respiratoria o pacientes asintomáticos que han mantenido contacto estrecho con pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada. La presente revisión tiene por objetivo describir los patrones dermatológicos más frecuentemente asociados a la COVID-19 de acuerdo con la literatura publicada, entre los que se destacan: erupciones maculopapulares, lesiones acrales de eritema-edema con vesículas o pústulas, erupciones vesiculares, erupciones tipo urticaria, lesiones tipo livedo o necrosis y petequias. Se realizó la búsqueda de la literatura en la base de datos PUBMED, utilizando los descriptores COVID 19 OR Coronavirus AND «skin manifestations». Se identificaron un total de 119 artículos publicados durante el año 2020 de los cuales se incluyeron 44 artículos referentes a reporte de casos y revisiones para el análisis, efectuándose finalmente un narrativo de los resultados. Se concluye que el conocimiento de las manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 puede ayudar en el diagnóstico precoz y estratificación de riesgo.

Palabras clave

COVID 19, Coronavirus, Manifestaciones cutáneas.

Abstract

The study of the dermatological manifestations associated with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2, which causes the pandemic of the Coronavirus disease 2019 contributes to the diagnosis of COVID-19 in patients with recently developed skin manifestations associated with respiratory symptoms or asymptomatic patients who have maintained close contact with patients with confirmed SARS-CoV-2 infection. The present review aims to describe the dermatological patterns most frequently associated with COVID-19 according to the published literature, among which are: Maculopapular eruptions, acral erythema-edema lesions with vesicles or pustules, vesicular eruptions, urticarial-like eruptions, Livedo type lesions or necrosis, and petechiae. The literature search was carried out in the PUBMED database, using the descriptors COVID 19 OR Coronavirus AND «skin manifestations». A total of 119 articles published during 2020 were identified, of which 44 articles referring to case reports and reviews were included for analysis, finally making a narrative of the results. It is concluded that the knowledge of the cutaneous manifestations associated with COVID-19 can help in the early diagnosis and risk stratification.

Keywords

COVID-19 virus disease, Coronaviruses, Skin manifestation.

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa causada por el SARS-CoV-2, que fue reportado por primera vez el 1 de diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan China. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud elevó el estado de la enfermedad de emergencia de salud pública de importancia internacional a pandemia¹.

El SARS-CoV-2 es transmitido principalmente a través de gotitas respiratorias que contienen el virus o por objetos contamina-

dos². El periodo de incubación varía entre 2 y 14 días, con un promedio de cinco días. Las personas que desarrollan la enfermedad presentan fiebre, tos, conjuntivitis, disgeusia, anosmia, náuseas, diarrea y malestar general³. Además, se ha reportado dificultad respiratoria, falla respiratoria aguda, trastornos de la coagulación, disfunción orgánica y complicaciones secundarias a una respuesta inflamatoria sistémica, las cuales se asocian a un aumento de la mortalidad⁴.

Las manifestaciones cutáneas pueden formar parte del cuadro de una infección viral (por ejemplo: dengue, zika, sarampión, entre otros). En este sentido se han descrito diversos hallazgos en la piel de pacientes con COVID-19, entre estas se incluyen rash morbiliforme, lesiones maculopapulares, purpúricas, urticaria, lesiones acrales de aspecto livedoide, pseudosabañones y erupciones vesiculares⁵. Por ser una infección viral emergente, las manifestaciones cutáneas asociadas a SARS-CoV-2 son presentaciones clínicas a considerar. El creciente número de reporte de casos y de series clínicas que recientemente han sido publicados, han descrito un espectro de manifestaciones cutáneas asociadas a esta enfermedad; por lo que el objetivo de esta revisión es describir las principales manifestaciones cutáneas asociadas a la infección por la COVID-19 descritos en la literatura.

Discusión temática

Las manifestaciones cutáneas de la COVID-19, según los informes de la literatura, muestran una gran diversidad. Series de casos de todo el mundo han identificado una variedad de posibles manifestaciones dermatológicas de COVID-19. La frecuencia (que varía del 0,2 al 20,4 por ciento de los casos) y el momento de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 son difíciles de determinar⁵. Estas manifestaciones de infecciones virales en general pueden derivarse de inoculación directa del virus, diseminación o reactivación del virus desde otro sitio, interacción del virus con el sistema inmunológico, respuestas inmunocelulares y humorales relacionadas que incluyen la acción de linfocitos y anticuerpos específicos contra el virus⁶. A pesar de que la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas en el contexto de COVID-19 es incierta, se ha demostrado que en la capa basal de la epidermis se encuentran receptores para la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual es un receptor en la membrana de la célula huésped, con una alta afinidad por la proteína S del SARS-CoV-2^{7,8}, siendo las diferentes manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19 el reflejo de la interacción del virus con la piel. Las respuestas inmunes hiperactivas, por activación del complemento o por injuria microvascular, se han descrito como otros posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la presentación de manifestaciones cutáneas por COVID-19^{9,10}.

La aparición de las lesiones cutáneas en relación con la viremia y los síntomas generales, podría ayudar a comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados en el

desarrollo de lesiones en los pacientes con COVID-19. En el caso de que las lesiones cutáneas precedan a los síntomas generales o incluso sean el único signo de posible infección, podrían servir como indicadores tempranos de la enfermedad o como indicadores de portadores asintomáticos del virus. Según reportes también puede aparecer posterior al desarrollo de otros síntomas y en casos asintomáticos, leves, moderados y severos.

Por otro lado, se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades virales que presentan manifestaciones cutáneas similares y de gran relevancia, sobre todo en Latinoamérica, como en el caso infecciones por dengue, zika y chikungunya. Los síntomas cutáneos que ocurren en etapas tardías de la infección o incluso después de la resolución de los síntomas principales, no implican una replicación per se del virus en el sistema respiratorio o probabilidad de contagio, ya que hoy en día se sabe que en pacientes con COVID-19 leve sin requerimiento de hospitalización por UCI, después de 10 días de inicio de síntomas y con un mínimo de tres días sin síntomas, ya no es contagioso, independientemente del resultado de una RT-PCR por hisopado nasofaríngeo; pacientes asintomáticos posterior a 10 días de dar positivo a la prueba de SARS-CoV-2¹¹. Así mismo, pacientes con criterios para hospitalización por UCI, a los 15 a 20 días posterior al inicio de síntomas, dejan de ser contagioso, independiente de si presenta o no síntomas cutáneos o en otros sistemas. Las secuelas posteriores a los lapsos descritos son secundarias a la tormenta de citoquinas y al tratamiento dado¹².

Actualmente se están realizando esfuerzos para conocer la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en el contexto de esta enfermedad, la relación temporal con otros hallazgos clínicos y la posibilidad de una enfermedad subyacente grave. Debido al continuo reporte de casos y realización de estudios centrados en la caracterización y clasificación de las lesiones vistas en pacientes con COVID-19, se han elaborado clasificaciones para describir los patrones clínicos de las manifestaciones cutáneas, su relación con aspectos demográficos, la severidad de la enfermedad, relación con los síntomas y su pronóstico¹³.

Recientemente en España se realizó la descripción de patrones morfológicos asociados con COVID-19 por medio de un método de consenso, en donde se incluyó el reporte de 375 pacientes con lesiones cutáneas de inicio reciente sin etiología clara de las mismas y con sospecha de enfermedad por SARS-COV-2 o su confirmación por labo-

ratorio, independientemente de la presencia de signos o síntomas. Dicho consenso permitió la elaboración del primer estudio prospectivo para clasificar las manifestaciones cutáneas por COVID-19 dentro de 5 patrones clínicos que incluyen: lesiones acrales de eritema-edema con vesículas o pústulas (pseudosabañones), erupciones vesiculares, lesiones urticariales, lesiones maculopapulares y livedo o necrosis¹⁴. Otros autores han descrito las lesiones petequiales como un sexto patrón clínico a considerarse¹⁵.

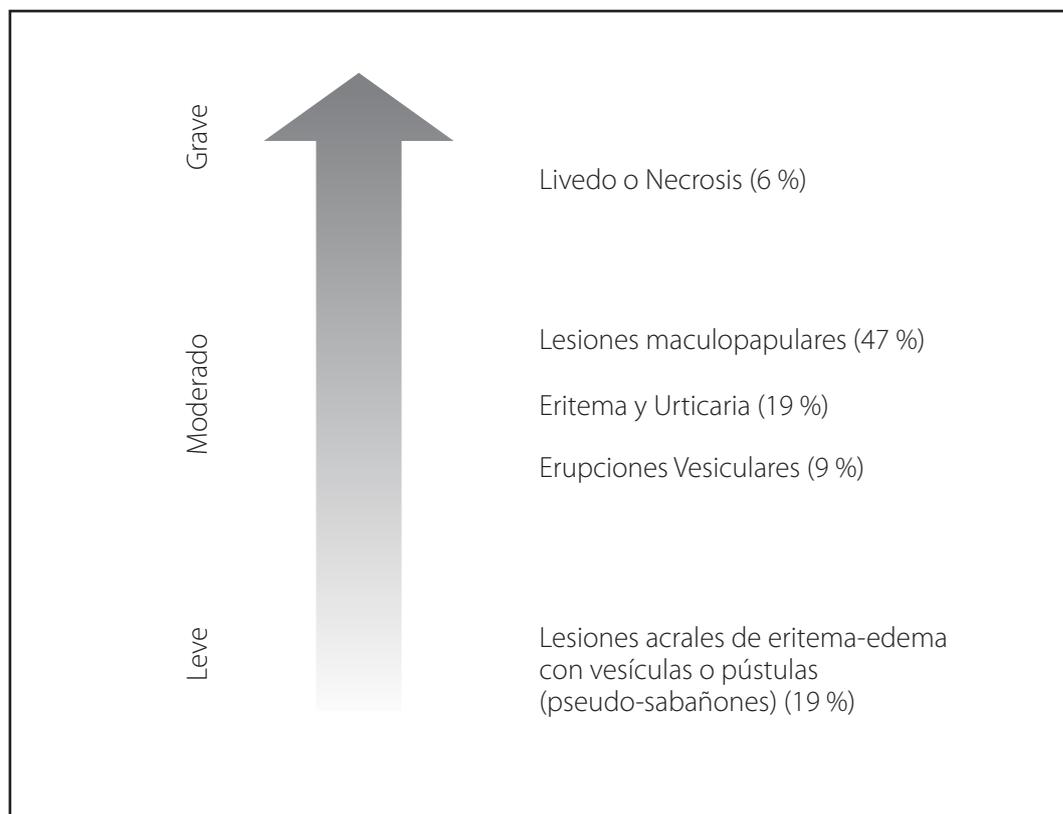
Las lesiones dermatológicas evidenciadas pueden presentarse también en otras virosis; por ejemplo, el rash maculopapular, las lesiones urticariformes, petequias, equimosis, entre otras, que ocasionalmente acompañan al dengue, de especial interés para la región latinoamericana; Cabe destacar que se han documentado casos de coinfección dengue-COVID19 y se han reportado resultados falsos positivos en pruebas rápidas (IgM e IgG) para dengue, en casos confirmados de COVID-19¹⁶.

Debido a que cerca del 20 % de los pacientes con COVID-19 desarrollan manifestaciones cutáneas, el reconocimiento y clasi-

ficación de las mismas es necesario durante la evaluación física. Por ello, se ha formulado recientemente un algoritmo para facilitar la clasificación de lesiones cutáneas por COVID-19 que puede ser aplicado por médicos no dermatólogos durante la atención de pacientes con COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas. Se propone la división de las lesiones en tres principales grupos: lesiones que no desaparecen con la presión, que incluyen el rash con petequias, lesiones isquémicas acrales y livedo reticularis; lesiones que desaparecen con la presión como rash urticarial y rash eritematoso; y el patrón vesículas o costras/erosiones¹⁷.

Los patrones clínicos de las manifestaciones cutáneas por COVID-19 descritos se han asociado a diversos grados de severidad de acuerdo con la evolución de la enfermedad, siguiendo un gradiente desde la enfermedad menos grave en pseudo-sabañones hasta la más grave en pacientes con presentación de lesiones livedoides y necrosis. El reconocimiento temprano de signos cutáneos que se asocian a una mayor gravedad es esencial para el manejo oportuno de complicaciones asociadas. (Figura 1)

Figura 1. Incidencia de patrones clínicos de manifestaciones cutáneas y su relación con la severidad de COVID-19.



Fuente: Elaboración propia, con datos de incidencia tomados de: Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020; 183(1):71-7.

Lesiones acrales de eritema-edema con vesículas o pústulas (pseudosabañones)

Las lesiones acrales de eritema-edema con vesículas o pústulas (pseudo-sabañones) o también conocidas como lesiones acroisquémicas, son lesiones que han sido documentadas con una prevalencia del 19 % de acuerdo con el reporte de series de casos realizado en España¹⁴. Estas lesiones, usualmente unilaterales, en el contexto de la COVID-19 se presentan sin antecedentes de exposición al frío, afectan zonas acrales y las principales partes afectadas son los dedos de pies y manos. Morfológicamente se caracterizan por pápulas y maculas eritemato violáceas, con presencia de edema y posible evolución ampollosa; adicionalmente pueden acompañarse de dolor y prurito¹⁸. Las lesiones tienden a resolver espontáneamente en 1 a 4 semanas¹⁹. El hallazgo clínico de pseudo-sabañones constituye una manifestación inusual de COVID-19 y se presentan principalmente en niños y adolescentes con sintomatología leve²⁰, sugiriendo ser un marcador de respuesta antiviral eficaz por parte del huésped²¹.

Los pseudo-sabañones pueden aparecer sin otros síntomas de COVID-19 más comúnmente en la población general y característicamente aparecen con mayor frecuencia durante la evolución tardía de la enfermedad, por lo que podrían ser útiles como marcadores epidemiológicos¹⁴ o como un posible signo de infección por COVID-19 en pacientes pediátricos paucisintomáticos²⁰.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos por el cual se originan estas lesiones se han descrito: trastornos de la coagulación que cursen con aumento de los productos de degradación del dímero D y del fibrinógeno y mecanismos inmunológicos que proponen que la causa principal de las lesiones compatibles con perniosis o pseudo-sabañones es la respuesta temprana del interferón tipo I, la cual es una citoquina con función antiviral capaz de inhibir la liberación no controlada de citoquinas proinflamatorias^{22,23}.

Erupciones vesiculares

El patrón vesicular consiste en la presentación de lesiones descritas en su mayoría como una erupción diseminada, que afecta principalmente tronco y extremidades, constituida por vesículas pruriginosas. Se han observado dos diferentes tipos de erupción vesicular: una erupción diseminada, polimorfa o de aspecto variceliforme, que constituye la forma de presentación

de erupción vesicular más frecuente y una erupción vesicular localizada a nivel de tronco principalmente, en el mismo estadio de evolución o monomorfa^{24,25,26}. Según reporte de casos, su incidencia en pacientes con COVID-19 ha sido del 9 %¹⁴.

Las lesiones vesiculares en el contexto de infección por SARS-CoV-2 se observan principalmente en etapas tempranas de la enfermedad y se asocian con la fase activa de la misma, tanto en niños como en adultos. Estas lesiones suelen presentarse en formas leves a moderadas de la enfermedad²⁶. Se postula que los cambios histopatológicos referentes a degeneración vacuolar y apoptosis de queratinocitos que se presentan en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y exantema variceliforme puede ser secundario a daño citopático directo por el virus sobre los queratinocitos²⁰.

Entre los diagnósticos diferenciales, se deben incluir manifestaciones de herpes simple, eritema multiforme y enfermedades ampollas autoinmunes. Es recomendable realizar test de Tzanck o PCR para varicela-zoster para descartar la enfermedad herpética, ya que además se han descrito reactivaciones de herpes en pacientes con COVID-19²⁷.

Exantema urticariforme

El patrón de lesión similar a la urticaria se ha reportado con una incidencia del 19 % en series de casos reportados en España¹⁴. Se ha descrito como una erupción cutánea eritematosa diseminada con predominio a nivel de cara, tronco y regiones acrales que respeta palmas y plantas, acompañado de prurito²⁸. Las lesiones urticariales pueden preceder a los síntomas de infección por COVID-19, por lo que pueden fungir como pista de diagnóstico temprano^{29,30,31} o aparecer en conjunto con los síntomas sistémicos en las formas moderadas de la enfermedad²⁷. A pesar de ello, la mayoría de las lesiones urticariales y maculopapulares pueden no ser muy útiles para el diagnóstico de COVID-19, ya que pueden tener muchas otras causas. Dentro de estas, las reacciones farmacológicas deben ser un diagnóstico diferencial importante a considerar³¹. No obstante, los pacientes con lesiones urticariales deben ser evaluados cuidadosamente por la posibilidad de infección por SARS-CoV2, y por la posibilidad de complicaciones asociadas como angioedema³⁰.

Lesiones maculopapulares

Las lesiones maculopapulares son uno de los patrones dermatológicos que se asocian con

más frecuencia a COVID-19, ya que ha sido reportado con una incidencia de 47 % en series de casos. Se caracteriza por una erupción de distribución cefalocaudal, constituida por maculas y pápulas eritematosas, perifoliculares en algunos casos, que se puede acompañar de descamación en etapas tardías de la evolución de las lesiones y, además, pueden presentar un aspecto pseudovesicular¹⁴. La erupción maculopapular se presenta de manera simultánea con otros síntomas por COVID-19 y, en menor frecuencia, posterior a los mismos³¹. De igual forma, las lesiones maculopapulares se han visto asociadas a enfermedad por COVID-19 de evolución moderada a grave y se han reportado en pacientes pediátricos y adultos³². En el contexto de la COVID-19, el efecto citopático directo sobre los queratinocitos puede explicar la presentación de este patrón de lesión¹⁸.

Las lesiones maculopapulares también han sido descritas con una morfología similar a la pitiriasis rosada con presentación típica de inicio, con una placa primaria eritematosa con descamación fina o medallón heráldico, que evoluciona con el desarrollo de lesiones diseminadas más pequeñas^{33,34}. Esto podría deberse a la reactivación del virus herpes humano 6 a causa de COVID-19³⁵.

El exantema maculopapular es considerado como el exantema típico de las infecciones virales como dengue, zika, sarampión, entre otros, debido a la activación de citocinas³⁶. O puede observarse como una manifestación cutánea por reacciones alérgicas a medicamentos; por lo que, para definir con precisión la causa del mismo, es importante recopilar la mayor cantidad de información posible sobre el episodio, la cronología y la exposición previa a fármacos. Por ello, una anamnesis completa, exploración física y debido a la alta sospecha de COVID-19, la realización de una prueba de RT-PCR confirmatoria es necesario para el diagnóstico de infección por SARS-CoV 2 frente a otros virus endémicos³⁷.

Livedo o necrosis

El patrón livedo reticularis o necrosis es un patrón vascular que pone en evidencia las alteraciones en la coagulación y el daño vascular con que ha estado relacionada la COVID-19, en el que eventualmente pueden desencadenarse estados protrombóticos, los cuales pueden desarrollarse secundario a la producción de interleucina 6 (IL-6), que puede estar involucrada en la patogenia de la trombosis vascular a través de sus efectos sobre la agregación y activación plaquetaria o sobre regulación de la angiotensina II³⁸. Se ha documentado que posterior a la replica-

ción del virus dentro de las células, esta causa daño celular con liberación de citocinas proinflamatorias y activación de la cascada del complemento, lo que permite el reclutamiento de leucocitos, proliferación de linfocitos, liberación de interferón gamma, interleucinas (IL), en especial IL-6, ferritina y factor de necrosis tumoral alfa. Esto se ha relacionado con la activación de macrófagos y consecuente síndrome de activación macofágica con expresión no controlada de citoquinas y liberación del factor activador del plasminógeno, siendo este un posible mecanismo que explicaría la elevación del dímero D y los episodios trombóticos que pueden manifestarse en la piel o de forma sistémica^{20,23}.

Los mecanismos de reacciones de hipersensibilidad tipo III o mediadas por inmunocomplejos a antígenos virales los cuales pueden precipitarse y acumularse dentro de los vasos, también forman parte de los principales procesos que conducen a la lesión vascular³⁹. La vasculitis, en general, puede afectar vasos pequeños, medianos y grandes; a nivel de la piel se caracteriza por lesiones livedoides hiperémicas o violáceas, con apariencia de red que característicamente afectan las extremidades inferiores, pero también se han reportado lesiones a nivel de tronco. Estas lesiones pueden conducir a necrosis de la epidermis suprayacente y los mecanismos implicados en esta disfunción microvascular pueden incluir la acción directa del virus en las células endoteliales junto a una respuesta inmune alterada^{40,41}.

Se ha reportado que las lesiones de livedo reticularis pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad, pero su progresión a vasculitis cutánea papulonecrotica podría indicar complicaciones que conducen a la oclusión vascular, coincidiendo con un aumento en la gravedad de la enfermedad. Así mismo, se han visto asociadas a manifestaciones clínicas como hematuria y posible daño renal¹⁹, por lo que se considera como el patrón más asociado a mortalidad, en especial en pacientes adultos mayores, con comorbilidades asociadas y en aquellos con formas severas de la enfermedad. Se reporta una incidencia del 6 %, en el reporte de series de casos más amplio realizado al momento¹⁴. En razón de una evaluación más amplia ante la presentación de patrón de livedo o necrosis, se sugiere la realización de estudios de coagulación, conteo de plaquetas, valores de fibrina y dímero D⁴².

Petequias

La erupción cutánea petequeal secundaria a pequeñas hemorragias subdérmicas podría

considerarse como una manifestación cutánea de enfermedad por COVID-19. Las lesiones petequiales aparecen en cualquier momento durante el curso de la enfermedad; se localizan en el tronco, los glúteos y las extremidades, con tendencia a una distribución flexural o periflexural^{43,44}, que característicamente conforman una erupción que no desaparece a la presión¹⁷. Se han reportado casos donde el exantema petequial en el contexto de enfermedad por COVID-19 puede estar acompañada por trombocitopenia, haciendo una mímica de enfermedad por dengue en zonas endémicas, retrasando el diagnóstico definitivo. Por lo que la infección por SARS-CoV-2 o la posibilidad de coinfección de dengue y la COVID-19, en especial en áreas tropicales donde pueden coexistir arbovirosis y COVID-19. Debe sospecharse ante la evaluación de pacientes con fiebre, sintomatología respiratoria y lesiones petequiales^{44,45,46}.

Conclusiones

En la actualidad, se desconoce mucho sobre la COVID-19; por lo tanto, las manifestaciones dermatológicas observadas en pacientes con COVID-19, constituyen un hallazgo clínico de importancia que amplía el espectro del conocimiento de las manifestaciones clínicas asociadas a esta enfermedad. Los patrones de lesiones cutáneas descritas pueden apoyar el diagnóstico temprano de infección por SARS-Cov-2 y ampliar el espectro de diagnósticos diferenciales a considerar, dentro de los cuales destacan las coinfecciones por virus endémicos o reacciones secundarias a medicamento, debido a que no se puede excluir que en algunos pacientes los hallazgos cutáneos observados pueden representar reacciones cutáneas a los numerosos tratamientos utilizados para COVID-19.

Las manifestaciones cutáneas por COVID-19, a pesar de no tener un valor predictivo certero sobre la estratificación de gravedad de la enfermedad, pueden aportar datos que apoyen la sospecha de un mayor riesgo de complicaciones asociadas. En algunos casos los reconocimientos de las lesiones cutáneas descritas pueden ser de posible ayuda en la toma de medidas de prevención de contagio en pacientes paucisintomáticos o asintomáticos que presenten manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 sin diagnóstico por pruebas de laboratorio, mostrando ventajas operacionales en el posible contexto de disponibilidad baja de pruebas de laboratorio, con el fin de brindar un tratamiento oportuno y limitar el contagio. La relación entre la infección por

COVID-19 y el desarrollo de manifestaciones cutáneas aún necesita una mayor investigación y más evidencias clínicas.

Agradecimiento

Expresamos nuestro profundo agradecimiento a las personas que realizaron la revisión del manuscrito.

Financiamiento

El financiamiento para la realización del manuscrito fue por cuenta propia.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. OPS/OMS. 2020. Fecha de consulta: 6 de Agosto de 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3fdZQBK>
2. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(16):1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. 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
5. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP, Rosenbach M, Takeshita J, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):509–510. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.045
6. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol.* 2017;12(2):171–193. DOI:10.2217/fmb-2016-0147
7. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Microbiology;* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J.*

- Pathol. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570
9. Potekaev NN, Zhukova OV, Protsenko DN, Demina OM, Khlystova EA, Bogin V. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification. *Int. J. Dermatol.* 2020;59(8):1000–1009. DOI: 10.1111/ijd.15030
 10. Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. Clinical and histopathological features and potential pathological mechanisms of skin lesions in COVID-19: review of the literature. *Dermatopathology.* 2020;7(1):3–16. DOI: 10.3390/dermatopathology7010002
 11. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. Geneva: World Health Organization; 2020. 5 p. Disponible en: WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Discharge_From_Isolation-2020.1-eng.pdf
 12. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 13. Fahmy DH, El-Amawy HS, El-Samongy MA, Fouda AA, Soliman SH, El-Kady A, et al. COVID-19 and dermatology: a comprehensive guide for dermatologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7):1388–1394. DOI: 10.1111/jdv.16545
 14. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(1):71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163
 15. Rahimi H, Tehranchinia Z. A comprehensive review of cutaneous manifestations associated with COVID-19. *BioMed Res. Int.* 2020;2020:1–8. DOI: 10.1155/2020/1236520
 16. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(5):536. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4
 17. Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Selda-Enriquez G, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Algorithm for the classification of COVID-19 rashes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):e103–e104. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.034
 18. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7). DOI: 10.1111/jdv.16526
 19. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, Fourati S, Barbarot S, Boulard C, et al. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing*. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(5):866–874. DOI: 10.1111/bjd.19377
 20. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr. Dermatol.* 2020;37(3):437–440. DOI: 10.1111/pde.14210
 21. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):486–492. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109
 22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
 23. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2021;112(4):314–323. DOI: 10.1016/j.ad.2020.11.013
 24. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020;45(7):872–875. DOI: 10.1111/ced.14277
 25. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* 2020;98(2):75–81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
 26. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(3):431–442. DOI: 10.1111/bjd.19264
 27. Gisondi P, Plasero S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(11):2499–2504. DOI: 10.1111/jdv.16774
 28. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7). DOI: 10.1111/jdv.16528

29. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(6). DOI: 10.1111/jdv.16472
30. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e236981. DOI: 10.1136/bcr-2020-236981
31. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020;21(5):627–639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4
32. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An. Pediatria Engl. Ed.* 2020;92(6):374–375. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.04.002
33. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(9). DOI: 10.1111/jdv.16579
34. Dursun R, Temiz SA. The clinics of HHV -6 infection in COVID -19 pandemic: Pityriasis rosea and Kawasaki disease. *Dermatol. Ther.* 2020;33(4). DOI: 10.1111/dth.13730
35. Kutlu Ö, Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol. Ther.* 2020;33(6). DOI: 10.1111/dth.14096
36. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, Van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm. Res.* 2020;69(8):745–756. DOI: 10.1007/s00011-020-01370-w
37. Avellana Moreno R, Estela Villa LM, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Moreno Aparicio MA, Avellana Fontanella JA. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34(7). DOI: 10.1111/jdv.16531
38. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FNE. Novel Role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in Angiotensin II-Induced Microvascular Dysfunction. *Hypertension.* 2019;73(4):829–838. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
39. Millikan LE, Flynn TC. Infectious etiologies of cutaneous vasculitis. *Clin. Dermatol.* 1999;17(5):509–514. DOI: 10.1016/S0738-081X(99)00061-9
40. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol. Ther.* 2020;33(4). DOI: 10.1111/dth.13696
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
42. Manalo I. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. 2020.
43. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol. Ther.* 2020;33(6). DOI: 10.1111/dth.13986
44. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to “COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue”: Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):e141–e142. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.016
45. Cardona-Ospina JA, Arteaga-Livias K, Villamil-Gómez WE, Pérez-Díaz CE, Katterine Bonilla-Aldana D, Mondragon-Cardona Á, et al. Dengue and COVID-19, overlapping epidemics? An analysis from Colombia. *J. Med. Virol.* 2021;93(1):522–527. DOI: 10.1002/jmv.26194
46. Saavedra-Velasco M, Chiara-Chilet C, Pichardo-Rodríguez R, Grandez-Urbina A, Inga-Berrosi F. Coinfección entre dengue y COVID-19: Necesidad de abordaje en zonas endémicas. *Rev. Fac. Cienc. Médicas Córdoba.* 2020;77(1):52–54. DOI: 10.31053/1853.0605.v77.n1.28031

Recomendaciones para la atención odontológica según el riesgo de infección por COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.9650

Wendy Yesenia Escobar de González¹, Guillermo Alfonso Aguirre Escobar², Katleen Argentina Aguirre de Rodríguez³, Ana Lourdes Pérez Siciliano⁴, Francisco José Rivas Cartagena⁵, Ester Abigail Pérez Rodas⁶

1-6 Universidad de El Salvador, San Salvador.

*Correspondencia

✉ lourdes.siciliano@ues.edu.sv

1.  0000-0001-9725-0783
2.  0000-0003-0188-6379
3.  0000-0002-9200-4214
4.  0000-0002-6470-0933
5.  0000-0002-9223-8088
6.  0000-0002-0827-9355



ACCESO ABIERTO

Main recommendations for the care of dental emergencies according to the risk of infection by COVID-19

Citación recomendada:

Escobar WY, Aguirre GA, Aguirre KA, Pérez-Siciliano AL, Rivas FJ, Pérez EA. Recomendaciones para la atención odontológica según el riesgo de infección por COVID-19. Alerta.2021;4(2): 54-60. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9650

Recibido:

15 de junio de 2020

Aceptado:

21 de enero de 2021

Publicado:

21 de mayo de 2021

Contribución de autoría:

WYEG¹, GAAE², KAAR³, ALPS⁴, FJRC⁵, EAPR⁶: Revisión bibliográfica, análisis y discusión de los datos.

Conflicto de intereses:

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

Resumen

El SARS-CoV-2 es el séptimo betacoronavirus que infecta a la especie humana. Este se caracteriza por una alta transmisibilidad y relativa baja letalidad. La enfermedad se manifiesta, en la mayor parte de la población, de forma leve y aumenta la probabilidad de severidad y letalidad en adultos mayores de 65 años, con enfermedades crónicas no transmisibles previas, como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades respiratorias y obesidad. En este artículo de revisión se presentan parámetros con base en la evidencia científica, que guíen al odontólogo en la toma de decisiones, para la atención odontológica y limitar el riesgo de infección cruzada en el marco del estado actual de pandemia por COVID-19. La llamada o video llamada constituye la primera elección para realizar el triaje, previo a asignar una cita, ya que permite clasificar el riesgo de infección por COVID-19 de un paciente y establecer el nivel de prioridad de tratamiento. El algoritmo para la toma de decisiones en clínicas odontológicas durante el período de emergencia por COVID-19, debe constituirse en una recomendación que los odontólogos que atienden pacientes pongan en práctica. Por cuanto, permite clasificar el riesgo de infección y letalidad del paciente, definiendo los tratamientos en electivos, de urgencia o emergencia.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, clínicas odontológicas, contención de riesgos biológicos, toma de decisiones, pandemia.

Abstract

SARS-CoV-2 is the seventh betacoronavirus that infects the human species. It is characterized by high transmissibility and relatively low lethality. The disease occurs in mild form in the majority of the population and increases the probability of severity and fatality in adults over 65 years old, with previous Non-Communicable Chronic Diseases such as diabetes, high blood pressure, respiratory diseases and obesity. This revision article presents parameters based on scientific evidence, to guide the decision making for dentists when providing dental care and to limit the cross-infection risk in the context of the current state of the COVID-19 pandemic. Prior to an appointment, the call or video call is the first choice to define the triage, since it allows classifying the risk of COVID-19 infection of a patient and establishing the level of priority of treatment. The algorithm for decision-making in dental care clinics during the emergency period due to COVID-19 should constitute a recommendation to be practiced by the dentist who treats emergencies in patients, given that it allows the classification of infection risks and lethality defining the treatments as elective, urgent or emergency.

Keywords

Coronavirus Infections, Dental Clinic, Containment of biohazards, Decision making, Pandemic.

Introducción

La enfermedad conocida como COVID-19, causada por el SARS-CoV-2 fue detectada por primera vez en Wuhan, Hubei, China, el pasado diciembre de 2019. Se ha definido como una enfermedad de alto riesgo para la salud pública a nivel mundial^{1,2}. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 30 de enero de 2020 que el brote por COVID-19 constituía una Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (PHEIC)^{2,3}. El 11 de marzo de 2020, cuando el virus estaba presente en 114 países, fue declarada pandemia por la OMS⁴. Según los expertos en virología de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos, el nuevo coronavirus vino para quedarse; probablemente causará brotes anuales, en su mayoría, casos leves⁵.

Posterior a que la OMS declarara pandemia por SARS-CoV-2, El Salvador decretó estado de emergencia nacional el 11 de marzo. Luego, el 16 de marzo, se tomaron nuevas disposiciones para contener la pandemia, entre las que incluye la suspensión de consultas odontológicas, privadas y públicas, que no sean emergencia⁶. Para dar seguimiento al estado de la pandemia en el territorio nacional, el Gobierno de El Salvador habilitó una página oficial. Según datos procedentes de dicha fuente, hasta el 15 de febrero de 2021, a las 12:05 horas, existían 58 023 casos confirmados; 3585 casos activos, 1750 fallecidos y 52 688 recuperados por COVID-19⁷.

Esta revisión ha sido elaborada a partir de una amplia revisión de la evidencia científica disponible a la fecha, con la metodología de trabajo con base en riesgo y el sistema de algoritmos. Con el propósito de apoyar al cirujano dental en la toma de decisiones conducentes a resolver urgencias/emergencias de origen bucal, de acuerdo con las disposiciones gubernamentales promulgadas para limitar la expansión de la pandemia en el país. En odontología, por la necesidad de trabajar en contacto cercano con los pacientes debido al área de trabajo, es importante el cumplimiento estricto de los protocolos y barreras de bioseguridad, ya que similar a otros virus, el SARS-CoV-2 representa un riesgo de infección cruzada en la consulta odontológica, principalmente por la generación de aerosoles².

Discusión de la temática

Los coronavirus (CoV) (orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*) son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Con ta-

maños de genoma de 26 a 32 kilobases (kb) de longitud, los CoV tienen los genomas más grandes para virus de ARN. De manera que, al ser genomas grandes y pesados, su transmisión a través de la emisión de gotículas de fluidos se facilita a cortas distancias⁸⁻¹⁰.

Se ha informado que el período de incubación asintomático para individuos infectados por COVID-19 tiene un promedio de 5, 6 o hasta 14 días^{11,12}. Por lo que es la duración internacionalmente recomendada para la observación médica y la cuarentena de personas potencialmente expuestas⁸.

Diversa evidencia científica establece que las enfermedades infecciosas pueden ser potencialmente transmitidas en el ejercicio de la profesión odontológica, tanto a pacientes como a profesionales¹³. Todas las enfermedades virales o infecciosas representan peligro para el odontólogo. Según datos brindados por la OMS, existen diversas enfermedades que tienen tasas de mortalidad similares a las del COVID-19 y que siempre han representado un peligro en la práctica odontológica. Entre estos, el VIH/SIDA, con una tasa de letalidad del 3,1 %; el virus del H1N1, que presenta una tasa de letalidad del 2 a 3 %, afectando en mayor medida a adultos jóvenes. De igual manera, el brote del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) en los años 2002 y 2003, en la provincia de Guangdong, China. Más recientemente, en el año 2012 se presentó el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), patógeno responsable de graves brotes de enfermedades respiratorias que han demostrado la letalidad de los COVID-19 al cruzar la barrera de especies e infectar a los humanos^{1,9}.

Según la OMS, el coronavirus presenta un poder de transmisión alto y una letalidad relativamente baja. Esta última aumenta en personas adultas mayores y en personas con patologías crónicas previas (diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias, inmunológicas o personas con obesidad)^{14,15}. Las personas mayores de 70 años presentan una tasa de letalidad del 8 % y los mayores de 80 del 15 %¹⁶. Dichas tasas son muy superiores a las que presentan niños, jóvenes y adultos, en los cuales la mortalidad no supera el 0,4 %. En general, la tasa de letalidad promedio de COVID-19 es del 2,3 %.

A nivel mundial, hasta el 15 de febrero de 2021 se presentaron 109 622 245 casos confirmados, 22 992 942 casos activos, 2 417 067 fallecidos^{5,16}. Los reportes mundiales del COVID-19 son actualizados a diario por la OMS y otras instituciones que presentan a través de mapas el avance de la enfermedad^{5,16,17}.

Los síntomas principales de los pacientes con coronavirus son fiebre, tos, dificultad para respirar y pérdida del gusto y olfato (anosmia e hiposmia que son síntomas de aparición súbita que es importante evaluar, ya que se pueden presentar en pacientes sin antecedentes de enfermedad nasal previa y son síntomas significativos en relación a la pandemia por COVID-19.). Sin embargo, los primeros síntomas en algunos pacientes han sido problemas gastrointestinales; en los casos más severos, la infección puede causar bronquitis o neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, fallo o insuficiencia renal e incluso la muerte^{7,10,18-20}. De igual forma, países como Reino Unido, Italia, Estados Unidos, Francia, España y Suiza han reportado una posible relación de la enfermedad de Kawasaki con el SARS-CoV-2 en la población infantil^{21,22}.

Pese a que han surgido varias propuestas de tratamiento y que algunos países ya comenzaron a implementar la vacuna contra el virus, la pandemia aún sigue en el mundo. Hasta el 15 de febrero de 2021 se reporta un total de 175 320 450 personas vacunadas^{16,23}. A esto se suma el uso de fármacos para tratar la sintomatología^{11,20,24}, como los antivirales, los antiinflamatorios y los anticoagulantes. De igual forma, los estudios para probar la efectividad de otros medicamentos, continúan²⁵.

Para la mayoría de personas con un sistema inmunológico no comprometido, será una enfermedad leve y mejorará sin necesidad de ningún cuidado especial. Caso contrario las personas mayores de 65 años con patología previa que tienden a presentar una evolución grave por COVID-19.

El análisis de muestras conjuntivales de casos confirmados y sospechosos de COVID-19 sugieren que la transmisión no se limita al tracto respiratorio y que la exposición del ojo puede proporcionar una forma efectiva para que el virus ingrese al cuerpo^{2,26,28}.

Según la clasificación de exposición de trabajadores al COVID-19, la profesión odontológica es una de las que se encuentra en primer lugar por el riesgo de exposición a enfermedades y proximidad física del campo de trabajo²⁹. Este riesgo por exposición es muy similar al de otras profesiones donde ocurre la generación de aerosoles, tales como médicos, enfermeras, encargados de laboratorio y, en menor medida pero de considerable riesgo, aquellas profesiones que demandan contacto directo con el público o se desempeñan en espacios reducidos (repcionistas, cajeros y agencias de atención al cliente)²⁹.

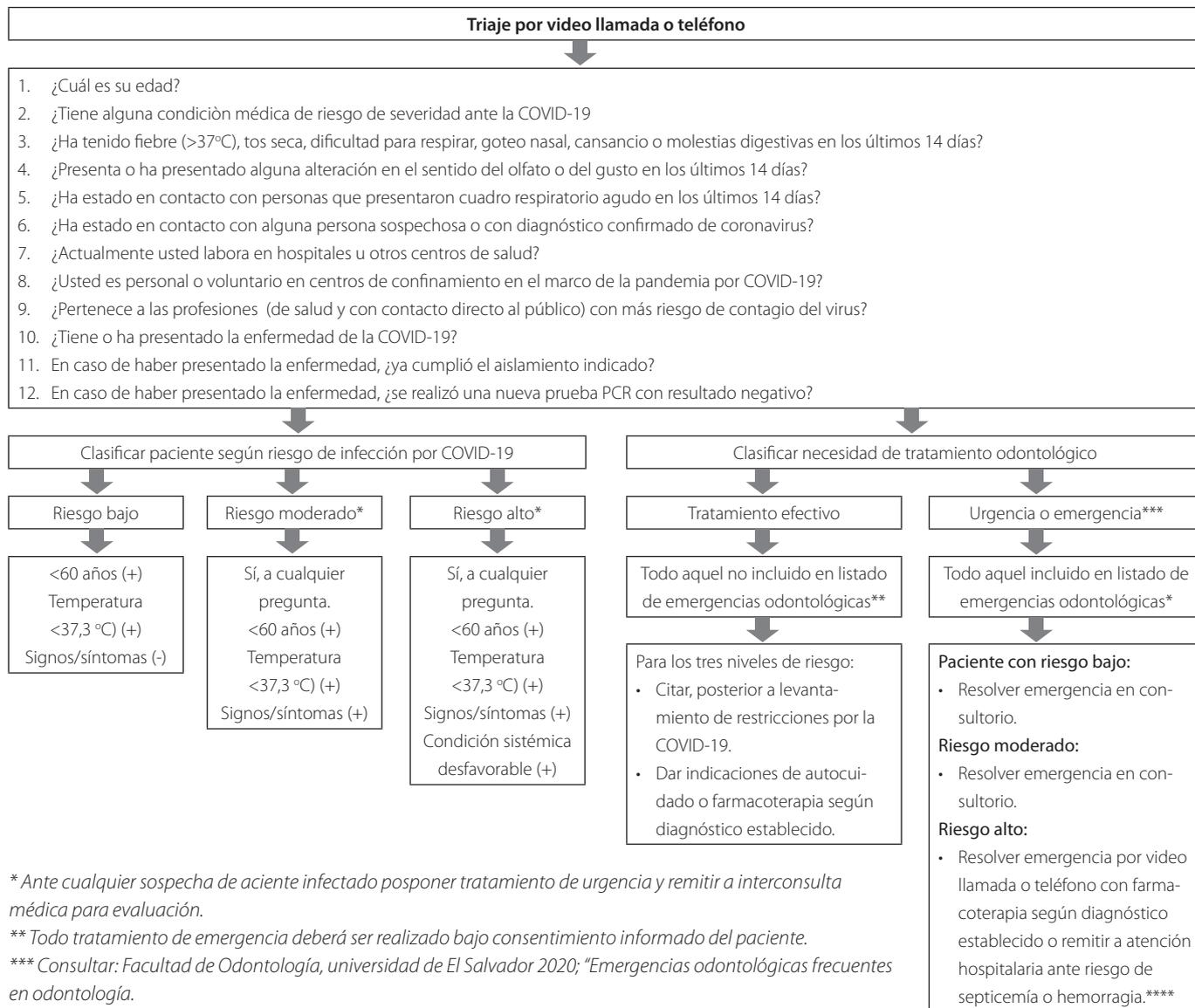
Las rutas de transmisión comunes del nuevo coronavirus incluyen transmisión directa de un paciente enfermo a mucosa de ojos, nariz o boca de una persona sana o indirecta por auto inoculación. El odontólogo y su personal auxiliar pueden adquirir por vía directa el coronavirus y generar infecciones, al igual que otros virus, a partir de un paciente enfermo, un portador asintomático o un paciente en recuperación, mediante la exposición directa a los aerosoles que emane por tos y estornudos o los procedimientos operatorios que implican el uso de dispositivos rotatorios de alta velocidad, jeringa triple, cavitrones entre otros, que contribuyen al desplazamiento de los fluidos por el consultorio dental. Y por vía indirecta puede ocurrir al saludar al paciente (manos, codos, puños, mejías, hombros) o tocar con la mano superficies contaminadas por el paciente y llevarse a después a la mucosa nasal, oral u ocular^{2,13-15,23,26,27}.

Los cirujanos dentales están propensos a adquirir enfermedades debido al tipo de procedimientos que se realizan dentro de la odontología, ya que esto implica la comunicación cara a cara con los pacientes, la exposición frecuente a saliva, sangre y otros fluidos, así como el manejo de instrumentos afilados^{1,11,13,15,23}.

Con el fin de salvaguardar la vida y mantener la calidad de vida de la población salvadoreña, se realizan recomendaciones de acuerdo con el algoritmo de toma de decisiones en clínicas odontológicas en período de emergencia por COVID-19, basadas en la evidencia científica disponible (Figura 1); con el objetivo de realizar la selección de pacientes con necesidades de tratamientos que sean clasificados como urgencias o emergencias. Es importante iniciar con un triaje, de preferencia vía teléfono o videollamada, con el fin de conocer datos sociodemográficos como edad del paciente y descartar la posibilidad que sea parte de un grupo de riesgo. Asimismo, conocer historial de fiebre, goteo nasal, tos seca, diarrea o dificultad para respirar, alteraciones del olfato o del gusto, viajes a países de riesgo, contacto con pacientes positivos a COVID-19, profesión de alto riesgo de contagio por exposición a enfermedades, personal biomédico o voluntarios de hospitales, centros de confinamiento o personas que han estado en contacto estrecho con pacientes que presentan diagnóstico de enfermedad respiratoria aguda o condición sistémica desfavorable.

Esta información contribuirá de manera importante a clasificar al paciente según riesgo de infección y letalidad por COVID-19. El paciente evaluado podrá ser clasificado

Figura 1. Algoritmo de toma de decisiones en clínicas odontológicas en periodo de emergencia por la COVID-19



* Ante cualquier sospecha de agente infectado posponer tratamiento de urgencia y remitir a interconsulta médica para evaluación.

** Todo tratamiento de emergencia deberá ser realizado bajo consentimiento informado del paciente.

*** Consultar: Facultad de Odontología, universidad de El Salvador 2020; "Emergencias odontológicas frecuentes en odontología.

**** Recomendable bajo sedación para trabajar en ambiente controlado.

en riesgo bajo, moderado o alto. En el grupo de los pacientes catalogados con riesgo bajo se incluyen las personas menores de 60 años, con temperatura menor a 37,3 °C, signos y síntomas negativos. En el grupo de los pacientes con riesgo moderado, se encuentran aquellas personas que respondan «sí» a cualquier pregunta realizada en el triaje (Figura 1), personas menores de 60 años, con temperatura mayor o igual a 37,3 °C, signos y síntomas positivos a COVID-19. Mientras que, los pacientes con riesgo alto son aquellos que afirmen a cualquier pregunta realizada en el triaje (Figura 1), además de pertenecer al grupo etario de riesgo (personas de más de 60 años), presentar temperatura mayor de 37.3 °C con signos, síntomas y enfermedad sistémica desfavorable previa.

De acuerdo con la clasificación de riesgo de infección del paciente, se evaluará la necesidad de tratamiento odontológico, como tratamiento electivo y de urgen-

cia o emergencia. Por lo que, en pacientes con demanda de tratamiento electivo, se deberá posponer la atención y citar en un período posterior al levantamiento de medidas y restricciones nacionales⁶; en estos casos, se debe brindar indicaciones de autocuidado o farmacoterapia con base en el diagnóstico establecido. A diferencia de los pacientes clasificados para tratamientos urgentes y emergentes, que debido al riesgo vital riesgo vital identificado serán recibirán la atención odontológica requerida. Por lo que todo tratamiento debe ser atendido bajo consentimiento o asentimiento informado específico para cada emergencia. Los pacientes del nivel de riesgo bajo que se presenten con una urgencia o emergencia a la consulta dental o hayan sido evaluados previamente, se deberá resolver la necesidad de tratamiento dentro del consultorio dental, tomando todas las medidas de bioseguridad¹². Los pacientes clasificados en

un nivel de riesgo moderado, deberán ser remitidos a interconsulta médica para descartar una posible infección por COVID-19; al obtener un resultado negativo se podrá resolver la emergencia en el consultorio dental. Mientras que a los pacientes con riesgo alto de infección se deberá resolver la emergencia por videollamada o por teléfono con farmacoterapia en primera instancia, con base en el diagnóstico oral establecido. Ante el riesgo de septicemia o hemorragia, se deberá remitir al paciente para atención hospitalaria. Se recomienda trabajar en un ambiente controlado y de preferencia bajo sedación.

Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 demanda el seguimiento riguroso de los protocolos de bioseguridad para la protección del personal odontológico y pacientes, por lo que se debe continuar con la práctica permanente de estos protocolos para evitar infecciones cruzadas o contagios dentro del consultorio dental. Todos los procedimientos de emergencia deben limitarse a lo estrictamente indispensable a fin de acatar las disposiciones brindadas por las autoridades de salud. Se recomienda limpiar y desinfectar los objetos y las superficies, utilizando solución de Dakin al 0,5 % sustancia conocida por hipoclorito de sodio (NaClO). Es recomendado a dicha concentración por ser un agente antiséptico, de baja toxicidad y eficaz contra un amplio espectro de virus, hongos, esporas, bacterias aeróbicas y anaeróbicas^{26,30}. Esta solución desinfectante debe ser preparada a partir de una solución principal y el cambio deberá ser a diario. Posteriormente, limpiar con alcohol isopropílico al 70 % o alcohol etílico para inactivar el hipoclorito y evitar la corrosión de superficies de trabajo metálicas.

Se recomienda el empleo de medidas de bioseguridad sin excepciones como el uso de guantes, respiradores de careta filtrante N95 con certificación del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés), máscaras estándar FFP2 establecidas por la Unión Europea o las FFP3, protección ocular (lentes o careta protectora), gorro de tipo oruga, gabacha manga larga o gabachón descartable, zapateras desechables y una ventilación adecuada del consultorio dental^{14,15}. Se debe tomar en cuenta el uso de alcohol gel al 70 % durante la colocación y el retiro correcto del equipo de protección para evitar contaminaciones.

Para evitar posibles contagios por contacto indirecto al tocar con la mano objetos contaminados y tocar después la mucosa oral, nasal u ocular; se recomienda retirar periódicos, revistas, juguetes u otros objetos de contacto frecuente de las salas de espe-

ra²⁹⁻³¹. Además, realizar lavado de manos antes y después de la atención de cada paciente y antes de la colocación de los guantes. Primero lavar con agua y jabón, secar con papel toalla y luego frotarse las palmas y los dedos con alcohol gel, durante 20-30 segundos.

El uso de enjuague bucal antimicrobiano preoperatorio podría reducir la carga viral en cavidad oral. Para tal efecto, la literatura recomienda el uso de povidona yodada al 0,2 % o peróxido de hidrógeno al 1,0 % durante 1 minuto; ya que se ha reportado que el SARS y el MERS son susceptibles a la povidona y el SARS-CoV-2 ha mostrado vulnerabilidad a la oxidación por el peróxido de hidrógeno². El cloruro de N-hexadecilpiridinio o cloruro de cetilpiridinio (CPC), es un compuesto de amonio cuaternario que no es oxidante ni corrosivo y ha demostrado su eficacia como agente antiséptico, antibacteriano, antiplaca y antigingivitis. Propiedades que también presenta la clorhexidina, que es un agente antiséptico, biguanídico con una amplia actividad contra bacterias grampositivas, negativas, virus y levaduras³².

Finalmente, las atenciones de urgencias o emergencias odontológicas deberán ser programadas por citas espaciadas para evitar aglomeraciones y bajo la aplicación estricta de los protocolos de desinfección. Para los casos en los que la pieza de mano sea indispensable su uso, se recomienda la utilización de piezas de mano dental con válvulas antirretractivas u otros diseños antirreflujo, ya que puede reducir significativamente el retorno de la carga viral a través de las mangueras de la pieza de mano.

Conclusión

El algoritmo de toma de decisiones en clínicas odontológicas durante el período de emergencia por COVID-19, debe constituirse en una recomendación a ser puesta en práctica por el odontólogo que atienda pacientes en estado de emergencia. Por cuanto permite clasificar el riesgo de infección y letalidad, precisando los tratamientos en electivos, de urgencia o emergencia.

Referencias bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. DOI: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J*

- Oral Sci. 2020;12(1):1–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
3. Organización Panamericana de la Salud. La OMS declara que el nuevo brote de coronavirus es una emergencia de salud pública de importancia internacional. PAHO, 2020. Fecha de consulta: 21 de abril de 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15706:statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-2005-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-2019-ncov&Itemid=1926&lang=en
 4. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. OMS, 2020. Fecha de consulta: 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
 5. Universidad Johns Hopkins. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet*. 2020;20(5):533–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
 6. 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
 7. Ministerio de Salud. Situación nacional COVID-19. 2020. Fecha de consulta: 18 de abril de 2020. Disponible en: <https://covid19.gob.sv/>
 8. Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* 48, 155–163 (2020). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
 9. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology*. 2019;16(69):1–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
 10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
 11. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>
 12. Ge ZY, Yang LM, Xia JJ, Fu XH, Zhang YZ. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(R780.1; R511):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2010010>
 13. Spagnuolo G, Vito D De, Rengo S, Tatullo M. COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry. *Int J Environ Res Public Heal*. 2020;17(6 PG):2094. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17062094>
 14. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
 15. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5):481–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>
 16. Mamoon N, Rasskin G. COVID-19 Visualizer. Universidad de Carnegie mellon. 2020. Fecha de consulta: 18 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.covidvisualizer.com/>
 17. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard. World Health Organization. 2020. Fecha de consulta: 17 de abril de 2020. Disponible en: <https://who.sprinklr.com/>
 18. Keyes M, Thibodeau R. Dakin Solution (Sodium Hypochlorite). *StatPearls*; 2018. Fecha de consulta: 19 de marzo de 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939693>
 19. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(19): 1787-1799. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
 20. 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):929–36. DOI: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001191>
 21. Vázquez C, Romero I, Huertas M, Fernández C, Pignatelli R. Alerta sobre asociación COVID 19 y probable Enfermedad de Kawasaki en pacientes. Sociedad Interamericana de Cardiología. Fecha de publicación: 10 de mayo de 2020. 5 p. Disponible en: <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/alerta-sobre-asociacion-covid-19-y-probable-enfermedad-de-kawasaki-en-pacientes-pediatricos/>
 22. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239): 1771-1778. DOI: <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
 23. Sabino-Silva R, Jardim A, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry

- and potential salivary diagnosis. Clin Oral Investig. 2020; 24:1619–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>
24. Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S. Audio Interview: New Research on Possible Treatments for Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(12):e30. DOI: 10.1056/NEJMe2005759
 25. The Lancet Hematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. The Lancet. 2020;7(6):E425. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30151-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30151-4)
 26. Kohn WG. Cover story guidelines for infection control in dental health care settings—2003. J Am Dent Assoc. 2004;135(1):33–47. DOI: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0019>
 27. Asociación Dental Americana. 2019 Novel Coronavirus. ADA. 2020;4. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>
 28. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus. n engl j med. 2014;26:2499–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1401505
 29. Gamio L. The Workers Who Face the Greatest Coronavirus Risk. The New York Times. 2020. Fecha de consulta: 22 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html?action=click&module=Top+Stories&pgtype=Homepage>
 30. Antunovic FA, Fernández CA, Aranda EE, Ale VS, Marecos MC, et al. La solución de Dakin-Carrel. Flebología y Linfología. 2013;8(20):1230–5. Disponible en: <https://siilo.tips/download/la-solucion-de-dakin-carrel>
 31. Centros de Prevención y Control de Enfermedades. Guía para la prevención de infecciones en entornos ambulatorios: expectativas mínimas para una atención segura. 2017. 44 p. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/settings/outpatient/outpatient-care-guidelines.html>
 32. Herrera D, Serrano J, Roldán S. et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic?. Clin Oral Invest. 2020;24:2925–2930. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>

Sintomatología no respiratoria de COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.9923

José Eduardo Oliva Marín

Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento, Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

📞 0000-0002-6005-0558

Resumen

La sintomatología usual de COVID-19 incluye fiebre, dolor de garganta, tos seca, fatiga, dolores musculares, anosmia e hipogeusia. Al desarrollar neumonía los pacientes usualmente presentan disnea. La sintomatología atípica de la enfermedad, la cual es basta, no se ha narrado ampliamente. Esta incluye sintomatología del sistema nervioso, como agitación, confusión e incluso convulsiones; de aparato ocular, como la conjuntivitis y la epifora; del sistema auditivo, como la sordera neurosensorial. La piel también se ve comprometida, con hallazgos como el eritema con vesículas o pústulas (pseudo eritema pernío o pseudo-sabañones), otras erupciones vesiculares, lesiones urticariales, erupciones maculopapulares y la livedo o necrosis; del sistema cardíaco, como el daño agudo al miocardio y las arritmias; del sistema gastrointestinal, como las náuseas, el vómito y la diarrea. El hecho epidemiológico importante que el 50 % de los individuos con diarrea excretan al virus en sus heces, es un problema de salud pública. Otras áreas corporales afectadas son: el sistema renal, donde del 3 al 44 % de los individuos con neumonía grave por COVID-19 presentan daño renal agudo; el sistema hematológico, el cual presenta un estado de hipercoagulabilidad que pone en riesgo de trombosis a los pacientes con neumonía por COVID-19 y finalmente, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, confusión, miocarditis, coagulación intravascular diseminada

Abstract

The usual symptoms of COVID-19 include fever, sore throat, dry cough, fatigue, muscle aches, anosmia, and hypogeusia. If pneumonia occurs, patients usually develop dyspnea. The atypical symptomatology of the disease, which is plenty, has not been widely narrated. This includes symptoms of the nervous system, such as agitation, confusion and even seizures, the eye, with conjunctivitis and epiphora, and the auditory system, with sensorineural hearing loss. The skin is also compromised, with findings such as erythema with vesicles or pustules (erythema pernío-like or pseudo-chilblains), other vesicular eruptions, urticarial lesions, maculopapular eruptions and livedo or necrosis; the cardiac system, with acute myocardial damage and arrhythmias, and the gastrointestinal tract, with nausea, vomiting, and diarrhea. The epidemiological fact, that 50 % of individuals with diarrhea excrete the virus in their feces, is of public health concern. Other corporal areas involved are the renal system, 3 to 44 % of individuals with severe COVID-19 pneumonia present acute kidney damage; the hematological system, which presents a state of hypercoagulability that puts patients with COVID-19 pneumonia at risk of thrombosis, and finally, the multisystemic inflammatory syndrome in children.

Key words

Coronavirus infections, confusion, myocarditis, disseminated intravascular coagulation

Introducción

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) es principalmente una enfermedad respiratoria.

Sin embargo, la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) no se limita al sistema respiratorio; también pueden verse afectados otros órganos. Las

 ACCESO ABIERTO

COVID-19 non-respiratory symptoms

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. Sintomatología no respiratoria de COVID-19. *Alerta*.2021;4(2):61-68. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9923

Recibido:

30 de julio de 2020

Aceptado:

28 de septiembre de 2020

Publicado:

21 de mayo de 2021

Contribución de autoría:

JEOM: autoría completa.

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de interés en el estudio.

anomalías neurológicas, las manifestaciones cardíacas, las complicaciones gastrointestinales, las afecciones endocrinológicas, la disfunción hepática, la disfunción renal y las manifestaciones hematológicas, se encuentran entre los hallazgos extra pulmonares reportados¹.

Los mecanismos clave que pueden tener un papel en la fisiopatología de las manifestaciones extra pulmonares de la infección por el SARS-CoV-2 incluyen: toxicidad viral directa, daño de las células endoteliales y trombo inflamación, desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona².

Teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones clínicas y la creciente carga mundial de la COVID-19, es apremiante aumentar la capacidad de diagnóstico del personal médico alrededor del mundo. Este artículo reúne las manifestaciones extra pulmonares de la COVID-19; enfermedad que se está convirtiendo en la nueva gran simuladora¹.

Discusión de la temática

Manifestaciones neurológicas

Hasta julio de 2020 se habían reportado 93 casos de encefalopatía, 8 casos de encefalitis y 19 casos de síndrome de Guillain-Barré, asociados a COVID-19. Se ha detectado SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos pacientes. La anosmia y la hipogeusia son comunes y pueden ocurrir en ausencia de otras características clínicas³.

La enfermedad cerebrovascular aguda también se está presentando como una complicación importante. Estudios de cohorte reportan accidentes cerebrovasculares en el 2 – 6 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Hasta el momento, se han descrito 96 pacientes con ictus, presentando eventos vasculares en el contexto de un estado de hipercoagulabilidad proinflamatorio, con proteína C reactiva, dímero D y ferritina, elevados³.

Helms *et al.*⁴, de marzo a abril de 2020, evaluaron los hallazgos neurológicos de 58 pacientes manejados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con neumonía por COVID-19. Hallazgos neurológicos fueron reportados en 8 pacientes (14 %) a su ingreso a UCI (antes del tratamiento) y en 39 pacientes (67 %) cuando la sedación y el bloqueo neuromuscular fueron suspendidos. Se detectó agitación en 40 pacientes (69 %) y confusión en 26 pacientes (45 %) al suspender el bloqueo neuromuscular. Se observaron signos difusos del tracto córtico espinal con reflejos tendinosos aumenta-

dos, clonus de tobillo y reflejos plantares extensores bilaterales, en 39 pacientes (67 %). De los pacientes que fueron dados de alta, 15 de 45 (33 %), desarrollaron a corto plazo un síndrome neurológico que consistió en: falta de atención, desorientación o movimientos mal ejecutados en respuesta al comando cerebral.

Eliézer *et al.*⁵ publicaron en abril 2020, un caso donde el síntoma principal presentado por una paciente de 40 años, infectada por SARS-CoV-2, fue una repentina y completa pérdida del olfato sin obstrucción nasal. No hubo disgeusia; la paciente no informó cambios en la percepción de lo salado, dulce, agrio o amargo. Unos días antes de la anosmia, ella experimentó tos seca asociada con cefalea y mialgia. La tomografía axial computarizada de la cavidad nasal mostró inflamación bilateral con obstrucción de las hendiduras olfativas, lo cual se confirmó con una resonancia magnética. Este fue el primer informe de un paciente con COVID-19 que presentó anosmia como signo predominante de la enfermedad. Se ha observado que la anosmia, con o sin disgeusia, se manifiesta tempranamente en la evolución de COVID-19⁶.

Song *et al.*⁷ reportaron en enero de 2021, la capacidad del SARS-CoV-2 de infectar los tejidos neuronales, tanto en humanos como en ratones. Sus resultados sugieren que el cerebro es un sitio de alto potencial de replicación para el SARS-CoV-2 y que los síntomas neurológicos asociados con COVID-19, pueden estar relacionados a la invasión viral directa al sistema nervioso central.

Manifestaciones oculares

Las posibles teorías acerca de cómo se infectan los ojos incluyen: inoculación directa de los ojos con microgotas respiratorias o partículas virales en aerosoles, migración desde la nasofaringe a través de conducto naso lagrimal e incluso, la infección de la glándula lagrimal por vía hematológica⁸.

Las manifestaciones oculares de COVID-19 son, en general, raras. Guan *et al.*⁹ informaron en enero de 2020, que nueve pacientes (0,8 %) de un total de 1099, tratados en 552 hospitales de 30 provincias chinas, presentaron conjuntivitis. Wu *et al.*¹⁰ informaron en marzo de 2020, síntomas oculares en 12 (31,6 %) de 38 pacientes hospitalizados con COVID-19 en la provincia de Hubei, China. Estos 12 pacientes presentaron hiperemia conjuntival (3 pacientes), quemosis (7 pacientes), epífora (7 pacientes) o aumento de las secreciones oculares (7 pacientes). Un paciente que tenía epífora la presentó como el primer síntoma de su cuadro clínico. Los

pacientes con síntomas oculares tenían mayores recuentos de glóbulos blancos y neutrófilos, así como niveles más altos de proteína C reactiva, procalcitonina y lactato deshidrogenasa, en comparación con pacientes sin anormalidades oculares.

Chen *et al.*¹¹, en abril de 2020, reportaron el caso de un hombre de 30 años con COVID-19 y conjuntivitis aguda bilateral, que ocurrió 13 días después del inicio de la enfermedad. Se le realizaron hisopados conjuntivales para detectar SARS-CoV-2, los cuales resultaron positivos. El examen con lámpara de hendidura mostró una conjuntivitis folicular aguda bilateral.

Daruich *et al.*¹², en abril de 2020, reportaron el caso de un hombre de 27 años que consultó por telemedicina debido a una sensación de cuerpo extraño y enrojecimiento del ojo izquierdo. Presentaba edema unilateral de párpados e hiperemia conjuntival moderada. Unas horas después, el paciente experimentó dolor de cabeza intenso y desarrolló fiebre, tos y disnea grave. El hisopado nasofaríngeo resultó positivo a SARS-CoV-2. Este caso demuestra que la conjuntivitis puede ser la primera manifestación de COVID-19.

Manifestaciones auditivas

Sriwijitalai *et al.*¹³ reportaron en abril de 2020, el caso de una mujer de edad avanzada, con pérdida auditiva neurosensorial durante la evolución de una infección por SARS-CoV-2. Fue el primer informe sobre el vínculo entre COVID-19 y la pérdida auditiva.

Mustafa *et al.*¹⁴ reportaron en abril de 2020, que los umbrales de tonos puros de

alta frecuencia fueron significativamente peores en un grupo de pacientes asintomáticos SARS-CoV-2 positivos que en el grupo control. Concluyeron que COVID-19 podría tener efectos nocivos sobre las funciones de las células ciliadas cocleares, aun en pacientes asintomáticos, y que el mecanismo de estos efectos requiere mayor investigación.

Manifestaciones orales

Chaux-Bodard *et al.*¹⁵, en abril 2020, reportaron a una paciente femenina de 45 años SARS-CoV-2 positiva, que presentó una lesión eritematosa macular en el dorso de la lengua. En 24 horas evolucionó a una úlcera irregular y asintomática. Esta se acompañó solo de astenia leve y a los diez días, curo completamente sin dejar cicatriz. Esta úlcera irregular inició como una lesión macular eritematosa, que podría ser explicada por un fenómeno de vasculitis, característico de la fisiopatología de COVID-19.

Manifestaciones cutáneas

Galván *et al.*^{16,17} publicaron en abril de 2020, una clasificación de manifestaciones cutáneas de COVID-19 tras evaluar una serie de 375 paciente en España. El consenso, después de la revisión de las imágenes, condujo a la descripción de cinco patrones clínicos de manifestaciones cutáneas en COVID-19: eritema con vesículas o pústulas (pseudo eritema pernio o pseudo-sabañones)^{16,18} (Figura 1), otras erupciones vesiculares, lesiones urticarianas generalizadas (Figura 2), erupciones maculopapulares y la livedo o necrosis (Figura 3).



Figura 1. Pseudo-sabañon leve en el primer ortejo. (dedos COVID). Fuente: Chaux-Bodard AG. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 2020;26:18. DOI: 10.1051/mbcb/2020011. No hubo modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Manifestaciones cardíacas

COVID-19 puede provocar afectación cardíaca y lesiones a través de los siguientes mecanismos: (1) lesión indirecta debido al aumento de las citocinas y la respuesta inmunoinflamatoria; (2) invasión directa de los cardiomiocitos por el SARS-CoV-2; y (3) daño respiratorio causado por el virus desarrollando hipoxia, que conduce a estrés oxidativo y lesión a los cardiomiocitos^{19,20}. Entre los pacientes con COVID-19, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es alta: > 7 % de los pacientes experimentan lesiones miocárdicas; 22 % si se trata de pacientes críticos²¹.

La lesión aguda del miocardio (LAM) es común en COVID-19, especialmente en hombres adultos, donde es considerada como un indicador de riesgo para pronóstico. La LAM es detectada por niveles altos en suero de proteína C reactiva, creatina quinasa y troponinas. Los individuos afectados a menudo tienen antecedentes de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión y enfermedad coronaria. La LAM también se asocia con una mayor estancia hospitalaria. Los pacientes críticos tienen una mayor probabilidad de LAM, la cual se asocia, a la vez, con malos resultados y un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria¹⁹.

No solo el miocardio puede verse afectado en COVID-19. Inciardi *et al.*²², en marzo de 2020, reportaron el caso de una mujer 53 años, por lo demás sana. Se presentó al departamento de emergencia con fatiga marcada, con historia de fiebre y tos seca la semana anterior. Se encontraba afebril pero hipotensa; el electrocardiograma mostró elevación difusa del segmento ST. En la radiografía de tórax no se identificaron hallazgos patológicos. No hubo evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en la angiografía coronaria. Ante el contexto de COVID-19, se le realizó un hisopado nasofaríngeo con un resultado positivo para SARS-CoV-2. La resonancia magnética cardíaca mostró un aumento del espesor de la pared ventricular con hipocinesia biventricular difusa, especialmente en los segmentos apicales, y una grave disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda del 35 %). Además, se evidenció un derrame pericárdico circunferencial, más notable alrededor de las cavidades cardíacas derechas. Todos estos hallazgos fueron consistentes con una miopericarditis.

El sistema eléctrico del corazón también se ve afectado por el SARS-CoV-2. Los problemas electrofisiológicos se reconocen cada vez más como una manifestación de la enfermedad. Wang *et al.*²³ reportaron en



Figura 2. Lesiones urticarianas. Fuente: Olivé MM. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019. *An Pediatr Barc.* 2020;92(6):374-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.013>. No hubo modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Figura 3. Livedo reticularis transitorio. Fuente: Iviensan M. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *Mendeley Data*, V1. 2020. DOI: [10.17632/kgb87k7863.1](https://doi.org/10.17632/kgb87k7863.1) No hubo modificaciones. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

febrero de 2020 que, de una serie de 36 casos de neumonía grave por COVID-19, 16 pacientes (44,4 %) presentaron arritmias. Kochav *et al.*²⁴ reportaron en mayo de 2020, los siguientes tipos de arritmias en pacientes con COVID-19: bloqueo atrio ventricular de alto grado, fibrilación atrial y taquicardia ventricular polimórfica.

Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con COVID-19 puede presentar solo síntomas gastrointestinales. Los síntomas digestivos más comunes son anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Las transaminasas están elevadas en una proporción sustancial de pacientes, aunque en general solo ligeramente²⁵. Los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de desarrollar signos y síntomas gastrointestinales, así como daño hepático²⁶. Cabe destacar que el primer caso de COVID-19 confirmado en los Estados Unidos reportó una historia de dos días de náuseas y vómitos al ingreso y luego una evacuación diarreica en el hospital durante el día dos. La RT-PCR del hisopado faríngeo y la muestra de heces resultaron positivas²⁷.

Xiao *et al.*²⁸ en febrero de 2020, reportaron que de 73 pacientes hospitalizados por COVID-19 en China, 39 (53,4 %) resultaron positivos para SARS-CoV-2 en las heces, incluso después de la eliminación del virus del tracto respiratorio. Resultados similares en Singapur, mostraron que el 50 % de los pacientes con COVID-19 tenían virus detectables en sus heces²⁹. La presencia del SARS-CoV-2 en heces y la detección del virus en la mucosa intestinal, sugieren que los síntomas entéricos podrían ser causados por la invasión directa a los enterocitos que expresan ECA 2 y que el tracto gastrointestinal puede ser una vía alterna de infección³⁰.

Perez *et al.*³¹, en julio de 2020, reportaron 2 casos de hepatitis aguda con ictericia y colestasis, sin obstrucción biliar, asociadas a infección por SARS-CoV-2. Ambos adolescentes carecían de otras características clínicas de COVID-19, presentando un curso leve de la enfermedad.

Manifestaciones endocrinológicas

La expresión de los receptores ECA 2 en el páncreas exocrino y en las células de los islotes, orientan a que el páncreas es susceptible al SARS-CoV-2³². Wang *et al.*³³ reportaron en julio de 2020 lesiones pancreáticas en el 17% de 52 pacientes con COVID-19. Chee *et al.*³⁴ y Heaney *et al.*³⁵ reportaron en abril y noviem-

bre de 2020, respectivamente, el desarrollo de diabetes mellitus y cetoacidosis diabética en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Lo anterior sugiere citotoxicidad directa de las células beta o bien, una reacción inmune no regulada dentro del páncreas.

Se ha reportado hiperglucemia en pacientes con COVID-19³⁶. No hay que perder de vista que los glucocorticoides que se utilizan en cualquier patología, incluyendo COVID-19, pueden provocar hiperglucemia³⁷. A la vez, esta puede desarrollarse como una alteración en el metabolismo de la glucosa, secundaria al estrés ocasionado por la enfermedad³⁸.

Manifestaciones renales

Los primeros informes en China y Nueva York reportaron que del 3-5 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19, presentaban daño renal agudo^{39,40}. Con la evolución de la pandemia se han detectado más casos de COVID-19 que desarrollan daño renal agudo y en las autopsias correspondientes, se han encontrado hallazgos inequívocos de compromiso renal (lesión tubular aguda)⁴¹. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en China por Pei *et al.*⁴², publicado en junio de 2020, 35 (10,5 %) de 333 pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollaron daño renal agudo. En este estudio, los pacientes con daño renal presentaron mayor mortalidad (11,2 %) en comparación con los pacientes sin afectación renal (1,2 %).

Manifestaciones sanguíneas

COVID-19 es una infección sistémica que afecta de manera particular e implacable al sistema hematopoyético y a la hemostasia. La hipercoagulabilidad es frecuente en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se obtienen frecuentemente niveles elevados de dímero-D; su aumento progresivo durante la trayectoria de la enfermedad se asocia a gravedad. Otras coagulopatías, como la trombocitopenia grave, el aumento de los productos de degradación de la fibrina, la prolongación de los tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada, conducen a una coagulación intravascular diseminada que amenaza la vida. Estas requieren cuidado constante y acciones terapéuticas ágiles, acordes a cada caso. Los pacientes que cursan con COVID-19, sea esta moderada o grave, se encuentran en riesgo de presentar tromboembolismos venosos; por lo que una tromboprolifaxis farmacológica temprana y prolongada, con heparina de bajo peso molecular, es recomendable⁴³.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19

A finales de abril de 2020, informes de Europa y América del Norte describieron casos de niños y adolescentes que requirieron atención en unidades de cuidados intensivos por una afección inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico. Se trataba de una enfermedad aguda acompañada de una respuesta hiperinflamatoria que conducía a insuficiencia multiorgánica y choque⁴⁴. Se le denominó síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19, por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁵ y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés) por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC)⁴⁶.

La OMS desarrolló en mayo de 2020 una definición preliminar de caso para MIS-C⁴⁵ (Tabla 1). Los criterios diagnósticos que se incluyen en ella contienen características clínicas y de laboratorio, siendo útiles para identificar casos tanto sospechosos como confirmados.

Tabla 1. Definición preliminar de caso/OMS/síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre \geq 3 días MÁS dos de los siguientes:	
1.	Erupción o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
2.	Hipotensión o shock
3.	Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de ECO o troponina / NT-proBNP elevados)
4.	Evidencia de coagulopatía (por TP, TPTa y dímero-D elevados)
5.	Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
Y	Marcadores de inflamación elevados como VES, PCR o procalcitonina
Y	Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana y los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico
Y	Evidencia de COVID-19 (RT-PCR o serología positiva), o probable contacto con COVID-19

World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

Conclusiones

Aparte de la fiebre y la sintomatología respiratoria, la infección por SARS-CoV-2 frecuentemente causa manifestaciones extrapulmonares, afectando los sistemas neurológico, cardíaco, gastrointestinal, hepatobiliar, endocrinológico, renal, hematológico y cutáneo, así como los ojos, oído, nariz y boca. Los niños y adolescentes han mostrado una condición caracterizada por un síndrome hiperinflamatorio que conduce a insuficiencia multiorgánica y choque.

Dado que el receptor ECA 2, la puerta de entrada para el SARS-CoV-2, se expresa en múltiples tejidos extrapulmonares, el daño tisular viral directo es un mecanismo plausible de lesión. Además, el daño endotelial, la tromboinflamación y la desregulación de la respuesta inmune, podrían contribuir a las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Behzad S. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clinical Imaging*. 2020;66:35-41. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
3. Ellul M. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9):767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382(23):2268-70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
5. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
6. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0
7. Song E. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):1-18. DOI: 10.1084/jem.20202135
8. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391-5. DOI: 10.1080/09273948.2020.1738501

9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
10. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *et al.* Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
11. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, *et al.* Ocular manifestations of a hospitalized patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):748–51. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
12. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(5):389–91. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.04.002
13. Sriwijitalai W. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(3):102473. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102473
14. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102483. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102483
15. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 2020;26(2):18. DOI: 10.1051/mbcb/2020011
16. Galván C. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–77. DOI: 10.1111/bjd.1916318
17. Galvan C. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Supplementary material: photographic atlas. *Br J Dermatol.* 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fbjd.19163&file=bjd19163-sup-0001-SupinfoS1.pdf>
18. Monte Serrano J. Perniosis-like skin lesions during the COVID-19 epidemic. *An Pediatr.* 2020;92(6):378–380. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.04.018
19. Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J, Malik F, Khalid M. Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review. *Cureus.* 2020. DOI: 10.7759/cureus.8021
20. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020; 309:70–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
21. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
22. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, *et al.* Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
23. 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):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
24. Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, Ranard LS, Gupta A, Chung MK, *et al.* Cardiac arrhythmias in COVID-19 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6). DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008719
25. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263–5. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.03.001
26. Mao R, Qiu Y, He J-S, Tan J-Y, Li X-H, Liang J, *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7):667–78. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
27. 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):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
28. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
29. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut.* 2020;69(6):1144–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051
30. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020; 69(6):973–4. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321195
31. Perez A. Presentation of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 infection as cholestatic jaundice in two healthy adolescents. *J Pediatr.* 2020;226:278–280. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.054
32. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, *et al.* Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.28.20029181
33. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns

- in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159:36770. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055
34. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
 35. Heaney AI, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med*. 2020;S07356757(20)304885. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.114
 36. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV-2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108185. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108185
 37. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013;345:2747. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01
 38. Chinsky K. The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest*. 2004;126:6746. DOI: 10.1378/chest.126.3.674
 39. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al*. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
 40. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al*. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
 41. Santoriello D. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158-2167; DOI: 10.1681/ASN.2020050744
 42. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, *et al*. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1157–65. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
 43. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al*. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829
 44. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;23;395(10237):1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
 45. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

Manifestaciones neurológicas y COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.9772

Susana Lissette Peña Martínez¹, Manuel Enrique Bello Quezada², Víctor Segura Lemus³

1. Hospital Nacional Rosales. San Salvador, El Salvador.
1 y 3. Hospital Nacional San Rafael. Santa Tecla, La Libertad.
2. Hospital Nacional El Salvador, San Salvador.

*Correspondencia

✉ supeamart@yahoo.com

1. ☎ 0000-0001-8127-6321

Resumen

Introducción. El nuevo coronavirus, denominado COVID-19, es un betacoronavirus asociado a síntomas respiratorios que van desde un cuadro respiratorio leve hasta cuadros severos, que implican compromiso de varios órganos blanco como los sistemas pulmonar, renal, cardiovascular, nervioso, de la coagulación y se asocian a diversas complicaciones que ensombrecen el pronóstico. El órgano blanco afectado está determinado por la expresión de receptores para angiotensina II, que además se encuentran en el tejido nervioso, presentes en estructuras vitales en el control cardiorespiratorio. Es así como se han descrito manifestaciones neurológicas en estudios publicados alrededor del mundo que aún no son concluyentes, donde se asocian a una afección directa de las estructuras nerviosas o producto de complicaciones sistémicas. **Objetivos.** Compilar las vías de entrada del COVID-19, mecanismos de afección y manifestaciones neurológicas más frecuentes descritas en la literatura. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada desde el 01 de diciembre de 2019 al 31 de diciembre 2020 sobre manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19. **Resultados.** Se describieron las vías de entrada al sistema nervioso transneuronal (por vías nasal, oftálmica o gustativa) y hematogena. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron alteraciones del olfato y gusto, cefalea, vértigo, mareo, alteraciones de la conciencia, polineuropatías tipo «Síndrome de Guillain Barré» y eventos cerebrovasculares. El tratamiento actual fue sintomático según el tipo de lesión neurológica. **Conclusión.** Deben realizarse estudios prospectivos que determinen la asociación directa entre la infección por COVID-19 y las manifestaciones neurológicas descritas.

Palabras clave

COVID-19, coronavirus, manifestaciones neurológicas, sistema nervioso central.

Summary

Introduction. The new coronavirus, called COVID-19, is a betacoronavirus, associated with respiratory symptoms from mild to severe respiratory symptoms, which implies involvement of several target organs such as the pulmonary, renal, cardiovascular, nervous system, coagulation and is associated with various complications that worsen the prognosis. The target organ affected is determined by the expression of receptors for angiotensin II that are also expressed in nervous tissue, which are expressed in vital structures involved in cardiorespiratory control but also in nervous tissue. This is how, in studies published around the world, neurological manifestations have been identified, which are associated, although still under study, with direct involvement of the nervous structures or systemic complications. **Objective.** to summarize the entry routes of COVID-19, the mechanisms of affection and the most frequent neurological manifestations described in the literature. **Methodology.** A systematic review of the literature published from December 1, 2019 to December 31, 2020 on neurological manifestations in patients with COVID-19 infection is carried out. Results. Transneuronal (nasal, ophthalmic or gustatory) and hematogenous entry pathways to the nervous system are described. The most frequent manifestations are alterations in smell and taste, headache, vertigo, dizziness, alterations in consciousness, polyneuropathies such as Guillain Barré Syndrome, cerebrovascular event, the current treatment being symptomatic according to the neurological lesion. **Conclusion.** Prospective studies must be carried out to determine the direct association between COVID-19 infection and neurological manifestations.

Keywords

COVID-19, coronavirus, neurological manifestations, central nervous system.

 ACCESO ABIERTO

Neurological manifestations and COVID-19

Citación recomendada:

Peña Martínez SL, Bello Quezada ME, Segura Lemus V. Manifestaciones neurológicas y COVID-19. *Alerta*.2021;4(2):69-80. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.9772

Contribución de autoría:

SLPM¹, MEBQ², y VSL³: organización del proceso de revisión, búsqueda de datos, selección de artículos, análisis y discusión de datos.

Recibido:

15 de enero de 2021

Aceptado:

12 de marzo de 2021

Publicado:

21 de mayo de 2021

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Introducción

En Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019 se notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) de un brote de casos de neumonía de etiología desconocida, que se asoció a exposición de mariscos en un mercado de dicha ciudad. El 7 de enero se reportó que se debía a un nuevo tipo de coronavirus, denominado actualmente SARS-CoV-2¹. Dicho brote de neumonía atípica se fue propagando a otras provincias en China y a países como Corea, Tailandia, Japón, entre otros¹. Para el 11 de marzo de 2020 ya había casos reportados en Italia, España, Alemania, Suiza, Suecia, Irlanda, Croacia, entre otros, y a nivel de Latinoamérica en Bolivia, Costa Rica, Argentina, Chile, Perú, por lo que la infección por el nuevo coronavirus se catalogó por la OMS como pandemia global². A nivel mundial, se registran para mayo de 2021 un total de 166 860 081 casos confirmados, con 3 459 996 muertes, con diferencias entre países tanto en tasas de infección como de letalidad³.

Los síntomas por COVID-19, después de un periodo de incubación promedio de cinco días, son fiebre, tos seca, fatiga, cefalea y disnea^{4,34}. Si progresa, pueden presentarse neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, que incluso puede llegar a requerir soporte ventilatorio, falla multiorgánica y muerte⁴.

Se ha descrito un daño potencial al sistema nervioso por coronavirus como los causantes del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS)⁵, con manifestaciones neurológicas como polineuropatía, encefalitis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular isquémico, con hallazgos en autopsias de edema cerebral y vasodilatación meníngea⁵.

Se han publicado múltiples revisiones y series de casos, donde se reportan síntomas neurológicos variables^{6,16,24,27,31,32,35,36}. Por lo que esta revisión se plantea como objetivo, compilar las manifestaciones neurológicas descritas en población adulta con infección por SARS-CoV-2.

Metodología

Se revisaron publicaciones disponibles sobre manifestaciones neurológicas de personas con diagnóstico de COVID-19, en PUBMED (MEDLINE y EMBASE), LILACS y COCHRANE. La última búsqueda fue el 31 de diciembre de 2020, utilizando las palabras claves: «COVID-19», «coronavirus», «neurological disorders». Entre los criterios de inclusión se tomó en cuenta artículos en idioma

en español o inglés, publicados desde 01 de diciembre de 2019 al 31 de diciembre de 2020, población con sujetos mayores de 12 años, estudios de tipo revisiones sistemáticas, metaanálisis o estudios observacionales, que evaluaran manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19, publicaciones en revistas de revisión por pares. Se excluyeron publicaciones en otros idiomas, sin acceso al estudio completo, artículos pre print, sino fueron evaluados por pares, con población pediátrica, referentes a modelos animales o acerca de primates no humanos.

Se identificaron 2735 artículos, excluyendo artículos duplicados, se analizó el título y el resumen, que incluyeran pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas como enfermedad desmielinizante, meningitis, encefalitis, encefalopatía, mielitis, enfermedad cerebrovascular, crisis epilépticas, neuropatía, síndrome de Guillain Barré, disfunción de gusto y olfato. Se obtuvo la inclusión en el análisis de textos completos de 71 estudios, entre metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales al respecto. Se aplicó para el análisis de los artículos las recomendaciones de los estatutos PRISMA para las revisiones sistemáticas y metaanálisis, y para los estudios observacionales la guía STROBE.

De ellos, se incluyeron en el análisis final 7 estudios que respondieron a los objetivos de la revisión y criterios de inclusión. Se realizó análisis de la calidad de la información y se consolidó en los aspectos demográficos, signos y síntomas neurológicos en personas con infección por COVID-19 y aspectos relevantes al respecto. (Figura 1).

Resultados

Se realizó el análisis crítico de siete estudios por cumplir con los criterios de inclusión, así como el objetivo de esta revisión. Los tipos de estudio fueron: una revisión sistemática, tres revisiones sistemáticas con metaanálisis, dos estudios observacionales retrospectivos y uno observacional prospectivo. (Tabla 1).

COVID-19 y sistema nervioso: vía de entrada, propagación y etiopatogenia

Los coronavirus infectan a humanos y animales; se clasifican en cuatro géneros: alfa-coronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus⁷. Son causantes de pandemias como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y virus respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), que han generado miles de contagios y muertes⁸.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para los resultados de búsqueda de literatura.

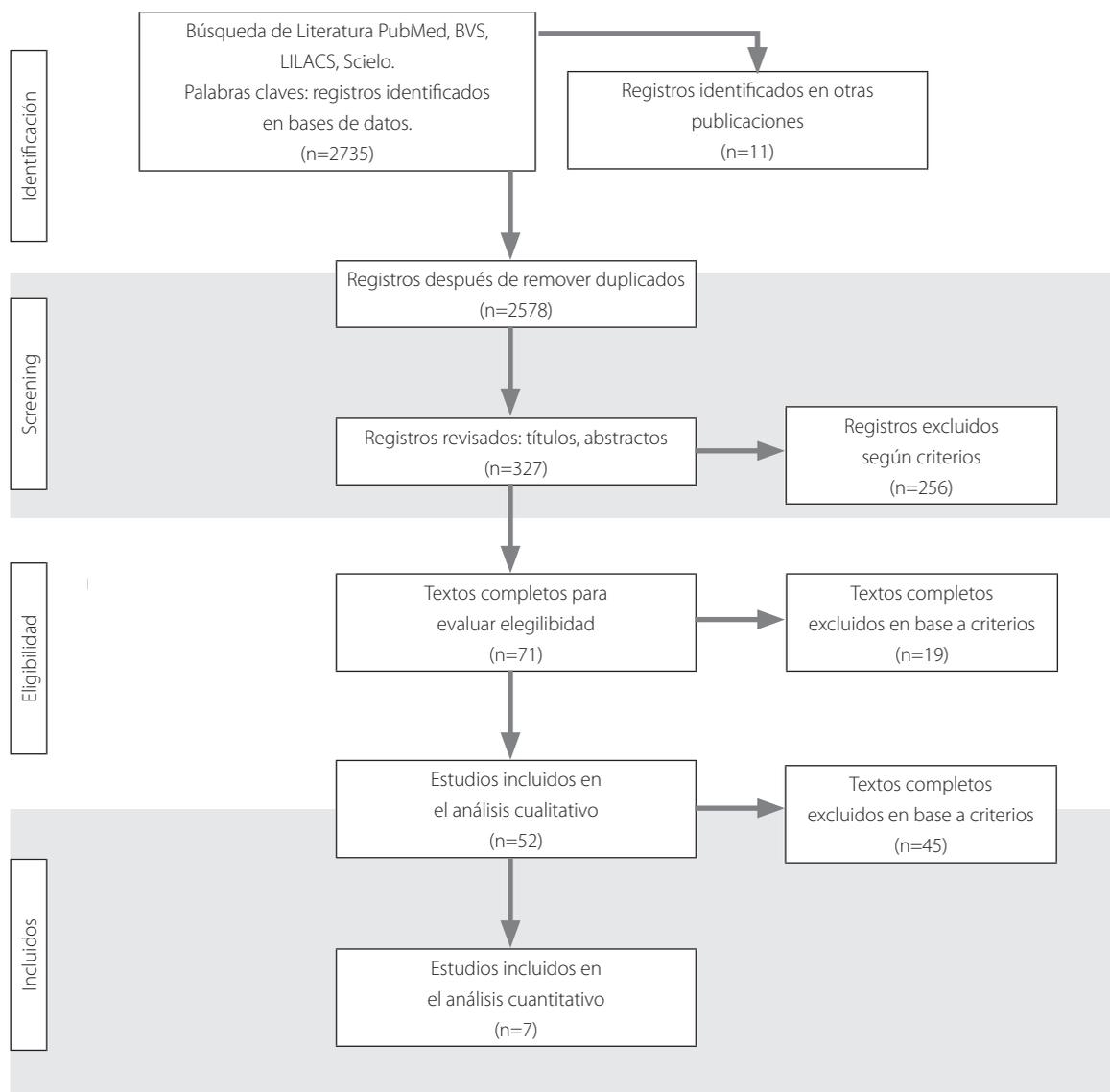


Tabla 1. Cuadro resumen de artículos revisados sobre manifestaciones neurológicas en pacientes con infección COVID-19.

Autor	Diseño del estudio	Población de estudio	Manifestaciones neurológicas (%)
Ghannam M <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁵	Revisión sistemática	82 pacientes	Síndrome neurológico como síntoma inicial: 23,2 % Complicaciones neurológicas reportadas: <ul style="list-style-type: none"> • ACV: 48,8 % (40 pacientes). • (Isquémico 87,5 % , hemorrágico 5 %, trombosis venosa 5 %, hemorragia subaracnoidea por 2,5 %). • Afección neuromuscular: 28 % (23 pacientes). • Rabdomiólisis: 17,4 %. • Polineuritis craneal: 4,3 %. • Parálisis de III nervio craneal: 4,3 %. • Síndrome Guillain Barre: 73,9 %. • Neuroinfección/neuroinflamación: 23 % (19 pacientes). • Meningoencefalitis: 68,4 %. • Rombencefalitis: 5,3 %. • Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda: 5,3 %. • Encefalopatía: 5,3 %. • Estatus epiléptico: 10,5 %. • Lesiones desmielinizantes del SNC: 5,3 %.
Rifino N <i>et al.</i> , 2020 ⁶⁰	Estudio observacional, analítico, retrospectivo	De 1760 pacientes confirmados por COVID-19, 137 pacientes presentaron afección de sistema nervioso central o periférico	Las manifestaciones neurológicas se clasificaron en 3 categorías: 1. Evento cerebrovascular 38,7 % (53 pacientes), Isquémico (70 %), hemorrágico (21 %), TIA (7,5 %), Trombosis venosa cerebral (1,5 %) 2. Enfermedad sistema nervioso periférico: 22,6 % (31 pacientes), Síndrome Guillain Barre (54 %), Polineuropatía asociada a paciente crítico (29 %) 3. Alteración de estado mental: 35,8 % (49 pacientes)

Autor	Diseño del estudio	Población de estudio	Manifestaciones neurológicas (%)
Favas TT <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁴	Estudio observacional, analítico, retrospectivo	212 estudios en la revisión sistemática. 74 estudios en el metaanálisis	<p>Se reportaron manifestaciones neurológicas en rango entre 4,3-57,4 % de los estudios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno del olfato: 4,9-85,6 % • Alteraciones del gusto: 0,3-88,8 % • Evento cerebrovascular: 0,5-5,9 % <ul style="list-style-type: none"> - Isquémico: 0,4-4,9 % - Hemorrágico: 0,2-0,9 % - Trombosis venosa cerebral: 0,3-0,5 % • Meningoencefalitis: 0,03 % y encefalitis: 0,1 % • Crisis epilépticas: 0,5-1,4 % • Delirium/alteración de la conciencia: 3,3-19,6 %
Madani NA, 2020 ⁵⁹	Revisión sistemática y metaanálisis	Análisis de 30,159 pacientes.	<p>Incidencia de complicaciones neurológicas: 0,27 % (95 % IC 3,32 a 9,98)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de evento cerebrovascular: 2,59 % (95 % IC 1,31 a 4,25) • Incidencia de encefalopatía: 9,14 % (95 % IC 2,20 a 19,81) • Otras complicaciones neurológicas (reforzamiento leptomeníngeo, síndrome disejecutivo, anomalías de perfusión cerebral y ataxia): 13,39 % (95 % IC 0,90 a 36,46)
Liotta E, <i>et al.</i> , 2020 ⁵¹	Estudio Observacional analítico, retrospectivo	Análisis de 509 pacientes ingresados.	<ul style="list-style-type: none"> • 26,3 % COVID Severo que requirió ventilación mecánica • Manifestaciones neurológicas al inicio del cuadro: 42,2 % y durante el ingreso: 62,7 % • Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: <ul style="list-style-type: none"> • Mialgias: 44,8 % • Cefalea: 37,7 % • Encefalopatía: 31,8 % • Vértigo: 29,7 % • Disgeusia: 15,9 % • Anosmia: 11,4 % • Fatiga: 42,9 % • Factores de riesgo de desarrollo de manifestaciones neurológica: edad, estancia prolongada, género (hombre), comorbilidades como antecedente de enfermedad neurológica, diabetes, dislipidemia, cáncer, enfermedad cerebrovascular, nefropatía crónica, falla cardíaca, hipertensión, tabaquismo.
Frontera JA, <i>et al.</i> , 2021 ⁵³	Estudio observacional, analítico, prospectivo.	606 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de trastorno neurológico: 13,5 % • Media entre el primer síntoma de COVID y el trastorno neurológico: 2 días • La mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el síntoma neurológico: 0,6 días • 69 % de pacientes con enfermedad neurológica, tuvieron síntomas neurológicos previo al ingreso hospitalario. • 53 % de pacientes tuvieron trastorno neurológico durante el ingreso • Categorías neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía tóxica/metabólica: 51 % • ACV: 14 % : isquémica/TIA (9 %), hemorragia (1 %) • Crisis epilépticas: 12 % • Lesión cerebral hipóxica/isquémica: 11 % • Trastorno del movimiento: 5 % • Neuropatía: 4 % • Miopatía: 2 % • Síndrome de Guillain Barre: 3 casos • Pacientes que presentaron trastorno neurológico posterior al ingreso: ACV injuria cerebral hipóxica/isquémica, crisis epilépticas, neuropatía y miopatía. • Pacientes con COVID-19 y trastornos neurológicos tuvieron mediana de edad 71 años, hombre en 66 % • Comorbilidades asociadas: hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar e historia de enfermedad neurológica. • Entre pacientes con trastornos neurológicos el índice SOFA fue más alto 4, riesgo de ventilación mecánica: 40 %, frecuencia de falla renal: 28 %, frecuencia de requerimiento de UCI: 40 % • La mortalidad: 35 % en pacientes con trastornos neurológicos vs 19 % de pacientes sin trastorno neurológicos. • Media de estancia hospitalaria en paciente con trastornos neurológico fue de 9,8 vs 5,8 días en pacientes sin trastorno neurológico. • Días en ventilación mecánica 11,8 versus 5 días en paciente sin trastorno neurológico.
Chua TH <i>et al.</i> , 2020 ⁶¹	A Revisión sistemática y metaanálisis	48 estudios, 70 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> • 73 tipos de manifestaciones neurológicas en 36,4 % del total de los pacientes. • A nivel de sistema nervioso central: 24,8 % y a nivel periférico: 8,9 % • Según categorías se observó: <ul style="list-style-type: none"> • ACV: 0,5-5,9 % (isquémico 0,4-4,9 % , hemorrágico 0,2-0,9 % y trombosis venosa cerebral 0,3-0,5 %) • Encefalitis: 0,03 • Síndrome de Guillain Barre: 24,7 % • Variantes de Síndrome de Guillain Barré: 15,1 % • Meningitis, mielitis, crisis epilépticas: 6,8 % • Alteraciones del gusto: 4,9-85,6 %

Se describen manifestaciones clínicas como rinitis, laringitis, faringitis, otitis; además de causar infecciones más graves como bronquitis y bronquio alveolitis, con mayor severidad en grupos etáreos vulnerables, inmunodeprimidos o con comorbilidad⁹.

El virus infectante causante de la pandemia global denominado COVID-19, pertenece a los beta coronavirus, aislados en murciélagos, cuyo genoma completo contiene una cadena de ácido ribonucleico (RNA) única de 29 903 pares de bases, que se teoriza saltó al ser humano a través del pangolín¹⁰. Se rodea de una envoltura elíptica con diámetro entre 60-140 nm, con morfología espiculada, que se une a receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA II), para entrar a la célula huésped por endocitosis¹⁰. Para ello utiliza una proteína S con dos subunidades, principal blanco de anticuerpos neutralizantes, que se une al receptor mediante fusión de membrana¹⁰. En el interior de la célula, se activan procesos de traducción de poliproteínas y proteólisis por enzimas para ensamblar ARN genómico con proteínas víricas en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi, liberado en forma de vesículas, constituyendo este proceso la replicación viral¹⁰.

Como otros coronavirus, se transmite por vía respiratoria por aerosoles al hablar o toser, aunque se ha detectado que permanece en superficies como cartones durante 24 horas, en acero y plástico hasta por 72 horas¹¹, facilitando su propagación entre las personas, dando esto la pauta para las medidas de prevención. Otro de los factores que influencia la velocidad de diseminación es su R_0 (número básico de reproducción), que varía según la región. En promedio se reporta de 4,5 +/- 1,44 en Europa, comparado con el R_0 del virus de la influenza H1N1, que es de 1,3; se refleja la contagiosidad y transmisibilidad del COVID-19¹². Para su aislamiento se han utilizado muestras de secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva orina y semen de personas infectadas¹³.

Las manifestaciones clínicas se basan fundamentalmente en cómo el virus RNA invade células que expresan receptores ECA II, como el epitelio de vía aérea, endotelio vascular, parénquima pulmonar, cardíaco y cerebral, tejido renal, intestinos, testículos, siendo ellos posibles blancos de daño por el virus SARS-CoV-2¹⁴. De ahí las múltiples y complejas manifestaciones clínicas de pacientes infectados con COVID-19, entre ellas las neurológicas. Además, se ha descrito reacción cruzada del sistema inmune contra el complejo virus-receptor que genera una respuesta hiperinflamatoria¹⁵.

El periodo de incubación es de 2 a 12 días (promedio 5 días), durante el cual se da la replicación viral, ante lo que el huésped produce una respuesta inmune que puede llegar a contener la replicación viral, con manifestaciones leves por el efecto citopático. De no limitar la propagación del virus, da una variedad de síntomas pulmonares o extra pulmonares hasta «hiperinflamación sistémica grave» descrito en «COVID severo»^{16,17}.

Cerca del 81 % de las personas contagiadas son asintomáticos o presentan síntomas leves; 14 % presenta síntomas en intensidad moderada y 5 % manifiestan cuadros clínicos más severos que puede llevar a estados críticos. La tasa de letalidad varía de país en país, con un promedio entre 2-5 %¹⁸. La mortalidad promedio es de 2,3 % , pero se ha descrito en mayores de 80 años (14,8 %); entre 70 a 79 años el 8 % y en casos críticos de 49 %¹⁸.

Las manifestaciones clínicas generales más frecuentes son fiebre (85 %), tos (67,7 %), disnea (18,6 %), odinofagia (13,9 %), congestión nasal (4,8 %)¹⁹, osteomiasias (14,8 %), síntomas gastrointestinales como náuseas y diarrea (5 % y 3,7 % respectivamente)²⁰. Si el cuadro clínico progresa, con aumento de la disnea, en un promedio de 14 días llegan a requerir ventilación mecánica por dificultad respiratoria severa. Otras complicaciones son sepsis, choque séptico, falla cardíaca, arritmias, falla renal, falla hepática, falla multiorgánica y muerte²¹.

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de severidad y mortalidad, como edad mayor a 60 años, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de tabaquismo, entre otros²¹.

Con referencia al neurotropismo de los coronavirus, en las pandemias por SARS o MERS, se reportaron casos con encefalomielitis, sugiriendo potencial neurotrópico con neuro inflamación y síntomas neurológicos²². Por lo tanto, la neurovirulencia del virus COVID-19, se ha hipotetizado en relación a la expresión de los receptores ECA II en el tejido neurológico, glial y neuronas, lo que lo convierte en blanco potencial al permitir la entrada del virus en estructuras del sistema nervioso²³. En estudios histopatológicos de cerebros humanos, se ha identificado expresión de receptores ECA II en la corteza cerebral, ganglios basales, hipotálamo y tronco encefálico a nivel del núcleo solitario, médula rostral y ventrolateral²³. Es así como el aumento de expresión de ECA II en el endotelio capilar cerebral podría favorecer la interacción con la proteína S del virus,

aumentando el riesgo de ictus, como se ha identificado en series de casos de evento cerebrovascular asociado a COVID-19²⁷ o en casos de lesión de estructuras encargadas de regular la función cardiovascular, como el tallo cerebral^{16,24}. Se debe considerar, también, que los efectos patológicos en el sistema nervioso central y periférico se asocian con la potencial neurovirulencia del coronavirus y afección secundaria por afección tóxica, metabólica o cambios inflamatorios sistémicos asociados.

Las dos principales vías de infección a sistema nervioso son la vía transneuronal y la vía hematológica^{6,14}. La primera se refiere a la infección primaria de la mucosa nasal con diseminación a través de la lámina cribiforme en el hueso etmoidal y así utilizar la vía axonal por el bulbo olfatorio, alcanzando el encéfalo, tronco encefálico y médula espinal¹⁴. La invasión de la mucosa nasal se asocia clínicamente a hiposmia o anosmia descrita en fases tempranas de la infección por COVID-19^{6,25}. Otras vías periféricas de entrada a sistema nervioso central es la conjuntiva ocular, propagándose a través del nervio trigeminal y asociándose a conjuntivitis¹⁴. Si la vía de entrada de infección viral son las papilas gustativas, asciende a los núcleos del tracto solitario que involucra los nervios craneales VII, IX y X y se asocia a disgeusia¹⁴.

La segunda vía es la hematológica. La presencia del virus en la circulación podría pasar a la circulación cerebral con la interacción de las proteínas S con los receptores ECA II expresados en el endotelio capilar, facilitado por la alteración de la permeabilidad de las barreras hematoencefálicas e incremento de la cantidad de citocinas, lo que favorece la diseminación viral al sistema nervioso central⁶.

En la patogénesis de la injuria al sistema nervioso, central o periférico, se plantean mecanismos como lesión directa por la infección de estructuras nerviosas y, por otro lado, secundario a hipoxia, neuroinflamación y asociado a las complicaciones de otros órganos blancos⁵. Por lo que sigue sin esclarecerse una asociación directa entre el virus y las manifestaciones neurológicas.

Con base en la posible vía de entrada y potencial neurotropismo, se proponen enfermedades neurológicas por COVID-19 como:

1. Encefalopatía: la encefalopatía aguda constituye disfunción cerebral reversible secundaria a toxemia sistémica, alteraciones metabólicas o hipoxemia^{27,28}. La frecuencia en pacientes con COVID-19 es variable, en rangos entre 10-57 %^{52, 55,60}. Pacientes con COVID-19 severo de-

sarrollan hipoxemia severa asociada a daño neurológico reflejado en alteración de la conciencia e incluso estados de coma²⁸. Otros factores, como estados de acidosis metabólica generan vasodilatación, edema celular e intersticial, isquemia y, según la severidad, hipertensión endocraneana. Procesos inflamatorios sistémicos severos o lesiones inmunológicas afectan el tejido neuronal y en pacientes con COVID-19 se ha identificado liberación masiva de citocinas, denominada «tormenta de citocinas», lo que aumenta la permeabilidad vascular con edema cerebral y aumenta la posibilidad de coagulopatía asociado a evento cerebrovascular^{15, 27}. Esto se puede traducir en alteraciones cognitivas y conductuales^{29,60}.

2. Lesión de centros de control cardiorrespiratorio: Se deduce que las manifestaciones respiratorias severas, e incluso súbitas, sean por mecanismos neurológicos centrales³⁰. Esto basado en la vía de entrada transnasal por los nervios olfatorios, propagación al tálamo y tallo cerebral, incluyendo núcleos del tracto solitario y núcleo ambiguo²³. Recordando que los núcleos del tracto solitario reciben información sensitiva de los mecanorreceptores y quimiorreceptores de pulmón y tractos respiratorios y las fibras eferentes del núcleo ambiguo y el tracto solitario proveen inervación a la musculatura de las glándulas y vasos sanguíneos⁶. Por lo que lesión neuronal primaria en centros cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo puede conducir a insuficiencia respiratoria y con ello la muerte³⁰.
3. Daño muscular: estudios histopatológicos de tejido muscular en pacientes COVID19, identificaron necrosis y atrofia, presumiblemente por activación de receptores ECA II que clínicamente se traduce en miopatía y con ello debilidad³¹.

En esta revisión sistemática, en su mayoría retrospectiva y solo un observacional, se ha identificado variedad en la frecuencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19. La evaluación neurológica y el acceso a métodos diagnósticos para confirmar los síndromes neurológicos es descrita como limitante, con rangos de frecuencia entre 4,3 a 57 %⁵⁹. Los rangos de edad varían en su mayoría entre 50 y 60

años, aunque los casos más severos fueron en edades mayores de 60 años. Los síntomas fueron más frecuentes en hombres. Las manifestaciones neurológicas se agrupan en forma sindrómica, entre las que afectan sistema nervioso central y aquellas que lesionan componentes del sistema nervioso periférico.

De las categorías neurológicas asociadas en pacientes con infección COVID-19, a nivel de sistema nervioso central, la más frecuente es el evento cerebrovascular, en su mayoría de tipo isquémico (mas de 80 % de los casos)⁵²⁻⁵⁹. Otras de las manifestaciones centrales es la alteración del estado de conciencia y alerta, como delirio, encefalopatía, crisis epilépticas entre 0,5 %-4,8 %^{54,55,60}. Otros síntomas neurológicos asociados a afección de sistema nervioso central han sido la cefalea, incluso en fases tempranas de los síntomas; en 6,5-70,3 % de los casos^{6,16,24,27,31,32,35} el vértigo, en frecuencia variable según la serie revisada entre 17 %-26,2 %^{6,33,35}.

Algunas publicaciones han reportado encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda en pocos casos. En uno de ellos se reporta un caso de alteración de la conciencia con afección talámica bilateral en resonancia cerebral³⁹. Se ha teorizado una respuesta neuroinflamatoria resultado de tormenta de citocinas, principalmente la interleucina 6 (IL-6), secretada por macrófagos, que activa la cascada inflamatoria y un estado de hiperinflamación^{15,40}. Otra manifestación es la encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) posinfecciosa. Se ha reportado caso de mujer de 41 años con síntomas respiratorios por COVID-19 y encefalitis diseminada aguda⁴¹. En cuanto a ataxia, es un raro síntoma neurológico reportado con frecuencia del 0,5 %³³.

Otras manifestaciones neurológicas de sistema nervioso central es la mielopatía, que se ha descrito a la fecha pocos casos. Se reporta paciente con cuadro respiratorio por COVID-19 y miелitis transversa con lesiones hiperintensas en resonancia magnética a nivel de segmento torácico dos, que mejoró con esteroides endovenosos⁴⁵. En Italia, se reporta un caso positivo para COVID-19 y tetraplejia por mielopatía cervical con nivel sensitivo en segmento cervical cuatro, con mejoría funcional parcial después de tratamiento⁴⁶.

De las manifestaciones a nivel periférico, las más frecuentes son mialgias y como hallazgo localizador la hiposmia y disgeusia⁵²⁻⁵⁹. Secundario a etiología autoinmune, el Síndrome de Guillain Barré, con déficit sensitivo o motor característicos⁵⁴⁻⁶⁰. El tiempo de inicio de síntomas desde el cuadro respiratorio a los síntomas neurológicos, se describe entre 2 a 8,1 días⁶¹.

En un estudio retrospectivo de 509 pacientes consecutivos, se identificaron manifestaciones neurológicas al inicio del cuadro COVID-19 en 42,2 % y durante la hospitalización en 62,7 %, siendo las más frecuentes mialgias (44,8 %), cefalea (37,7 %), encefalopatía (31,8 %), vértigo (29,7 %), disgeusia (15,9 %) y anosmia 11,4 %. Entre las menos frecuentes se reportaron, meningoencefalitis, ataxia, trastornos de movimiento y crisis epilépticas (0,2-1,4 %)⁵¹. (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de manifestaciones en sistema nervioso central y periférico.

Manifestaciones en sistema nervioso	
Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
Alteración de conciencia	Mialgias
Encefalopatía	Fatiga
Encefalitis/meningitis	Síndrome de Guillain Barré
Cefalea	Anosmia/hiposmia
Vértigo	Ageusia/ disgeusia
Crisis epilépticas	
Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda	
Encefalomiелitis diseminada aguda	
Ataxia	
Evento cerebrovascular (isquémico/hemorrágico)	
Mielopatía	

El pronóstico es evaluado en una de las revisiones analizadas, identificando buen pronóstico en 18,3 %, mal pronóstico en 25,6 %, con recuperación en 32,9 % y mortalidad de 18,3 %⁵³. En casos severos se asoció a mayor probabilidad de requerir soporte ventilatorio, ingreso a cuidados intensivos, prolongando la estancia intrahospitalaria⁵³.

Discusión

Con base en las publicaciones con respecto a las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, se han categorizado los diagnósticos neurológicos asociados a infección por COVID-19 como encefalopatía tóxica/metabólico, evento cerebrovascular (isquémico, hemorragia cerebral, hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea espontánea), injuria cerebral (hipóxica, isquémica), crisis epilépticas, neuropatía (síndrome de Guillain Barré), miopatía, trastornos del movimiento, encefalitis, meningitis, miелitis y mielopatía^{52,53}.

En pacientes con infección por COVID-19 se han identificado manifestaciones como alteración de la conciencia, en la que,

por definición, se puede observar la reducción en el nivel de conciencia o alerta, como somnolencia, estupor hasta, incluso, llevar a coma; o en el contenido de la conciencia con confusión y delirio^{6, 33,34}. La frecuencia reportada es variable, descrita en 14,8 % en algunas series³³. El delirio registrado en pacientes COVID-19 puede estar influenciado por muchos factores etiológicos, reflejando disfunción cerebral aguda. Su frecuencia aumenta en casos severos e ingresados en unidades de cuidados intensivos²⁹. Kotfis *et al.* describen en serie de pacientes con COVID-19 a 25 % que se catalogó como encefalopatía, quienes habían presentado delirio. Esto se puede adjudicar a injuria directa al sistema nervioso central, invasión por el virus, inducción de mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central, secundario a efectos de fallo multiorgánico, efectos de estrategias sedantes, ventilación mecánica prolongada, inmovilización y aislamiento por la contagiosidad de la infección²⁹.

En cuanto a procesos infecciosos de sistema nervioso central como encefalitis o meningitis, la encefalitis viral se asocia a lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el potencial neuroinvasivo del virus, causando infección del SNC^{6,33}, detectado en líquido cefalorraquídeo o en tejido cerebral⁶. Se han descrito casos esporádicos caracterizados por inicio de fiebre, vómitos, crisis epilépticas y reducción del estado de alerta^{6, 37,38}.

El evento cerebrovascular es de las complicaciones más severas en pacientes en estados críticos de COVID-19, con frecuencia de hasta 42,7 %^{33, 55}. Se ha planteado que la unión del virus SARS-CoV-2, al unirse a los receptores ECA II en las células endoteliales, promueve un estado proinflamatorio y de vasoconstricción, siendo más vulnerables pacientes con riesgo con factores tradicionales de hipertensión, diabetes, dislipidemia, entre otros⁶. Además de asociación entre el cuadro infeccioso respiratorio severo y un estado de hipercoagulabilidad se relaciona con incremento de activación plaquetaria intravascular, incremento del fibrinógeno y prolongación de tiempos de coagulación, incluso identificándose coagulación intravascular diseminada⁵⁵. El diagnóstico se basa en hallazgos neurológicos y resultado de neuroimagen como tomografía o resonancia magnética, reportado en frecuencia entre 5,0-5,7 %, ya sea isquémico o hemorrágico³³.

El ictus isquémico se identificó en pacientes con cuadros severos de COVID-19⁴² en vasos de gran calibre como arteria cerebral media, quienes además presentaban comorbilidades como hipertensión, diabe-

tes mellitus, enfermedad arterial coronaria y evento cerebrovascular previo^{6,16,24,31,32,43,44}. Las manifestaciones clínicas se han asociado a déficit motor, afasia, entre otros, según la localización del evento hemorrágico o isquémico. El tratamiento recomendado es el habitual, tomándose en cuenta en el caso de los isquémicos si hay criterios para trombólisis, prevención secundaria, control de comorbilidades y rehabilitación, además de tratar el síndrome COVID-19 concomitante⁵⁵.

A nivel periférico, también son múltiples las manifestaciones. Entre las más frecuentes están las mialgias, ya sea por inflamación del tejido muscular o rabdomiólisis, sobre todo con niveles de creatina cinasa mayor a 400 U/L, reportado en estudios observacionales de tipo cohortes y revisiones sistemáticas y metaanálisis, una frecuencia variable en el rango entre 1,8 % y 62,5 %^{22,24,31,32,35}. Se ha descrito, además, en el síndrome de tormenta de citocinas⁵⁵. Otro de los síntomas difusos es la fatiga como síntoma temprano y asociado a dolor muscular, con frecuencia publicada en el 38,1 %-69,6 %^{33,34}.

Entra las manifestaciones neurológicas a nivel periférico, el Síndrome de Guillain Barré se ha descrito asociado a síntomas respiratorios por COVID-19, patrón neurofisiológico desmielinizante o axonal, con PCR para el virus en líquido cefalorraquídeo negativa^{6,16,24,31,32,35,47}. Además, casos COVID-19 con manifestaciones compatibles con variedades atípicas de Síndrome de Guillain Barré, con parálisis de nervios craneales e incluso ataxia⁴⁸. En la fisiopatología para su desarrollo se han propuesto mecanismos autoinmunes para y posinfecciosos, en el contexto de un marco de autoinmunidad⁵⁵. Se han reportado cerca de 13 estudios que registran 17 casos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré como complicaciones por COVID-19⁵⁷, con variedades sensitivas o motoras, desmielinizantes y axonales.

En una revisión sistemática describen la media de edad de 59,3 +/-14,8 años, con predominancia en hombres (66,7 %), con síntomas iniciales de fiebre y tos, con déficit sensitivo con parestesias, hipoestusias debilidad rápidamente progresiva, debilidad facial e incluso manifestaciones neuro oftalmológicas, con diplopía, ptosis y abducción limitada. En general, transcurrió un promedio de 8 +/-5,2 días desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta el inicio de los síntomas neurológicos⁵⁸. El manejo descrito es el habitual con inmunoglobulina humana o plasmaféresis. Además, cerca de 13 estudios describen variedades como síndrome de Miller Fisher asociado a infección por COVID-19⁵⁸.

En el segundo trimestre desde la pandemia, surgieron publicaciones que reportaban síntomas iniciales de alteraciones de gusto y olfato como anosmia y ageusia. En un estudio europeo multicéntrico de 417 pacientes con COVID-19 de leve a moderado, 85,6 % reportó disosmia y 88 % disgeusia⁴⁹. Se considera que la anosmia no es neurosensorial, ya que las neuronas olfatorias no expresan el receptor ECA II, pero sí las células mucosas del epitelio olfatorio, lo que altera las terminaciones nerviosas y con ello la percepción de olores.⁶ La disgeusia y disosmia se reporta en los periodos prodrómicos en 5,1-5,6 % previo a síntomas respiratorios francos o a la fiebre en otra serie de casos^{6, 16, 24, 27, 31, 33,35}.

En cuanto al tratamiento de las manifestaciones neurológicas presentes en pacientes con COVID 19, se aborda según el blanco afectado. En el caso de crisis epilépticas, se utilizan antiepilépticos tomando en cuenta la interacción farmacológica con otros fármacos utilizados en el manejo de pacientes COVID-19 como antibióticos o inmunomoduladores. En el caso de evento cerebrovascular, isquémico se aplican los criterios de trombólisis endovenosa o intraarterial correspondiente⁴⁴. En el caso de Síndrome de Guillain Barré se ha utilizado el tratamiento inmunomodulador como inmunoglobulina o plasmaféresis, teniendo en consideración el grado de contagio del virus al momento de elegir la terapia.

En cuanto al pronóstico, las manifestaciones neurológicas, principalmente la encefalopatía, se asocian a estancias intrahospitalarias prolongadas⁵¹, mayor probabilidad de secuelas funcionales, en casos como evento cerebrovascular, polineuropatías autoinmunes o asociada a paciente crítico. En estudios prospectivos, se ha asociado a incremento de riesgo de mortalidad⁶¹.

Es así como se han identificado múltiples manifestaciones tanto en sistema nervioso central como periférico, aunque la heterogeneidad de la evidencia y los diseños de predominio retrospectivo, no permiten concluir con contundencia la asociación directa con efectos del virus o si es secundaria al daño sistémico del mismo.

Dentro de la heterogeneidad de publicaciones disponibles, con diferentes diseños, la mayoría son observacionales retrospectivos. En muchas, las evaluaciones neurológicas son limitadas, por la accesibilidad a los servicios diagnósticos, como neuroimagen o estudios de neuroconducción, por la alta contagiosidad de la infección. Esto ocasiona que muchos de los pacientes tengan estudios incompletos. Se requiere un estudio de diseño prospectivo que incluya las variables neurológicas y los estudios diagnósticos

que permitan realizar un adecuado diagnóstico y, sobre todo, determinen la causalidad de las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19.

Conclusión

La literatura sobre manifestaciones neurológicas asociadas a infección por COVID-19 es heterogénea en cuanto a la verificación de la determinación de la asociación directa por COVID-19, considerando que en brotes previos por otros coronavirus como MERS y SARS se llegaron a identificar cuadros de encefalitis, entre otros. Por lo que aún está por determinar si es por efecto directo o por la afección sistémica y sus complicaciones. Su abordaje implica un juicioso criterio clínico apoyado de estudios de gabinete como neuroimagen, neuroconducción y estudio de líquido cefalorraquídeo para determinar el nivel de la afectación; siempre tomando en cuenta medidas estrictas de bioseguridad, por el alto grado de contagiosidad del virus. Queda, entonces, ante pacientes con infección por COVID-19 con síntomas neurológicos como cefalea, vértigo, alteraciones del estado mental, signos meníngeos, focalización motora o crisis epilépticas, entre otras, el realizar un examen neurológico práctico y tener en cuenta que pacientes con COVID-19 pueden presentar, además de síntomas respiratorios, una variedad de síntomas neurológicos que requieren seguimiento para determinar posibles secuelas⁵⁰.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report 1. 21 January 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report 11. 21 January 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Asadi Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.*2020; 413:116832. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832
5. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system

- involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;30: S0889-1591. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
6. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. Published online May 29, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
 7. Ou X, Liu Y, Lei X. *et al*. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9
 8. Liu J, Zheng X, Tong Q, *et al*. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):491-494. DOI: 10.1002/jmv.25709
 9. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N England J Med* 2020; 383:2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
 10. Liu Z, Xiaou X, Wei X, Li J, Yang J, *et al*. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020; 92:595-601. DOI: 10.1002/jmv.25726.
 11. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, *et al*. Aerosol and Surface stability of SARS COV 2 as compared with SARS Cov 1. *N Engl J Med* 2020; 382:16. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
 12. Linka, K, Peirlinck M, Kuhl E. The Reproduction Number Of COVID-19 And Its Correlation with Public Health Interventions. *MedRxiv* 2020 preprint. DOI: 10.1101/2020.05.01.20088047.
 13. Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, Vellingiri B. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep*. 2020 Apr;53(4):191-205. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.080.
 14. Baig AM, Khalleg A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11:995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
 15. Mehta P, McAuley DF, Brown M *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)30628-0
 16. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus*. 2020;12(5): e8192. DOI: 10.7759/cureus.8192
 17. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N England J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
 18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
 19. Kadodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020;12(4): e7560. DOI: 10.7759/cureus.7560.
 20. Wang W, Tang J, Wei F. Update understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92 (4):441-7. DOI: 10.1002/jmv.25689.
 21. Kadodkar P, Kaka N, Baig MN, Zhou F, Yu T, Fan G, Lyu Y, Liu Z *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395 (10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 22. De Felice FG, Tovar MF, Moll J, Muñoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci*. 2020;43(6):355-357. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.004.
 23. Paniz MA, Bryce C, Grimes Z, *et al*. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25915. DOI: 10.1002/jmv.25915
 24. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology* 2020; 94 (19) 809-810; DOI: 10.1212/WNL.0000000000009455
 25. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):499-501. DOI: 10.1111/cns.13372
 26. Whitecroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. Published online May 20, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8391
 27. Li Z, Liu T, Yang N, *et al*. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med*. 2020;1-9. DOI: 10.1007/s11684-020-0786-5
 28. Tauber SC, Eiffert H, Bruck W, Nau R. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(2), 121-132. DOI: 10.1080/14787210.2017.1265448.

29. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x.
30. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):552-555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
31. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020; S0967-5868(20)31078. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
32. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020 May 12;94(19):809-810. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009455.
33. Mao L, Jin H, Wang M, *et al*. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online April 10, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
34. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, *et al*. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection *Brain Behav Immun*. 2020; S0889-1591(20)30876-X. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.037.
35. Carod Antal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70:311-22. DOI: 10.33588/m.7009.2020179.
36. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 10.1016/j.ajem.2020.05.024. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.024
37. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al*. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
38. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID -19. *Brain Behav Immun*. April 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.017
39. Poyiadji P, Shahin G, Noujaim D. COVID 19 associated Acute Hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;201187. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
40. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020 May 6;11(9):1206-1209. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00201.
41. Parsons E, Banks T, Bae S, *et al*. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol*. 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09951-9
42. Helms J, Kremer S, Merdji H, *et al*. Neurologic features in severe SARS CoV 2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268-2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
43. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;10.3174/ajnr. A6588. DOI: 10.3174/ajnr. A6588
44. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono PEJ, July J. Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 - Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949
45. Durrani M, Kucharski K, Smith Z, Fien S. Acute Transverse Myelitis Secondary to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Aug;4(3):344-348. DOI: 10.5811/cpcem.2020.6.48462.
46. Righi G, Del Popolo G. COVID-19 tsunami: the first case of a spinal cord injury patient in Italy. *Spinal Cord Ser Cases*. 2020 Apr 17;6(1):22. DOI: 10.1038/s41394-020-0274-9.
47. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi, Cuzzoni MG, *et al*. Guillain Barre Syndrome associated with SARS CoV 2. *N Engl J Med*. 2020;2009191. DOI: 10.1056/NEJMc2009191
48. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, de Aragón-Gómez F, Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):e601-e605. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
49. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, *et al*. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;1-11. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
50. Ferrarese C, Silani V, Priori A, *et al*. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci*. 2020;1-5. DOI: 10.1007/s10072-020-04450-1
51. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Koralnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2221-2230. DOI: 10.1002/acn3.51210.
52. Frontera J, Mainali S, Fink EL, Robertson CL, Schober M, Ziai W, Menon D, Kochanek PM, Suarez JI, Helbok R, McNett M, Chou SH; GCS-NeuroCOVID Study. Global Consortium Study

- of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Study Design and Rationale. *Neurocrit Care*. 2020 Aug;33(1):25-34. DOI: 10.1007/s12028-020-00995-3.
53. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, Snyder T, Berger S, Yang D, Granger A, *et al*. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575-e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.
 54. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, Mishra VN, Kumar A, Singh VK, Pandey M, Pathak A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020 Dec;41(12):3437-3470. DOI: 10.1007/s10072-020-04801-y.
 55. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Participación neurológica de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión sistemática. *J Neurol*. 2020; 267 (11): 3135-3153. DOI: 10.1007/s00415-020-09990-2
 56. Ibrahim W. Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review of literature. *CNS Spectr*. 2020 Oct 21:1-12. DOI: 10.1017/S1092852920001935
 57. Orrù G, Conversano C, Malloggi E, Francesconi F, Ciacchini R, Gemignani A. Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 14;17(18):6688. DOI: 10.3390/ijerph17186688
 58. Chua TH, Xu Z, King NKK. Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Inj*. 2020 Oct 14;34(12):1549-1568. DOI: 10.1080/02699052.2020.1831606
 59. Madani NA, Moshrefiaraghi D, Mohamed Ali K, Toloui A, Yousefifard M, Hosseini M. Central Nervous System Complications in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis based on Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Jun 7;8(1):e62. PMID: 33134959.
 60. Rifino N, Corsori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, *et al*. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2020; 7:1–8. DOI: 10.1007/s00415-020-10251-5.
 61. Chua TH, Xu Z, King NKK. Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Inj*. 2020;14;34(12):1549-1568. DOI: 10.1080/02699052.2020.1831606.,

Eficacia de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la COVID-19

DOI 10.5377/alerta.v4i2.10904

Oscar Caballero-Calderón¹, Ana García-Sura²

1. Unidad Comunitaria de Salud Familiar, Concepción de Ataco, Ahuachapán, El Salvador.
2. Consultora independiente, San Salvador, El Salvador

*Correspondencia

✉ oscarcaballero2@gmail.com

1.  0000-0001-5105-8964

2.  0000-0002-8828-9843

Resumen

Introducción. A pesar de la elevada morbimortalidad por coronavirus 19 aún no existe un tratamiento eficaz para abordarla. **Objetivo.** Establecer la eficacia de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de adultos con diagnóstico de enfermedad por coronavirus en cualquier fase. **Metodología.** Mediante una revisión exploratoria, se examinaron publicaciones hasta el 21 de enero de 2021 por una búsqueda en MEDLINE, Cochrane, me-dRxiv, New England Journal vía PubMed. Se analizaron fármacos reductores de la actividad viral, corticoides, terapia relacionada al sistema inmune para evaluar los desenlaces de supervivencia, ventilación mecánica, estancia hospitalaria y seguridad tras su aplicación a pacientes en fase leve, moderada y/o grave de la enfermedad. Se priorizaron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, cuyo riesgo de sesgo se determinó con Newcastle-Ottawa y A measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. **Resultados.** Se comprobó que el Interferón- α 2b disminuye la duración de eliminación del virus y los marcadores inflamatorios. En la terapia autoinmune, el tocilizumab mostró leve eficacia al administrarlo de forma única, sin embargo, combinado con dexametasona potencia su efecto. **Conclusión.** A un año de la pandemia por coronavirus 19 no hay evidencia concluyente sobre su terapia. Se ha comprobado cierta eficacia del Interferón- α 2b inhalado, así como del tocilizumab y la dexametasona en administración única o combinada.

Palabras clave

COVID-19, tratamiento, antivirales, corticoesteroides.

Abstract

Introduction. Despite the high morbidity of coronavirus disease, there is still no effective treatment to address it. **Objective.** Establish the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of adults diagnosed with coronavirus disease at any stage. **Methods.** An exploratory review examined publications up to January 21, 2021 identified by a search on MEDLINE, Cochrane, medRxiv, New England Journal via PubMed. Viral activity reducing drugs, corticosteroids, immune-related therapy were analyzed to evaluate the outcomes of survival, mechanical ventilation, hospital stay and safety after application of the drugs in patients in mild, moderate and/or severe phase of the disease. Controlled and randomized clinical trials were prioritized, the risk of which was determined by the Newcastle-Ottawa tools and A measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. **Results.** It was found that interferón- α 2b decreases the duration of virus elimination and inflammatory markers. In autoimmune therapy, tocilizumab showed little efficacy when administered uniquely, however when combined with dexamethasone enhances its effect. **Conclusion.** One year after the coronavirus-19 pandemic, there is no conclusive evidence of its therapy. To date, some efficacy of inhaled Interferón- α 2b, as well as tocilizumab and dexamethasone in single or combined administration, have been proven.

Keywords

COVID-19, treatment, antivirals, corticosteroids

Introducción

Actualmente, las intervenciones farmacológicas constituyen uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), sin embargo, hasta el 21 de enero de 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 95 612 831 casos de la COVID-19 a nivel global, de los cuales 610 403 fueron nuevos casos y 2 066 176 defunciones¹. Esto refleja, que los medicamentos disponibles para reducir la morbilidad y

mortalidad por la COVID-19, no son eficaces y se necesita establecer un abordaje farmacológico específico para tratarla.

En los primeros casos, el tratamiento fue seleccionado con base a las experiencias obtenidas en pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS por sus siglas en inglés), Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés) y precedentes de estudios preclínicos (*in vitro*), aunque, la evidencia señaló que no son eficaces ni seguros para tratar la COVID-19².

 ACCESO ABIERTO

Efficacy of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19

Citación recomendada:

Caballero Calderón O, García Sura A. Eficacia de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la COVID-19. Alerta.2021;4(2) 81-87. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.10904

Recibido:

22 de febrero de 2021

Aceptado:

13 de mayo 2021

Publicado:

21 de mayo 2021

Contribución de autoría:

AGS: Planificación y elaboración del estudio, elaboración borrador manuscrito. OCC: recolección y análisis de información, correcciones del manuscrito

Conflicto de intereses:

Autores niegan tener algún conflicto de interés

Hoy en día, las intervenciones son elegidas en función de las fases de la enfermedad a partir de los fármacos que evitan que el virus entre a las células que evitan su replicación y los que actúan en la fase inflamatoria que reducen el daño a órganos. Estos se dividen en cuatro familias de fármacos: antivirales, corticoesteroides, anticoagulantes y la terapia relacionada al sistema inmune³, cuyo alcance y seguridad siguen siendo estudiados.

Por este motivo, se realizó una revisión tomando en cuenta la literatura sobre el tratamiento de pacientes adultos en diferentes etapas de la COVID-19, evaluando cuál es la eficacia de cada una de ellas mediante los desenlaces de supervivencia, duración de la hospitalización, reducción de la necesidad de respiración mecánica y la seguridad de las mismas, a fin de identificar posibles intervenciones terapéuticas que disminuyan complicaciones severas o la muerte de los pacientes.

En este contexto, se examinaron diferentes bases de datos con el objetivo de establecer la eficacia de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de la COVID-19 en cualquier fase de la enfermedad.

Metodología

Estrategia de búsqueda

("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]) AND "Chloroquine" [Mesh] ("Hydroxychloroquine" [Mesh]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept] AND ("Favipiravir" [Mesh] AND "Lopinavir/ritonavir" [Mesh] AND "Remdesivir" [Mesh] AND "Interferon- α 2b" [Mesh] AND "Ivermectin" [Mesh] AND "corticosteroids" [Mesh] OR "dexamethasone" [Supplementary Concept]) AND "convalescent plasma" AND "vitamin C" OR "ascorbic acid" [Supplementary Concept] AND "tocilizumab")

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios desarrollados en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 durante cualquier etapa de la enfermedad.
- Artículos publicados del 1 de enero 2020 al 21 de enero de 2021.
- Versiones definitivas con texto completo sobre intervenciones farmacológicas en la COVID-19 sin restricción de idioma.
- Ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios, revisiones sistemáticas.

Criterios exclusión

- Investigaciones en personas con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS).
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos o guías clínicas.
- Estudios sobre tratamiento adyuvante para manejo de complicaciones de la COVID-19 o tratamiento de soporte.

Búsqueda y selección de la información

Se realizó una búsqueda de forma digital en las bases de datos Medline, BVS, JAMA, Science Direct, Cochrane, New England Journal vía Pubmed mediante una estrategia que incluyó términos libres y descriptores de lenguaje controlado que se limitó a publicaciones de enero de 2020 al 21 de enero de 2021, sin restricción de idioma. También, se ejecutó de forma manual en las referencias de la bibliografía seleccionada, a fin de rescatar otras publicaciones potencialmente incluíbles.

Se identificaron 2552 publicaciones en las fuentes consultadas, de estas, se eliminaron 2289 tras la revisión. Las 263 publicaciones restantes fueron examinadas de texto completo (Figura 1). Se incluyeron 25 que cumplieron criterios de inclusión.

La evidencia fue seleccionada por dos autores que consideraron una fase de lectura de títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda, seguida de una fase de lectura de texto completo de los estudios potencialmente relevantes mediante consenso.

Evaluación de riesgo de sesgo

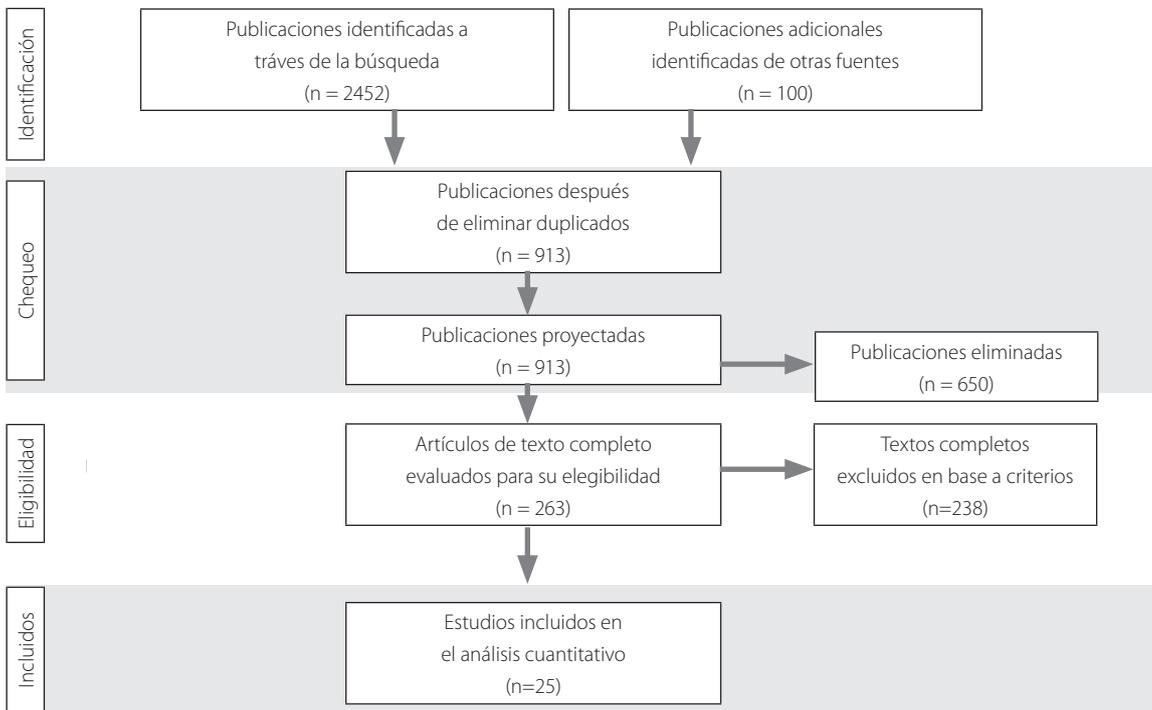
Se estimó mediante herramientas validadas y estandarizadas según el diseño del estudio:

- Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2) para las revisiones sistemáticas (alta, moderada, baja y críticamente baja)
- Riesgo de sesgo 2 (Rob 2) en ensayos clínicos

Variables del estudio

- Eficacia: supervivencia, estancia intrahospitalaria, reducción de la necesidad de ventilación mecánica.
- Seguridad (efectos adversos graves)
- Intervenciones farmacológicas: antivirales, anticoagulantes, corticoesteroides, terapia relacionada con el sistema inmune.

Figura 1. Flujo de selección de los estudios según la guía PRISMA 2009³.



Extracción de datos

Para extraer la información se utilizó la herramienta Covidence⁴, la cual se depositó en dos matrices elaboradas por los autores en el programa Microsoft Excel 2010; una matriz bibliográfica, que recogió la información del autor, fecha publicación, país de realización, tipo de estudio y otra analítica que concentró las variables en estudio, número de participantes, características de la población, intervención farmacológica, desenlaces principales (eficacia), efectos adversos.

Resultados

Se revisaron 25 estudios sobre la eficacia de intervenciones farmacológicas para tratar COVID-19 en los que se incluyeron: 15 ensayos clínicos aleatorizados, ocho no aleatorizados, dos revisiones sistemáticas y tres estudios observacionales siguiendo las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

Intervenciones farmacológicas

Fármacos reductores de la carga viral Hidroxicloroquina (HCQ)

Una revisión sistemática que incluyó 12 ensayos clínicos e incorporó 8569 personas adultas, reportó que no encontraron diferencia significativa en la reducción de contagios comprobados con prueba PCR para SARS-CoV-2 a los 14 días de iniciado el tratamiento (RR 1,00, 95 % CI 0,91 - 1,10) ni en la disminución de la progresión a ventila-

ción mecánica en los pacientes tratados con HCQ (RR 1,11, 95 % CI 0,91 - 1,37). En cambio, el riesgo de efectos adversos fue tres veces superior para la HCQ comparado con el tratamiento estándar⁵.

Un ensayo clínico aleatorizado en el que se evaluaron 30 pacientes en fase moderada de COVID-19, reveló que no se encontraron diferencias en el aclaramiento viral nasofaríngeo en el día siete (86,7 % en pacientes tratados con HCQ y 93,3 % en el grupo de control, $P > 0,05$). Así mismo, no hubo diferencias en la conservación del ARN del virus (mediana 4 días). Ni en los efectos adversos (4 casos del grupo de HCQ y 3 casos del grupo de control tuvieron diarrea transitoria y función hepática anormal)⁶.

Otro ensayo clínico que incorporó 81 pacientes en fase severa reveló una mortalidad del 39 % (16/41) en el grupo tratado con altas dosis de HCQ (log rank $-2,183$; $P: 0,03$) y alteraciones electrocardiográficas, con elevación del QT en 11/73 pacientes (18,9 %). Las limitaciones del estudio incluyen la falta de un grupo control placebo, el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de criterios de exclusión basados en el intervalo QT al inicio del estudio⁷.

Faviripiravir (FPV)

Un ensayo clínico que incorporó 91 pacientes reveló que el tiempo medio de aclaramiento viral para los pacientes tratados con FPV fue de 4 días (IQR: 2, 5 - 9), ($P < 0,001$). Asimismo, que no se encontró diferencia significativa en las tasas de mejora en los días 4

y 8 ($P > 0,05$) hasta el día 14 después del tratamiento (91,4 % del FPV, 32/35; $p = 0,004$)⁸.

Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV)

Un ensayo clínico reportó que en 199 casos hospitalizados de neumonía no existió beneficio clínico importante al tratar los pacientes con Lopinavir/ Ritonavir que con la forma estándar (oxígeno suplementario, ventilación invasiva o no invasiva, antibióticos, soporte vasopresor, terapia de reemplazo renal y oxigenación por membrana extracorpórea)⁹.

El ensayo SOLIDARITY de la OMS que involucró 1411 pacientes hospitalizados reportó que las tasas de mortalidad de lopinavir fue de $RR = 1,00$ (IC 95% de 0,79 - 1,25; $p = 0,97$; 148/1399 frente a 146/1372)¹⁰.

El ensayo RECOVERY por su parte, reveló que no encontró diferencia significativa entre el tiempo de alta del hospital (mediana de 11 días [IQR 5 a >28]) o la proporción de pacientes dados de alta del hospital vivos dentro de 28 días (relación de velocidad 0,98; IC 0,91 - 1,05; $p = 0,53$)¹¹.

Asimismo, que no se comprobó la diferencia entre los pacientes que en un inicio no estaban en ventilación mecánica invasiva con la proporción de aquellos con ventilación mecánica invasiva o muerte (relación de riesgo 1,09, IC 95 % 0,99 - 1,20; $p = 0,092$)¹².

Remdesivir

Un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado en 1062 pacientes hospitalizados con afectación del tracto respiratorio bajo en la fase crítica de la enfermedad, reportó que la administración del Remdesivir redujo el tiempo de recuperación¹³.

Además, que, en la fase moderada de la enfermedad, reportó que no hay diferencia en el estado del paciente al aplicar tratamiento estándar para la COVID-19 o el Remdesivir¹².

En 53 pacientes con COVID-19 tratados, de los cuales 30 estaban siendo ventilados y 4 tratados con oxigenación por membrana extracorpórea al inicio del tratamiento un ensayo clínico reveló que después de una mediana de 18 días, 25/53 los pacientes (47 %) fueron dados de alta del hospital y 7 (13 %) habían muerto. La mortalidad fue del 5 % entre los pacientes que no fueron ventilados. La probabilidad general de mejora en 18 días fue del 68 % (IC 95 %, 40 % a 80 %). 32 pacientes (60 %) tuvieron al menos un evento adverso de los que en 12 (23 %) fueron graves¹³.

Otro ensayo clínico aleatorizado en 2750 pacientes hospitalizados (SOLIDARITY) reportó que tras administrar Remdesivir no se reportó la reducción de la mortalidad (301/2743; 10,97 %), [hazard ratio de 0,95

(IC 95 %; 0,81 - 1,11)]. Tampoco la reducción de la progresión al uso de ventilación mecánica. (295/2489 - 11,9 % vs 284/2475 - 11,5 %) ¹⁰.

Interferón - α 2b. (IFN- α 2b)

En casos moderados de la COVID-19, un estudio exploratorio no controlado reveló que el Interferón- α 2b inhalado acorta la duración de eliminación del virus y reduce los marcadores de inflamación aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6)¹⁴. Las limitaciones de la investigación incluyen que es una cohorte pequeña, y no aleatoria¹⁴.

Ivermectina

Un ensayo clínico aleatorizado que evaluó 476 pacientes reportó que no comprobó diferencia significativa en la resolución de los síntomas, mediana de 10 días (IQR 9 - 13) al administrar ivermectina; $p = 0,53$ mediante la prueba de rango logarítmico. Así también, que el evento adverso más común en 104 pacientes (52 %) que recibieron ivermectina fue el dolor de cabeza y en 111 (56 %) y el más grave fue el fallo multiorgánico, que se produjo en 4 pacientes (2 en cada grupo)¹⁵.

Otro ensayo clínico aleatorizado que incorporó 24 pacientes reveló que no hubo diferencia en la proporción de pacientes con PCR positivo en el día 7 después del tratamiento ($RR: 0,92$, 95 % CI: 0,77- 10,09, $p = 1$)¹⁶.

Corticoesteroides

El ensayo "Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY" (RECOVERY) que incluyó 2104 pacientes hospitalizados reportó que la dexametasona, redujo la tasa de mortalidad en 1 de cada 8 pacientes con ventilación mecánica que presentaron duración de síntomas mayor a 7 días (0,7; IC del 95 % 0,5 a 0,9; $p = 0,0003$) y en 1 de cada 25 de los casos que requirieron oxigenoterapia (0,8; IC del 95 % 0,7 a 1; $p = 0,002$)¹⁶ disminuyó la mortalidad. No se reportaron beneficios al administrar dexametasona en casos que no requirieron oxígeno (fases leves, moderada de la enfermedad)¹⁷.

Terapias relacionadas al sistema inmune Plasma sérico convaleciente

Dos estudios, que incluyeron 10 y 6 casos graves de COVID-19, reportaron que el plasma convaleciente provocó la disminución o eliminación de los síntomas en 3 días, el desaparecimiento de la viremia y diversos grados de absorción de lesiones pulmonares en el examen radiológico en 7 días, así como un incremento en los títulos séricos de IgG e IgM^{18,19}.

Un estudio multicéntrico también reportó que el tratamiento con plasma convale-

ciente mejoró la supervivencia de los pacientes, redujo el período de hospitalización y de la necesidad de intubación²⁰.

El ensayo clínico PLACID que incluyó casos hospitalizados durante la fase moderada, registro que la administración de plasma convaleciente no disminuyó la mortalidad ni la progresión a enfermedad grave, aunque mejoró la dificultad para respirar, la fatiga y condujo a una mayor conversión negativa del ARN del SARS-CoV-2²¹.

Vitamina C

Un estudio realizado en pacientes hospitalizados con Síndrome Respiratorio Agudo (SDRA), a quienes se administró una dosis 100 veces más alta que la máxima alcanzada mediante la administración de suplementos orales, reveló que en el 16,5 % de ellos se redujo la mortalidad y en el 2,5 % la necesidad de asistencia respiratoria mecánica. También, reportó que redujo en 3,2 días la estancia en cuidados intensivos y 6,7 días de hospitalización²¹. Se tiene como limitación, la baja potencia del estudio²².

Tozilizumab (TCZ)

Una investigación llevada a cabo en 21 pacientes con neumonía grave reportó que el TCZ reduce la necesidad de ventilación mecánica²³.

El ensayo Recovery, reportó que en 2022 pacientes con niveles bajos de oxígeno e inflamación que recibieron tocilizumab redujo el número de muertes en un 29 % (n = 596). También, que incrementó la probabilidad del alta a los 28 días en el 54 % (n = 1091) de los pacientes y disminuyó el progreso a ventilación mecánica invasiva o muerte del 38 % al 33 %²⁴.

Este ensayo, señala que al administrar dexametasona en combinación con tocilizumab reduce la mortalidad en aproximadamente 1/3 de los pacientes que requieren oxígeno simple y en la mitad de los que requieren ventilación mecánica invasiva²⁴.

Discusión

Se identificaron las intervenciones farmacológicas que han mostrado probable eficacia en el tratamiento de la COVID-19 (el Interferón- α 2b inhalado para casos moderados¹⁴. Para etapas graves, el tocilizumab y la dexametasona en administración única o combinados)²³⁻²⁴.

Se comprobó que los fármacos que reducen la carga viral como el Remdesivir aceleran la recuperación clínica, acortando la duración de la hospitalización, especialmente en pacientes que precisan oxigenoterapia suplementaria¹²⁻¹³, sin embargo, el ensayo

Solidaridad (SOLIDARITY) reportó que no es eficaz, pues no incrementó la supervivencia, ni acortó la estancia hospitalaria, ni redujo la necesidad de ventilación mecánica durante el ensayo⁸. Estos resultados podrían considerarse no concluyentes, al no tener un diseño doble ciego¹⁹.

Cabe señalar, que algunos estudios reportan que presenta como efectos adversos anemia, lesión renal aguda, disminución de la filtración glomerular, elevación de la AST y/o la ALT¹³, lo cual implica que no es 100 % seguro, por tanto, si bien su eficacia no es concluyente, deben considerarse las comorbilidades del paciente y las interacciones medicamentosas, así como el beneficio/costo de su uso antes de elegirlo como terapia.

En esta misma familia, la cloroquina y/o la hidroxiclороquina administrados de forma única o combinada con un macrólido (azitromicina, claritromicina), el favipiravir junto a lopinavir/ritonavir³¹; por su baja actividad antiviral en todas las fases de la COVID-19 y su poca seguridad (efectos adversos que ponen en riesgo la vida de los pacientes) se eliminaron de los protocolos de tratamiento⁵⁻⁷.

La calidad baja-moderada de la evidencia²¹⁻²⁵ puede refutar estos resultados, sin embargo, se ha demostrado que los fármacos no son seguros y su reutilización en combinación con inmunomoduladores que posibiliten potenciar su efecto no es viable, ya que el riesgo para el paciente es alto.

Por otra parte, los estudios disponibles de la ivermectina no han comprobado su eficacia en el tratamiento del COVID-19 leve¹⁵⁻¹⁶.

En la terapia relacionada al sistema autoinmune, el tocilizumab ha mostrado cierta eficacia en pacientes con ventilación mecánica, ya que, al administrarlo de forma única en etapas graves, reduce la mortalidad en un 4 %, aunque, al combinarlo con dexametasona potencia su actividad antiinflamatoria produciendo reducción de la mortalidad en la mitad de los casos².

La seguridad del tocilizumab podría cuestionarse por la calidad de la evidencia, pero su combinación con la dexametasona constituye hasta la fecha, la única terapia disponible para hacer frente a los efectos inflamatorios por la COVID-19 que han revelado eficacia^{23,24}.

Otras intervenciones, como el plasma convaleciente en diferentes estudios han mostrado efectos favorables, principalmente en casos graves de la COVID-19, sin embargo, no es posible determinar su eficacia, ya que, en la mayoría de ensayos clínicos analizados, no pudo ser comprobada. Debido a su bajo costo, ausencia de efectos adversos, en algunos países es la primera opción para tratar casos graves de la COVID-19¹⁸⁻²¹.

La vitamina C, ha mostrado efectos favorables al aplicarla en pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo²⁹, aunque, estos hallazgos no pueden considerarse como concluyentes, pues el ensayo no tuvo la suficiente potencia²²⁻²⁴.

En muchos países, este fármaco es parte del tratamiento de la fase leve de la enfermedad, posiblemente por su efecto antioxidante y sobre el sistema inmune, pero aún no hay evidencia que respalde o refute su uso²⁴.

Asimismo, los corticoesteroides han demostrado eficacia para tratar la fase inflamatoria, aunque por los efectos adversos de éstos, se prefiere utilizar la dexametasona, debido a que retiene menor cantidad de agua y sodio¹⁷.

Al administrarla de forma única, la dexametasona reduce la mortalidad de pacientes en etapas graves de la enfermedad, especialmente en los que requieren oxigenoterapia y/o ventilación mecánica^{17,24}.

Estos hallazgos a la fecha son concluyentes, pues en diferentes estudios, por ejemplo, el RECOVERY, el efecto sobre el sistema inmunitario y antiinflamatorio de esta familia ha sido comprobada en esta y otras enfermedades. Como ventaja adicional, esta su disponibilidad²⁴.

Muchos de los estudios incluidos presentan sesgos de selección y de desgaste por la falta de aleatorización y las pérdidas, lo que sumado a las nuevas mutaciones del SARS-CoV-2, estudios de nuevos fármacos por finalizar, provoca que a un año de la pandemia no se cuente con intervenciones farmacológicas específicas para tratar la COVID-19.

Por lo que es necesario realizar estudios en pacientes hospitalizados en los que se hallan detectado mutaciones del virus a fin de comprobar si las intervenciones farmacológicas utilizadas aún son viables.

Conclusiones

A la fecha, los fármacos disponibles que han mostrado eficacia para tratar la COVID-19, incluyen al Interferón- α 2b inhalado para fases moderadas, tocilizumab y la dexametasona administrados de forma única o combinados en etapas graves. La evidencia no es concluyente, lo que hace necesario realizar estudios que incorporen las nuevas cepas del virus y completar los estudios de fármacos en desarrollo.

Agradecimiento

A las doctoras Ana María Barrientos Llovet y Milena Marquina de Reyes por sus valiosos comentarios en la forma del artículo.

Financiamiento

El estudio fue realizado con fondos propios de los investigadores.

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Washington, D.C. OPS/OMS. 14 de abril de 2021. 25 p. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/85719/download?token=EW9Y6u5l>
2. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412–1413. DOI:10.1126/science.367.6485.1412 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
3. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Infectious Diseases Group*, editor. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021 Feb 12. DOI:10.1002/14651858.CD013587.pub2
4. Covidence. Better systematic review management. Covidence. 2021. Fecha de consulta: 2020. Disponible en: <https://www.covidence.org/>
5. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, *et al*. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):215-219. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
6. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, *et al*. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial (Preprint). *Epidemiology*; 2020. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040758
7. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, *et al*. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2020;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
8. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al*. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6(10):1192–1198. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007
9. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 —

- Interim WHO solidarity trial results. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(6):497–511. DOI:10.1056/NEJMoa2023184
10. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, *et al.* Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2020;396(10259):1345–1352. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
 11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813–1826. DOI:10.1056/NEJMoa2007764
 12. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al.* Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048. DOI:[10.1001/jama.2020.16349](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349)
 13. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, *et al.* Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:1061. DOI:10.3389/fimmu.2020.01061
 14. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. *SSRN Electron. J.* 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3714649
 15. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, *et al.* Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020*
 16. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 17. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, *et al.* Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):1890–1901. DOI: 10.1002/jmv.25882
 18. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J. Clin. Invest.* 2020;130(4):1545–1548. DOI: 10.1172/JCI138003
 19. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S, *et al.* Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus. Apher. Sci.* 2020;59(5):102875. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875
 20. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020 Oct 22:m3939. DOI: 10.1136/bmj.m3939
 21. Rossetti CA, Real JP, Palma SD. Utilización de altas dosis de ácido ascórbico en el tratamiento del SARS Covid-19: Soporte Científico y Clínico para su aplicación en terapéutica. *Ars Pharm.* 2020;61(2):145-8. DOI: 10.30827/ars.v61i2.15164
 22. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801
 23. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021.* DOI: 10.1101/2021.02.11.21249258
 24. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.jantimicag.2020.105949
 25. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *Public and Global Health; 2020.* DOI: 10.1101/2020.04.10.20060558

¿Se deben investigar los factores de riesgo para COVID-19 ante la probabilidad que sea endémica?

DOI 10.5377/alerta.v4i2.11058

Javier Isaac Molina Velásquez¹, Susana Patricia Erazo Salas²

1. y 2. Hospital Regional ISSS, San Miguel, San Miguel, El Salvador y Hospital Nacional "Dr. Jorge Arturo Mena", Santiago de María, Usulután, El Salvador.

*Correspondencia

✉ javier_molina100@hotmail.com

1.  0000-0002-0520-2707

ACCESO ABIERTO

Should COVID-19 risk factors be researched if it turns endemic?

Citación recomendada:

Molina Velásquez JI, Erazo S. COVID-19: ¿Se deben investigar los factores de riesgo para COVID-19 ante la probabilidad que sea endémica? Alerta. 2021;4(2):88-89. DOI: 10.5377/alerta.v4i2.11058

Recibido:

23 de marzo de 2021

Aceptado:

10 de mayo 2021

Publicado:

21 de mayo 2021

Contribución de autoría:

Ambos declaran trabajar en partes iguales.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Sr. Editor.

El 31 de diciembre de 2019 la OMS notificó un brote de casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente causal se identificó como una nueva cepa de coronavirus, que estaba infectando a miles de personas alrededor del mundo. Ante esta situación, el Gobierno de El Salvador decretó emergencia sanitaria el 23 de enero de 2020 por la probable llegada de casos sospechosos de COVID-19, anunciándose su primer caso el 18 de marzo¹. Ante esta realidad; la constante investigación y publicación de artículos relacionados a esta patología, determina la eficacia en los tratamientos terapéuticos y medidas sanitarias necesarias en pro de la reducción de morbilidad en grupos de riesgo.

La COVID-19 es un problema de salud pública por el gran impacto que ha generado a nivel mundial. Ha provocado crisis en el sistema sanitario tanto de países desarrollados como en desarrollo, afectando ampliamente a estos últimos. Además, ha sido un desafío en la economía y la medicina a nivel mundial.

El apareamiento de enfermedades data desde los orígenes del hombre. Por lo tanto, erradicar una enfermedad ha sido la meta de la medicina moderna, gracias al apareamiento de la asepsia y antisepsia, las técnicas de esterilización, los antibióticos, las vacunas y sobre todo con el conocimiento de

la fisiopatología de la enfermedad². Por ello, se considera importante investigar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la COVID-19 en la población salvadoreña, pues esto permitirá mejorar el enfoque preventivo para dicha enfermedad.

Para esto, se debe fomentar la cultura de la investigación en el país, de tal manera que se puedan obtener datos propios, para posteriormente analizarlos y plantear propuesta de acciones que permitan realizar un enfoque preventivo de diversas enfermedades, priorizando la pandemia que abate al mundo actualmente. Entre las variables que se pueden estudiar en El Salvador se encuentran: edad (años desde el nacimiento hasta el apareamiento de la enfermedad), sexo (determinación biológica del género), la presencia de comorbilidades (enfermedad asociada a un sistema mayor del organismo), estado nutricional (sobrepeso y obesidad). Todas ellas asociadas con la forma de presentación de COVID-19, a partir de la presencia de signos y síntomas de la enfermedad y otras complicaciones relacionadas que pudieran manifestarse en mayor o menor medida según grupos de riesgo y resultados de la aplicación de protocolos terapéuticos actualizados basados en evidencia científica, siguiendo las pautas éticas.

La edad es un dato bien importante en esta enfermedad. En El Salvador ha sido más afectado el rango entre 20 a 39 años de edad; seguida por la población de 40 a

59 años en relación con la mayoría de casos positivos. Pero este dato podría deberse a la mayoría de casos reportados como asintomáticos o con síntomas leves. Estos rangos de edad podrían corresponder a mayor exposición en el grupo etario de la población económicamente activa, aunque esta relación al momento representa una mera inferencia. La página web oficial del Gobierno de El Salvador, que es el único medio legal y disponible para adquirir información, reporta los fallecidos; sin embargo, no se pueden visualizar las edades específicas o rangos de edad y las características asociadas (comorbilidades) de las personas en estado crítico y fallecidas.

Durante el desarrollo de la enfermedad, varios estudios han identificado factores como la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades asociados al incremento en la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19³.

Es importante investigar otros factores de riesgo, propios del contexto salvadoreño, principalmente en personas con enfermedades inmunológicas, en quienes se presentaron complicaciones que los llevaron a una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos en los centros hospitalarios de tercer nivel.

Ante esta situación, existe la necesidad de realizar estudios en el país que documenten los distintos factores de riesgo para el desarrollo de la COVID-19, para poder iniciar acciones preventivas sobre la población vulnerable que se identifique.

Se debe, además, tomar en cuenta la presencia de diferentes enfermedades específicas que afectan los distintos órganos y también hábitos deletéreos como el tabaquismo, que permita contrastar los datos globales, con los presentes en la población.

Hay estudios que sugieren un posible comportamiento endémico de la enfermedad y ante el subsecuente apareamiento de nuevas cepas, se vuelve crucial establecer estrategias preventivas para la reducción de complicaciones y muertes por COVID-19. Dentro de las medidas actuales se encuentran la administración de pruebas, identi-

car los pacientes con factores de riesgo que los puedan llevar a presentar complicaciones, mantener el distanciamiento social⁴, así como la aplicación de una vacuna eficaz, con una adecuada cobertura de inmunización.

Sin embargo, aún hay brechas de conocimiento que podrán abordarse si se impulsa la investigación científica en el diario vivir y si el personal de salud incorpora estos resultados en la implementación de medidas preventivas y tratamientos que mejoren la salud de la población⁵.

El Salvador tiene suficiente material para el desarrollo de investigaciones sobre la enfermedad por COVID-19. A más de un año de los primeros casos confirmados, se pueden desarrollar estudios retrospectivos, con asociación a factores de riesgo que podrían aportar evidencias y preparar al país para prevenir los contagios y la enfermedad, pues se desconoce cuánto tiempo se estará conviviendo con el virus SARS-COV-2 y si llegará a volverse endémico en algunas regiones.

Referencias bibliográficas

1. 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.
2. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):515-519. DOI: 10.3906/sag-2004-133.
3. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et. al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021 Mar;93(3):1449-1458. DOI: 10.1002/jmv.26424.
4. Choi W, Shim E. Optimal strategies for social distancing and testing to control COVID-19. J Theor Biol. 2021 Mar 7;512:110568. DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110568.
5. Sandoval López X. El reto de avanzar hacia una cultura de publicación científica. Alerta 2020;3(1):1-2. DOI: 10.5377/alerta.v3i1.9275.

ALERTA

Revista Científica del Instituto Nacional de Salud

Acepta sus aportes científicos para
la salud de El Salvador

Puede postular su manuscrito en:

- Informes de casos
- Artículos originales
- Artículos de revisión (narrativa o sistemática)
- Comunicaciones breves
- Correspondencia

Acceso abierto

ISSN: 2617-5274

Licencia Creative Commons BY

Publicación semestral y
revisada por pares



Escríbanos a:

ralerta@salud.gob.sv

Consulte instrucciones en:

alerta.salud.gob.sv/instrucciones-a-los-autores/



RevistaAlertaINS



Rev_AlertaINS



alerta.salud.gob.sv

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 sintetizan 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

Revisores 2021

Tania Castro
El Salvador
✉ tania_melina8@yahoo.com

Jorge Pleitéz
El Salvador
✉ jpleitez@gmail.com

Karina Mendoza
El Salvador
✉ karielmendoza@yahoo.com

Fernando Padilla
México
✉ fernando.psantamaria23@gmail.com

Pablo Vera
Chile
✉ pablo.vera.vi@gmail.com

Guillermo García
El Salvador
✉ guillermoalfredogarcialopez@gmail.com

Carlos Sánchez García
México
✉ sanchez.carlos8516@gmail.com

Ana Luz Guevara Cerritos
El Salvador
✉ cerritoscub@yahoo.com

Fabio González González
Colombia
✉ fegonzalezg@unal.edu.co

Ronald Echeverri
Perú
✉ r.rainer.echeverria@gmail.com

Jairo Gómez Tejeda
Colombia
✉ jairogotjd@gmail.com

Juan Monte Serrano
España
✉ monte.serrano.juan@gmail.com

Eder Alberto Sigua-Rodríguez
Colombia
✉ dersiguaodont@gmail.com

Juan Christiani
Argentina
✉ jjchristiani@odn.unne.edu.ar

Cesar Borja Villanueva
Perú
✉ abv1979@gmail.com

Ignacio Uriarte
Argentina
✉ ignaciouriarte@gmail.com

Rolando Ulloa Gutiérrez
Costa Rica
✉ rolandoug@gmail.com

Jesús Reyna Figueroa
México
✉ jesusreynaf@prodigy.net.mx

Giovanny Guevara
El Salvador
✉ gfguevara@gmail.com

Ricardo Ruano
El Salvador
✉ rruano@salud.gob.sv

Luis Cobar Zelaya
El Salvador
✉ luisfcz02@gmail.com

Miguel Ángel Serra Valdés
Cuba
✉ maserra@infomed.sld.cu

Carlos Ortez González
España
✉ ciortez@sjdhospitalbarcelona.org

Juan Gilberto Escobar
El Salvador
✉ postmaster@camjol.info

Amaury Morales Landrove
Cuba
✉ amlandrove@gmail.com

Silvia Chile Ama
El Salvador
✉ chilesilvia@gmail.com

Ronal Rosales
El Salvador
✉ dronalrosales@gmail.com

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