

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

OCTUBRE 2020

Volumen 13, número 2

Fundada en Santiago de Chile en
2001. Editada en Santiago de Chile
por la
*Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la
Universidad de Chile.*
Versión en línea ISSN 0718-672X



Revista Chilena de Estudiantes de Medicina
Volumen 13 - Número 2 - Octubre, 2020
Versión en Línea ISSN 0718-672X

Revista Chilena de Estudiantes de Medicina, fundada en 2001, es editada por la **Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile**, Avenida Independencia 1027, Programa de Anatomía del Desarrollo, Block A, Oficina 1, Comuna de Independencia, Santiago de Chile.

Se permite el almacenamiento y cualquier forma de difusión de este número o partes del mismo, con la referencia debida a su origen.

Director: Rodrigo Rivera Martínez.



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

OCTUBRE 2020 · Volumen 13 · Número 2

Versión Impresa ISSN 0718-6711 · Versión en Línea ISSN 0718-672X

Rodrigo Rivera Martínez

DIRECTOR

COMITÉ EDITORIAL

Javier Toro Pérez

Rodrigo Rivera Martínez



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

COMITÉ REVISOR Y ASESOR

Dr. Mauricio Cereceda Brantes

Profesor Adjunto - Universidad de Chile.
Médico Cirujano - Universidad de Chile.
Especialidad en Medicina Interna - Universidad de Chile.
Especialidad en Cardiología - Universidad de Chile.
Subespecialidad en Electrofisiología - Universidad de Chile.

Prof. Dr. Luis David Lemus Acuña

Profesor Titular - Universidad de Chile.
Médico Veterinario - Universidad de Chile.
PhD en Ciencias - Universidad Complutense de Madrid.
Director Programa Anatomía y Biología del Desarrollo - Instituto de Ciencias Biomédicas.
Miembro Honorario - Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile.

Dra. Laura Mendoza Inzunza

Profesor Asistente - Universidad de Chile.
Médico Cirujano - Universidad de Concepción.
Especialidad en Medicina Interna - Pontificia Universidad Católica de Chile.
Especialidad en Neumología - Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diploma en Educación en Ciencias de la Salud - Universidad de Chile.

Prof. Dr. Ramón Rodrigo Salinas

Profesor Titular - Universidad de Chile.
Químico Farmacéutico - Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias - Universidad de Chile.
Programa Farmacología Molecular y Clínica - Instituto de Ciencias Biomédicas.

Dra. Emilia Sanhueza Reinoso

Profesor Asociado - Universidad de Chile.
Médico Cirujano - Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias Médicas - Universidad de Chile.
Programa Fisiopatología - Instituto de Ciencias Biomédicas.
Miembro Honorario - Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile.

Dr. Rubén Torres Durán

Profesor Asociado - Universidad de Chile.
Médico Cirujano - Universidad de Chile.
Especialidad en Medicina Interna - Universidad de Chile.
Especialidad en Nefrología - Universidad de Chile.
Magíster en Ciencias Biomédicas - Universidad de Chile.



**ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE**

Fundada en el año 1984

DIRECTORIO 2019 - 2020

Ximena Aguilera Correa

PRESIDENTA

Irma Cisternas Punchilupi

VICEPRESIDENTA

Raúl Castillo Astorga

TESORERO

Matías Montecinos Montecino

SECRETARIO

ÍNDICE

Artículos Especiales COVID-19	9
La cirugía en Tiempos del COVID-19	9
Irma Cisternas Punchilupi, Guillermo Martínez Salinas	
Los rayos UVC, una solución práctica y segura para la desinfección de mascarillas N95, que permiten su reutilización durante la pandemia por SARS-Cov2	22
Ximena Andrea Aguilera Correa	
Tratamiento específico COVID-19	31
Natalia Olivares Gajardo, Rocío González Vergara	
Técnicas de diagnóstico in vitro disponibles para COVID-19: utilidades y limitaciones	41
Patricia Dölz Torres	
Características de la proteína S relacionadas con infectividad de SARS-CoV-2 en comparación a SARS-CoV-1	52
Martín Díaz de Valdés Williams, Patricia Dölz Torres, Bastián Estrada Cárdenas	
COVID-19: Patogénesis del daño multisistémico	60
Álvaro Yévenes, Lucas González Johnson	
Desarrollo de vacunas para COVID-19	67
A. Liberona, M. Albornoz, D. Rivera, E. Grenett	
Caracterización clínica de pacientes pediátricos que se enfermaron por COVID-19 durante la pandemia del 2020	
Joaquín Silva Serrano, Lucas González Johnson	79

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LA CIRUGÍA EN TIEMPOS DEL COVID-19

SURGERY IN THE TIME OF COVID-19.

Irma Cisternas Punchilupi¹, Guillermo Martínez Salinas²

¹ Licenciado(a) en Medicina U. de Chile, Interno(a) de Medicina.

² Cirujano, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriaran. Hospital de Urgencia y asistencia pública (Ex posta Central).

RESUMEN

A finales del año 2019 las autoridades chinas informaron sobre una serie de pacientes con que presentaron cuadros que se comportaban como una neumonía severa de origen desconocido. El 12 de enero del año 2020 se secuenció el material genético del SARS-COV2. Su propagación mundial ha tenido una serie de implicancias, tanto en la población general, como en el personal sanitario. Globalmente, los servicios sanitarios han debido modificar drásticamente sus pautas de trabajo y en el caso de la cirugía, se han debido implementar una serie de medidas para continuar su funcionamiento cuidando la seguridad del personal y de los pacientes. Las diferentes autoridades sanitarias del mundo y las sociedades científicas han publicado recomendaciones con el fin de mantener la práctica quirúrgica con la mayor seguridad posible, con el fin de resolver las cosas urgentes procurando evitar el contagio tanto del personal como de los pacientes. Este ambicioso objetivo ha logrado establecer ciertas directrices de manejo y por consiguiente una práctica quirúrgica relativamente segura, sin embargo, aún no existe evidencia suficiente ni medidas 100% eficaces para evitar el contagio. En Chile, la Sociedad de Cirujanos y la Sociedad de Anestesiología de Chile publicaron una guía sobre cómo reiniciar las cirugías electivas en contexto de COVID-19. Pautas que han sido producto de un intenso trabajo, recabando evidencia y experiencias mundiales, pero hasta el momento la ejecución segura de la práctica quirúrgica electiva sigue siendo una incertidumbre.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, cirugía.

ABSTRACT

At the end of 2019 chinese authorities reported a cluster of cases of severe pneumonia of unknown origin. On January 1st 2020, SARS-COV2's genetic material was sequenced. Its spread around the world has had many implications among the general population as well as among the sanitary personnel. Globally, health services have had to drastically modified their work patterns, and, in the case of surgery they have had to implement a series of measures to keep on working and taking care of the safety of the personnel and the patients. With this eager purpose on mind, it has been possible to set up certain management's guidelines and thus a relatively safe practice of surgery. Nonetheless, there is still no enough scientific evidence, nor 100% effective measures to avoid being infected. In Chile, the Society of Surgeons and the Society of Anesthesiology of Chile have published a clinical practice guideline on how to restart carrying out elective surgeries. These guidelines are the outcome of a potent analysis of evidence and experiences taken from many parts of the world. However, at the moment the safe practice of elective surgeries is still an uncertain matter.

KEYWORDS: COVID-19, surgery.

METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda sistemática durante el mes de abril en los principales motores de búsqueda disponibles en internet. Las palabras utilizadas fueron: "Coronavirus AND Surgery", "Coronavirus AND Surgeons".

Se obtuvieron en pubmed un total de 673 resultados obtenidos de ambas combinaciones de palabras. Los criterios de selección fueron: ser emitidos directamente desde una sociedad científica de cirugía y/o cirujano/as de adultos, estar en idioma Inglés o Español, tener una fecha de emisión posterior a noviembre del año 2019 (fecha de aparición del virus). Se buscó además información relevante y recomendaciones de páginas web de sociedades científicas como la sociedad de Cirujanos de Chile y la sociedad española de Cirujanos, además de recomendaciones locales de hospitales nacionales y mundiales.

INTRODUCCIÓN

A fines de 2019 autoridades chinas informaron sobre una serie de pacientes que presentaron cuadros clínicos similares a una neumonía severa de etiología desconocida. El 3 de enero del 2020 había 44 pacientes con este diagnóstico, algunos aparentemente contagiados en el mercado marino de Huanan, en Wuhan. (1). El 12 de enero de 2020 China hace pública la secuencia del material genético de un nuevo coronavirus, SARS-COV2, agente responsable del cuadro clínico de estos pacientes. (2).

El 2 de febrero del 2020, en Tailandia, se reportó la primera muerte por COVID-19 fuera de China (3). Tras eso se produjo una rápida propagación hasta que el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud determina que esta enfermedad corresponde a una pandemia, declarándose una emergencia sanitaria mundial. (2). Actualmente existen contagiados y fallecidos por SARS-COV2 en los 5 continentes (4).

En Chile, el primer caso confirmado de COVID-19 fue el 3 de marzo de 2020, correspondiendo a un turista que volvía de Singapur, país que en esa fecha presentaba 110 casos de la enfermedad (5). Posteriormente, los casos aumentaron rápidamente y el 24 de abril partió el reclutamiento de personal suplente para hacer frente a las bajas del personal sanitario que produjo el coronavirus (6). El 26 de mayo se registró la primera muerte de un médico chileno por COVID-19 (7).

La falta de personal capacitado, redistribución de funciones y logística de trabajo de los centros asistenciales, necesidad de aumentar la dotación de camas para pacientes COVID, apertura de urgencia respiratoria exclusiva y el inminente colapso de las unidades críticas, saturadas por pacientes COVID de distinta gravedad, con o sin necesidad de ventilación mecánica, era una realidad inminente.

Los insumos se hicieron rápidamente insuficientes a nivel mundial y las autoridades comenzaron a reaccionar al respecto. El 5 de mayo, el colegio de enfermeras presentó un recurso de amparo acusando la falta de elementos básicos de protección personal (EPP), lo cual hacía imposible una práctica profesional segura (8). El 7 de mayo se habilitó un centro de albergue con capacidad de camas de hospitalizados dirigido específicamente para pacientes COVID + en el centro de eventos "Espacio Riesco", sumando un total de 280 nuevas camas al sistema público de salud (9). El 8 de mayo llegó a Chile el primer hospital modular destinado a enfrentar la actual emergencia (10).

En el último catastro, previo al envío de este manuscrito, en el informe final del ministerio de salud del 02/06/2020, en Chile hay un total de 108.686 casos acumulados, 1.188 pacientes fallecidos y 21.325 pacientes activos. Cabe destacar que Chile ha mantenido un índice de mortalidad muy bajo, sin embargo, el aumento de casos diarios es alarmante y ya comienza a ser evidente el colapso de camas críticas y ventiladores en la red nacional de salud (11).

El objetivo de esta revisión es vislumbrar los cambios y desafíos a los que se ha visto enfrentada la práctica quirúrgica en adultos ante el escenario de pandemia en que nos encontramos, y resumir las principales recomendaciones recabadas de la evidencia y experiencia tanto local como mundial.

EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

Repercusiones del COVID-19 en la práctica de la cirugía

Un tema que se comenzó a tocar fue la reasignación de roles ante el inminente colapso sanitario y posibilidad de contagio del personal médico calificado en las unidades críticas. Esto motivó a las diferentes sociedades de medicina intensiva y anestesiología a lanzar cursos rápidos de manejo de ventiladores y pacientes en ventilación mecánica invasiva.

En el Reino Unido aproximadamente 2500 médicos jubilados del Servicio Nacional de Salud se agruparon y retomaron sus funciones asistenciales para hacer frente a la emergencia (12). La Asociación Británica de cirujanos tras la cancelación de las cirugías electivas se redistribuyeron y recibieron entrenamiento acotado para atender pacientes COVID +, apoyar servicios de urgencia y unidades de pacientes críticos.

Estos cambios no sólo se han visto en los profesionales de la salud, sino también en los pacientes quirúrgicos quienes por temor al contagio consultan más tardíamente a los servicios de urgencia o acuden en franca descompensación por el cese de las consultas ambulatorias.

Durante este período parte importante del personal de salud ha debido aislarse y habitar en lugares provisorios, alejándose de sus familias y seres cercanos, readecuando su realidad de trabajo, sumado a la inestabilidad financiera lo que ha sido sumamente deletéreo para su salud mental, disponiendo hoy en día de personal agotado física, psicológica y emocionalmente (13).

Álvarez Gallego et al, en un estudio prospectivo, realizado desde 1 hasta el 31 de marzo de 2020 en el Hospital Universitario La Paz, en Madrid, observaron que de las 153 cirugías electivas programadas para ese período, 7 presentaron COVID-19 (4.57%). Al solo considerar los pacientes con cirugía electiva que antes de la misma estuvieron hospitalizados, este porcentaje sube a 7% con un promedio de edad de 59,5 años, todos ellos evolucionaron con éxito. Se realizaron 36 cirugías de urgencia, de las cuales 2 fueron confirmadas como SARS-COV2 y una se consideró como altamente sospechosa (8.3%), estos 3 pacientes fallecieron, su promedio de edad fue de 81 años. Entre los cirujanos del servicio, hubo un total de 12 casos de COVID 19 (24,4%). Además, el estudio da cuenta que el número medio de cirugías diarias bajó de 3,6 en febrero a 1,16 en marzo de 2020. También bajó el número de llamadas desde otros servicios del mismo hospital para solicitar evaluación por cirugía (14).

En una carta al editor, Mirza AK describe los cambios que tuvo que realizar el Instituto del Corazón de Minneapolis ante la contingencia (15). De las 46 cirugías electivas que estaban programadas entre el 23 de marzo y el 8 de abril, 43 (93%) de ellas fueron postergadas. Sin embargo, esto no significó la detención total del servicio de cirugía. Durante este período de tiempo se realizaron 18 procedimientos, 56% de ellos en pacientes que fueron hospitalizados antes del 23 de marzo, y 44% que no estaban hospitalizados en esa fecha. Todos ellos fueron procedimientos de urgencia o emergencia.

Diaz et al describen la situación como “uno de los cambios más dramáticos en la práctica de la cirugía, con un número cada vez más bajo de cirugías electivas”. El 18 de marzo los “Centers for Medicare and Medicaid Services” (CMS) anunciaron que todas las cirugías y procedimientos dentales que no fueran esenciales deberían ser postergadas, este anuncio fue acompañado por una serie de recomendaciones sobre cómo realizar esta postergación (16). Al momento de la escritura del paper, 33 estados estadounidenses habían publicado recomendaciones sobre cómo posponer cirugías electivas, sin embargo, muchos de ellos tenían su propia definición sobre qué es una cirugía electiva, impidiendo la estandarización de las prácticas (18).

La salud mental del equipo de cirugía también es un tema a considerar. En un estudio llevado a cabo en la Rama Baoshan del Hospital Shuguang de Shanghai, que consideró a 120 integrantes del equipo de cirugía, que fueron divididos en 2 grupos de 60 cada uno, en 2 períodos de tiempo, durante el brote de la epidemia (del 28 de enero hasta el 29 de febrero), y tras este (desde el 2 de marzo hasta el 21 del mismo mes), que tuvieron que contestar 4 escalas (de ansiedad, de depresión, de ansiedad al dormirse y la escala SF-36). Se vio que el grado de ansiedad y depresión del equipo de cirugía fue significativamente más alto durante el período de brote de la epidemia que en el segundo período. Los autores plantearon que esto se podría deber al riesgo de contagiarse bajo el que se encontraban y que la gran presión psicológica que presentaban causó la ansiedad y depresión del equipo (19).

Medidas y recomendaciones tomadas a la fecha

A fines de marzo de 2020, el Colegio Brasileño de Cirujanos publicó 10 directrices para la realización de cirugías durante la pandemia. Tabla 1. Entre las medidas destaca postergar las cirugías, utilizar herramientas de telemedicina para la atención de pacientes a distancia (20) y evitar conductas heroicas por parte del personal de salud que pongan en riesgo su bienestar y el de sus colegas.

Por su parte en Europa las sociedades de cirugía y de anestesia italianas recomendaron restringir la cirugía en pacientes SARS-COV2 (+) sólo en casos de patologías agudas impostergables. (Tabla 1). Este grupo promovió fuertemente la creación de protocolos internos intrahospitalarios y fomentar la preparación adecuada del personal en la materia (21).

Posteriormente, la Sociedad Canadiense de Cirujanos Cardíacos trató el tema del triage de pacientes y reducción del riesgo. Consideraron en sus recomendaciones simplificar la práctica quirúrgica

y racionalizar los insumos con la finalidad de anticiparse a la escasez de recursos médicos, elementos de protección personal, paños quirúrgicos, ventiladores mecánicos, oxigenación extracorpórea, y, por último, de recursos humanos. (22).

Haft et al, centrándose en la realización de cirugías cardíacas en pacientes adultos durante la actual pandemia, proponen que la postergación de una intervención debería balancear los beneficios de la misma versus el riesgo del paciente de adquirir COVID-19 nosocomial. También es necesario tomar en cuenta aspectos que rodean a la cirugía. Los productos sanguíneos son escasos, ya que las medidas de distanciamiento social han disminuido la donación de sangre. La realización de la cirugía consume recursos tanto humanos como materiales que en su mayoría están siendo redirigidos a la atención de pacientes con COVID-19. Además, el tamizaje de pacientes asintomáticos para prevenir el contagio del personal sanitario es un aspecto que debería ser discutido en cada centro de salud. Si la cirugía de un paciente es postergada este debería ser seguido estrechamente, ya sea por teléfono o videollamada, de tal manera de pesquisar cambios en la evolución de su enfermedad a tiempo. Tampoco se debe olvidar la posibilidad de trasladar al paciente a un centro de salud que se encuentre en un área con menor prevalencia de COVID-19 (24).

La Sociedad Europea de Cirugía Traumática y de Emergencia (ESTES por sus siglas en inglés) ha publicado una serie de recomendaciones “de cirujano a cirujano” para la preparación perioperatoria de los pacientes. En un total de 8 categorías, que van desde recomendaciones generales, hasta qué pasos seguir tras la cirugía, en la Tabla 1 se observa un resumen de cada una de estas categorías (25).

En un reporte de caso, en India, de una paciente de 28 años, con carcinoma rectal con obstrucción casi total, que fue tratada con una resección anterior por laparoscopia, la cual no tenía COVID-19, los autores discuten sobre las medidas de protección que fueron utilizadas en el pabellón para reducir la probabilidad de contagio. Argumenta que actualmente no hay evidencia suficiente que indique el peligro de transmisión de SARS-COV2 durante una laparoscopia, si bien algunas recomendaciones han guiado a preferir laparotomía sobre ella, puesto que algunos estudios han encontrado DNA viral proveniente del humo en procedimiento que utilizan electrocirugía (26, 27). Sin embargo, se deberían tomar todas las medidas necesarias para disminuirlo. Ellos usaron un sistema de filtración “airseal” para disminuir la probabilidad de filtración de los trocares y un filtro HEPA, para evacuar el gas de forma segura (28).

Finalmente, concluyen que si bien las cirugías electivas han sido postpuestas, esto no puede ser realizado en las cirugías oncológicas, ya que se podría ver comprometida la progresión de la enfermedad del paciente.

Feng et al proponen el trasplante pulmonar como una terapia dirigida a pacientes con fibrosis pulmonar en la etapa final de COVID-19. Llevaron a cabo 3 trasplantes de pulmón en pacientes cuya enfermedad era >1 mes y cuyos SOFA scores se encontraban entre 14 y 18 puntos, 2 de los cuales sobrevivieron y empezaron a asistir a un programa de rehabilitación, el paciente que falleció fue debido a una complicación intraoperatoria. Al momento de la publicación del artículo estos 2 pacientes seguían con vida y se planeaba su traslado a sala general, si su RT-PCR continuaba siendo negativa por 30 días. Los autores consideran esta terapia una opción aceptable para evitar la muerte segura de los pacientes, si se mantienen las medidas necesarias de protección al personal involucrado en el procedimiento (29).

EN CHILE

Repercusiones del COVID-19 en la práctica quirúrgica

Al 15 de Abril, en Chile había más de 8 mil casos confirmados con COVID-19, 743 de ellos eran personal sanitario (30). Un mes después, solo en la región de Valparaíso, 252 funcionarios han sido confirmados con la enfermedad y 290 están en cuarentena. En Santiago, en el Hospital Sotero del Río 93 de sus funcionarios están contagiados (31). Mientras que en el Hospital San José se vive el colapso de la urgencia, falta de insumos de implementos de protección personal y camas UCI (32).

El Hospital Dr. Gustavo Fricke reportó un brote de COVID-19, con 6 funcionarios contagiados en el Servicio Clínico de Cirugía de Adultos del mismo establecimiento, y otros 23 funcionarios del mismo servicio debieron establecer cuarentena preventiva. Para la continuación de la actividad quirúrgica fue necesario la reorganización de turnos, la incorporación de funcionarios suplentes y la suspensión de las visitas a los pacientes del servicio (33).

En cuanto a la situación de los becados de cirugía, en el Catastro a Residentes de Cirugía General, se ha visto principalmente: la actividad quirúrgica reducida al mínimo, en cirugías de urgencias y oncológicas. Las cirugías electivas, de mantenerse, son realizadas por miembros del staff o becados de tercero. La actividad docente se lleva a cabo en plataformas virtuales, a distancia. En total, los 11 centros de formación presentaron: 1 personal de staff confirmado con COVID-19, 5 becados confirmados y 29 becados en cuarentena, por ser considerados contactos o sospechosos (34)

Medidas y recomendaciones tomadas a la fecha

La Sociedad de Cirujanos de Chile, junto a la Sociedad de Anestesiología de Chile han publicado una serie de recomendaciones para disminuir el riesgo de contagio, tanto del personal con los pacientes, como entre pacientes. Se plantea que existen centros de salud que tienen las condiciones para reiniciar algunas cirugías electivas necesarias no urgentes, pero cuya realización es contra el tiempo. Sin embargo, el reinicio de esta actividad dependerá de las indicaciones dadas por las autoridades de salud, considerando ciertos puntos, como la disminución del número de casos nuevos diarios y la disponibilidad de recursos (ventiladores, EPP, etc). Estas recomendaciones fueron pensadas para una primera etapa de reinicio de cirugías electivas no urgentes y pueden variar según el contexto nacional (Tabla 1) (35).

DISCUSIÓN

La pandemia por COVID 19 ha tenido importantes repercusiones en la práctica de la cirugía. Alrededor del mundo, y en nuestro país, se ha recomendado suspender las cirugías electivas (16, 17, 20, 21, 25), con el objetivo de hacer frente a la escasez de equipo de protección personal, recursos humanos (que también han sido redirigidos a otros servicios de los centros de salud, para actuar de apoyo ante la pandemia). (12, 22, 23, 24, 30). Las diferentes sociedades científicas y equipos de cirujanos han publicado recomendaciones para llevar a cabo una cirugía, tanto en pacientes sin sospecha de COVID-19, como en pacientes confirmados teniendo importantes variaciones en la medida en que la situación local e internacional va evolucionando (20, 21, 22, 23, 24, 25, 31).

Toda esta postergación en la actividad quirúrgica ha llevado a los pacientes a recibir tratamiento en fases tardías de su enfermedad. (13). En algunos centros se ha logrado realizar un seguimiento estrecho con buen resultado, sin embargo, en otros casos pacientes han quedado fuera del alcance quirúrgico. En el caso de la cirugía de urgencia o la cirugía oncológica imposterizable, se ha intentado protocolizar la toma de PCR previa sin mucho éxito. También se ha intentado asumir a todos los pacientes como potenciales contagiadores por lo que se ha extremado el uso de EPP en la práctica quirúrgica. Se han dispuesto además variadas medidas de seguridad sin un nivel de evidencia categórico. (28, 31).

Respecto a la salud mental de los equipos de trabajo, estos han visto repercusiones severas en su nivel de ansiedad y depresión.

Muchos profesionales han debido ser redistribuidos y han debido cambiar sus roles al cuidado de pacientes COVID. La docencia hacia los residentes de cirugía ha debido enfrentar el desafío de continuar su rol formativo durante la pandemia, en modalidades a distancia, no presenciales y también han debido en muchos casos ponerse a disposición de los servicios de salud para el cuidado de pacientes COVID (18).

A nivel mundial los servicios de cirugía, tanto general como especializada, han debido cambiar su funcionamiento habitual para adaptarse a las necesidades de salud que han surgido tras la globalización del COVID-19, en un intento de aumentar la capacidad de atender a los pacientes diagnosticados con esta patología. (12, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 31), sin embargo, también es necesario mirar hacia el futuro, y empezar a considerar cómo se hará frente a las listas de espera de cirugía y a los procedimientos imposterizables. (31).

Esto ha llevado a las sociedades de cirugía a publicar recomendaciones propias, tanto de cirugía general, como de subespecialidad (17) para tomar decisiones informadas y consensuadas. Se hace imperante continuar estudiando y trabajando en crear equipos multidisciplinarios que pueda absorber la información en tiempo real, impregnado de las recomendaciones locales y las prioridades nacionales para generar directrices de trabajo. Los modelos estadísticos y el comportamiento de la pandemia hacen prever que conviviremos con ella por un periodo largo de tiempo por lo que se deben realizar estrategias para poder retomar la práctica segura de manera óptima y segura tanto para el paciente como para el personal de salud (18).

<i>Sociedades</i>	<i>Autores</i>	<i>Directrices</i>
<i>Colegio Americano de Cirujanos</i>	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se espera que las tasas de coronavirus se disparen en las próximas semanas (documento publicado el 24 de marzo), y la recomendación transversal es estar preparado para este aumento al realizar la evaluación de gravedad de los pacientes. 2. Los pacientes deberían recibir cuidados quirúrgicos apropiados y a tiempo, que se basen en el buen juicio quirúrgico y la disponibilidad de recursos. 3. Considere el manejo médico cuando la condición del paciente lo permita. 4. Espere los resultados del test de COVID-19, si el paciente tiene sospecha de estar infectado. 5. Evite cirugías de emergencia durante la noche, debido a la disponibilidad limitada de recursos humanos. 6. Los procedimientos generadores de aerosoles deben realizarse usando todo los elementos de protección personal necesarios, que incluya una mascarilla N95 o un respirador-purificador de aire (“powered, air-purifying respirator”, “PAPR”). 7. No hay evidencia suficiente para dar recomendaciones a favor o en contra de un procedimiento laparoscópico, sin embargo, el equipo quirúrgico debería preferir una técnica que minimice el tiempo en pabellón y maximice la seguridad tanto para el paciente como para el personal involucrado.
<i>Colegio Brasileño de Cirujanos</i>	Correia et al	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las cirugías electivas deberían ser postergadas para un momento más apropiado. 2. Planificar estrategias para realizar cirugías de urgencia y emergencia durante la pandemia. 3. Definir, si es posible, pabellones específicos para procedimientos de urgencia y emergencia. 4. Se debe ser extremadamente cuidadoso durante procedimientos laparoscópicos y abiertos, que usen aspiración, cauterización o insuflación. 5. La sala y materiales utilizados deben ser sometidos a una esterilización rigurosa. 6. Se deben controlar el número de visitas de los pacientes, especialmente aquellos en UCI. 7. Asegurar, que los diferentes integrantes del equipo de salud involucrados en escenarios de trauma tendrán acceso adecuado a elementos de protección personal. 8. Desarrollar estrategias de apoyo a los miembros del equipo de salud, principalmente quienes tienen niños/as, y ofrecerles mejores condiciones psicológicas para asegurar que puedan entregar una atención de salud de calidad. 9. Ofrecer teleorientación, telemonitorización y teleinterconsulta, a los pacientes y colegas que lo necesiten. 10. Se deberían re-agendar cirugías solo si esto es sugerido y aprobado por entidades de salud oficiales.
<i>Sociedades de cirugía y anestesia italianas</i>	Coccolini et al.	<p>Generalidades</p> <p>Todos los pacientes confirmados o sospechosos de ser SARS-COV (+) deben ser tratados como si fueran confirmados, hasta que se demuestre lo contrario.</p> <p>Deben existir protocolos de actuación bien definidos para el cuidado de estos pacientes.</p> <p>Todo el personal debe estar instruido en el uso y eliminación de los elementos de protección personal.</p> <p>Es importante definir cómo serán protegidos los pacientes que no tengan COVID-19.</p> <hr/> <p>Lugar</p> <p>Áreas de operación de pacientes con COVID, que requieran cirugía de urgencia o emergencia, deben ser designadas.</p> <p>El pabellón más cercano a la entrada debería ser el primero en ser designado como tal.</p> <hr/> <p>Traslado del paciente</p> <p>El traslado del paciente debe ser tan rápido como sea posible.</p> <p>Debe existir una trayectoria predefinida por la cual trasladar al paciente dentro del recinto.</p> <p>Debe haber un equipo de limpieza dedicado específicamente a desinfectar esta trayectoria.</p> <p>Si el paciente no está intubado, debe tener una mascarilla quirúrgica puesta.</p> <hr/> <p>Pabellón COVID-19</p> <p>Se deben minimizar la cantidad de personal involucrada en la cirugía de pacientes con COVID-19.</p> <p>El uso del pabellón exclusivo debe ser el máximo. Esto puede significar tener turnos durante la noche o su</p>

	<p>funcionamiento durante horas que habitualmente no son de trabajo.</p> <p>El uso de utensilios utilizados al mover y transferir al paciente debe ser el mínimo.</p>
	<p>Cómo hacerse cargo de un paciente en un área de operación COVID-19</p> <p>Se debe tomar especial atención a las prácticas rutinarias.</p> <p>Se debe llevar un registro de todo el personal involucrado en la cirugía de un paciente sospechoso de COVID-19.</p> <p>Los registros médicos deben estar fuera del pabellón.</p>
	<p>Preparación del pabellón</p> <p>Pabellones con presión negativa son ideales para minimizar el riesgo de infección.</p> <p>De no ser posible, se debe tener en cuenta que un ritmo de intercambio de aire alto (de 25 veces o más por hora) contribuye a reducir la carga viral dentro del pabellón.</p> <p>Los materiales presentes en cada pabellón deben ser los estrictamente necesarios, y esto debe decidirse caso a caso.</p> <p>Todo el personal deben entrar al pabellón de forma oportuna, para minimizar el tiempo transcurrido dentro de él.</p> <p>Una vez hayan entrado no deberían salir hasta que la cirugía haya finalizado, tampoco deberían volver a ingresar tras esta.</p>
	<p>Vestimenta del personal</p> <p>Todo el personal debe tener puestos todos los elementos de protección personal necesarios antes de encontrarse con el paciente infectado.</p> <p>Si alguien del personal tiene barba, debe especial tener precaución con el ajuste de la mascarilla en su cara.</p> <p>Una mascarilla FFP3 debería usarse ante procedimientos generadores de aerosoles.</p> <p>Es importante usar lentes o antiparras, con el objetivo de proteger la conjuntiva.</p>
	<p>Consideraciones de anestesiología</p> <p>Debe haber una planificación previa exhaustiva, para evitar intubaciones inesperadas y complejas.</p> <p>Deberían preferirse técnicas de intubación que tengan la mayor probabilidad de éxito al primer intento, para evitar la instrumentación repetida de la vía aérea.</p>
	<p>Manejo intraoperatorio</p> <p>Las puertas del pabellón deberían mantenerse cerradas durante toda la cirugía.</p> <p>Fuera de él, deberían encontrarse avisos que le adviertan al personal que no entren durante la cirugía.</p> <p>La arsenalera, junto al cirujano, deberían anticipar qué se necesitara durante la cirugía, antes de que esta comience.</p> <p>Todo el personal en contacto directo con el paciente debe usar un par de guantes dobles, incluso al operar.</p> <p>Después que el paciente deje el pabellón, la planificación logística debería permitir que pase la mayor cantidad de tiempo posible antes de la siguiente cirugía, para reducir la posibilidad de contaminación del aire.</p> <p>Después de la cirugía, todas las áreas con riesgo de contaminación deberían ser limpiadas y desinfectadas.</p>
	<p>Remoción de los elementos de protección personal</p> <p>El personal que no esté directamente involucrado en el cuidado del paciente, al terminar la cirugía, debería salir del pabellón y sacarse todos los elementos de protección personal, en un área designada y específica.</p> <p>Los uniformes médicos deberían cambiarse después de cada procedimiento, luego de una ducha.</p> <p>El personal encargado de sacar al paciente del pabellón debería usar una ruta que no sea el área descrita inmediatamente arriba, y usar elementos de protección personal que no sean los mismos usados en pabellón.</p>
	<p>Instrucciones para la remoción de elementos de protección personal</p> <p>Los elementos de protección personal deberían ser retirados de tal forma de prevenir la contaminación de la ropa y manos del operador.</p> <p>Primero, se debe retirar el primer par de guantes.</p> <p>Luego, se deben retirar el delantal desechable, el protector de zapatos y la coifa desechable.</p> <p>Entonces, se debe retirar el protector facial y los lentes.</p> <p>Por último se debe retirar el segundo par de lentes, tras lo cual, se deben desinfectar las manos con una solución hidrosoluble.</p>
	<p>Desinfección del medio ambiente</p>

		<p>El pabellón y sus áreas de traslado aledañas deben ser desinfectadas en cuanto el paciente deje el pabellón. Se debe prestar especial atención a los objetos que fueron usados al atender un paciente infectado.</p> <p>Todo el personal debe ayudar a mantener un medio ambiente limpio, incluyendo los pisos y superficies en general.</p> <p>Todos los elementos de protección necesarios deben ser utilizados al realizar la desinfección.</p> <p>Depósito de basura</p> <p>Es aconsejable tener un container designado para elementos de desecho peligrosos, inmediatamente fuera del pabellón.</p> <p>Los containers deberían ser cerrados y sellados antes de ser llevados al punto de recogida.</p> <p>Manejo de la ropa y ropa de cama usada por el paciente</p> <p>La ropa de cama puede ser contaminada, y, por lo tanto, debe ser trasladada con precaución, con el objetivo de prevenir la extensión de la enfermedad.</p> <p>Se debería preferir la ropa de cama desechable.</p> <p>El personal que manipula la ropa de cama debería usar elementos de protección personal mientras realiza esta tarea.</p> <p>Además, esta no debería dejarse en el suelo, ni en ninguna superficie, si no que directamente dentro de containers dedicados para tal fin.</p>
<p><i>Sociedad Canadiense de Cirujanos Cardíacos</i></p>	<p>Hassan et al.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los cirujanos cardíacos deberían estar involucrados en la respuesta que tenga su institución durante la pandemia del SARS-COV2. 2. La primera prioridad del equipo de cirugía cardíaca es asegurar que las necesidades de los pacientes respecto a su especialidad sean cubiertas. Sin embargo, también podrían: llevar a cabo cirugía que no sea de su especialidad, atender a pacientes no quirúrgicos, atender a pacientes críticos (esto último tenga o no COVID-19). 3. Los cirujanos cardíacos deberían conversar con regularidad con el personal de administración, de cardiología y de la UCI para evaluar la disponibilidad de recursos para asegurar el uso adecuado de recursos que podrían empezar a escasear. 4. Los pacientes que están hospitalizados o en lista de espera para una cirugía electiva deberían ser categorizados no solo teniendo en cuenta el estado clínico y los factores de riesgo del paciente, si no que también se debería considerar hasta qué punto los servicios que se quieren entregar están disponibles y cuánto han sido reducidos en respuesta a la pandemia actual. 5. Los cirujanos cardíacos deberían abogar por el funcionamiento de un modelo de equipo colaborativo con la retroalimentación de los cardiólogos, los cardiólogos intervencionistas, los radiólogos intervencionistas y los intensivistas sobre la situación y el mejor curso a seguir de cada paciente. 6. Con el objetivo de minimizar el riesgo para los pacientes, se deberían preferir formas de teleconferencia y de videoconferencia para su atención. 7. Si es posible, se debería hacer un esfuerzo para mantener un área del hospital dedicada a la cirugía cardíaca donde no hayan pacientes con COVID-19, dada la vulnerabilidad que presenta un paciente promedio de cirugía cardíaca. 8. No deberían llevarse a cabo cirugías cardíacas que no sean de emergencia en pacientes que tengan una infección viral aguda (no solo el COVID-19), ya que esta podría elevar el riesgo de síndrome de distrés respiratorio postoperatorio. 9. Los cirujanos cardíacos deberían seguir los pasos necesarios (por ejemplo, usar elementos de protección personal), que hayan sido instruidos por su institución para asegurar su propio bienestar y el de su equipo. 10. Los cirujanos cardíacos deberían ser cuidados con los procedimientos y técnicas que podrían generar aerosoles. 11. Incentivamos a los cirujanos cardíacos de Canadá a compartir su experiencia previa y nueva que adquieran durante la pandemia, de forma de mejorar los resultados generales-
<p><i>Sociedad De Cirugía del Tracto Alimentario de EEUU</i></p>	<p>Fong et al.</p>	<p>Impacto del COVID-19 en la "American Board of Surgery" (ABS)</p> <p>El rol de la ABS, mientras dure la pandemia, se centrará en minimizar las preocupaciones que los practicantes puedan tener acerca de los exámenes y los procesos de certificación, para que ellos puedan concentrarse en la atención del paciente y el autocuidado.</p> <p>Para ello, ha cancelado los exámenes de certificación que estaban agendados para abril y mayo de 2020. Puede ser que estos exámenes sean pospuestos hasta hasta el otoño (sept-nov/2020).</p> <p>La ABS cerró sus oficinas, sin embargo, sus empleados han seguido trabajando desde casa.</p>

		<p>Además, ha holgado sus requisitos para optar a la certificación (por ejemplo, aceptará aproximadamente un 10% de cirugías realizadas menos, sin la necesidad de mayor documentación).</p> <p>Desafíos, oportunidades e innovaciones en la docencia quirúrgica a raíz de la pandemia del COVID-19</p> <p>Dado la disminución de las cirugías electivas, la experiencia quirúrgica de los becados ha mermado considerablemente. Ellos también han sido reasignados a otros servicios dentro de sus hospitales.</p> <p>Las clases magistrales han sido llevadas con métodos a distancia, a través de plataformas electrónicas. El uso de la nueva tecnología ha permitido llevarlas a cabo en línea.</p> <p>Para mantener la formación de los becados, se han habilitado cursos en línea.</p> <p>Se ha establecido el diálogo con compañías de simulación y tecnología para discutir las necesidades actuales y la ayuda que estas podrían entregar, en términos de las herramientas que podrían crear.</p> <p>Por último, también es necesario realizar encuestas entre las instituciones, servicios de cirugía, y becados para recolectar, analizar, y diseminar información sobre el impacto del COVID-19, tanto en el corto, como en el largo plazo.</p>
<p><i>Sociedad Europea de Cirugía Traumática y de Emergencia</i></p>	<p>Coimbra et al.</p>	<p>1.Recomendaciones generales para los servicios de cirugía</p> <p>Las cirugías electivas deberían ser pospuestas.</p> <p>El staff de cirugía podría ser reasignado para atender pacientes no quirúrgicos con COVID-19.</p> <p>Las indicaciones para las cirugías de emergencias son las misma que antes de la pandemia.</p> <p>Pacientes que no tengan síntomas consistentes con COVID-19, que tampoco tengan hallazgos radiológicos o con una RT-PCR negativa, deberían ser operados con las precauciones estándar de la sala de operaciones.</p> <hr/> <p>2.Planificación preoperatoria de cirugías de emergencia de pacientes críticos con sospecha de COVID-19 o confirmados.</p> <p>Se debe tener cuidado de limitar el retraso de las intervenciones y de mantener la calidad de las mismas.</p> <p>Si es posible, se deben utilizar herramientas de estratificación de riesgo, las que pueden dar una guía respecto al pronóstico del paciente, y por lo tanto, de las intervenciones más apropiadas a realizar.</p> <p>Las cirugías debiesen llevarse a cabo, de preferencia, a una hora del día en que la cantidad de recursos humanos y de exámenes sean óptimos, y cuando el resultado de la RT-PCR o del scanner de tórax esté disponible.</p> <p>Tanto el paciente como su familia (por teléfono) deberían estar involucrados en la decisión final.</p> <hr/> <p>3.Preparación del pabellón.</p> <p>Se deben designar una o más pabellones para pacientes con COVID-19.</p> <p>Debería intentarse tener aire con presión negativa en la misma.</p> <p>Los artículos de los carros de anestesia deberían usarse exclusivamente en estos pabellones para pacientes con COVID-19.</p> <p>La esterilización de los objetos debería realizarse inmediatamente tras la finalización de la cirugía.</p> <p>Todos los instrumentos que tengan una alternativa desechable, debería utilizarse esta última.</p> <hr/> <p>4.Transporte del paciente al pabellón</p> <p>Los pacientes que no requieran intubación previo al transporte a pabellón deberían usar una mascarilla quirúrgica.</p> <p>Los pacientes deberían ser trasladados directamente a pabellón, sin detenerse en el área de espera pre-operatoria.</p> <p>La coordinación interna del equipo de salud es esencial.</p> <hr/> <p>5.Preparación del equipo quirúrgico.</p> <p>El equipo quirúrgico debería limitarse al personal esencial.</p> <p>Todo el personal debería usar una mascarilla N95/FFP3, o, de estar disponible, PAPRs.</p> <p>Los cirujanos y los asistentes de la cirugía deberían usar una mascarilla quirúrgica adicional encima de la mascarilla N95/FFP3 para limitar el riesgo de que se contamine por salpicadura, lo que puede significar el cambio de mascarilla durante la cirugía. Si está disponible, un protector facial debería usarse sobre ambas mascarillas.</p> <p>Deberían utilizarse cofias desechables.</p> <hr/> <p>6.Consideraciones de anestesia</p> <p>Es recomendable limitar el número de personas presentes en la habitación al intubar al paciente.</p> <p>Realizar de preferencia la secuencia de intubación rápida.</p>

		<p>Al intubar, deberían utilizarse dos pares de guantes, y el más externo debe ser eliminado tras la intubación.</p> <p>La intubación endotraqueal debería ser llevada a cabo por la persona más experimentada.</p> <p>7. Aproximación quirúrgica</p> <p>La cirugía debería ser realizada por un cirujano con experiencia. Se debería utilizar los casos de pacientes con COVID-19 con fines pedagógicos.</p> <p>En ciertas circunstancias, alternativas a procedimientos convencionales debería ser considerados, dependiendo del estado clínico del paciente.</p> <p>8. Término de la atención al paciente</p> <p>Tras la cirugía, los pacientes deberían recuperarse en el pabellón dedicado a casos con COVID-19, antes que puedan ser trasladados a una unidad apropiada, fuera de este.</p> <p>Los elementos de protección personal deberían ser eliminados al término de la cirugía, en base a una técnica adecuada.</p> <p>La documentación post-operatoria debería ser completada fuera del pabellón, de ser posible.</p> <p>Después de la cirugía debería darse prioridad a que el paciente se recupere en un servicio de cirugía.</p>
<p><i>Sociedad de Cirujanos de Chile y Sociedad de Anestesiología de Chile</i></p>	---	<ol style="list-style-type: none"> 1. Privilegiar la modalidad de cirugía mayor ambulatoria. 2. La creación de áreas de uso exclusivo de pacientes SARS-COV2 (-), analizar la posibilidad de extensión horario a los fines de semana. Control institucional de la tabla quirúrgica. 3. Procesos administrativos expeditos para pacientes. 4. En la evaluación preoperatoria debe quedar consignado la ausencia o presencia de síntomas que hicieran sospechar que el paciente tuviera COVID-19. Si alguno se encuentra presente, se debe posponer la cirugía y derivar al paciente para que se le haga una RT-PCR y/o TAC. 5. Realizar una RT-PCR para todo paciente prequirúrgico y contar con un resultado negativo de una prueba tomada máximo 48 horas antes de la cirugía. 6. El paciente debe realizar cuarentena preventiva antes y después de la cirugía. 7. Condiciones necesarias para cirugía mayor ambulatoria: <65 años, IMC <30 kg/mt2 y patologías crónicas compensadas (ASA I y II). 8. Uso de elementos de protección personal según las reglas de ministerio. 9. Priorizar los pacientes según su patología, y necesidad de cirugía en el corto plazo. 10. El consentimiento informado debe incluir la posibilidad de contagio y las eventuales complicaciones de este.

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones para llevar a cabo cirugías del Colegio Brasileño de Cirujanos, Sociedades de cirugía y anestesia italianas, la Sociedad Canadiense de Cirujanos Cardíaco, la Sociedad De Cirugía del Tracto Alimentario de EE. UU., la Sociedad Europea de Cirugía Traumática y de Emergencia y Sociedad de Anestesiología de Chile en conjunto con la Sociedad de Cirujanos de Chile.

Correspondencia

Irma Cisternas P.

irmacisternas@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 2 de junio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. [Internet]. [Consultado 1 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-19>
3. Aljazeera. Timeline: How the new coronavirus spread. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aljazeera.com/news/2020/01/timeline-china-coronavirus-spread-200126061554884.html>
4. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
5. Ministerio de Salud de Chile. Ministerio de Salud confirma primer caso de coronavirus en Chile. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-confirma-primer-caso-de-coronavirus-en-chile/>
6. La Tercera. Parte reclutamiento de médicos de "segunda línea" para suplir bajas por Covid-19. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.latercera.com/nacional/noticia/parte-reclutamiento-de-medicos-de-segunda-linea-para-suplir-bajas-por-covid-19/HMWJFUIMKBBXVMKIP4QUDDZ74U/>
7. La Tercera. Fallece primer médico chileno contagiado de coronavirus. [Internet]. [Consultado 28 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.latercera.com/nacional/noticia/hospital-sotero-del-rio-informa-fallecimiento-de-primer-doctor-con-coronavirus-en-el-pais/DL6Z25DUTFBEHI3XZ24FEVJ5DU/>
8. BioBio Chile. Colegio de Enfermeras presenta recurso contra subs. Zúñiga acusando falta de elementos de protección. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/chile/2020/05/05/colegio-de-enfermeras-presenta-recurso-contra-subs-zuniga-acusando-falta-de-elementos-de-proteccion.shtml>
9. La Tercera. Coronavirus: Espacio Riesco comienza a operar hoy como hospital transitorio. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.latercera.com/nacional/noticia/coronavirus-espacio-riesco-comienza-a-operar-hoy-como-hospital-transitorio/2IPFK4JKIZHQHGDL3RITKURKAM/>
10. El Desconcierto. Llega a Chile el primer hospital modular para enfrentar el coronavirus. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.eldesconcierto.cl/2020/05/08/llega-a-chile-el-primer-hospital-modular-para-enfrentar-el-coronavirus/>
11. Ministerio de Salud de Chile. Casos confirmados en Chile COVID-19. [Internet]. [Consultado 9 Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/>

12. The Guardian. Concerns over death-in-service benefits keeping doctors from NHS frontline. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/society/2020/mar/29/concerns-over-death-in-service-benefits-keeping-doctors-from-nhs-frontline>
13. Ellis R, Hay-David, A, Brennan, P. Operating during the COVID-19 pandemic: How to reduce medical error. *Br J Oral Maxillofac Surg* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.04.002>
14. Álvarez Gallego M, Gortázar de Las Casas S, Pascual Migueláñez I, Rubio-Pérez I, Barragán Serrano C, Álvarez Peña E, Díaz Domínguez J. SARS-CoV-2 pandemic on the activity and professionals of a General Surgery and Digestive Surgery Service in a tertiary hospital. *Cir Esp.* (2020) . doi: 10.1016/j.ciresp.2020.04.001. Epub ahead of print.
15. Mirza AK. Perspectives on vascular surgical practice change due to COVID-19 at a nonacademic tertiary care center. *J Vasc Surg.* (2020). doi: 10.1016/j.jvs.2020.04.016. Epub ahead of print.
16. Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS Releases Recommendations on Adult Elective Surgeries, Non-Essential Medical, Surgical, and Dental Procedures During COVID-19 Response. [Internet]. [Consultado 1 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-releases-recommendations-adult-elective-surgeries-non-essential-medical-surgical-and-dental>
17. American College of Surgeons. COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care. [Internet]. [Consultado 1 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>
18. Diaz, A. Elective surgery in the time of COVID-19. *Am. J. Surg* [Internet]. 2020 [Consultado 24 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000296102030218X>
19. Jian X, Qian-hui X, Chang-ming W, Jun W. Psychological status of surgical staff during the COVID-19 outbreak. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178120306144>
20. Correia M. Isabel T. D., Ramos Rodrigo Felipe, Bahten Luiz Carlos Von. Os cirurgiões e a pandemia do COVID-19. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 09] ; 47: e20202536. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912020000100601&lng=en. Epub Mar 30, 2020. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202536>.
21. Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, Di Marzo F, Ansaloni L, Scandroglio I, Marini P, Zago M, De Paolis P, Forfori F, Agresta F, Puzziello A, D'Ugo D, Bignami E, Bellini V, Vitali P, Petrini F, Pifferi B, Corradi F, Tarasconi A, Pattonieri V, Bonati E, Tritapepe L, Agnoletti V, Corbella D, Sartelli M, Catena F. Surgery in COVID-19 patients: operational directives. *World J Emerg Surg.* 2020 ;15(1):1-7.
22. Hassan A, Arora RC, Adams C, Bouchard D, Cook R, Gunning D, Lamarche Y, Malas T, Moon M, Ouzounian M, Rao V, Rubens F, Tremblay P, Whitlock R, Moss E, Légaré JF. Canadian Society of Cardiac Surgeons. Cardiac Surgery in Canada During the COVID-19 Pandemic: A Guidance Statement From the Canadian Society of Cardiac Surgeons. *Can J Cardiol.* (2020); doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.001. Epub ahead of print.
23. Fong ZV, Qadan M, McKinney R Jr, Griggs CL, Shah PC, Buyske J, Sachdeva AK, Callery MP, Altieri MS. Practical Implications of Novel Coronavirus COVID-19 on Hospital Operations, Board Certification, and Medical Education in Surgery in the USA. *J Gastrointest Surg.* (2020) 20:1-5. doi: 10.1007/s11605-020-04596-5.
24. Haft JW, Atluri P, Alawadi G, Engelman D, Grant MC, Hassan A, Legare JF, Whitman G, Arora RC; Society of Thoracic Surgeons COVID-19 Taskforce and the Workforce for Adult Cardiac and Vascular Surgery. Adult cardiac surgery during the COVID-19 Pandemic: A Tiered Patient Triage Guidance Statement. *Ann Thorac Surg.* (2020). doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.003. Epub ahead of print.
25. Coimbra, R., Edwards, S., Kurihara, H., Alan, G., Balogh, Z., Tilsed, J., Faccincani, R., Carlicci, M., Martínez, I., Gaarder, C., Tabuenca, A., Coimbra, B., Marzi, I. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00068-020-01364-7#citeas>
26. Kwak H, Kim SH, Seok Y, Song KJ. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *J Occup Med.* 2016; 73 (12): 857-863.
27. Choi S, Kwon T, Chung S, Kim TH. Surgical smoke may be a biohazard to surgeons performing laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2014; 28: 2374-2380. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3472-3>
28. Pawar T, Pokharkar A, Gori J, Pandey D, Rohila J, Dsouza A, Saklani A. The Technique and Justification for Minimally Invasive Surgery in COVID-19 Pandemic: Laparoscopic Anterior Resection for Near Obstructed Rectal Carcinoma. [Internet].

[Consultado 24 de Abril 2020]. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/lap.2020.0241?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

29. Chen JY, Qiao K, Liu F, Wu B, Xu X, Jiao GQ, Lu RG, Li HX, Zhao J, Huang J, Yang Y, Lu XJ, Li JS, Jiang SY, Wang DP, Hu CX, Wang GL, Huang DX, Jiao GH, Wei D, Ye SG, Huang JA1, Zhou L, Zhang XQ, He JX. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. [Internet]. [Consultado 24 Abril 2020]. Disponible en:

https://journals.lww.com/cmj/Abstract/9000/Lung_transplantation_as_therapeutic_option_in.99314.aspx

30. Radio Universidad de Chile. COVID-19: Contagiados en Chile superan los 8 mil y 743 son trabajadores de la salud. [Internet]. [Consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en: <https://radio.uchile.cl/2020/04/15/covid-19-contagiados-en-chile-superan-los-8-mil-y-743-son-trabajadores-de-la-salud/>

31. 24 horas. 93 funcionarios del Sótero del Río están con COVID-19: "La situación es crítica", denuncian trabajadores. [Internet]. [Consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en:

<https://www.24horas.cl/coronavirus/93-funcionarios-del-sotero-del-rio-estan-con-covid-19-la-situacion-es-critica-denuncian-trabajadores--4161504>

32. La Tercera. El drama del Hospital San José: cómo la urgencia colapsó y la falta de insumos habría propiciado una muerte. [Internet]. [Consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.latercera.com/la-tercera-pm/noticia/el-drama-del-hospital-san-jose-como-la-urgencia-colapso-y-la-falta-de-insumos-habria-propiciado-una-muerte/6BIQFBWX5FEEREDELVKPVECH4M/>

33. Hospital Dr. Gustavo Fricke. Comunicado Hospital Dr. Gustavo Fricke SSVQ. [Internet]. [Consultado 5 Mayo 2020]. Disponible en: <http://www.hospitalfricke.cl/?p=14893>

34. Martínez, G. Catastro Residentes de Cirugía general 2020. Primera edición. Chile. Sociedad de Cirujanos de Chile. 2020. Pp 1-3.

35. Sociedad de Anestesiología de Chile, Sociedad de Cirujanos de Chile. Recomendaciones para el Reinicio de Cirugías Electivas en Pandemia COVID-19. [Internet]. [Consultado 9 Mayo 2020]. Disponible en:

<https://www.sachile.cl/noticias/recomendaciones-para-reinicio-de-cirugias-electivas-en-pandemia-covid-19.html>

AREVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los rayos UVC, una solución práctica y segura para la desinfección de mascarillas N95, que permiten su reutilización durante la pandemia por SARS-Cov2

UVC rays, a practical and safe solution for the disinfection of N95 masks, allowing their reuse during the SARS-Cov2 pandemic.

Ximena Andrea Aguilera Correa¹

¹ Licenciado(a) en Medicina U. de Chile, Interno(a) de Medicina.

RESUMEN

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2 ha llevado a la necesidad de reutilizar mascarillas N95, esenciales en la protección de profesionales de la salud en la atención durante procedimientos generadores de aerosoles y análisis de laboratorio de muestras respiratorias de pacientes infectados por COVID-19.

Objetivos: El objetivo de esta revisión fue conocer la efectividad de la desinfección con rayos Ultravioleta tipo C (UVC) de las mascarillas N°95 infectadas con SARS-CoV-2, considerando su capacidad germicida y sus efectos sobre el material, y dilucidar qué características debería tener un prototipo de máquina desinfectante mediante rayos UVC que permita la reutilización de las mascarillas.

Metodología: Se buscaron en Pub-Med las palabras claves y se revisaron aquellos artículos de los últimos 5 años. Se seleccionaron aquellos que abordaban la capacidad germicida de los rayos UVC, así como de la distancia, e intensidad de la radiación efectiva para lograr una desinfección, y de sus efectos sobre el material de las mascarillas N°95.

Desarrollo: Los rayos UVC tienen una capacidad germicida del 99,9% de los microorganismos, siendo lábil toda la familia de coronavirus. La efectividad de la desinfección varía dependiendo de la distancia de la fuente de luz y del tiempo de exposición a esta.

Conclusión: Un prototipo de máquina que emite luz UVC para la desinfección de mascarillas N°95 es una alternativa viable y segura para la reutilización de estas hasta 5 veces.

PALABRAS CLAVE: Rayos UVC, COVID-19, SARS-Cov2, mascarillas N°95

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV2 Pandemic has led to the need to reuse N95 masks, essential in the protection of health professionals in care during Aerosol-generating Procedures and laboratory analysis of respiratory samples from patients infected with COVID-19.

Objectives: The objective of this review was to know the effectiveness of disinfection with UV rays type C of the masks N°95 infected with COVID-19, considering their germicidal capacity and their effects on the material, and to elucidate what characteristics a prototype of a UVC disinfection machine should have that allows the reuse of masks.

Methodology: The keywords were searched in Pub-Med and those papers from the last 5 years were reviewed. Those that addressed the germicidal capacity of UVC rays, as well as the distance and intensity of the effective radiation to achieve disinfection, and their effects on the material of No. 95 masks were selected.

Development: UVC rays have a germicidal capacity of 99.9% of microorganisms, the entire coronavirus family being labile. The effectiveness of disinfection varies depending on the distance from the light source and the time of exposure to it.

Conclusion: A prototype machine that emits UVC light to disinfect N ° 95 masks is a viable and safe alternative to reuse these up to 5 times.

KEYWORDS: UVC rays, COVID-19, SARS-Cov2, masks No. 95.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha modificado de múltiples maneras nuestras vidas. En el ambiente hospitalario el uso de mascarillas N95 por el personal de salud está indicado en procedimientos generadores de aerosoles, y por los tecnólogos médicos de laboratorio en la manipulación de muestras respiratorias de pacientes infectados con SARS-CoV-2 (1). Estos procedimientos corresponden a la intubación, resucitación cardiopulmonar, traqueotomía, ventilación no invasiva, tratamientos nebulizadores, máscaras de oxígeno, cánulas nasales de alto flujo, entre otros (2). También en ventilación manual, broncoscopia, autopsia o cirugía que involucren uso de dispositivos de alta velocidad (3). En nuestro país, Chile, la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicio de Salud, adquirió 1 millón de mascarillas durante el mes de enero de este año (4). A la fecha, en nuestro país, ya van 330.930 casos COVID-19 confirmados acumulados (5). Considerando que el uso de mascarillas N95 está indicado en más condiciones clínicas que solo pacientes con COVID-19, por ejemplo tuberculosis y sarampión (3) y que hasta ahora estas estaban pensadas para un único uso por parte del personal de salud; el escenario actual ha llevado a la necesidad de replantearse la posibilidad de reutilizar los Elementos de Protección Personal (EPP), especialmente las mascarillas N95, haciendo que profesionales de todo el mundo, entre ellos ingenieros, estén desarrollando métodos para reutilizarlas en los centros asistenciales, con procesos estandarizados, y sin comprometer la calidad de los materiales para la función que originalmente fueron diseñados (6). La capacidad de desinfectar las mascarillas N95 es urgente porque los suministros están disminuyendo en todo el mundo (7). Por ello el objetivo de esta revisión es conocer la efectividad de la desinfección con rayos Ultravioleta tipo C de las mascarillas N^o95 infectadas con COVID-19, considerando su capacidad germicida y sus efectos sobre el material, para dilucidar qué características debería tener un prototipo que permita su reutilización.

DESARROLLO

Dentro de los métodos de descontaminación para mascarillas N95 destacan los rayos Ultravioleta C (UVC), el vapor de peróxido de hidrógeno (VHP), el calor húmedo (8); el autoclave estándar, sistema de nebulización en seco de ácido peracético, óxido de etileno, entre otros (9).

Los rayos UVC tienen una eficacia antimicrobiana del 99,9% (10).

Aunque dependiendo de las características de cada microorganismo, el tiempo de exposición necesario para

eliminarlo puede variar desde 10 a 30 minutos (11). Eliminan con efectividad varios de los microorganismos que se transmiten habitualmente en el ambiente intrahospitalario. Las bacterias más susceptibles a este tratamiento son *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* Meticilino Resistente (SAMR), y *Escherichia coli* (12). Pero también es efectivo para las *E. coli* productoras de Beta Lactamasa de espectro extendido, y *Mycobacterium tuberculosis* (11). Sin embargo, las bacterias formadoras de esporas como *Bacillus subtilis*, *Clostridioides difficile*, y los hongos levaduriformes como *Candida albicans*, son resistentes a los rayos UVC (12). Los virus por su parte, DNA monohebra sin envoltura, RNA doble hebra con envoltura y RNA de hebra simple sin envoltura tienen una susceptibilidad media a los rayos UVC, ordenados de mayor a menor respectivamente (12). Aunque más bien, sería el tamaño del genoma viral el principal determinante de la sensibilidad a la radiación (13).

Los rayos UVC tienen la capacidad de eliminar no solamente microorganismos desde las superficies como el SAMR (14), si no también los virus transmitidos por aerosoles durante un estornudo como el virus Influenza tipo A. Este antecedente aumentó el estudio de la capacidad de desinfección de los rayos UVC de virus respiratorios con ahínco desde la pandemia por Influenza H1N1 (14). Y también analizado en otros virus Influenza como H3N2 (11). A partir de ese mismo modelo de estudio se evaluó la capacidad de los rayos UVC para inactivar los alfa coronavirus 229E y beta coronavirus OC43 aerosolizados, y se encontró que bajas dosis de rayos UVC 1.7 and 1.2 mJ/cm² inactivaron en un 99.9% estos virus; y que una exposición a 3 mJ/cm²/hour permite la inactivación viral en aproximadamente 25 minutos (13). Estos resultados muestran en la actualidad que la utilización de rayos UVC sería un método de desinfección para coronavirus (10). Esta conclusión se basa en que todos los coronavirus tienen una estructura y una longitud de su genoma RNA similar (16). Por lo que se espera que dosis similares de rayos UVC inactiven eficientemente a SARS-CoV-2 (13). El sustento molecular de esta inactivación se basa en que los fotones de rayos UV generan la formación de dímeros de Pirimidina como el Uracilo en la estructura del RNA de los virus, lo que afecta la replicación del genoma viral (16). Y, aún cuando el virus SARS-CoV-2 podría sufrir mutaciones a futuro, la estructura básica continuaría siendo sensible a los rayos UVC (16).

Por otro lado, es importante establecer que no solo se logran inactivar los microorganismos si no también que el elemento protector sometido a esta descontaminación mantenga su calidad para ser reutilizado. Una revisión sistemática comprobó que los parámetros de penetración de aerosoles y filtración de flujo de aire en las mascarillas N95 se mantenían después de un ciclo de desinfección, demostrando a su vez que no hubieron grandes cambios en la apariencia física de las mascarillas ni de su olor luego de la exposición a rayos UVC. Sin embargo, había variaciones en los resultados dependiendo de la cantidad de ciclos para cada modelo de máscara, llegando a la conclusión de que 5 ciclos de descontaminación y reutilización con estándares de calidad parecían posibles (17). Si bien la cantidad de ciclos totales de desinfección que soporta una mascarilla sin perjudicar su integridad funcional y estructural con rayos UVC es menor que con VHP (9), 5 versus 30 respectivamente, el proceso en total es mucho más rápido de llevar a cabo (15-30 minutos dependiendo de la potencia de la luz UVC versus 5 horas en el VHP), y no implica riesgos posteriores de intoxicación para el personal de salud, a diferencia del VHP que requiere una prolongada aereación para asegurar que la mascarilla no contenga gases tóxicos para la salud de las personas lo que ralentiza el proceso. Adicionalmente los rayos UVC han sido el método más ampliamente probado en diferentes modelos de mascarilla N95 por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (EEUU) (10).

Existen diferentes diseños de máquinas que pueden entregar rayos UVC para la desinfección de EPP, por ejemplo, los rayos UVC como método de desinfección son ampliamente utilizados en las campanas de bioseguridad antes de realizar cualquier experimento de laboratorio, tal como se ilustra en la figura N°1 A. La Universidad de Cleveland en EEUU estudió el proceso de esterilización de elementos de protección personal, en especial, las mascarillas N95, en campanas de bioseguridad, por estar estas ampliamente distribuidas en hospitales y campus clínicos; sugiriendo dosis de irradiación ideales, y distancia de la fuente de luz para una efectiva desinfección, siendo esta mayor a 1 Jcm^{-2} , a una distancia de 19 cm; este proceso sugiere dejar las mascarillas a lo menos 20 minutos por lado, lo que implica que el personal capacitado debe interferir en el proceso para girarlas (19); un dibujo de la máquina utilizada se presenta en la Figura N°1 B.

Al respecto, es importante mencionar que la distancia desde la fuente emisora de luz UVC a las mascarillas N95 pueden afectar la capacidad germicida sobre las mismas (19). En un estudio de Ohio, señalaron que para entregar la misma dosis de Cleveland, se requiere de 1 minuto y 40 segundos, si las mascarillas se ubican a 14 cm de la fuente de luz, con una irradiancia de 10 mW/cm^2 (7); un dibujo del modelo utilizado se presenta en la Figura N°2.

A su vez, diferentes intensidades de radiación pueden tener diferente capacidad germicida. Es así como en un estudio se evaluó la desinfección con una dosis de $800\text{-}1200 \text{ mJ/cm}^2$ of UV-C, sugiriendo que ciclos de 2 minutos reducirían la carga viral por SARS-CoV-2 en el orden de $>3\text{-log}$ en la superficie, y 2-log en el interior de la mascarilla, lo que es 100 veces menos que la dosis esperada que daña la mascarilla, lo que facilita que puedan realizarse más ciclos de descontaminación (20). Una revisión bibliográfica comparó 34 estudios que sometían a diferentes tipos de coronavirus a dosis similares de radiación ultravioleta, concluyó que la dosis promedio de radiación UVC que se relaciona con la máxima absorción del RNA es 260 nm, siendo el peak de irradiación de la mayoría de las lámparas comercializadas que son en base a vapor de mercurio de baja presión, de 254 nm, valor bastante cercano (16).

Dadas las dosis de radiación mencionadas anteriormente, un estudio de Estados Unidos estimó que la exposición directa a rayos solares al medio día entre 11 a 34 minutos debería tener un efecto similar en inactivar el 90% o más de los SARS-CoV-2 en la mayoría de las ciudades de EEUU y del mundo durante el verano, y que en contraste, el riesgo persistiría durante el invierno (21). Es por esto que modelos de desinfección con rayos UVC desde fuentes artificiales son necesarios.

Por otra parte, es importante saber que independiente de los parámetros anteriores, el grado de desinfección de las mascarillas puede variar dependiendo del modelo de estas y sus componentes (12).

La Universidad de Nebraska, en EEUU, presentó su proceso de desinfección de mascarillas N95 que implicaba la utilización de un prototipo de máquina con ruedas que tiene varias luces UV, las que se reflejan en la pared de una habitación y reinciden en las mascarillas que se cuelgan en cordones que van de pared a pared, y se enganchan con clips, es destacable de este proceso que identificaron cada una de las mascarillas por usuario y por número de ciclos en que habían sido desinfectadas, de manera de asegurar la calidad del filtro de los materiales (22), tal como se visualiza en la Figura N°3.

Modelos mucho más complejos, que desinfectan con rayos UV mediante robots que se desplazan por el suelo, y permiten desinfectar habitaciones hospitalarias, han sido desarrollados en Dinamarca (23). EEUU por su parte ha adquirido modelos similares de otras empresas para la desinfección de la Clínica Mayo (24).

Todo lo anteriormente expuesto demuestra que los rayos UVC representan una solución real para el proceso de desinfección de mascarillas N95, que es altamente replicable, sin perjudicar estructural y funcionalmente los materiales de estas; adicionalmente permitiría reutilizarlas disminuyendo los costos del centro de salud en la compra de EPP. No obstante, se requiere nuevos diseños que permitan un proceso más automatizado, cómodo y seguro para el personal de salud, que solucione algunos de los problemas antes presentados como la distancia entre la luz y la mascarilla, tener que girarlas manualmente, entre otros. Un nuevo diseño de prototipo de máquina de desinfección de mascarillas N95 con rayos UVC fue propuesto por el grupo ganador del premio Santander X de la convocatoria OpenBridge COVID-19 de OpenBeauchef, como se muestra en la figura N°4, este considera una menor distancia entre la fuente de luz y la EPP, permite la incidencia de los rayos por ambas superficies de la mascarilla, y a su vez desinfecta un gran número de las mismas en simultáneo, sin necesitar que un operador las tenga que girar, ni expone al personal que la utiliza a los rayos UVC, ya que está cubierta por una superficie plástica que bloquea el paso de los rayos, siendo una alternativa mucho más segura.

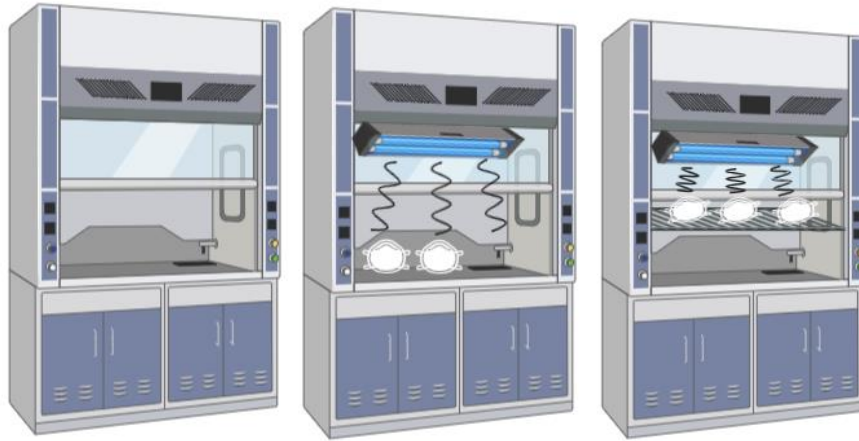
CONCLUSIÓN

Las mascarillas N°95 son un elemento de protección personal utilizado en procedimientos que generan aerosoles y durante la manipulación de muestras del tracto respiratorio para el diagnóstico de la enfermedad por SARS-CoV-2. La pandemia actual ha llevado a aumentar su uso, poniendo en riesgo el agotamiento de los suministros y la necesidad de generar mecanismos seguros de desinfección que permitan su reutilización.

La capacidad germicida de los rayos UVC ha sido ampliamente estudiada, en especial desde la pandemia por H1N1, e implican una excelente solución para la desinfección de las mascarillas. Este método de desinfección es una alternativa de bajo costo, que permite el ahorro de dinero mediante la reutilización de EPP. A su vez, en comparación con otros métodos de desinfección convencionales, implica menos tiempo de exposición a los rayos para la completa desinfección, permitiendo hasta 5 ciclos de limpieza, es decir, hasta 5 reusos de cada mascarilla antes de comprometer la calidad de los materiales.

Los rayos UVC están ampliamente disponibles en aparatos de uso regular en el ámbito hospitalario, y laboratorios, como son las campanas de bioseguridad, así como otros modelos más complejos que han desarrollado industrias del ámbito de la robótica.

No obstante, los modelos específicamente diseñados para la desinfección de mascarillas N°95 serían útiles en el escenario de la pandemia actual por SARS-CoV-2. En este sentido dichos diseños deberían considerar identificar en cada mascarilla los datos de su dueño, número de ciclos de desinfección, ponerlos a una distancia máxima de 14 cm de la fuente de luz, con rayos UVC de 254nm de longitud de onda, a una intensidad mínima de 800-1200 mJ/cm², durante 30 minutos promedio para permitir la inactivación de otros microorganismos aparte de SARS-CoV-2, que las mascarillas se puedan permitir girar de manera automática o bien que la fuente de luz venga de ambos lados, con un máximo de 5 ciclos de desinfección para asegurar el mantenimiento de la calidad del filtro de las mascarillas.



Created in BioRender.com blo

Figura N°1: En la letra A se ve una campana de bioseguridad común. En la letra B se ve cómo se disponen las mascarillas al interior de la campana. En la letra C se ve cómo se acerca a través de una repisa las mascarillas a la fuente de luz UV para favorecer la desinfección de estas.



Created in BioRender.com blo

Figura N°2. Esquematización de prototipo de diseño de desinfección de mascarillas N°95 mediante una mesa y una caja adaptadas para disminuir la distancia entre la fuente emisora de luz UV y la superficie de las mascarillas, este diseño implica que se necesita rotar manualmente las mismas después de un determinado tiempo para permitir que ambas caras o superficies reciban la luz y se desinfecten. Adaptación gráfica desde modelo presentado por Hamzavi et al, 2020.

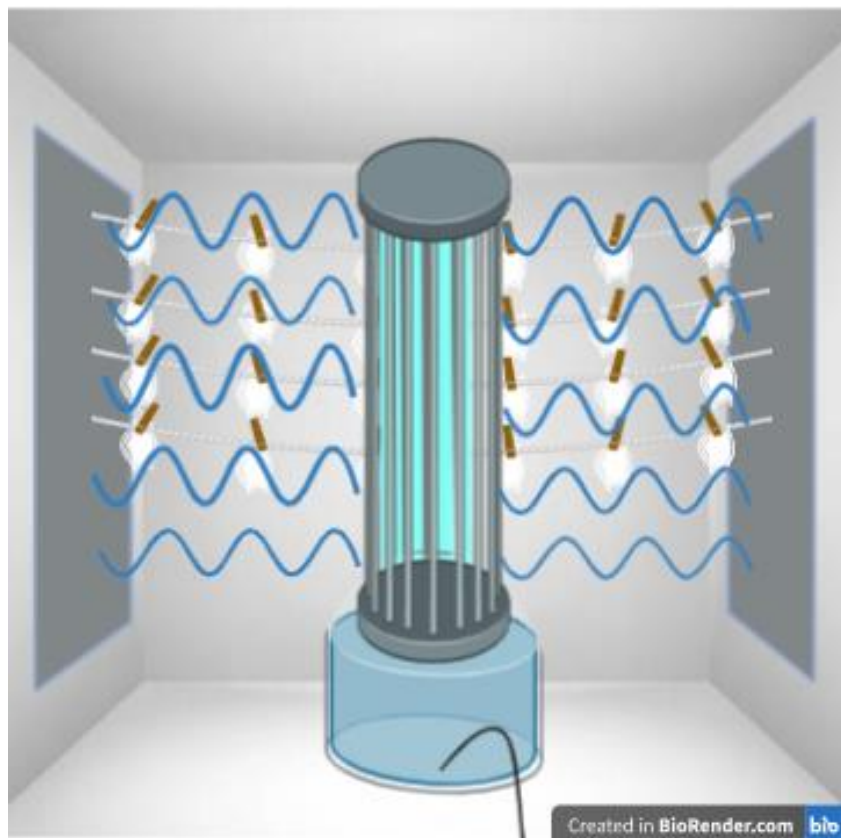


Figura N°3. Esquematización de prototipo de diseño de desinfección de mascarillas N°95 mediante una fuente de luz central que se ubica al interior de una habitación que cuenta con paredes reflectantes, e hilos y ganchos para colgar las mascarillas; el encendido y apagado de la máquina se realiza desde la habitación contigua. Adaptación gráfica desde modelo presentado por Lowe et al, 2020.



Figura N°4. Diseño propuesto por el grupo de estudiantes ganador del premio Santander X para la desinfección de mascarillas N95. En la figura se observa una manilla que permite desplazar una repisa de abajo hacia arriba que en su interior contiene finos alambres para colgar allí las mascarillas N°95; al interior se emite la radiación UV con una distancia mínima entre las mascarillas y la fuente emisora de luz, sin exponer al personal de salud a los rayos UV que se emiten desde la máquina.

Correspondencia

Ximena Andrea Aguilera Correa

ximena.aguilera.correa@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Esta revisión bibliográfica fue desarrollada para entregar un marco teórico al proyecto de “Diseño de un dispositivo de bajo costo para esterilizar Elementos de Protección Personal” ganador del premio Santander X de la convocatoria OpenBridge COVID-19 de OpenBeauchef, cuyo equipo está conformado por Marcelo Jiménez, Jorge del Río y Pablo Ilabaca, estudiantes de Ingeniería Eléctrica, y Daniel Rojas, estudiante de Ingeniería Industrial. Instancia en la cual me invitaron a colaborar desde la perspectiva de investigación y médica. Se agradece la colaboración de la Bioquímica Dra. Sandra Ampuero, que puso sus amplios conocimientos a disposición del grupo en esta revisión.

Información sobre el artículo

Recibido el 20 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Azap, A., & ERDİNÇ, F. Ş. (2020). Medical mask or N95 respirator: when and how to use?. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 633-637.
2. Harding H, Broom A, Broom J. Aerosol generating procedures and infective risk to healthcare workers: SARS-CoV-2-the limits of the evidence. *Journal of Hospital Infection*. 2020 Jun 1.
3. OMS. Enfermedades respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica-Prevención y control de infección en la atención de la salud. [Online]. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ai-dememoireepidemicpandemid/es/> [Accessed 18 July 2020].
4. Minsal. Autoridades de Salud constatan provisión de elementos de protección personal. [Online]. Available from: <https://www.minsal.cl/autoridades-de-salud-constatan-provision-de-elementos-de-proteccion-personal/> [Accessed 18 July 2020].
5. Minsal. Casos confirmados en Chile COVID-19. [Online]. Available from: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/> [Accessed 18 July 2020].
6. Mackenzie D. Reuse of N95 masks. *Engineering (Beijing, China)*. 2020 Apr 13.
7. Hamzavi IH, Lyons AB, Kohli I, Narla S, Parks-Miller A, Gelfand JM, Lim HW, Ozog D. Ultraviolet germicidal irradiation: possible method for respirator disinfection to facilitate reuse during COVID-19 pandemic. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Apr 1.
8. N95 Decon. COVID-19 N95 DECON & REUSE. [Online]. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5e8126f89327941b9453eeef/t/5ef307741b66670d0bd49ae6/1592985461622/200621_N95DECON_cautionsheet_v1-3_final.pdf [Accessed 18 July 2020].
9. Kumar A, Kasloff SB, Leung A, Cutts T, Strong JE, Hills K, Vazquez-Grande G, Rush B, Lother S, Zarychanski R, Krishnan J. N95 mask decontamination using standard hospital sterilization technologies. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
10. CDC. Decontamination and Reuse of Filtering Facepiece Respirators. [Online]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/decontamination-reuse-respirators.html> [Accessed 18 July 2020].
11. Szeto W, Yam WC, Huang H, Leung DY. The efficacy of vacuum-ultraviolet light disinfection of some common environmental pathogens. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Dec;20(1):1-9.

12. Cadnum JL, Li DF, Redmond SN, John AR, Pearlmutter B, Donskey CJ. Effectiveness of ultraviolet-C light and a high-level disinfection cabinet for decontamination of N95 respirators. *Pathogens and Immunity*. 2020;5(1):52.
13. Buonanno M, Welch D, Shuryak I, Brenner DJ. Far-UVC light efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses.
14. Welch D, Buonanno M, Shuryak I, Randers-Pehrson G, Spotnitz HM, Brenner DJ. Far-UVC light applications: sterilization of MRSA on a surface and inactivation of aerosolized influenza virus. In *Light-Based Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases 2018 Feb 8* (Vol. 10479, p. 104791D). International Society for Optics and Photonics.
15. Welch D, Buonanno M, Grilj V, Shuryak I, Crickmore C, Bigelow AW, Randers-Pehrson G, Johnson GW, Brenner DJ. Far-UVC light: A new tool to control the spread of airborne-mediated microbial diseases. *Scientific Reports*. 2018 Feb 9;8(1):1-7.
16. Heßling M, Hönes K, Vatter P, Lingenfelder C. Ultraviolet irradiation doses for coronavirus inactivation—review and analysis of coronavirus photoinactivation studies. *GMS hygiene and infection control*. 2020;15.
17. O'Hearn K, Gertsman S, Webster R, Tsampalieros A, Ng R, Gibson J, Sampson M, Sikora L, McNally JD. Efficacy and Safety of Disinfectants for Decontamination of N95 and SN95 Filtering Facepiece Respirators: A Systematic Review.
18. Li DF, Cadnum JL, Redmond SN, Jones LD, Donskey CJ. It's not the heat, it's the humidity: Effectiveness of a rice cooker-steamer for decontamination of cloth and surgical face masks and N95 respirators. *American Journal of Infection Control*. 2020 Apr 22.
19. Card KJ, Crozier D, Dhawan A, Dinh M, Dolson E, Farrokhian N, Gopalakrishnan V, Ho E, Jagdish T, King ES, Krishnan N. UV sterilization of personal protective equipment with idle laboratory biosafety cabinets during the Covid-19 pandemic. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
20. Huber T, Goldman O, Epstein AE, Stella G, Sakmar TP. Principles and Practice of SARS-CoV-2 Decontamination of N95 Masks with UV-C. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
21. Sagripanti JL, Lytle CD. Estimated Inactivation of Coronaviruses by Solar Radiation With Special Reference to COVID-19. *Photochemistry and Photobiology*. 2020 Jun 5.
22. Lowe JJ, Paladino KD, Farke JD, Boulter K, Cawcutt K, Emodi M, Gibbs S, Hankins R, Hinkle L, Micheels T, Schwedhelm S. N95 filtering facepiece respirator ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) process for decontamination and reuse. *Nebraska Medicine*. 2020.
23. UVD Robots. HISTORY. [Online]. Available from: <http://www.uvd-robots.com/about/> [Accessed 18 July 2020].
24. Balzer, D. Mayo Clinic Minute: UV Robots Zapping Hospital Germs. [Online]. Available from: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-minute-uv-robots-zapping-hospital-germs/> [Accessed 2020].
25. Li DF, Cadnum JL, Redmond SN, Jones LD, Donskey CJ. It's not the heat, it's the humidity: Effectiveness of a rice cooker-steamer for decontamination of cloth and surgical face masks and N95 respirators. *American Journal of Infection Control*. 2020 Apr 22.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tratamiento específico COVID-19 *Specific treatment COVID-19.*

Natalia Olivares Garrido¹, Rocío González Vergara¹.

¹Estudiante pregrado Licenciatura en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

En medio de la pandemia causada por SARS-CoV-2, aún no existen tratamientos específicos validados para enfrentarla. Como consecuencia, se ha intentado utilizar otros fármacos mientras se descubre tanto una vacuna para prevenir COVID-19, como un medicamento que sea efectivo y seguro.

Actualmente se están llevando a cabo una serie de ensayos clínicos sobre diversos tratamientos sugerentes, de gran importancia para el conocimiento y comprensión del SARS-Cov-2.

En Chile se ha estado prefiriendo como una de las primeras terapias, al igual que en otros países del mundo, la hidroxiclороquina. Sin embargo, esto ha ido variando a lo largo del tiempo debido a los estudios publicados constantemente, se ha utilizan también antivirales como Lopinavir/ritonavir e incluso el anticuerpo monoclonal para artritis reumatoide Tocilizumab y transfusión de plasma.

Se debe evaluar el tratamiento para cada paciente y monitorear constantemente distintos parámetros para observar evolución y evitar posibles efectos adversos o fallecimiento.

El objetivo de esta revisión es informar y entregar evidencia sobre los distintos tratamientos actualmente discutidos y su efectividad en medio de esta pandemia o en otras situaciones pasadas relevantes. Dentro de las alternativas se encuentran antipalúdicos, antivirales y terapias inmunológicas como plasma convaleciente, cada una con sus ventajas y riesgos, pero ninguna en la que se haya comprobado su efectividad por investigaciones que arrojen resultados estadísticamente significativos.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Tratamiento, Fármacos, Antivirales, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

We are in the middle of the pandemic caused by SARS-CoV-2, but there are still no specific effective treatments available to combat it. Due to this, drugs are being utilized until a safe treatment and a vaccine that can prevent COVID 19 are discovered.

In Chile, and in other countries, Hydroxychloroquine was being used as one of the first therapies for this virus. But, since recent studies showed that there was no real benefit in using this medication, the drug has stopped being used and has been replaced with antivirals, such as Lopinavir/ritonavir and even monoclonal antibodies, commonly used for rheumatoid arthritis, or plasma transfusions.

The treatment for each patient must be evaluated and constantly monitored using different parameters so that the evolution of the virus can be observed, and so that dangerous side effects, or even death, can be prevented.

The purpose of this work is to inform and to provide evidence on the different treatments that have been used and their effectiveness in this pandemic, or in relevant previous ones. Among the alternatives, we can find antimalarial medication, antivirals, and immunologic treatments, like plasma treatment. All of them have advantages and risks, however, no investigation so far has been able to show that any of these are effective enough to be statistically significant.

Nevertheless, a series of clinical essays are being performed, regarding various possible treatments, these are incredibly important in order to understand and get to know more about SARS-Cov-2.

KEYWORDS: COVID-19, treatment, SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

Actualmente no hay vacunas, anticuerpos monoclonales (mAbs) o medicamentos disponibles específicos para el SARS-CoV-2, es por ello que se han multiplicado los estudios para acelerar el proceso. Sin embargo, a pesar de que el desarrollo de fármacos nuevos podría permitir que las drogas se conviertan en opciones de tratamiento clínicamente útiles, generalmente se requieren de varios años para proporcionar un tratamiento confiable para los pacientes (1).

Por otro lado, al ser la vacuna una solución que se ve lejana, equipos de profesionales de salud e investigación han puesto en marcha la utilización de tratamientos ya existentes de terapias específicas para otros agentes como la Malaria, Ébola y VIH, teniendo también como antecedente el funcionamiento de fármacos contra otras enfermedades causadas por otros coronavirus, tales como SARS y MERS (1,2); utilizando a su favor, la ventaja de conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y los posibles efectos secundarios (3).

Otra opción que se ha estado evaluando es el uso de suero humano convaleciente, tanto en la prevención como en el tratamiento de COVID-19. Podría estar disponible rápidamente cuando haya un número suficiente de personas que se han recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulinas (4).

Dada la gran diversidad de fármacos y otros tratamientos que se están evaluando, es que en esta revisión se planteó como objetivo abordar alguno de ellos y discutir su efectividad en el tratamiento de COVID-19. Dentro de estos, se encuentran algunos que actualmente se están utilizando en Chile (Ver figura 1).

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA(HCQ/CQ)

Cloroquina (CQ), un antipalúdico, posee efectos antivirales sobre SARS-CoV tanto antes como después de la exposición al virus. Su función es bloquear la infección al acumularse en los organelos celulares, creando un ambiente más básico que inhibe la replicación de diferentes virus al interferir con el tráfico de endosomas/lisosomas, en la maduración de proteínas virales (5) y al impedir la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2, disminuyendo la afinidad (6) también de SARS-CoV-2, puesto que utiliza el mismo receptor de entrada (7).

Hidroxicloroquina (HCQ) es más soluble que CQ y, además, tiene un efecto modulador sobre las células inmunes activadas (8), pues podría atenuar la posibilidad de tormentas de citoquinas (9).

Por otro lado, se asocia con menos efectos adversos que CQ (10) y se ha descubierto que es más potente para inhibir al SARS-CoV-2 in vitro (9). Sin embargo, a pesar de que se ha recomendado su uso previo o posterior a la exposición para personal de salud que realizan procedimientos con alto riesgo de difusión viral en pacientes con neumonía por COVID-19 (11, 12), su efectividad como profiláctico no está comprobada (13).

El uso de hidroxiclороquina o cloroquina en COVID-19 se basa en la publicidad generalizada de pequeños estudios no controlados que sugieren que la combinación de hidroxiclороquina con el macrólido azitromicina logra eliminar la replicación viral (8). Junto a ello, el 28 de marzo de 2020, la FDA emitió una autorización de emergencia para estos medicamentos en pacientes aun si los resultados de un ensayo clínico no eran concluyentes (14), lo que preocupó a investigadores por la toxicidad de los medicamentos autoadministrados, sobredosis, toxicidad severa, efectos secundarios graves en el desarrollo fetal y muertes potenciales (15, 16).

El antibiótico y antipalúdicos pueden prolongar la repolarización ventricular, evidenciándose en la prolongación del intervalo QT para la frecuencia cardíaca (QTc) que se observa en el electrocardiograma. Este mecanismo se relaciona con el bloqueo del canal de potasio hERG (17), en donde se alarga la repolarización ventricular y la duración de los potenciales de acción. Bajo condiciones específicas, las despolarizaciones tempranas pueden desencadenar arritmias ventriculares. Tal propensión a la provocación de arritmia es más a menudo visto en individuos con enfermedades cardiovasculares de base, y se ha informado que ocurre una lesión cardíaca con alta frecuencia durante COVID-19 (18, 19).

La prolongación QTc puede estar asociada con una arritmia ventricular específica llamada torsade de pointes (TdP), que genera taquicardia ventricular o fibrilación, conduciendo a la muerte. TdP es un evento raro y cuando es producto de una inducción por fármacos ocurre principalmente en presencia de varios factores de riesgo. Por ello es que se debe tener especial cuidado en caso de adultos mayores, ya que además son propensos a sufrir la gravedad provocada por SARS-CoV-2 (12).

Existe una necesidad crítica de estudios rigurosos a gran escala y evaluación de riesgo-beneficio antes de iniciar la terapéutica con COVID-19, con especial atención a las interacciones de medicamentos, manifestaciones cardíacas, electrocardiogramas de rutina y monitoreo de electrolitos (20), como lo ha estado indicando SOCHIMI.

LOPINAVIR/RITONAVIR

Son inhibidores de la proteasa antirretroviral 3-quimotripsina (3CLpro) utilizados en combinación para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ritonavir aumenta la vida media de lopinavir mediante la inhibición del citocromo P450 y actúa solo como su potenciador farmacocinético (21).

Ensayos clínicos preliminares en pacientes en estado severo o crítico entregaron resultados que indicaban que dosis de Lopinavir-Ritonavir (LPV/r) no tienen un efecto positivo singular en la recuperación de COVID-19. No obstante, se debe considerar su efecto en casos leves, en combinación con otros medicamentos o en dosis más altas (22).

También se ha visto que este tratamiento junto a medicamentos adyuvantes tiene un efecto terapéutico más evidente en bajar la temperatura del cuerpo, inflamación y restauración de los mecanismos fisiológicos normales sin efectos tóxicos y secundarios evidentes (23).

En un ensayo controlado de LPV/r en pacientes hospitalizados por Covid-19, se observa una baja mortalidad a los 28 días, siendo del 22%, destacando que solo 1 de 199 pacientes en ese ensayo estaban recibiendo tratamiento invasivo ventilación al inicio del estudio. Aún con estos antecedentes, no se ha demostrado la real efectividad de la combinación para la supresión del SARS-CoV-2 y la disminución de la letalidad, lo que se cree que puede deberse al inicio tardío del tratamiento en algunos pacientes (22).

REMDESIVIR

Remdesivir es un análogo de adenosina, que se incorpora al ARN viral en sus cadenas nacientes y en la terminación prematura de una amplia gama de células infectadas con virus (incluidos SARS / MERS-CoV5) y modelos de primates (NHP). Actualmente se encuentra en desarrollo clínico para el tratamiento de la infección por el virus del Ébola (24).

Se poseen datos preliminares que demuestran un 100% de protección contra el virus del Ébola en modelos NHP con administración intravenosa de 10 mg/kg de Remdesivir (24) y que el fármaco inhibe la infección viral de manera eficiente en una línea celular humana sensible a 2019-nCoV2 (25).

Varios estudios recientes con humanos insinúan que los resultados para Remdesivir no son significativos, a pesar de observar, por ejemplo, mejora de soporte en el 68% de los pacientes y la mortalidad general fue del 13% sobre una mediana seguimiento de 18 días.

Otras investigaciones indican que solo podría ser efectivo en caso de utilizarse simultáneamente a otros fármacos (26).

FAVIPIRAVIR (T-705)

Es un análogo de guanina aprobado para el tratamiento de la influenza, el cual puede inhibir eficazmente la ARN polimerasa dependiente de ARN en enfermedades como el ébola, la fiebre amarilla, el chikungunya, el norovirus y el enterovirus (27). En China fue aprobado para el tratamiento de COVID-19 (28).

Resultados en un estudio contra SARS-CoV-2 demostraron alguna evidencia de eficacia como lo indica la tasa de recuperación clínica de 7 días, tiempo de fiebre reducción y alivio de la tos en pacientes comunes (29). En otras investigaciones se ha visto que en 80 pacientes en China han demostrado que favipiravir ejerce una acción antiviral más potente que LPV/r en el tratamiento de COVID-19 (28).

Con todo, es de destacar que el 31,9% de los pacientes mostraron efectos adversos leves y manejables que incluyen aumento de ácido úrico en suero, pruebas anormales de la función hepática y reacción del tracto digestivo (29).

DARUNAVIR

Es un medicamento inhibidor de la proteasa del VIH que se presume como un tratamiento potencial contra el SARS-CoV-2 debido a su similitud estructural con lopinavir (31).

Actualmente no se dispone de mucha información sobre este tratamiento ni hay datos definitivos sobre la seguridad y eficacia de darunavir para el tratamiento de COVID-19 (32). Modelos celulares in vitro demostraron actividad contra el SARS-CoV-2 (33). Asimismo, existe evidencia preliminar de que darunavir no previno la infección por SARS-CoV-2 en personas que viven con VIH y, en un caso, no protegió del empeoramiento de la función respiratoria, así como tampoco se ha respaldado su uso en combinación con umifenovir (34,35).

TOCILIZUMAB

Tocilizumab corresponde a un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante parte de la familia de los bloqueadores de los receptores IL-6 utilizado en artritis reumatoide (36). Entre sus efectos se encuentra contrarrestar la inflamación, modular la funcionalidad de linfocitos T y B y modular la actividad (37). Ha sido utilizado para tratar la tormenta de citoquinas producidas por el SARS-CoV-2 (38).

Ensayos clínicos preliminares en pacientes infectados por SARS-CoV 2 postulan que podría disminuir y mantener constante la temperatura corporal, disminuir los síntomas, mejorar la saturación de oxígeno, estabilizar el conteo de leucocitos, linfocitos y niveles de PCR y reabsorber las lesiones vistas en TC. No obstante, hay que considerar el bajo número de pacientes y que al mismo tiempo se trató la enfermedad en presencia de otros fármacos (39).

No se recomienda administrar en embarazadas, debido a casos de aborto espontáneo en animales. A pesar de ello, no se vio en estudios retrospectivos y prospectivos un aumento del riesgo de malformaciones en exposición a Tocilizumab poco tiempo antes del embarazo o en el primer trimestre (40).

INMUNOGLOBINA ENDOVENOSA

Las altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Las aplicaciones que involucran inmunoglobulinas se han expandido a múltiples tratamientos, entre los que se encuentran enfermedades de inmunodeficiencia, púrpura trombocitopénica inmune, enfermedad de Kawasaki y trastornos neurológicos (41).

Entre los múltiples efectos sobre la inmunización innata y adaptativa, se encuentra la interrupción de la tormenta de citoquinas inflamatorias. A pesar de que existen estudios que han demostrado la eficacia de la IGIV en el tratamiento de pacientes con quejas inflamatorias relacionadas con infecciones por influenza (42) y SARS-CoV (43), se necesita mayor evidencia en COVID-19 (44).

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado de IGIV en pacientes graves con COVID-19, se observaron dos efectos adversos que podrían tener un alto impacto en la probabilidad de supervivencia: Primero, la manifestación de SDRA dentro de las 6 horas de la perfusión por la transfusión de inmunoglobulina relacionada con lesión pulmonar aguda (TRALI), la cual posee una alta letalidad; Segundo, eventos trombóticos relacionados con el tratamiento con IGIV con una incidencia estimada de 1 a 16.9% (45).

Por ambos eventos descritos, se cree que la opción IVIG debería analizarse cuidadosamente antes de su uso en pacientes con COVID-19 en estado de gravedad (45).

INTERFERÓN

Al ser las tormentas de citoquinas una complicación común de las infecciones respiratorias causadas por los virus de la influenza A, SARS-CoV y MERS-CoV, y el SARS-CoV-2 no ser una excepción (46),

es que se ha evaluado la posibilidad de utilizar interferones como tratamiento específico.

Estas glicoproteínas están entre las primeras citoquinas producidas durante una infección viral (47) y son reconocidas por receptores celulares, que promoverán la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG) que están involucrados en inflamación, señalización e inmunomodulación y pueden intervenir en la replicación viral (48).

El tratamiento con IFN-I se ha estudiado contra MERSCoV y SARS-CoV (49) en numerosos experimentos (50). IFN β 1 parece ser el interferón más relevante para tratar infecciones por coronavirus. Este hecho puede estar relacionado con la actividad protectora de IFN β 1 en el pulmón: regula el alza del grupo de diferenciación 73 (CD73) en las células endoteliales pulmonares, lo que resulta en secreción de adenosina antiinflamatoria y el mantenimiento de la función de barrera endotelial (50, 51).

La patología COVID-19, que consiste principalmente en lesiones pulmonares, presenta síntomas similares características con interferonopatías: puede sugerir que el SARS-CoV-2 induce una respuesta antiviral mediada por IFN-I excesiva, que conduce a daño tisular. Por ello, el tratamiento con IFN-I debe limitarse a las primeras fases de la infección si se confirma esta hipótesis (52).

En conclusión, IFN β 1 puede dar cuenta de un tratamiento seguro vía intravenosa y administración subcutánea para COVID-19 en las primeras etapas de la infección (53,54).

PLASMA CONVALECIENTE

El plasma convaleciente (PC) es una estrategia de inmunización pasiva que se ha utilizado para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas desde principios del siglo XX (55).

El principal objetivo es neutralizar el patógeno para su erradicación (56). Dada su facilidad de obtención, el PC se ha considerado como una intervención de emergencia en varias pandemias, incluida la gripe española, el SARS-CoV, el virus del Nilo Occidental y, más recientemente, el virus del Ébola (57). Es una alternativa a las inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) y los anticuerpos policlonales o monoclonales, debido al bajo costo que significa la obtención y procesamiento de PC (58).

La experiencia previa del manejo de los brotes de SARS e influenza en 2002 y 2009 demostró que el uso de plasma de pacientes recuperados, pudo también, reducir la carga viral, letalidad, cantidad de días de hospitalización de pacientes críticos o necesidad de ventilación

invasiva (59,60).

Además de los anticuerpos neutralizantes (NAbs), se obtienen de los donantes otras proteínas como las citoquinas antiinflamatorias, factores de coagulación, anticuerpos naturales, defensinas y pentraxinas que podrían contribuir a la inmunomodulación a través de la mejora de la respuesta inflamatoria severas que se da en casos graves de COVID-19 (61,62).

En COVID-19, los informes han demostrado que la administración de PC es segura y se ha comprobado que el suero neutraliza la transducción del virus en cultivos celulares para HEK293T, de forma proporcional a la concentración del suero (63).

El plasma convaleciente podría prevenir la infección, por ejemplo, en pacientes con factores de riesgo o en el personal de salud con exposición a la infección por SARS-CoV-2. En el último grupo se evitaría el periodo de cuarentena y se permitiría seguir cumpliendo con sus funciones, evitando colapsar aún más los sistemas de salud (64).

Las desventajas incluyen el alcance limitado debido a la necesidad de grandes volúmenes de plasma y por tanto de cantidad de pacientes recuperados (65) como la necesaria detección de la seroconversión tras la infección por SARS-CoV-2. Existen casos de pacientes que no seroconvierten o que los títulos de anticuerpos disminuyen en cortos periodos de tiempo, resultando en una disminución de donantes de plasma potenciales (66).

CONCLUSIÓN

A pesar de la gran cantidad de fármacos existentes y los numerosos estudios que se han estado realizando, no hay un tratamiento específico efectivo para COVID-19.

Al comienzo de la pandemia, se extendió el uso de cloroquina e hidroxiclороquina como potencial tratamiento, incluso en Chile. Sin embargo, un gran estudio realizado en cerca de 100.000 pacientes desmiente que existan beneficios para la enfermedad causada por SARS-CoV2 e incluso algunos plantean que aumenta la mortalidad por riesgo de arritmias ventriculares. Por ello es que, el protocolo chileno incluye electrocardiograma basal y monitoreo constante para evitar la muerte por toxicidad cardíaca.

Antivirales que generaban altas expectativas no han demostrado resultados concluyentes. Entre lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir y darunavir, el penúltimo es el que promete mayores beneficios. Sin embargo, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) ha estado prefiriendo Lopinavir/ritonavir y Darunavir a pesar de la falta de evidencia científica.

También se utiliza el anticuerpo monoclonal Tocilizumab procurando que no coexista un cuadro infeccioso activo al momento de tratar la tormenta de citoquinas que se puede observar en estados graves de COVID-19. A pesar de que algunos estudios han demostrado su efectividad, no se han podido obtener pruebas que demuestren su real beneficio.

Con respecto al uso de inmunoglobulina endovenosa, se han visto efectos adversos severos que requieren ser estudiados con mayor meticulosidad.

El plasma convaleciente promete grandes resultados y se cree que podría ser una solución efectiva y a corto plazo para tratar e incluso prevenir la enfermedad por coronavirus. Debido a su bajo costo, el impedimento para no implementarlo se relaciona directamente con la disponibilidad de pacientes recuperados que tengan una detección de títulos altos de anticuerpos para ser donantes potenciales y con la posibilidad de que no ocurra seroconversión.

Para finalizar, es importante destacar que, a pesar de no existir un tratamiento seguro y efectivo para detener la pandemia, se está avanzando a pasos agigantados intentando encontrar una vacuna que prevenga los contagios y un tratamiento que ayude a los pacientes que poseen COVID-19, con el fin de evitar la mayor cantidad de muertes posibles por la enfermedad. Con todo, es fundamental el rol de las medidas preventivas adoptadas por las autoridades de diversos países con el propósito de impedir el colapso de los sistemas sanitarios.



Figura 1. Se muestran los tratamientos específicos para SARS-Cov2 según su tipo: Anticuerpo monoclonal, inhibidor de proteasa, antipalúdico, antibiótico, antivirales. Elaboración propia a partir de Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. Covid Reference. Website www.covidreference.com. 2020.

Correspondencia

Natalia Andrea Olivares Garrido

natalia.olivares@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 6 de agosto de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*. doi:10.5582/bst.2020.01020.
2. Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. *Covid Reference*. Website www.covidreference.com. 2020
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25678
4. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.
5. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 2020 Apr 22;35:100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. Epub ahead of print. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902.
6. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69. PMID: 16115318; PMCID: PMC1232869.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.
8. Plantone, D., Koudriavtseva, T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig* 38, 653-671 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>
9. Xueting Yao, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, Chunli Song, Siyan Zhan, Roujian Lu, Haiyan Li, Wenjie Tan, Dongyang Liu, In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

11. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):241-246. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.011. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32247211; PMCID: PMC7102587
12. Pagliano P, Piazza O, De Caro F, Ascione T, Filippelli A. Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 24:ciaa320. doi: 10.1093/cid/ciaa320. Epub ahead of print. PMID: 32211764; PMCID: PMC7184439
13. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979
14. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-useauthorization#covidtherapeutics> (accessed May 15, 2020)
15. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020 Apr 22;35:100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. Epub ahead of print. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902
16. Chan KS Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Medical Journal.* 2003;9:399-406
17. Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 41-48
18. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; published online March 25. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online May 01, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
21. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003;63:769-802
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of Lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
23. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256. doi:10.1136/thorax.2003.012658
24. Warren, T., Jordan, R., Lo, M. *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* **531**, 381-385 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature1718024>.
25. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro *Cell Research* (2020) 0:1-3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
26. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe covid-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
27. De Clercq, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem. Asian J.* 14, 3962-3968 (2019)
28. Dong, L.; Hu, S.; Gao, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.*, 2020, 14(1), 58-60
29. Chen, C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *bioRxiv preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432> (2020)

30. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97
31. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020;19:149-150. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
32. Ahsan W, Javed S, Bratty MA, Alhazmi HA, Najmi A. Treatment of SARS-CoV-2: How far have we reached?. *Drug Discov Ther.* 2020;14(2):67-72. doi:10.5582/ddt.2020.03008
33. News: Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus
<http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html> (accessed February 21, 2020) (in Chinese)
34. Riva A, Conti F, Bernacchia D, et al. Darunavir no previene la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con VIH [publicado en línea antes de la impresión, 20 de abril de 2020]. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104826. doi: 10.1016 / j.phrs.2020.104826
35. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020
36. Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transduced, gp130. *Cell* 1990;63:1149-57)
37. (Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL Blood.* 2014 Jul 10; 124(2):188-95[PubMed] [Ref list])
38. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
39. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):238-245. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.004
40. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017;29:491-498
41. Hung IFN, To KKW, Lee C-K, et al. Hyperimmune iv immunoglobulin treatment: A multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A [H1N1] infection. *Chest* 2013; 144:464-73
42. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:583-91
43. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9[1]:687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327
44. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* [1986] 2[8500]:217-8. doi:10.1016/S0140-6736[86]92511-0
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086
46. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., for the C-20-15 DisCoVeRy French Steering Committee, Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antiviral Research,* <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791>
49. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., for the C-20-15 DisCoVeRy French Steering Committee, Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antiviral Research,* <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791>
50. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
51. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41467-019-13940-6

52. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest*. 2019;130(9):3625-3639. Published 2019 Jul 29. doi:10.1172/JCI126363
53. Siddiqi HK, Mehra disease MR COVID-19 in native and immunosuppressed states: a proposal for clinical-therapeutic statistics. *J. Heart and lung transplant*. 2020 doi: 10.1016 / j.healun.2020.03.012. [CrossRef] [Google Scholar]
54. Mager DE, Neuteboom B, Efthymiopoulos C, Munafo A, Jusko WJ. Receptor-mediated pharmacokinetics and pharmacodynamics of interferon-beta1a in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(1):262-270. doi:10.1124/jpet.103.049502
55. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liunbruno G.M. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14:152-157. doi: 10.2450/2015.0131-15. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Burnouf T., Seghatchian J. Ebola virus convalescent blood products: Where we are now and where we may need to go. *Transfus Apher Sci*. 2014;51:120-125. doi: 10.1016/j.transci.2014.10.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. van Griensven J., Edwards T., de Lamballerie X., Semple M.G., Gallian P., Baize S. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med*. 2016;374:33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., Cleary P., Khaw F.-M., Lim W.S. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211:80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Yeh K.-M., Chiueh T.-S., Siu L.K., Lin J.-C., Chan P.K.S., Peng M.-Y. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:919-922. doi: 10.1093/jac/dki346. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Chan K.K.C., Lee K.L., Lam P.K.N., Law K.I., Joynt G.M., Yan W.W. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1) Hong Kong Med J. 2010;16:447-454. [PubMed] [Google Scholar], <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983?resultClick=1>, Mair -Jenkins et al 2015; Wu et al. , 2015
61. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021832. [CrossRef] [Google Scholar]
62. Lünemann J.D., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:80-89. doi: 10.1038/nrneurol.2014.253. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. 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* 11, 1620 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
64. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
65. Leider JP, Brunker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product? *Transfusion*. 2010;50(6):1384-1398. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02590.x
66. Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S. *et al*. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Técnicas de Diagnóstico in vitro disponibles para COVID-19: utilidades y limitaciones

Laboratory diagnosis in vitro available for COVID-19: Contributions and Limitations

Patricia Dözl Torres¹

¹Estudiante pregrado Licenciatura en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

La magnitud de los desafíos para el control de la actual pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), requiere de técnicas de diagnóstico precisas y eficientes, para permitir la toma de decisiones y capacidad de respuesta. Los diversos tipos de técnicas de diagnóstico, sirven para determinados propósitos y responden a necesidades diagnósticas en etapas distintas de la infección y seguimiento. Variables como el tipo o la temporalidad de obtención de la muestra, condicionan la información que se recaba.

La técnica reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (rt-PCR), se basa en la detección de genoma viral y es la técnica de referencia con la que se comparan las otras, es la más confiable y establecida. Sin embargo, esta técnica tiene limitaciones, como el tiempo de respuesta y el requerimiento de instalaciones complejas. Las técnicas alternativas, muchas aún en desarrollo, apuntan a suplir estas restricciones y ofrecer un diagnóstico rápido, barato, reproducible y universalmente disponible. Algunas de ellas utilizan el mismo principio que la rt-PCR o bien usan indicadores de la respuesta inmunológica del hospedero. Las pruebas rápidas antigénicas y serológicas basadas en inmunoensayos de flujo lateral tienen baja sensibilidad. Algunas tecnologías emergentes, muestran una alta sensibilidad y especificidad, pudiendo ayudar en el tamizaje poblacional. **PALABRAS CLAVE:** Técnicas diagnósticas, pandemia por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (rt-PCR), sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

The magnitude of the challenges for the control of the current pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), require accurate and efficient diagnostic test, to allow decision making and response capacity. The various types of diagnostic test serve specific purposes and respond to diagnostic needs at different stages of infection and follow-up. Variables such as the type of sample or when it was obtained, condition the information obtained.

The real-time reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction (rt-PCR), based on viral genome detection, is established as gold standard with which the others are compared. However, this technique has limitations, such as turnaround time and the requirement for specific facilities. Alternative techniques, many of which are still in development, aim to overcome these constraints and offer a fast, inexpensive, reproducible and universally available diagnostic. Some use the same principle as rt-PCR or use indicators of the host's immune response. Rapid antigenic and serological tests based on lateral flow immunoassays have low sensitivity. Some emerging technologies show a high sensitivity and specificity, which can help in population screening.

KEYWORDS: Diagnostic Tests, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (rt-PCR), Sensitivity and Specificity

INTRODUCCIÓN

El manejo adecuado de la actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), requiere del resultado oportuno de las técnicas de las diagnósticas disponibles, que dadas la falta de vacuna y de tratamiento específico (1), es el medio que se dispone para hacerle frente. Esto permite identificar y aislar a los infectados, disminuyendo la transmisión. Para ello es necesario que las pruebas diagnósticas sean precisas, confiables y rápidas.

Además, la aplicabilidad masiva de las mismas permitiría estudiar la dinámica poblacional y hacer una adecuada vigilancia epidemiológica, determinando qué sujetos son infectantes, recuperados e inmunes (2).

Las técnicas existentes van a recoger información sobre el estado de la infección, esté en curso o ya resuelta, en forma de biomarcadores; es decir, ARN o antígenos de SARS-CoV-2, o bien de los anticuerpos reactivos a él. La precisión de la información recabada, depende del tipo de técnica y de los factores que la modifican. En general se espera que estas puedan ser sensibles y específicas, minimizando así los falsos negativos y positivos.

Por ejemplo, las técnicas de amplificación de material genético como rt-PCR, basan su especificidad en utilizar cebadores o partidores capaces de unirse a secuencias específicas de SARS-CoV-2, cuyo diseño fue facilitado gracias a la publicación del genoma viral completo (3). Por otro lado, su sensibilidad depende de la capacidad de detectar el ARN dependiendo de su cantidad presente al momento de la recolección.

El abanico de técnicas disponibles y en desarrollo es amplio. Estas varían el tipo de su molécula blanco, la cual también depende del cómo y el cuándo se detectará. Por eso es importante conocer el curso de la infección, las vías de excreción y la respuesta inmune.

En esta revisión se describirán brevemente las técnicas más utilizadas y también algunas en desarrollo, haciendo énfasis en la rt-PCR. Se indicarán sus principales ventajas y limitaciones, aludiendo a su sensibilidad y especificidad.

CARGA VIRAL, EXCRECIÓN VIRAL Y SEROCONVERSIÓN

Después de la infección e incubación del virus, la carga viral (copias de genoma viral por mL) aumenta exponencialmente y entonces es posible detectar la replicación activa del virus por medio de su excreción, mientras este puede estar causando un cuadro sintomático (Figura 1).

En general, la carga viral es mayor en los casos graves de COVID-19 (5) y similar entre sintomáticos y asintomáticos (6). Posteriormente, si el sujeto infectado fue capaz de montar una respuesta inmune efectiva, la replicación viral decae y podrían detectarse los anticuerpos en circulación.

La infectividad, es decir su capacidad de contagio, comenzaría en el período presintomático, 2-3 días antes del inicio del cuadro, alcanza su máximo a los 0,7 días y declinando considerablemente después de los 7 días de iniciados los síntomas (7). Este patrón se asemeja más a la influenza estacional que al SARS-CoV del 2003, el cual mostró muestras respiratorias altas positivas más tardíamente, con un máximo a los 7-10 días (8).

La carga viral y el tiempo de excreción varía según el tipo de muestra utilizada. A partir de muestras de torulado nasofaríngeo se ha descrito que la excreción viral de SARS-CoV-2 es más alta durante el pródromo. La cantidad de ARN detectado asciende hasta un máximo de $7,11 \times 10^8$ copias/mL, el día 4 (9) para luego disminuir progresivamente hasta no ser detectada al día 21 (7), y pudiese extenderse hasta los 37 días (5). La carga en esputo es en promedio $7,0 \times 10^6$ copias/mL, con un máximo de $2,35 \times 10^9$ copias/mL, alrededor del día 5 (8). Además el ARN viral ha sido pesquisado en 32% de muestras de aspirado nasofaríngeo después de 3,2 días y en 68% al día 14 (10).

Con respecto a los anticuerpos, IgM es producido por células plasmáticas y está presente durante la respuesta inmunológica temprana, mientras que IgG se prolonga, indicando una posible inmunidad a largo plazo (11). Se ha detectado IgM a partir de los días 5-7 del inicio de los síntomas e IgG entre los días 14-19 (12,9). Aunque se han descrito otros periodos variables (13,14). También es posible que algunos no seroconviertan (15), pero la mayoría lo hace (16).

MUESTRAS BIOLÓGICAS A ESTUDIAR Y SU VALOR DIAGNÓSTICO

El tropismo de SARS-CoV-2 por tejidos humanos está ampliamente distribuido. Entre los tipos celulares vulnerables, encontramos células epiteliales del tracto gastrointestinal y respiratorio, miocardiocitos, células de túbulo proximal, neumocitos, entre otros. (17). Dadas sus manifestaciones eminentemente respiratorias, se eligen muestras de vía aérea alta (torulados oro-/nasofaríngeos) y/o baja (esputo y lavado bronquioalveolar).

En general las infecciones respiratorias virales no son productoras de esputo purulento, por lo que se obtiene por torulado (18), que ya demostró un alto rendimiento con SARS-CoV-1 y MERS-CoV (8,18).

Wang y colegas, estudiaron la tasa de detección por rt-PCR en 205 pacientes, con 1-3 días de hospitalización por COVID-19. Ellos describen que los lavados broncoalveolares tienen el máximo (93%), pero su obtención es un proceso invasivo y riesgoso para el personal. Decrecientemente le sigue esputo (72%), torulados nasales (63%) y faríngeos (32%), cepillados de fibroscopia (46%), heces (29%) y sangre (1%) (19). También informó una tasa de positividad del 15-30% en sangre (20). Esta última, pudiese utilizarse para monitorear una posible viremia.

El torulado nasofaríngeo, en relación a su tasa de positividad y accesibilidad de obtención (21,22,23), sería la muestra más adecuada para realizar rt-PCR de rutina (24).

Dada la presentación de sintomatología gastrointestinal, se han estudiado heces, demostrando una positividad de alrededor del 48-70 %. En estas se detecta una excreción viral más tardía (25), prolongándose por 11,2 días de iniciados los síntomas e incluso después que las muestras respiratorias se vuelvan negativas (26,27). Aún así la transmisión oro-fecal no está demostrada (28,29).

El análisis de orina de pacientes infectados, detectó ARN viral en un 42% después de 15 días del inicio de los síntomas (25). También se ha encontrado en secreciones oculares (30), pero en ambos casos hay menor evidencia.

La saliva es una prometedora alternativa, ya que supone menos riesgo para el personal de salud, menor incomodidad para el paciente y la potencial capacidad de masificar su recolección poblacional (31). En suero también han habido resultados de rt-PCR positivos después de hacerse negativo el torulado nasofaríngeo (32), pero no ha sido reproducible en otros estudios (33).

En general, para demostrar aclaramiento viral, las muestras deberían ser repetidas, aumentando significativamente la certeza diagnóstica (34). En torulados nasofaríngeos, se estimó una mejora del 27% al realizarla dos veces y del 43% al realizar tres veces (35). En pacientes con neumonía, la carga viral sería suficiente (34).

TÉCNICAS: LAS USADAS, LAS DISPONIBLES Y LAS QUE ESTÁN EN DESARROLLO

Actualmente las técnicas disponibles se dividen clásicamente en dos categorías: los métodos que identifican componentes del mismo virus, como genoma (en rt-PCR) o antígenos;

y los serológicos que detectan anticuerpos en individuos que ya han desarrollado respuesta inmune (36). Estos métodos se utilizan con propósitos complementarios: confirmar la infección aguda y desarrollo de inmunidad.

La información que se obtiene depende de la técnica y de cómo varía según el curso de la infección. Por ejemplo, en los ensayos basados en amplificación de genoma requieren que estos se hagan precozmente, ya que la cantidad detectable de copias de ARN disminuye con el tiempo (18)(Figura 1).

Un concepto al que apunta el desarrollo de técnicas nuevas es el de "diagnóstico en el punto de atención" (POCT), que pretende que los ensayos sean de baja complejidad, en el mismo entorno del paciente y con resultados rápidos (1).

La detección de partículas virales infectivas mediante aislamiento viral no es un método diagnóstico idóneo (37) ya que requiere de líneas celulares permisivas, el proceso es lento, necesita de personal experimentado e infraestructura adecuada a un nivel de bioseguridad (38).

1. RT-PCR, el estándar internacional

La técnica amplifica un fragmento del genoma viral, y su detección se correlaciona con la excreción viral; tiene alta sensibilidad y especificidad y puede realizarse en diversos tipos de muestras. Se requiere una técnica cuantitativa (PCR en tiempo real cuantitativo o rt-qPCR) para determinar la carga viral.

Primero se debe extraer y purificar el ARN total de la muestra, para luego someterse a la transcripción inversa y obtener ADN complementario (ADNc), el cual finalmente se amplifica por medio de PCR de tiempo real utilizando una mezcla de reactivos que contiene los cebadores específicos, la sonda fluorescente de reconocimiento y la polimerasa.

Se utiliza preferentemente la rt-PCR de "un solo paso", es decir que la transcripción inversa y PCR se realizan en una sola reacción continua, disminuyendo el tiempo de manejo de muestras. Frente a la "de dos pasos", que aunque más flexible, tiene mayores posibilidades de contaminación cruzada, prolonga el tiempo de obtención de resultados, siendo menos efectiva para la detección masiva de SARS-CoV-2 (39).

La técnica requiere determinar los genes o sectores del genoma que serán blanco de amplificación. En el caso de SARS-CoV-2, la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), ORF1ab; o bien para las proteínas estructurales como glicoproteína Spike (S), nucleocápside (N) y envoltura (E) (40,37,21). Muchos de los ensayos disponibles amplifican más de un gen blanco,

lo que aumenta la sensibilidad y especificidad de la detección, como usar zonas del genoma conservadas en coronavirus y otras específicas para SARS-CoV-2 (Tabla 1). Los estudios en ensayos rt-PCR que apuntan a los genes E y RdRp han mostrado alta sensibilidad sin reactividad cruzada para otros coronavirus (40).

No obstante rt-PCR tiene limitaciones como el tiempo el resultado (2-4 horas), el tiempo de transporte y del proceso de extracción del ARN, tiene una ventana de oportunidad limitada (mientras dure la excreción viral); requiere de personal entrenado y de un laboratorio con infraestructura y equipo adecuados, como un termociclador (42).

Sensibilidad y especificidad para rt-PCR

Para evaluar la sensibilidad se usa el Límite de detección inferior (LOD), que corresponde al número mínimo de copias presentes que requiere un determinado ensayo para detectar al virus, mientras menor sea este número, el ensayo es más sensible.

Al comparar algunos ensayos comerciales se ha establecido que se requieren 100 copias de ARN viral/ μ L de ácido nucleico extraído, es decir un LOD de 500 copias por reacción, para tener máxima sensibilidad (40,43,44,46,47)

En vista de las necesidades previamente expuestas y de las características de la técnica de actual uso, se ha impulsado el desarrollo de otras técnicas conocidas, que han salido al mercado. Estos buscan precisamente abaratar costos, aumentar la rapidez, disminuir la dependencia de laboratorios céntricos, actualmente colapsados.

Las alternativas:

1.2. Otras técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)

Técnicas como la amplificación isotérmica mediada por bucle (rt-LAMP) o la amplificación mediada por transcripción (TMA) prescinden del termociclador, pues son técnicas isotérmicas, disminuyendo el costo, el tiempo y la complejidad de llevar a cabo la técnica. Son específicos y pueden seguirse en tiempo real (como rt-PCR), pudiendo medirse el precipitado de subproductos que se generan o las señales fluorescentes emitidas (36).

RT-LAMP mediante la utilización de partidores específicos y la actividad de transcriptasa inversa y ADN polimerasa dependiente de ADN, produce estructuras de ADN en bucle bicatenario de varios tamaños que contienen repeticiones invertidas de la secuencia blanco detectadas por indicador que se une a ADN, es rápida (13 minutos) y amplifica en mayor cantidad que rt-PCR. Por otro lado, TMA utiliza las

actividades de transcriptasa inversa y T7 ARN polimerasa. Una de sus versiones, captura el ARN mediante sondas unidas a micropartículas magnéticas y luego se desarrolla la transcripción inversa con un partidador que contiene el promotor T7, ya luego la transcripción in vitro estaría amplificando el ARN viral. Sin embargo tienen un LOD más alto que PCR tiempo real (47), lo cual le daría menor sensibilidad.

1.3 Otras técnicas moleculares

CRISPR-Cas

Un conjunto de enzimas bacterianas, “tijeras moleculares”, como Cas9, Cas12 y Cas13 reconocen y cortan secuencias de interés que son repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente intercaladas (CRISPR). Cas 12 y Cas 13 pueden ser modificadas para que reconozcan ARN viral. Esta metodología, de edición de genes por CRISPR-Cas se ha implementado en la detección de SARS-CoV-2, no requiere de termociclador, las enzimas son más económicas, el tiempo de respuesta es rápido, específico y además fáciles de usar, y sin requisitos de una infraestructura compleja de laboratorio. La detección habitualmente es a través de un ARN reportero fluorescente (48,49, 50)

Secuenciación genómica de nueva generación (NGS)

Esta metodología permite secuenciar el genoma de SARS-CoV-2 de la muestra, en caso de estar presente. Es un poco más lenta (24 horas), pero permitiría un gran volumen de muestras y puede ser una forma de vigilancia de cómo está evolucionando el virus (51,52).

Microarreglos

También se basan en la generación de ADNc mediante la transcripción inversa. Usa oligonucleótidos específicos para hibridar el ADNc y detectarlo posteriormente. Este tipo de técnica también permite detectar mutaciones (polimorfismos de un solo nucleótido) (53) y presenta una gran capacidad de muestras por vez. Anteriormente ya se ha probado su utilidad para MERS, gripe y el virus respiratorio sincial (54).

Sin embargo estas dos últimas técnicas, tienen un alto costo asociado, requieren de instrumentación centralizada en laboratorio y de personal especializado, lo cual restringe su uso para diagnóstico clínico.

1.4 Pruebas de antígenos rápidos (RADT)

Estos ensayos, que ya han sido usados en el monitoreo de otros coronavirus (55), detectan antígenos virales directamente, por lo que deberían estar presentes en la fase aguda de la infección. La técnica usa los principios de la inmunocromatografía, con anticuerpos monoclonales conjugados a nanopartículas coloidales a las que SARS-CoV-2 se uniría en caso de estar presente.

La técnica es simple, de menor costo, con resultados en minutos, además su información es cualitativa de fácil interpretación (56). Desafortunadamente cuentan con una tasa de positividad muy variable y baja sensibilidad (57). El desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2, perfeccionarían esta técnica (58).

2. Pruebas inmunológicas o serológicas

Estas pruebas se basan en la seroconversión, la cual ocurriría a las 2 semanas, dejando anticuerpos circulantes detectables (36). Los anticuerpos son específicos, por ejemplo para N, pero no exclusivos para SARS-CoV-2, por lo que puede ocurrir reactividad cruzada (59). Además, la presencia de IgG no indica la duración de esta inmunidad, porque el nivel de anticuerpos puede decaer.

Su aplicabilidad permitiría la trazabilidad de casos, realizar una descripción epidemiológica e identificar posibles donantes de anticuerpos que sirvan como tratamiento (60).

Es importante aclarar que no todos los anticuerpos son neutralizantes para SARS-CoV-2 (36), de hecho no siempre han sido detectados (61).

2.1 Ensayos inmunoenzimáticos

Los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) dan información cuantitativa y podrían usarse para establecer posibles umbrales de inmunidad. Estos usan en general, al menos dos genes objetivo (60). El ensayo es capaz de detectar el complejo de antígeno-anticuerpo, gracias a un anticuerpo secundario trazador detectable por colorimetría. El ensayo tarda 1-5 horas, con sensibilidad variable según cada ensayo y tiene alta capacidad para muestras en paralelo (36)

2.2 Ensayos rápidos de flujo lateral

Los ensayos rápidos se basan en inmunocromatografía coloidal, utilizando sangre capilar, lo cual aumentaría la rapidez, disponibilidad, portabilidad y abarataría costos. Sin embargo, estas aún se encuentran en desarrollo aún con escaso respaldo de estudios independientes. Su especificidad y sensibilidad es insuficiente (62,63).

DISCUSIÓN

La pandemia ha llevado al límite la capacidad de respuesta que tenían los centros de diagnóstico con las técnicas tradicionales y generando la necesidad de nuevos métodos, que pudieran suplir estas limitaciones. Así, la agencia estadounidense de Alimentos y Drogas (FDA), involucrada en la validación de las pruebas de laboratorio, ha debido ampliar sus criterios de aprobación (64,65,66)(Tabla 2).

Permitiendo la comercialización de nuevos ensayos con validación apresurada (180) y sin suficientes estudios que respalden su especificidad y sensibilidad (60). Además, la utilización de manera más masiva de rt-PCR tiempo real, ha impactado en la disponibilidad de los reactivos mundialmente, haciendo necesarias técnicas que puedan apoyar el diagnóstico.

Las técnicas diagnósticas que se apliquen deben adecuarse al curso de la infección en que se encuentre el paciente y deben estar respaldadas por estudios independientes que avalen su sensibilidad y especificidad. Cabe mencionar que la mayoría de los estudios publicados son obtenidos de pacientes hospitalizados, y los valores pueden variar respecto a la población general.

Todas las técnicas diagnósticas tienen un porcentaje de falsos negativos, incluso rt-PCR (67), por ello un solo resultado negativo no descarta la infección. Además, estas tampoco son resolutivas por sí mismas, siempre deben interpretarse dado el cuadro clínico del paciente, incluso se sugiere imagenología para hacer un diagnóstico certero (33,68, 69).

Con respecto a los ensayos, aún se trabaja en disminuir la reactividad cruzada, que es una limitante en el diagnóstico específico. Por otro lado, una alta prevalencia de bajas cargas virales, perjudica la sensibilidad de los ensayos con mayores LOD.

Respecto a las muestras, aunque las respiratorias han sido las prevalentes, saliva y heces son nuevas alternativas, la primera para detección de infectados y la segunda para hacer un seguimiento de la excreción viral (28).

Así pues, para el diagnóstico confirmatorio, rt-PCR seguirá siendo el estándar de referencia hasta que las otras técnicas de amplificación, que son actualmente comparables, obtengan más validación (70). No se le conoce valor para tamizaje de asintomáticos, es inefectivo para la fase convaleciente o infección tardía y para vigilancia epidemiológica.

La detección de antígenos rápidos aún está en desarrollo para diagnóstico confirmatorio y los ensayos serológicos para detectar anticuerpos servirían para el tamizaje de asintomáticos, vigilancia epidemiológica y estudios retrospectivos (1).

Como limitación de esta revisión, dada la velocidad de las actualizaciones referentes a COVID-19, los datos aquí presentados pueden rápidamente quedar obsoletos.

Curso de la infección por SARS-CoV-2, biomarcadores y su detección y acciones a tomar

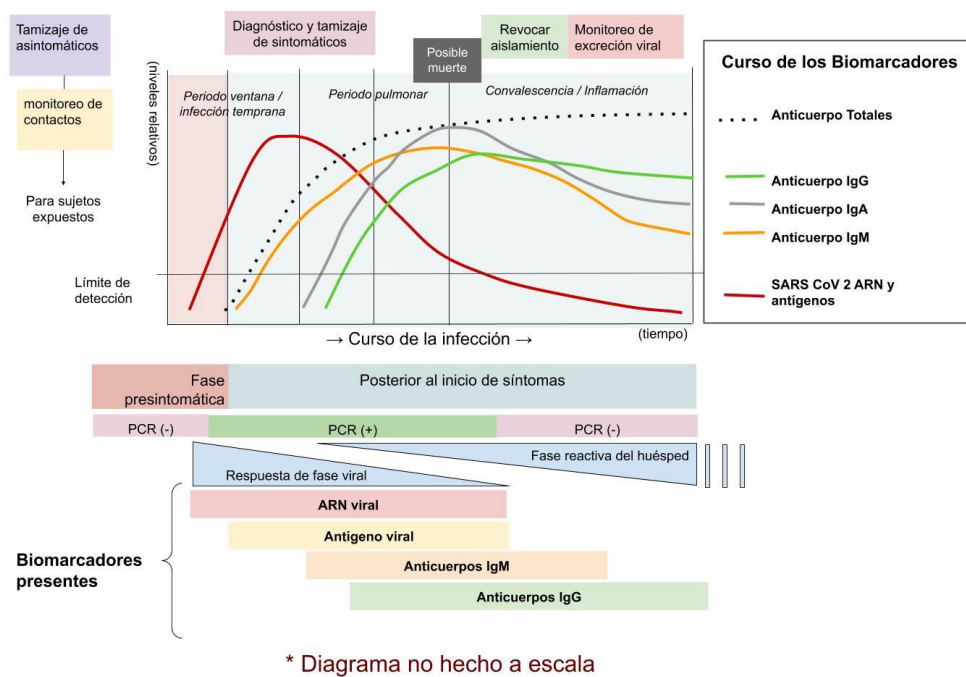


Figura 1. Curso de infección, biomarcadores y acciones a tomar por etapas. Modificado de (1,4)

Resumen de los genes objetivo de algunos protocolos internacional para rt-PCR

Institución	Genes objetivo
CDC Chino	ORF1ab yN
Instituto Pasteur, Paris, Francia	Dos objetivos para RdRP
CDC, Estadounidense	Tres objetivos para N
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Japonés	Pancorona y multiples objetivos, proteína S
Charité, Alemania	RdRP, E, N
Universidad de Hong Kong	ORF1b-nsp14, N
Instituto Nacional de Salud Tailandés	N

Tabla 1. Se muestran los genes objetivo de algunos protocolos internacionales de ensayos de PCR / RT-PCR. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades(CDC). Proteína Envoltura (E); ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp); Gen Orf1ab (Orf1ab) Proteína Nucleocapside (N)(41).

Ejemplos de ensayos in vitro aprobados por la FDA en contexto de Autorización de Uso de Emergencia (EUA)

Entidad	Nombre del ensayo	Tipo de ensayo	objetivo molecular	Muestras
1drop Inc.	1copy™ COVID-19 qPCR Multi Kit	Molecular - RT-PCR de tiempo real	E, RdRp	tNF, tOF, aNF, INF, aN, tN
Abbott Molecular	Abbott RealTime SARS-CoV-2	Molecular - RT-PCR de tiempo real cualitativo	RdRp,N	tNF, tOF
Access Bio, Inc.	CareStart COVID-19 IgM/IgG	Serológico - IFL	IgM y/o IgG	suero o plasma
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Influenza SARS-CoV-2 (Flu SC2) Multiplex Assay	Molecular - RT-PCR de tiempo real cualitativo Multi-analito	ARN de influenza A, la influenza B y SARS-CoV-2	tNF, tOF, aNF, INF, aN, tN, esputo, IBA, aBA
InBios International, Inc.	S-CoV-2 Detect IgG ELISA	Serológico, IgG ELISA, cualitativo	IgG	suero
Roche Diagnostics	Elecsys IL-6	Serológico, cuantitativo	Interleuquina 6 (IL-6)	suero
DiaCarta, Inc.	QuantiVirus SARS-CoV-2 Multiplex Test Kit	Molecular - RT-PCR de tiempo real cualitativo	N, Orf1ab, E	tNF, tOF, tN, esputo
Phosphorus Diagnostics LLC	Phosphorus COVID-19 RT-qPCR Test	Molecular- RT-qPCR cualitativo	N (N1 y N2)	tNF, tOF, aNF, INF, aN, esputo, IBA
Sherlock BioSciences, Inc.	Sherlock CRISPR SARS-CoV-2 Kit	Molecular - detección cualitativa de ácido nucleico	Orf1ab, N	tNF, tOF, tN, INF, aN, IBA

Tabla 2. Ejemplos de Ensayos aprobados por la FDA, con sus objetivos moleculares y tipos de muestras. Proteína Envoltura (E); ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp); Gen Orf1ab (Orf1ab) Proteína Nucleocapside (N); Torulado Nasofaríngeo (tNF); Torulado orofaríngeo (tOF); Aspirado nasofaríngeo (aNF); lavado Nasofaríngeo (INF); aspirado nasal (aN); torulado Nasal (tN); aspirados bronchoalveolar (aBA), lavado Bronchoalveolar (IBA).

Correspondencia

Patricia Dölz Torres
patriciadolz@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 29 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Cheng, M., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., Dittrich, S. and Yansouni, C., 2020. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2. *Ann Intern Med*, 172(11), pp.726-734.
2. Santiago I. Trends and Innovations in Biosensors for COVID-19 Mass Testing. *Chembiochem*. 2020.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
4. Johns Hopkins Medicine. Diagnostic Strategy for the COVID-19 Pandemic – Bench to Bedside to Blueprint for Policymakers [Internet]. 2020 [citado el 16 Julio 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=Lm54QImxIqs&list=PLH2L9cbPdyWgh6XGYrYhGXBlyXPzIEp2P>
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
6. Walsh K, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020.
7. He X, Lau E, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675.
8. Cheng P, Wong D, Tong L, Ip S, Lo A, Lau C et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004;363(9422):1699-1700.
9. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469.
10. Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-1772.
11. Tuailon E, Bolloré K, Pisoni A, Debieesse S, Renault C, Marie S et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *J Infect*. 2020.
12. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020.
13. Agarwal V, Venkatakrishnan A, Puranik A, Kirkup C, Lopez-Marquez A, Challener D et al. Long-term SARS-CoV-2 RNA Shedding and its Temporal Association to IgG Seropositivity. 2020 Jul.
14. Hung I, Cheng V, Li X, Tam A, Hung D, Chiu K et al. SARS-CoV-2 shedding and seroconversion among passengers quarantined after disembarking a cruise ship: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020.

15. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen T, Chromikova V, McMahon M et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med.* 2020;26(7):1033-1036.
16. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr;.
17. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192.
18. Loeffelholz M, Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747-756.
19. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;.
20. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-574.
21. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta.* 2020;505:172-175.
22. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179.
23. Wang X, Tan L, Wang X, Liu W, Lu Y, Cheng L et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. *Int J Infect Dis.* 2020;94:107-109.
24. Tang Y, Schmitz J, Persing D, Stratton C. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6).
25. Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-1772.
26. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):434-435.
27. Cheung K, Hung I, Chan P, Lung K, 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.
28. Foladori P, Cutrupi F, Segata N, Manara S, Pinto F, Malpei F et al. SARS-CoV-2 from faeces to wastewater treatment: What do we know? A review. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 15; 743: 140444.
29. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly.* 2020;2(8):123-124.
30. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020 Jun ;92(6):589-594.
31. To K, Tsang O, Yip C, Chan K, Wu T, Chan J et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb;.
32. Li Y, Hu Y, Yu Y, Zhang X, Li B, Wu J et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *Journal of Medical Virology.* 2020;.
33. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;93:264-267.
34. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol.* 2020;30(3).
35. Shen N, Zhu Y, Wang X, Peng J, Liu W, Wang F et al. Characteristics and diagnosis rate of 5630 subjects receiving SARS-CoV-2 nucleic acid tests from Wuhan, China. *JCI Insight.* 2020 May 21;5(10).
36. Carter L, Garner L, Smoot J, Li Y, Zhou Q, Saveson C et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci.* 2020 May 27; 6(5): 591–605.
37. Chan J, Yip C, To K, Tang T, Wong S, Leung K et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol.* 2020 Apr;58(5);.
38. Shih H, Wu C, Tu Y, Chi C. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J.* 2020 May 30;S2319-4170(20)30085-8.

39. Wong M, Medrano J. Real-time PCR for mRNA quantitation. *Biotechniques*. 2005 Jul;39(1):75-85.
40. Corman V, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu D et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan; 25(3): 2000045.
41. PCR protocol WHO summary [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2
42. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19 [Internet]. WHO; 2020. Disponible: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
43. Vogels C, Brito A, Wyllie A, Fauver J, Ott I, Kalinich C et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nat Microbiol*. 2020 Jul.
44. Perng C, Jian M, Chang C, Lin J, Yeh K, Chen C et al. Novel rapid identification of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by real-time RT-PCR using BD Max Open System in Taiwan. *PeerJ*. 2020;8:e9318.
45. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill*. 2020 Mar 5; 25(9): 2000152.
46. van Kasteren P, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jul;128:104412.
47. Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000 Jun 15; 28(12): e63.
48. Wang X, Zhong M, Liu Y, Ma P, Dang L, Meng Q et al. Rapid and sensitive detection of COVID-19 using CRISPR/Cas12a-based detection with naked eye readout, CRISPR/Cas12a-NER. *Sci Bull (Beijing)*. 2020 May 5.
49. Chekani-Azar S, Gharib Mombeni E, Birhan M. CRISPR/Cas9 gene editing technology and its application to the coronavirus disease (COVID-19), a review. *J Life Sci Biomed*. 2020;10(1):01-09.
50. Huang Z, Tian D, Liu Y, Lin Z, Lyon C, Lai W et al. Ultra-sensitive and high-throughput CRISPR-powered COVID-19 diagnosis. *Biosens Bioelectron*. 2020 May; 164: 112316.
51. Ai J, Zhang Y, Zhang H, Xu T, Zhang W. Era of molecular diagnosis for pathogen identification of unexplained pneumonia, lessons to be learned. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Mar 16;9(1):597-600.
52. First NGS-based COVID-19 diagnostic. *Nat Biotechnol*. 2020;38(7):777-777.
53. Guo X, Geng P, Wang Q, Cao B, Liu B. Development of a Single Nucleotide Polymorphism DNA Microarray for the Detection and Genotyping of the SARS Coronavirus. *J Microbiol Biotechnol*. 2014 Oct;24(10):1445-54.
54. Hardick J, Metzgar D, Risen L, Myers C, Balansay M, Malcom T et al. Initial performance evaluation of a spotted array Mobile Analysis Platform (MAP) for the detection of influenza A/B, RSV, and MERS coronavirus. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Jul;91(3):245-247.
55. Bruning A, Aatola H, Toivola H, Ikonen N, Savolainen-Kopra C, Blomqvist S et al. Rapid detection and monitoring of human coronavirus infections. *New Microbes New Infect*. 2018 Jul; 24: 52-55.
56. Mak G, Cheng P, Lau S, Wong K, Lau C, Lam E et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol*. 2020 Jun;129:104500.
57. Scohy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A. and Rodriguez-Villalobos, H., 2020. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020 May 21;129:104455.
58. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol*. 2020 May;38(5):515-518.
59. Le Bert N, Tan A, Kunasegaran K, Tham C, Hafezi M, Chia A et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;.
60. Abbasi J. The Promise and Peril of Antibody Testing for COVID-19. *JAMA*. 2020;323(19):1881.
61. Brochot E, Demey B, Touze A, Belouzard S, Dubuisson J, Schmit J et al. Anti-Spike, anti-Nucleocapsid and neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 inpatients and asymptomatic carriers. 2020;.
62. Ong D, de Man S, Lindeboom F, Koeleman J. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug; 26(8): 1094.e7-1094.e10.

63. Meyer B, Drosten C, Müller M. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014;194:175-83.
64. Sharfstein J, Becker S, Mello M. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA.* 2020;323(15):1437.
65. In Vitro Diagnostics EUAs [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [citado 28 Julio 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>
66. Emergency Use Authorization [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2020 [citado 28 Julio 2020]. Disponible: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
67. Watson J. Interpreting a covid-19 test result. *British Medical Journal* [Internet]. 2020;369. Disponible: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1808.full.pdf>
68. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):538-539.
69. Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang H, Xu H et al. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Deep-Learning-Based CT Diagnosis and Insights from Two Cases. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):505-508.
70. Younes N, Al-Sadeq D, AL-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas H et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020 May;12(6):E582.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Características de la proteína S relacionadas con infectividad de SARS-CoV-2 en comparación a SARS-CoV-1

Characteristics of S protein related to infectivity of SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV-1.

Martín Díaz De Valdés Williamson¹, Patricia Dölz Torres¹, Bastián Estrada Cárdenas¹.

¹Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), tiene similitudes estructurales y comparables mecanismos de patogenia con el virus del SARS 2003 (SARS-CoV-1). En esta revisión buscamos identificar las características y propiedades de la glicoproteína estructural "Spike" (Proteína S) involucrada en los mecanismos por los que SARS-CoV-2 ingresa a la célula, poniendo énfasis en las modificaciones del procesamiento enzimático y los cambios conformacionales que justifican la función de la proteína S en el reconocimiento con el receptor y la fusión de membrana (adsorción y penetración). También, nos proponemos indagar las diferencias que expliquen en parte el comportamiento diferencial de ambos coronavirus mencionados, y las implicancias de la mayor afinidad que tiene SARS-CoV-2 por el receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) en comparación a SARS-CoV-1. La importancia del conocimiento estructural y funcional de la proteína radica ante todo en su utilidad para la identificación de segmentos potenciales para el desarrollo de vacunas específicas y de fármacos que intervengan en el proceso de infección.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 Glicoproteína Spike, SARS-CoV-2 Infección.

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), responsible for coronavirus disease 2019 (COVID-19), has structural similarities and comparable pathogenesis mechanisms with the SARS virus 2003 (SARS-CoV-1). In this review we seek to identify the characteristics and properties of the structural glycoprotein "Spike" (Protein S) involved in the mechanisms by which SARS-CoV-2 enters the cell, emphasizing enzyme processing modifications and conformational changes that justify the function of protein S in receptor recognition and membrane fusion (adsorption and penetration). Also, we propose to investigate the differences that explain in part the differential behavior of both coronaviruses mentioned, and the implications of the greater affinity that SARS-CoV-2 has for the receptor Angiotensin Converter Enzyme 2 (ACE2) compared to SARS-CoV-1. The importance of the structural and functional knowledge of the protein lies above all in its usefulness for the identification of potential segments for the development of specific vaccines and drugs involved in the infection process.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 spike glycoprotein, SARS-CoV-2 infection.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoVs) pertenecen a la familia Coronaviridae y se clasifican en cuatro géneros (α -, β -, γ -, δ - coronavirus) (1,2). Estos causan enfermedades que tienen manifestaciones respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas; afectando animales y humanos con variable severidad (3). Se caracterizan por ser encapsulados, con un genoma que consta de una hebra única (no segmentada) y positiva de ARN, de 26 a 32 kilobases de largo, siendo el genoma de ARN viral más largo conocido (1,4).

A la fecha hay siete CoVs humanos (HCoVs) identificados, de los cuales cuatro son responsables de infecciones respiratorias leves (229E, NL63, OC43 y HKU1) (1) y en un 10 a 15 % del resfriado común (5).

La nueva enfermedad COVID-19 es causada por un emergente "coronavirus del síndrome grave agudo respiratorio tipo 2" (SARS-CoV-2), que así como el tipo 1 (SARS-CoV-1) y el "coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio" (MERS-CoV), producen una infección grave. El actual brote de SARS-CoV-2 se ha extendido a tal punto que hoy es pandemia mundial y tiene significativa mortalidad. Esto contrasta mucho con los efectos leves de los otros coronavirus que afectan a humanos.

Solo recientemente los coronavirus empezaron a representar un problema de salud pública. No fue hasta 2002 que los coronavirus fueron ampliamente reconocidos como una amenaza importante, cuando comenzaron a aparecer casos de infección por SARS-CoV-1, llegando a producir 8422 infectados y causando 916 muertes (6). Luego, la emergencia de MERS-CoV para el 2012 implicó la infección de 1401 personas y la muerte de 543 personas en el mundo (OMS, 2020).

La emergencia de estos nuevos CoVs tiene su explicación en su gran prevalencia, su amplia distribución global, su diversidad genética y el aumento de la interfaz humano-animal, que promueve la zoonosis (7).

En general, los virus RNA se caracterizan por tener un genoma que muta con facilidad, ya que la exonucleasa de la ARN polimerasa no corrige los errores nucleotídicos al replicar las partículas virales (8). Lo cual explica su capacidad de emerger en nuevos hospedadores y eludir la inmunidad inducida por vacunas (9).

Así pues, en la presente revisión se busca describir los mecanismos de adsorción y penetración de SARS-CoV-2, identificando la estructura y función de la glicoproteína ligando S, para así, comparar estos hallazgos con los de SARS-CoV-1, estableciendo posibles diferencias que expliquen la ventaja y la mayor infectividad de SARS-CoV-2.

MACROESTRUCTURA

El diámetro de la partícula viral varía de aproximadamente 60 a 140 nm (10). Estructuralmente SARS-CoV-2 está constituido por cuatro proteínas: nucleocápside (N), membrana (M), envoltura (E) y Spike (S) (10,11).

La proteína N está unida al ARN viral y se asocia con las membranas celulares para realizar el ensamblaje del virión, por ello se encuentran en el retículo endoplásmico rugoso, donde participa en procesos asociados al genoma viral, principalmente, en el ciclo de replicación viral, entre otros. La proteína N se encuentra altamente fosforilada, y se sugiere que llevaría a cambios estructurales que mejoren la afinidad por el ARN viral (12,13).

La proteína M tiene un rol esencial en la determinación de la forma que presenta la envoltura del virus. Esta proteína es capaz de unirse a todas las otras proteínas estructurales, ayudando a mantener la curvatura de la membrana y la unión y estabilización de la nucleocápside (2).

La proteína E tiene un rol en la producción y maduración del virus, ya que participa en los procesos de ensamblaje y liberación de este (14).

La proteína S corresponde a la proteína ligando, que es distintiva para cada coronavirus. Mide aproximadamente 9 a 12 nm y da a los viriones la apariencia de una corona, a lo que debe su nombre (10,11).

CARACTERIZACIÓN DE LA PROTEÍNA S Y DE SUS SUBUNIDADES S1 Y S2

La glicoproteína S (proteína S) está categorizada como proteína de fusión viral clase 1 (15).

Como tal, es responsable de la unión a un receptor del huésped y luego de la fusión entre las membranas lipídicas viral y celular.

Estructuralmente se encuentra en la superficie del virión como un homotrímero compuesto por tres cadenas polipeptídicas idénticas (15,16,17).

La subunidad S1 se encarga de unir la proteína al receptor, en la membrana de la célula hospedera y estabilizar el estado conformacional previo a la fusión de membranas (15,17).

A su vez, esta constituye la mayor parte del área de superficie de la proteína S e incluye el dominio de unión al receptor (RBD), es decir el tramo de aminoácidos que permite la unión al receptor. El receptor del huésped en el caso de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2) (15). La cual está presente en varios tipos celulares, que harían vulnerables no sólo al pulmón, también a riñones, corazón, segmentos del tracto gastrointestinal, entre otros (18).

En el estudio de modelos sobre la estructura cristalizada de la proteína S al estar asociada al receptor ACE2 para SARS-CoV-1 se observó que el RBD viral contiene un motivo de unión a receptor (RBM) cuya característica es que este segmento se asocia a la superficie externa de ACE2, generando enlaces intermoleculares. Este mismo segmento se halla para SARS-CoV-2 (19).

También, se ha visto en estudios de criomicroscopía electrónica que la localización de RBM para la proteína S varía cuando se encuentra formando un homotrímero en un estado previo a la fusión con ACE2. En el estado “cerrado”, se observó que RBM para cada monómero se encontraba menos accesible en la estructura trimétrica, mientras que en su estado “semi abierto”, RBM en solo uno de los monómeros se encontraba expuesto. La apertura de la proteína S se espera que sea necesaria para la interacción con el receptor ACE2 e iniciación del proceso de fusión de membrana. Se hipotetiza, a su vez, que la proteína S de aquellos coronavirus más patógenos (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS) poseen como propiedad la alternancia entre ambos estados (20,21).

Cabe señalar que para que la proteína cumpla su función, es necesario que esta sea procesada por proteasas de la célula huésped (2,15,25). Existen dos sitios de procesamiento proteolítico, uno ubicado en la interfaz S1/S2 y otro ubicado en la subunidad S2.

El sitio ubicado en la interfaz S1/S2 es poli básico, está compuesto por residuos de arginina y no esta presente en SARS-CoV-1. Su importancia radica en que permite dejar ambas subunidades en la proteína S unidas por medio de un enlace no covalentes, procesamiento que se realiza posterior a su síntesis por medio de enzimas furinas (15,26).

Además, se plantea, a partir de experimentos in vitro, que la presencia de este segmento es esencial para la infección de células pulmonares (27). En cambio, el sitio ubicado en la subunidad S2 se piensa que activa la proteína S para la fusión de membranas. El mecanismo propuesto es que luego de la unión a receptor, la escisión de este sitio expone el péptido de fusión (dominio funcional de S2) encargado de anclar la proteína S a la membrana celular. Una vez que se encuentra anclada, tiene lugar la formación del complejo HB-6 (2,26).

En relación con lo anterior, la entrada de SARS-CoV-2 se puede clasificar dependiendo del tipo de proteasa celular que procese el sitio de clivaje S2. Una vía, sería dependiente de proteasas endosomales (catepsinas B/L), mientras la otra, dependiente de proteasas de membrana (Proteasa Transmembrana Serina 2 o TMPRSS2) asociado a furina, ampliamente expresada en tejido pulmonar y bronquial. Al intervenir en la acción de ambas vías, se inhibe la entrada de SARS-CoV 2 (23,25). Cabe aclarar que ambas vías dependen de la endocitosis.

COMPARACIÓN ENTRE PROTEÍNA S DE SARS-COV2 Y SARS-COV1

El análisis proteico comparativo entre las glicoproteínas S de SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 permite identificar cambios en la composición de aminoácidos que permiten entregar conocimiento relacionado con el comportamiento diferencial entre ambos coronavirus, como también sobre las relaciones evolutivas que ambos virus comparten.

Al comparar ambas proteínas se halló una similitud alrededor de 77% en su composición aminoacídica y para RBM un 50% de similitud (19,28). Además, se identificó la presencia de 22 aminoácidos variantes y un total de 5 inserciones de grupos de aminoácidos. Estas inserciones se relacionaron con cambios en el NTD, RBD y en el sitio de escisión S1 / S2, permitiendo el procesamiento proteolítico por enzimas furinas (28).

En relación con la subunidad S1, se observó que el RBD es la porción menos conservada entre los coronavirus humanos, que comparte sólo un 73% de similitud con el SARS-CoV-1 y un 21%-25% de similitud con el resto de los coronavirus y son estas las diferencias proteicas que dictan, en parte, la especificidad del receptor del virus (19).

Al comparar ambos dominios HR1 se observó una similitud del 92,6%, no así para el dominio HR2, que se encuentra conservado. La diferencia entre ambos dominios HR1 se presenta dentro de una región relacionada con la fusión de dominios HR1 y HR2, que contiene 8 residuos aminoácidos diferentes, los cuales

contribuirían a fortalecer las interacciones entre ambos dominios y a estabilizar la conformación del complejo HB-6 de SARS-CoV-2. Este cambio estructural en la secuencia de aminoácidos permite que se formen interacciones mediante puentes salinos y puentes de hidrógeno de menor longitud que en el SARS-CoV, explicando las propiedades mencionadas. Además, esta mayor afinidad entre ambos dominios aceleraría el proceso de fusión de la membrana viral e incrementará la infectividad (24).

La comparación de estructuras 3D de las proteínas S reveló tener una secuencia semi conservada, presentando en SARS-CoV-2 cuatro residuos más cargados positivamente y cinco residuos menos cargados negativamente que SARS-CoV-1. A pesar de la aparente pequeña diferencia de cargas entre las proteínas S, las repercusiones en las fuerza electrostáticas son notables. Esto debido a que el efecto para un monómero es amplificado por la distribución de proteínas presentes en una partícula viral (29).

Tomando lo anterior en consideración, cabe destacar que en la fase de anclaje son las fuerzas electrostáticas las que conducen la formación de los complejos receptor-ligando transitoria y no específica, cuando el estado de la proteína S es cerrado o no receptivo. Ya luego del cambio conformacional que sufre la Proteína S, los tres RBD se abren, presentando RBD para la formación de un complejo bien definido, estabilizado ya no solo por fuerzas electrostáticas sino también interacciones no polares e hidrofóbicas (29).

En cuanto a las relaciones evolutivas, se ha propuesto, en base a las características estructurales conservadas que presentan las diversas glicoproteína S de distintos coronavirus, que SARS-CoV-2 posee más cercanía con coronavirus encontrados en murciélago (RaTG13) y pangolin (CoV-pangolin/GD) que con SARS-CoV-1, insinuando un origen zoonótico relacionado con estos virus (2,20). No obstante, la similitud en la estructura ligado-receptor formada por las proteínas SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 sustenta que ambos coronavirus comparten un antepasado común (20).

SUSCEPTIBILIDAD Y AFINIDAD CON ACE2

La susceptibilidad a la infección viral está determinada por la afinidad de RBD hacia el receptor del huésped celular (19). La calidad de la interacción receptor/ligando, por ende, determina el rango hospedero del virus, así como también la capacidad de transmitirse entre una misma y entre distintas especies. Adaptaciones de RBD al receptor ACE2 han dotado a SARS-CoV-2 la capacidad de infectar y propagarse entre humanos (19, 2).

En este sentido, análisis de diversos estudios y experimentos sugieren que la proteína S en SARS-CoV-2 posee mayor afinidad por el receptor ACE2 que para la proteína S en SARS-CoV-1 (15,21,23), lo que podría estar relacionado con una mayor transmisibilidad del virus entre humanos. No obstante, a pesar de poseer distintas afinidades, ambas proteínas forman un complejo proteína-receptor similar (15,23).

Se desconoce exactamente qué cambios moleculares explican el salto entre especies, sin embargo, por medio del estudio de estructuras cristalizadas se visualizaron a nivel molecular nuevas interacciones entre RBM de SARS-CoV-2 y ACE2 no vistas para SARS-CoV-1, que explican una mayor afinidad por el receptor, y, posiblemente, den cuenta de los aminoácidos involucrados en la transmisión zoonótica (unión a ACE2 humano) (20, 30).

Se destacan cambios en las interacciones para los sitios de unión a virus en ACE2 (Hotspots 31 LYS y 353 LYS), cambios estructurales en RBD, la emergencia de un "bolsillo" hidrofóbico para RBM que conlleva nuevos enlaces (en presencia de Phe 486 y TYR 489) y la inclusión de aminoácidos 481-485 (alias, loop $\beta 1'/\beta 2'$) asociado a una conformación espacial diferencial de RBM exclusivo para RaTG13 y SARS-CoV-2 que permite una mayor cantidad de enlaces tipo fuerzas de Van der Waals con el receptor (23,28,31). Estos cambios, junto con la presencia de un sitio de clivaje para enzimas furina (20), se relacionan con una mayor interacción molecular y afinidad hacia el receptor, y posiblemente con una alta tasa de transmisibilidad. Además, se especula que la presencia del sitio de clivaje para furina se podría relacionar con la expansión del tropismo celular, la transmisibilidad e incluso un cambio en la patogenicidad del virus (15, 26). Se ha observado en estudios in vitro que la modificación de estos aminoácidos o la eliminación del sitio de clivaje S1/S2 modifica la susceptibilidad del virus a ciertos tipos celulares (15,20).

CONCLUSIONES

El estudio de la proteína S de SARS-CoV-2 presenta especial relevancia dado que permite explicar cómo el virus infecta, qué cualidades de la proteína hacen distintivo a este virus en comparación a SARS-CoV-1, qué tejidos son susceptibles de ser infectados, que organismos son capaces de enfermar por el virus, cuál es el origen del virus mismo, entre otras preguntas. En este sentido, abordamos 3 focos que entregan información para responder a las preguntas planteadas:

Las características estructurales y proteicas de la glicoproteína S que están involucradas en el mecanismo de entrada a la célula de SARS-CoV-2, la mención de las características exclusivas para SARS-CoV-2 en contraste con SARS-CoV-1 y la relación que existe entre las características moleculares de la unión ligando-receptor con la susceptibilidad y tasa de transmisión del virus.

Recalamos que la entrada de SARS-CoV-2 a células susceptibles es un proceso concertado entre la unión a ACE2 y el procesamiento proteolítico de la proteína S, que promueven la adsorción y penetración viral. Esencialmente la glicoproteína S, que forma un homotrímero protruyendo de la superficie viral, tiene dos subunidades: una encargada de la unión al receptor (S1), por medio de RBD, y la otra de la mecánica de la fusión de membranas (S2). En adición, la adhesión electrostática a superficies, el reconocimiento y anclaje a receptor ACE2, los cambios conformacionales precedidos a la escisión entre S1 y S2 (furina) y en S2 (TMPRSS2, Catepsina L/B) relacionados con la separación de las subunidades y la exposición del péptido de fusión, y la conformación del núcleo de fusión HB-6 resultan ser procesos esenciales que permiten la adsorción y penetración de SARS-CoV-2.

Al momento de comparar las proteínas S para SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1 destacamos que las principales diferencias se hallaron para RBD, HR1 y en un segmento con propiedades eléctricas, además de la presencia del sitio poli básico en S1/S2. Estas diferencias están involucradas en propiedades intrínsecas de la proteína S para SARS-CoV-2, tal como una mayor afinidad entre RBD y el receptor ACE2, la conformación de un núcleo de fusión más estable y una mayor capacidad de adherencia inespecífica a superficies.

Ahondando en las diferencias comparativas encontradas para RBD, SARS-CoV-2 presenta mutaciones que conllevan asociadas la formación de enlaces más estrechos y más numerosos con el receptor ACE2. El aumento de la afinidad por el receptor es probable que esté asociado a un incremento en la tasa de transmisión y en una mayor infectividad por parte del virus.

Las mutaciones y diferencias mencionadas son fuente de variabilidad del virus (32), las cuales causan permanente preocupación, por lo que se debe estar constantemente pesquisando estas variables, secuenciando el genoma en pos de identificar cambios que impliquen una mayor infectividad del virus.

Entre las limitaciones que tiene estudiar a SARS-CoV-2, mediante el enfoque trabajado en esta revisión, es que la búsqueda se realizó sin metodología referente a la fecha de publicación de los artículos, los cuales fueron admitidos por la información que aportan, y dada la gran cantidad de información emergente y la variabilidad propia del virus, se corre el riesgo de que la información trabajada aquí puede ser obsoleta en poco tiempo. Sin ir más lejos, estudios prospectivos de secuencias registradas en la base de datos “Global Initiative on Sharing All Influenza Data” (GISAID), identificaron una variación de 4 nucleótidos en el genoma viral de SARS-CoV-2 que podría explicar un aumento en la tasa de infectividad y un incremento aparente en la carga viral. Esta nueva cepa viral habría desplazado en prevalencia a la anterior (32). Esto da cuenta de lo rápido que puede cambiar la proteína S, dando cuenta de lo mencionado.

El estudio de la estructura y propiedades de la glicoproteína S, así como las interacciones moleculares entre el virus y el receptor del huésped, permiten identificar las zonas o etapas que pudiesen ser objetivo de un tratamiento específico y eficaz, interviniendo en su patogenia (23). Además, dado que la proteína S es crucial en la infectividad de SARS-CoV-2, por su exposición y especificidad se ha propuesto que es posiblemente inmunogénica (33) y se requiere mayor estudio para el desarrollo de vacunas.

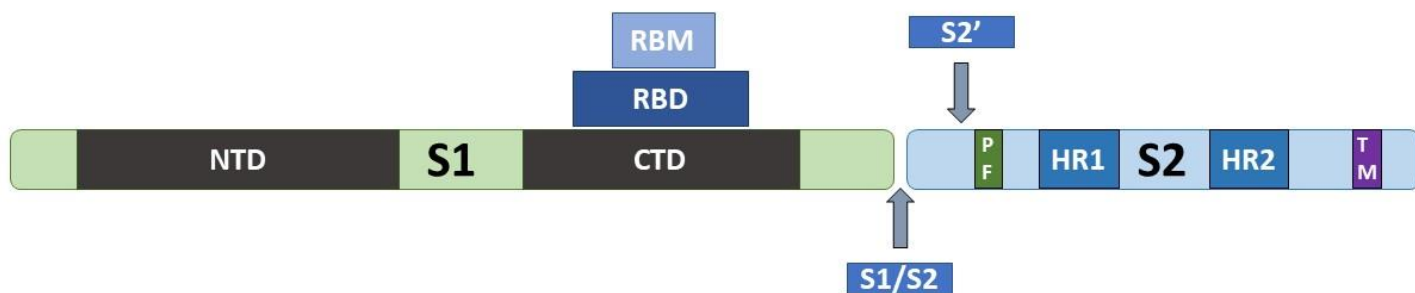


Figura 1: Representación gráfica no a escala de las subunidades S1 y S2, junto con los dominios relevantes en este contexto y ambos sitios de escisión indicados por flechas. La superposición de los dominios CTD, RBD y RBM indican que uno (rectángulo menor) está contenido sobre el otro (rectángulo mayor), formando parte de este. S1, Subunidad 1; S2, Subunidad 2; NTD, Dominio N Terminal; CTD, Dominio C Terminal; RBD, Dominio de Unión a Receptor; RBM, Motivo de Unión a Receptor; PF, Péptido de Fusión; HR1, Región Heptada Repetida 1; HR2, Región Heptada Repetida 2; TM, Dominio Transmembrana; S1/S2, Sitio de Escisión S1/S2; S2', Sitio de Escisión S2. Elaboración propia, modificado de (20,24,25).

Correspondencia

Martín Díaz De Valdés

martin.diazdevaldes@ug.uchile.cl

Agradecimientos

Agradecimientos a Rodrigo Rivera Martínez y Diego Muñoz Salamanca por haber aportado en un inicio a la producción del documento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 28 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423.
2. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020;42(1) :3 - 11.
3. Woo P, Lau S, Lam C, Lau C, Tsang A, Lau J 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 Deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008.
4. Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432.
5. Wat D. The common cold: a review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2004;15(2):79-88.
6. Koh D, Sng J. Lessons from the past: perspectives on severe acute respiratory syndrome. *Asia Pac J Public Health.* 2010;22(3 Suppl):132s-136s.
7. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;17(3):181-192.
8. Elena S, Sanjuán R. Adaptive Value of High Mutation Rates of RNA Viruses: Separating Causes from Consequences. *J Virol.* 2005;79(18):11555-11558.
9. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high?. *PLoS Biol.* 2018;16(8):e3000003.
10. 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):727-733.
11. Tortorici M, Velesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;93-116.
12. Rabaan A, Al-Ahmed S, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020 Ahead Of Print Jun 1;28(2):174-184.
13. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 July-August; 14(4): 407-412.
14. Tilocca B, Soggiu A, Sanguinetti M, Babini G, De Maio F, Britti D et al. Immunoinformatic analysis of the SARS-CoV-2 envelope protein as a strategy to assess cross-protection against COVID-19. *Microbes Infect.* May-Jun 2020;22(4-5):182-187.
15. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr;181(2):281-292.e6.
16. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016; 3(1): 237-261.

17. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-192.
19. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7).
20. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-224.
21. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263.
22. Okba N, Müller M, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel C, Corman V et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg. Infect. Dis*. 2020;26(7):1478-1488.
23. Sivaraman H, Yin E, Choong Y, Gavor E, Sivaraman J. Structural Basis of the SARS-CoV-2/SARS-CoV Receptor Binding and Small-Molecule Blockers as Potential Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jun ;61(1).
24. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*. 2020 Apr;30(4):343-355.
25. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Mar;11(1):1620.
26. Pillay T. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020 Jul;73(7):366-369.
27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020 May;78(4):779-784.e5.
28. Lokman S, Rasheduzzaman M, Salauddin A, Barua R, Tanzina A, Rumi M et al. Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. *Infect Genet Evol*. 2020 Oct; 84: 104389.
29. Hassanzadeh K, Perez Pena H, Dragotto J, Buccarello L, Iorio F, Pieraccini S et al. Considerations around the SARS-CoV-2 Spike Protein with Particular Attention to COVID-19 Brain Infection and Neurological Symptoms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jul;.
30. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.e9.
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
32. Korber B, Fischer W, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020
33. Motley M, Bennett-Guerrero E, Fries B, Spitzer E. Review of Viral Testing (Polymerase Chain Reaction) and Antibody/Serology Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 for the Intensivist. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0154.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

COVID-19: Patogénesis del daño multisistémico

COVID-19: Pathogenesis of multisystem injury

Álvaro Yévenes¹, Lucas González¹

¹Interno de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

RESUMEN

Sepsis se define como una infección asociada a daño orgánico a distancia distinto del sitio de infección. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos del SARS-COV-2 son más amplios que las comunes infecciones bacterianas para las cuales los mecanismos son bastante comprendidos. La infección por SARS-CoV-2 puede activar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Sin embargo, las respuestas inflamatorias innatas incontroladas y las respuestas inmunitarias adaptativas deterioradas pueden provocar daños tisulares, tanto a nivel local como sistémico. Por otro lado, se ha estudiado en autopsia la presencia viral en distintos órganos lo que implica no solo daño a distancia como en sepsis sino también por replicación viral.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, Betacoronavirus, Infección por coronavirus, Fisiopatología, Pandemia.

ABSTRACT

Sepsis is defined as an infection associated with distance organic damage other than the site of infection. However, the pathophysiological mechanisms of SARS-COV-2 are broader than common bacterial infections for which the mechanisms are well understood. SARS-CoV-2 infection can activate innate and adaptive immune responses. However, uncontrolled innate inflammatory responses and impaired adaptive immune responses can lead to damaging tissue damage, both locally and systemically. On the other hand, the viral presence in different organs has been studied at autopsy, which implies not only distant damage as in sepsis but also by viral replication.

KEYWORDS: COVID-19, Betacoronavirus, Coronavirus Infections, physiopathology, Pandemic.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, China reporta un grupo de casos de neumonía en personas expuestas a un mercado mayorista de mariscos en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero del 2020 las autoridades chinas de salud confirman en este grupo la presencia de nuevo coronavirus, 2019-nCoV. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara SARS-CoV-2 como agente pandémico(1). Ocho días después en Chile se declara estado de excepción constitucional de catástrofe a la fecha aún vigente.

Los coronavirus son una familia amplia de virus, que produce principalmente resfrío común. Previamente se conocían al menos dos coronavirus productores de enfermedad grave, el denominado SARS por síndrome respiratorio agudo severo y el MERS por síndrome respiratorio del medio oriente con mortalidades de 43 y 58% respectivamente (2).

Actualmente el nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 involucra la afectación pulmonar grave como complicación más común en adultos, pero tiene complicaciones en múltiples órganos incluido el corazón. A finales de abril de 2020, médicos de Reino Unido informan sobre un grupo de niños con shock cardiovascular e hiperinflamación, emitiendo posteriormente un aviso por parte de las autoridades para informar sobre Síndrome multisistémico en niños (MIS-C)(3).

Clínicamente la enfermedad por SARS-COV-2 involucra un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que podría pensarse que los mecanismos de daño son los mismos que los habitualmente conocidos para las infecciones bacterianas. Sin embargo, el concepto actual de sepsis la define como una infección asociada a daño orgánico a distancia distinto del sitio de infección(4), algo que no es propio de la enfermedad COVID-19 en el que la patogénesis del daño puede ser mediada por la replicación viral en los tejidos afectados, una respuesta inflamatoria exagerada del huésped o ambos (5). Esta revisión pretende analizar de forma general los mecanismos fisiopatológicos del daño por el nuevo virus SARS-CoV-2.

EPIDEMIOLOGÍA

En Chile, hasta el 20 de agosto han ocurrido 440.823 casos de COVID-19, con una tasa de 2.265 por 100.000 habitantes. La mediana de edad de los infectados es de 39 años, donde el 5,5% corresponden a menores de 15 años, el 23,9% a personas de 15-29 años, el 30,5% a

personas de 30-44 años, el 29,3% a personas de 45-64 años, mientras que el 10,8% restante a adultos mayores de 65 años. Se ha hospitalizado un total de 36.879 pacientes, de los cuales destacan los antecedentes médicos de 32% hipertensión arterial y 20% diabetes. La tasa de letalidad actual es de 3,4% (6).

A nivel mundial la principal causa de hospitalización resulta de la insuficiencia respiratoria aguda, sin embargo con el aumento en el número de pacientes se ha reportado complicaciones cardiovasculares como lesión miocárdica aguda y arritmias malignas durante el curso de la enfermedad con el consecuente mayor riesgo de muerte (7). Se ha identificado que pacientes con edad avanzada y ciertas comorbilidades crónicas como factores de riesgo de muerte. Previamente estudios en animales inoculados con SARS-CoV evidenció una respuesta inmune innata mayor en adultos que en jóvenes, con un incremento de la expresión diferencial de genes asociados a inflamación mientras que la expresión de interferón beta tipo I se redujo. Por otro lado, en la inmunopatogénesis de la sepsis de pacientes adultos se ha observado defectos edad-dependientes en la función de las células T y B y un exceso de producción de citocinas tipo 2, que podría conducir a una deficiencia en el control de la replicación viral más prolongado, con su consecuente mal pronóstico clínico (5,8).

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus, virus de ARN de sentido positivo, monocatenario con envoltura. Tiene un diámetro promedio de 140 nm(9). La información genética está codificada por casi 29000 ribonucleótidos. Este virus tiene alta homología (>85%) con un coronavirus similar a SARS de murciélago (bat-SL-CoVZC45). Este virus tiene 4 proteínas estructurales: spike, membrana, envoltura y de nucleocápside (10). La proteína spike de SARS-CoV-2 es reconocida por receptores de superficie celular, lo que permite el ingreso del virus a células; el SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) e ingresa a las células epiteliales de la mucosa (11). El virus demora aproximadamente 96 horas en ingresar a células epiteliales respiratorias humanas y en experimentos de laboratorio han demostrado que demora unos 6 días en ingresar a líneas celulares como Vero E6 y Huh-7. SARS-CoV-2 no ataca células T, células CD4+ ni células sin receptor ECA II(12).

DAÑO POR REPLICACIÓN VIRAL

El mecanismo de infección mediante SARS-CoV-2 (ver figura 1) es capaz de infectar células mediante la unión de la glicoproteína spike con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), receptor presente en varios tejidos a nivel sistémico. El receptor ECA II desempeña un papel importante en variadas funciones fisiológicas como proliferación e hipertrofia celular, respuesta inflamatoria, presión arterial y el equilibrio hídrico. Esta enzima se expresa específicamente en ciertos órganos y tejidos, lo que sugiere que desempeña un rol importante en la regulación de función renal y cardiovascular(13).

El virus afecta en primera instancia las células epiteliales respiratorias y células alveolares. Una vez en la circulación, SARS-CoV-2 se disemina vía sanguínea con potencial de daño a nivel del sistema digestivo, urogenital, sistema nervioso central y sistema circulatorio(12).

A nivel gastrointestinal, se ha evidenciado tropismo al tracto digestivo. Ácidos nucleicos virales pueden ser detectados en deposiciones de pacientes con COVID-19. Se ha evidenciado una mayor expresión de ECA II en células epiteliales de intestino proximal y distal en comparación con tejido pulmonar; además de una alta tasa de replicación viral a nivel digestivo. Todos estos datos podrían explicar la alta frecuencia de la diarrea como uno de los primeros síntomas asociados a COVID-19 en algunos pacientes. También está documentada la expresión alta y específica de ECA II en células del conducto biliar, lo que sugiere la importancia de monitorizar la función hepática en pacientes con COVID-19, especialmente los asociados a colestasia (14-17).

A nivel genitourinario, según análisis retrospectivos, se encontró que la incidencia de insuficiencia renal aguda es baja, pero de alta mortalidad (>90%) en estos pacientes. De acuerdo con el trabajo de Zhong es posible aislar ácidos nucleicos virales en orina de pacientes con SARS-CoV-2. Esta afectación renal se explicaría en parte por la alta expresión de ECA II en células tubulares renales (12,18,19).

El SARS-CoV-2 puede infectar el sistema nervioso central (SNC); con detección de ácidos nucleicos virales en líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID19. La ruta propuesta para que el virus ingrese a SNC es mediante diseminación hematogéna. Sin embargo, la vía neuronal también se ha propuesto como vía de ingreso. A nivel neuronal, el virus puede viajar por el sistema nervioso mediante proteínas motoras; logrando su transporte retrógrado o anterógrado.

Los nervios olfatorios y bulbo olfatorio, son un intermediario entre epitelio nasal y SNC, lo que podría ser una importante ruta para la llegada del virus al cerebro desde la periferia.

En pacientes graves con importante compromiso respiratorio, se postula el mecanismo de migración viral desde sinapsis a nivel pulmonar vía nerviosa hasta tronco encefálico, influyendo y agravando la insuficiencia respiratoria del paciente con COVID-19. Dado que SARS-CoV-2 se une a ECA II, algunos pacientes con antecedente de hipertensión pueden tener presiones arteriales inusualmente altas, con mayor riesgo de hemorragias intracraneales (20-24).

A nivel del sistema cardiovascular, Huang reportó los primeros casos de COVID-19 donde destaca el hallazgo de pacientes con miocarditis viral. Se proponen tres mecanismos de lesión miocárdica aguda asociada a SARS-CoV-2, primero el virus infecta el corazón y causa directamente la lesión miocárdica. En segundo lugar, SARS-CoV 2 se une a receptores ECA II altamente expresados en sistema cardiovascular para causar daño miocárdico. En tercer lugar, se ha demostrado en pacientes con afectación cardíaca por SARS-CoV-2 el desequilibrio Th1/Th2 que desencadena cascada de citoquinas y lesión miocárdica (11,25,26).

DAÑO POR RESPUESTA INFLAMATORIA

En pacientes con COVID-19 grave, pero no en pacientes con enfermedad leve, la linfopenia es una característica común, con un número drásticamente reducido de células T CD4 +, células T CD8 +, células B y células asesinas naturales (Natural Killer, NK). Así como un porcentaje reducido de monocitos, eosinófilos y basófilos (27). Además, los marcadores de agotamiento, asociados a pérdida de actividad efectora, como NKG2A, en los linfocitos citotóxicos, incluidas las células NK y las células T CD8 +, están regulados al alza en pacientes con COVID-19.

En pacientes que se han recuperado o están convalecientes, el número de linfocitos T CD4 +, linfocitos T CD8 +, linfocitos B y linfocitos NK y los marcadores de agotamiento de los linfocitos citotóxicos se normalizan. Además, se pueden detectar anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. Los pacientes graves con frecuencia poseen una respuesta inmunoglobulina G aumentada y un título más alto de anticuerpos totales, lo que se asoció con un peor resultado (28), sugiriendo acrecentamiento de la infección mediada por anticuerpos, lo que ha sido observado previamente en el MERS, caracterizado por una mejor entrada viral

mediada por anticuerpos y la inducción de la respuesta inflamatoria grave, lo cual es de gran preocupación para el desarrollo de vacunas y terapias basadas en anticuerpos, sin embargo aún se necesitan más estudios para corroborar o descartar esta posibilidad (29).

La elevación de mediadores proinflamatorios interleuquina IL-6 e IL-1 β , así como IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α y TNF caracterizado como tormenta de citocinas en pacientes COVID-19 provocan daño tisular en el corazón, hígado y riñón llevando a shock (30). En el pulmón median infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos generando daño alveolar con formación de membranas hialinas y engrosamiento difuso de la pared alveolar (31) (figura 2). También se ha observado atrofia del bazo y necrosis ganglionar.

En neumonía y síndrome distrés respiratorio agudo la IL-6 ha sido identificada como un marcador estable de mal pronóstico. Ensayos clínicos chinos con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 ha mostrado ser eficaz en el manejo agudo, lo que allana el camino para el estudio de terapias dirigidas a las demás citocinas (29).

CONCLUSIONES

Los mecanismos de daño por COVID-19 son similares a los descritos en sepsis, la cual ha sido estudiado ampliamente. Sin embargo, aún no se comprende por completo los mecanismos de daño específicos en los distintos órganos por SARS-CoV-2; se plantea un efecto propio del virus y un efecto inflamatorio sistémico. Considerando la magnitud de esta enfermedad, es de vital importancia el conocimiento y entendimiento de los mecanismos subyacentes en la infección por SARS-CoV-2 para dirigir eventuales tratamientos enfocados en la fisiopatología de esta y posibles marcadores pronósticos en estos pacientes. También queda pendiente dilucidar las repercusiones a largo plazo del daño producido y si lo que se ha visto hasta hace poco en niños se desarrollará también en adultos o se producirá algún fenómeno similar. Considerando la novedad de este agente infeccioso, es necesario mantener un entendimiento acabado de su fisiopatología para eventuales mejoras en término de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con COVID-19.

Figura 1: Ciclo de multiplicación celular de SARS-CoV-2. (1) Entrada SARS-CoV-2 vía ECA II. (2) Fusión de membranas y liberación de ARN viral. (3) Traducción. (4) Algunas de estas proteínas de 3 y el ARN de 2 forman un complejo de replicación para producir más ARN. (5) Empaquetamiento SARS-CoV-2 en Golgi. (6) Liberación de SARS-CoV-2.

Figura obtenida y adaptada de: "New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system."

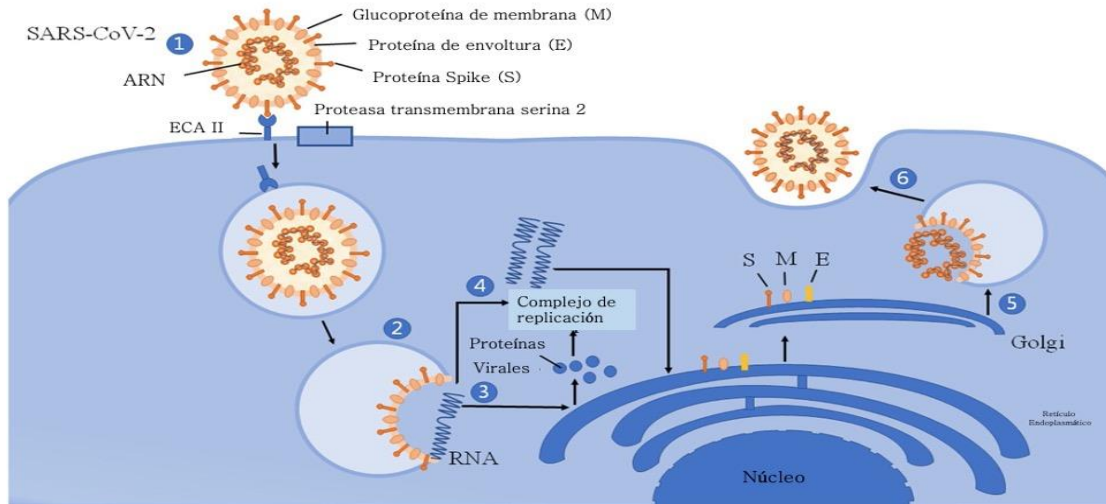
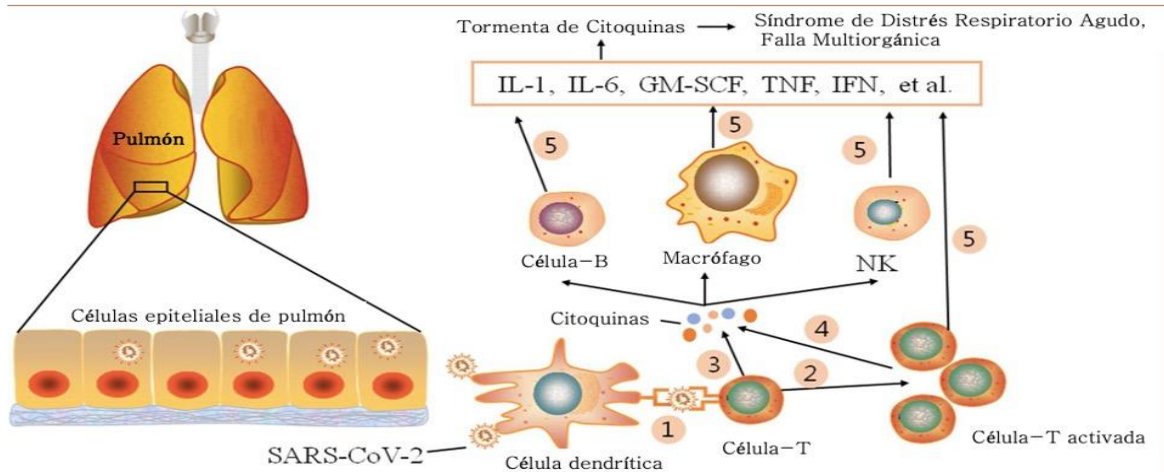


Figura 2: Mecanismo de tormenta inflamatoria. (1) Presentación de antígeno. (2) Las células T se activan y comienzan a reproducirse. (3) Se secreta una gran cantidad de citocinas durante la activación de las células T. Las células B, los macrófagos y las células NK serán activadas por estas citocinas. (4) Las células T activadas liberan citocinas y activan más células B, macrófagos y células NK. (5) Citocinas secretadas. Figura obtenida y adaptada de: "New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system."



Correspondencia

Álvaro Yévenes Sanchez
alvaroyevenes@ug.uchile.cl

Agradecimientos

Agradecimientos a la Dra. Gina Luisa Sánchez Vergara, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 17 de septiembre de 2020.

Aceptado el 28 de septiembre de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. 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 Mar 5;382(10):929–36.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J 'an, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 May;8(5):475–81.
3. 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 Jul 23;383(4):334–46.
4. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30;2:16045.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
6. Departamento de epidemiología, MINSAL. Informe epidemiológico N°44: enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 21-8-2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/Informe-Epidemiologico-44-MINSAL.pdf>
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811–8.
8. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):507–13.
10. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May;10(5):766–88.
11. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):457–60.
12. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110195.

13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–80.e8.
14. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020 May;5(5):425–7.
15. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):744–8.
16. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1141–3.
17. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *Genomics*. bioRxiv; 2020. p. 30029.
18. Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
19. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>
20. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18–22.
21. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 24;101642.
22. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 Mar 26; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14227>
23. Li Y-C, Bai W-Z, 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):552–5.
24. Vallamkondu J, John A, Wani WY, Ramadevi SP, Jella KK, Reddy PH, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165889.
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
26. Adão R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020 May 1;116(6):e59–61.
27. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–8.
28. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
29. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):269–70.
30. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020 Jul;160(3):261–8.
31. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr;8(4):420–2.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Desarrollo de vacunas para COVID-19

Vaccine development for COVID-19.

Liberona A.^{1,2}, Albornoz M.¹, Rivera D.¹, Grenett E.¹

¹Estudiante Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

²Estudiante Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

RESUMEN

COVID-19 es el nombre dado a la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, surgida a finales del 2019 en China cuya propagación ha generado una pandemia. El desarrollo rápido de una vacuna es una posible vía para su control. El objetivo de esta revisión es dar una idea general acerca de las plataformas que se están usando para el desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. Se mencionan además aspectos claves de la inmunopatogenia y las similitudes moleculares con SARS-CoV que han permitido redirigir ensayos pre-desarrollados, a SARS-CoV-2. Para ello se buscaron artículos en PubMed con las palabras Vaccine, SARS-CoV-2 y COVID-19 entre mayo y octubre de 2020. Se consultó también el sitio Biorender COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker hasta el 6 de octubre de 2020 para obtener información actualizada del estado de desarrollo de cada vacuna. Las plataformas más utilizadas hasta ahora son: vacunas basadas en virus vivos-atenuados, en subunidades proteicas, vectores de adenovirus y ácidos nucleicos. A la fecha hay más de 50 vacunas testeándose en ensayos clínicos; un total de ocho modelos han publicado sus resultados de fases clínicas I y/o II y todas han mostrado efectividad creando anticuerpos en personas vacunadas. Existen aún interrogantes, tal como la bioseguridad de las posibles vacunas, la capacidad de desarrollo industrial, el tiempo de desarrollo para poder controlar la pandemia y la capacidad de producir suficiente para todo el mundo, problemas que se ven incrementados por la presión de controlar la pandemia por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, Vacuna.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is the name given to the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which emerged in late 2019 in China causing a pandemic. The rapid development of a vaccine is a possible route for its control. The purpose of this review is a general idea about the platforms that are being used for the development of vaccines against SARS-CoV-2. Key aspects of immunopathogenesis and molecular similarities with SARS-CoV are also mentioned, the latter ones have allowed redirecting pre-developed assays to SARS-CoV-2. To do this, there were searched for articles in PubMed with the words Vaccine, SARS-CoV-2, and COVID-19 between May and October 2020. It was also consulted the Biorender site COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker until October 6, 2020, to obtain updated information on the development status of each vaccine. The most widely used platforms so far have been: whole virus, subunit, and nucleic acid-based vaccines. To date there are more than 50 vaccines being tested in clinical trials; A total of eight models have published their results from clinical phases I and/or II and all have shown effectiveness in creating antibodies in vaccinated people. There are still questions, such as the biosecurity of potential vaccines, the capacity for industrial development, the development time to control the pandemic, and the ability to produce enough for everyone, problems that are increased by the pressure to control the pandemic, by SARS-CoV-2.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccine.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en PubMed entre el día 5 y 15 de mayo 2020 con las palabras claves SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccine, con un total de 55 resultados. Se eligieron todos aquellos que presentaron en el título la palabra Vaccine y su fecha de publicación fuese del año 2020. Se encontraron un total de 10 artículos originales, 17 artículos de revisión, 1 revisión sistemática y 4 artículos de opinión publicados en revistas científicas. Fueron incluyéndose artículos originales acerca de resultados de nuevas vacunas no incluidas originalmente, hasta el día 30 de septiembre. Para los datos actualizados del desarrollo de vacunas se consultó hasta el día 6 de octubre la página <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker> y se introdujo cada código identificador de ensayos clínicos en <https://clinicaltrials.gov>.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se reportaron en China los primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Pronto se estableció que este síndrome respiratorio agudo grave era producido por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 (1). La transmisión rápida y efectiva derivó en su propagación mundial, declarándose pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (2).

En las dos décadas previas, dos betacoronavirus (CoV) han generado infecciones de notable mortalidad en la población humana: el virus causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) que afectó a la población asiática en 2002-2003 y el virus responsable del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que fue reportado el año 2012. Estos son virus envueltos que se caracterizan por poseer un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo contenido dentro de una nucleocápside de simetría helicoidal (3). Aunque la evolución de estas infecciones no alcanzó los niveles de diseminación mundial de SARS-CoV-2, el desarrollo de cuadros graves y letales impulsaron el estudio de su patogenia para establecer medidas de prevención y tratamiento.

Las vacunas proveen protección contra la infección por patógenos mediante la generación de una respuesta inmune adaptativa posterior a la inoculación con agentes inoos⁴. Son las mejores medidas de prevención en términos costo-efectivo; además reducen la mortalidad y morbilidad sin producir efectos deletéreos a largo plazo⁵. Aunque no existen vacunas comercialmente disponibles para SARS-CoV y MERS-CoV, puesto que su desarrollo no superó ensayos clínicos de fase I y pre-clínicos respectivamente, los

conocimientos derivados de la investigación previa constituyen una base para el desarrollo de una vacuna eficaz para SARS-CoV-26. Esto es posible gracias a la similitud molecular que existe, especialmente, entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, ya que comparten estructuralmente la proteína espiga (spike^S) y su dominio RBD con un 75% de similitud (4-7).

Se hará énfasis sobre las vacunas en desarrollo, que han alcanzado los mayores avances en ensayos clínicos a la fecha. Estas ocupan principalmente tres métodos de abordaje: basadas en virus completos, en subunidades y en ácidos nucleicos (5,6).

FISIOPATOGENIA

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 aún no es dilucidada totalmente. Se han propuesto dos mecanismos bajo los cuales el virus podría estar haciendo daño, que serían una desregulación neurohumoral y una respuesta inmunopatogénica (8).

La proteína S posee dos subunidades, S1 y S2, siendo la primera necesaria para la unión al receptor ACE2 y la segunda para su internalización a través de él⁴. La mayoría de las vacunas en desarrollo están centradas en la proteína S, (4) puesto que es inmunogénica. Los anticuerpos generados pueden neutralizar el virus mediante la unión específica al dominio RBD (4), evitando, la entrada viral a la célula.

Se ha postulado que la infección por SARS-CoV-2 produce una regulación a la baja del receptor ACE2 (8), lo que llevaría a un Síndrome de Destrés Respiratorio Agudo (SDRA), evidenciado en modelos “knockout” de ratones para ACE2 (9). Por otro lado, evidencia clínica señala que la inmunopatogenia podría ser responsable de las complicaciones del COVID-19. En comparación a casos moderados, los casos graves tuvieron menor conteo absoluto de linfocitos T CD4 y CD8, y menor expresión de interferón gamma en los LT-CD4 (10). Además, se evidenció agotamiento de linfocitos citotóxicos por medio de biomarcadores en pacientes COVID-19 (11). Estos casos graves también mostraron niveles mayores de marcadores inflamatorios como IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF-alfa en comparación a casos moderados (10). Se ha propuesto que una reacción inmune alterada podría ser responsable de una respuesta T deficiente y de la tormenta de citoquinas (10).

PLATAFORMAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

Existen varias plataformas para desarrollar vacunas que inducen inmunidad. Podemos dividir estas plataformas en tres grupos: 1) Vacunas con virus completos. 2) Vacunas con sub-unidades, 3) Vacunas de ácidos nucleicos (4,12,13).

Dentro del primer grupo, el abordaje con virus atenuados vivos (VAV) ha sido utilizado como plataforma para el desarrollo de vacunas dada su gran habilidad para estimular a los receptores tipo toll (TLRs), especialmente a TLR3, TLR7/8 y TLR9 (12,14), y de esta forma activar tanto linfocitos B como T-CD4 y T-CD8 (14). Sin embargo, uno de los mayores problemas con estos abordajes es la bioseguridad (6) por difícil manejo del crecimiento viral, esto es especialmente relevante en coronavirus puesto que se ha reportado mayor infectividad post inmunización (12). Chen et al (14) propuso cuatro mecanismos que garantizarían la seguridad del desarrollo; 1) Inocular el intestino, mediante cápsulas orales, dado que es inmunológicamente más fuerte, permitiendo generar inmunidad adaptativa antes de que el virus llegue a sistemas inmunológicamente más débiles como el respiratorio, 2) El uso de antivirales como tratamiento seguido de la inoculación a fin de evitar un daño grave, 3) El uso de plasma convaleciente, y 4) Inoculación en temporadas de calor para disminuir el traslape con otras enfermedades virales respiratorias (14). Pese a que los laboratorios que ocupan esta plataforma no han usado los mecanismos propuestos, de esta forma se podría garantizar una mayor bioseguridad para las vacunas que actualmente usan esta VAV. Esta estrategia podría tener ventajas respecto a otras ya que los VAV se pueden producir de manera rápida y económica en cultivos celulares, al mismo tiempo que las cápsulas con revestimiento entérico son más fáciles de administrar que otras vacunas (14). Por último, las vacunas con VAV inducen una inmunidad más fuerte que otras, especialmente en mucosas, sumamente importante para la prevención de infección por el virus (14).

En el segundo grupo están las vacunas con subunidades que buscan suscitar una respuesta contra la proteína S a fin de evitar la interiorización del virus a la célula por ACE2 (12). Esta plataforma posee ventajas como una mayor bioseguridad en comparación con los VAV, puesto que no se introducen virus infectantes (6). Se ha descrito también que son capaces de inducir respuestas mediadas por linfocitos T y anticuerpos neutralizantes in vivo (5). Dentro de este grupo encontramos las vacunas de fragmentos virales sintéticos de superficie, las de vectores virales como adenovirus que codifican la proteína S (13), y las de nanopartículas similares a proteína S viral, este último permite mayor reconocimiento antigénico y mayor respuesta inmune (4,5). Se ha desarrollado también una vacuna de subunidad basada exclusivamente en el dominio RBD de la proteína S, lo cual presenta algunas ventajas como suscitar altos niveles de respuesta inmune sin causar potenciamiento dependiente de anticuerpos (PDA) (12).

Las vacunas del grupo de ácidos nucleicos buscan inmunizar mediante la expresión propia de la proteína S, ya sea mediante inserción de ADN a la célula o por ARNm (5). Las primeras evidencias de vacunación con ADN provienen de resultados en ratones en 1993, pero hasta la fecha no hay vacunas aprobadas con esta plataforma para humanos (12). El método con ADN busca insertar plásmidos en las células del hospedero para que expresen la proteína S induciendo así una respuesta inmune celular mediada por linfocitos T (5,6,15). Este método se puede aplicar por vía intradérmica (5,6) y es muy rápida de producir. Los métodos mediante vacunas en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas buscan introducir el ARNm en la célula para que ésta sintetice el antígeno (16), tienen la ventaja de no necesitar integración genómica, una respuesta inmune mejorada y una producción rápida y sencilla (5). Actualmente se está usando el ARNm-1273 producido en cultivos celulares que codifica la proteína S (5,6). Se conoce que los virus ARN mutan más rápidos que los de ADN, y que la subunidad RBD es la más variable dentro de todo el genoma de SARS-CoV-2 (5). Estos son factores importantes a considerar al momento de diseñar vacunas para COVID-19 (5) porque de mutar el virus podrían perder efectividad aquellas que actualmente se encuentran en desarrollo.

ESTADO ACTUAL DEL DESARROLLO DE VACUNAS

La vacuna “mRNA-1273” de Moderna, de tipo ácido ribonucleico, fue aplicada en 45 voluntarios sanos (mujeres n=22; hombres n=23) de etnia caucásica, hispana, afroamericana, nativo-americana y asiática, con edades entre 18-55 años. Fueron distribuidos en tres cohortes de quince integrantes, según dosis: 25, 100 y 250 µg. Todos recibieron dosis inicial (día 1) y de refuerzo (día 29). Resultados: Al día 15, todos presentaban seroconversión. Al día 53 se detectaron niveles de anticuerpos superiores a los del suero convaleciente de pacientes recuperados de COVID-19, en las tres dosis; el incremento de niveles de anticuerpos fue dosis-dependiente. La media geométrica del título (GMT) de IgG medido por ELISA al día 57 fue de 299,751/782,719/1,192,154 unidades/mL para dosis de 25 µg, 100 µg y 250 µg respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron: fatiga, calofríos, cefalea, mialgias y dolor en sitio de inyección (17).

La vacuna “Ad5-nCoV” de CanSino, de tipo adenovirus, fue aplicada en 508 voluntarios sanos (mujeres n=254; hombres n=254) todos de etnia asiática, con edad mayor a 18 años, con una media de 40 años. 253 recibieron una vez la dosis de 1×10^{11} partículas virales (pv), 129 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv y 126 recibieron

placebo.

Resultados: la detección de anticuerpos inició al día 14 y el día 28, la GMT por ELISA fue: 656,2 unidades/mL en grupo 1×10^{11} pv y 571 unidades/mL en grupo 5×10^{10} pv. Los efectos adversos más comunes fueron: fatiga, fiebre, mialgias y dolor en sitio de inyección, todos transitorios (18).

La vacuna "ChAdOx1nCoV-19" de Oxford-AstraZeneca, de tipo adenovirus, aplicada en sujetos sanos (mujeres n=536; hombres n=541), la mayoría de etnia caucásica, con edades entre 18-55 años. 543 voluntarios recibieron la vacuna "ChAdOx1nCoV-19" en dosis única de 5×10^{10} pv y 543 recibieron la vacuna meningocócica ACWY como un control. 10 voluntarios recibieron dos dosis de ChAdOx1nCoV-19. Resultados: Los títulos de anticuerpos anti-S al día 28 tuvo una GMT de IgG por ELISA de 157 unidades y se mantuvieron elevados hasta el día 56 (119 unidades/mL). Los títulos de IgG fueron mayores en el grupo que recibió dos dosis: 639 unidades/mL al día 57. La fatiga, cefalea y dolor en sitio de inyección fueron los efectos adversos más comunes (19).

La vacuna "CoronaVac" de Sinovac, de tipo virus inactivado, fue aplicada en 743 voluntarios sanos, todos de etnia asiática, con edades entre 18 y 59 años. 143 en ensayos fase I y 600 en fase II. Resultados; en ensayos clínicos fase II la vacuna indujo la seroconversión en más del 90% de los voluntarios 14 días posterior a la vacunación. No fueron reportados efectos adversos severos, tanto en pacientes de ensayos fase I como ensayos fase II. La información revelada actualmente omite la dosis utilizada en los ensayos y GMT (20).

La vacuna "BNT162b1" de BioTech-Pfizer, de tipo ácido ribonucleico, fue aplicada en voluntarios sanos (hombres n=23; mujeres n=22) de etnia caucásica, con edades entre 18 y 55 años. Hubo tres cohortes de 12 personas que en la que cada voluntario recibió dos dosis de 10 o 30 μ g separada por 21 días y una cohorte recibió dosis única de 100 μ g; 9 recibieron placebo. Resultados: a los 21 días, los títulos de anticuerpos fueron similares a los del plasma convaleciente para las tres dosis. Al séptimo día posterior a la primera dosis la concentración geométrica media (GMC) de IgG por ELISA osciló entre 534 y 1778 unidades/mL entre las cohortes. Al séptimo día posterior a la segunda dosis en la cohorte de 10 y 30 μ g, la GMC osciló entre 4813 y 27872 unidades/mL entre estos dos grupos. Las reacciones adversas más comunes fueron fiebre, cefalea y dolor en sitio de inyección (21).

La vacuna "Gam-COVID-Vac" de Gamaleya Research Institute de tipo adenovirus fue aplicada en 76 voluntarios sanos (hombres n=53; mujeres n=23) con edades entre 18-60 años.

Vacuna tuvo dos presentaciones: liofilizada (n=38; 18 recibieron una dosis y 20 dos dosis) y congelada (n=38; 18 recibieron una dosis y 20 dos dosis); todas las dosis fueron de 10^{11} pv y el refuerzo se realizó al día 21. Resultados: al día 21 en todos los voluntarios se detectaron IgG. La cohorte de doble dosis presentó GMT de IgG por ELISA al día 28 de 3442 y 5322 unidades/mL en congelado y liofilizado, respectivamente, superior a la dosis única cuyos valores fueron 1866 y 1372 unidades/mL congelado y liofilizado, respectivamente al día 28. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección, fiebre, cefalea, astenia y mialgia (22).

La vacuna de virus inactivado (sin nombre) desarrollada por Wuhan Institute of Biological Products Co. fue aplicada en 72 voluntarios sanos (hombres n=33; mujeres n=39) con edades entre 18-59 años en fase I; el total se dividió en tres cohortes de 24 personas según dosis de 2,5, 5 y 10 μ g de proteína antigénica y todos recibieron 3 dosis: día 0, 28 y 56. El ensayo fase II incluyó 168 voluntarios sanos (hombres n=64; mujeres n=104) divididos en dos cohortes de 84 personas; todos recibieron dos dosis de 5 μ g, pero una cohorte recibió refuerzo al día 14 y otra al día 21. Resultados: la GMT de IgG por ELISA al día 70 fue: 415/349/311 unidades/mL en dosis de 2,5/5/10 μ g respectivamente en fase I. En fase II los valores del mismo parámetro fueron de: 74 y 215 unidades/mL para dosis día 0-14 y 0-21 respectivamente. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección y fiebre (23).

La vacuna "Ad26.COV2.S" de Janssen Vaccines & Prevention B.V de tipo adenovirus, fue aplicada en 560 voluntarios sanos entre 18-55 años y en 300 voluntarios sanos mayores de 65 años. En el grupo etario de 18-55 años las cohortes fueron: 200 recibieron dos dosis de 5×10^{10} pv en día 0 y 57; 200 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv; 80 recibieron dos dosis de 10^{11} pv en el día 0 y 57; 80 recibieron una dosis una dosis de 10^{11} pv. En el grupo etario mayor de 65 las cohortes fueron: 75 recibieron dos dosis de 5×10^{10} pv en día 0 y 57; 75 recibieron una dosis de 5×10^{10} pv; 75 recibieron dos dosis de 10^{11} pv en el día 0 y 57; 75 recibieron una dosis de 10^{11} pv. Se publicaron datos con mediciones al día 29: La GMT de IgG por ELISA fue: 528 y 695 unidades/mL para dosis de 5×10^{10} y 10^{11} pv en grupo etario de 18-55. Los valores, en el grupo de adultos mayores, fue de 507 y 248 unidades/mL para dosis de 5×10^{10} y 10^{11} pv. Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en sitio de inyección, fatiga, cefalea y mialgia para todos los grupos etarios (24).

Las ocho vacunas se administraron por vía intramuscular.

En la tabla 2 se muestran las vacunas que actualmente se encuentran en fase I, II y III de ensayos clínicos, que corresponden a los mayores avances a la fecha. Ensayos clínicos y pre-clínicos suman más de 210 vacunas.

POSIBLES LIMITACIONES AL DESARROLLO DE LA VACUNA

En primer lugar, ha habido gran discusión en cuanto a la posible reinfección, por la no generación de inmunidad protectora en la primera exposición, si esto fuera así, desarrollar una vacuna que realmente confiera protección se hace más complejo, no obstante, se ha propuesto que resultados positivos de RT-PCR en pacientes recuperados corresponden a falsos-positivos, infección cruzada con otros betacoronavirus, mala toma de muestras o ARNm remanente en células del hospedero (25,26). Se conoce que la producción de IgM e IgG alcanzan un peak entre los 17-19 y 20-22 días posterior a inicio de infección, respectivamente (27). Estos antecedentes permiten postular que una reinfección sería poco probable. Además, la utilización de plasma convaleciente se ha probado con buenos resultados como posible tratamiento para COVID-19 (28) indicando que los anticuerpos presentes en ese plasma son capaces de controlar la infección. Si bien, esto no implica inmunidad a largo plazo, aporta evidencia favorable para el desarrollo de vacunas.

Por otro lado, hay que tener en consideración ciertos mecanismos inmunopatogénicos en el desarrollo de la vacuna, especialmente luego de que se postulara que el SARS-CoV-2 alteraría la respuesta inmune (29). Uno es el PDA, en el cual un virus aprovecha las concentraciones sub-neutralizantes de un anticuerpo, para infectar células fagocíticas y potenciar la infección (13,30). Esto se ha sugerido como explicación a los efectos adversos descritos en algunas vacunas, como la del virus de la peritonitis felina infecciosa (VPFI) (31) que corresponde a un coronavirus, ésta resultó en una muerte temprana en los gatos vacunados y expuestos posteriormente al virus (32). Este efecto también se comprobó in vitro para SARS-CoV, el cual frente a anticuerpos Anti-S suficientemente diluidos, mostró una mayor infectividad en una línea de promonocitos humanos (33). Otro mecanismo de interés, corresponde al "Potenciamiento Mediado por Eosinófilos", el cual se caracteriza por un infiltrado eosinófilo patológico altamente inflamatorio, en respuesta a la exposición a un virus. Se ha atribuido a una respuesta sesgada de tipo Th2 (34) y Th17 (35), ambas respuestas inapropiadas para una infección viral. Este mecanismo está presente de forma natural en la infección por virus respiratorio sincicial, y se encontró aumentado luego de la vacunación con este virus inactivado con formalina, mostrando que la vacuna no

solo careció de beneficios, sino que resultó dañina cuando los sujetos vacunados se expusieron al virus (36). Una situación similar fue descrita en ensayos pre-clínicos de vacunas para SARS-CoV. Se evidenció infiltración eosinofílica pulmonar en ratones luego de vacunación con virus inactivados y vectores para la proteína S (37) y daño pulmonar agudo vinculado a una respuesta macrofágica alterada en macacos (38).

La evidencia presentada debe ser extrapolada con cuidado, pues es insuficiente para probar que el SARS-CoV-2 vaya a tener el mismo comportamiento in vivo, pero es un llamado de alerta al momento de desarrollar una vacuna segura.

Otro problema a considerar es el estado de inmunosenescencia en población mayor debido a una menor actividad de linfocitos T y células presentadoras de antígenos (39). Esto podría disminuir la efectividad de las vacunas en la población que es justamente la que más la necesita (39). Pese a lo anterior, la vacunación de la población joven podría proteger indirectamente a la población mayor por menor riesgo de contagio (39).

DISCUSIÓN

Pese a que ya se están realizando estudios de vacunas en humanos se discute aún si se podrían acortar los tiempos de aprobación al utilizar otros métodos de tests. Así, se ha propuesto que el modelo en el cual se inocula con la enfermedad a sujetos vacunados (Human Challenge) podría acelerar el proceso (40,41). Para ello se ha propuesto que los sujetos expuestos sean personas voluntarias sanas con poco riesgo de complicaciones graves (20-45 años) pero con alta posibilidad de ser igualmente contagiados con SARS-CoV-2 (41), lo que reduciría los problemas éticos relacionados. Otros han argumentado que este procedimiento podría ser más peligroso de lo que parece y no necesariamente acelerará el proceso. En parte porque por ser una enfermedad nueva, aún no se ha determinado el verdadero riesgo al que estarían expuestos los participantes (40) por ejemplo de complicaciones a largo plazo. Se argumenta también que antes de desarrollar esta aproximación, hay que tener una dosis segura de inoculación, lo que tarda tiempo en encontrarse y debe ser investigada en animales primero (40).

Respecto al tiempo necesario para encontrar una vacuna, bajo condiciones normales, el progreso tomaría varios años desde el desarrollo inicial hasta las pruebas clínicas; sin embargo, las condiciones actuales han permitido un acelerado diseño y testeo de posibles candidatos. Por ejemplo, Moderna a los 63 días de secuenciado el genoma del SARS-CoV-2 ya había iniciado el primer ensayo en humanos (15,42), por su parte, Inovio afirma

INO-4800 fue desarrollada en un total de tres horas después de publicada la secuencia genómica de SARS-CoV-2 (43), lo que da cierta esperanza de que se pueda encontrar prontamente una vacuna. Sin embargo, de encontrar una vacuna, ¿Podrían hacerse unidades suficientes para toda la población mundial? Hay que considerar que la producción de esta vacuna tendría que competir con la producción de otras vacunas como la de la influenza (44). Pero inclusive, si la producción de una futura vacuna fuese insuficiente para satisfacer la demanda a escala global, podría ser especialmente beneficiosa si el número limitado de dosis se aplicara a trabajadores de la salud y adultos mayores, que representan el segmento poblacional más susceptible (12). Aún así, no hay certeza respecto de que la vacuna que se apruebe pudiese ser útil para la población mayor dado que la mayoría de los ensayos clínicos de fase III no han considerado adultos mayores de 65 años.

Un posible escenario es que una vacuna para el COVID-19 no esté disponible a tiempo para la pandemia actual, porque la mayor cantidad de la población haya sido ya contagiada, sin embargo, aún podría ser útil si el virus pasase a ser endémico en comunidades o se convirtiese en una infección estacional (6).

CONCLUSIÓN

El desarrollo de vacunas es sin duda un proceso complejo que necesita de la coordinación de múltiples laboratorios alrededor del mundo. El pre-desarrollo de vacunas contra SARS-CoV ha sido crucial para el rápido avance del desarrollo de vacunas contra la actual pandemia. Sin embargo, aún quedan problemas que resolver, no sólo a nivel inmunomolecular, sino también metodológicos, a nivel de salud pública e industrial. Problemas que esperamos puedan ser superados y así llegar de la manera más rápida y segura posible a encontrar una vacuna que pueda detener la pandemia.

Tablas (1-2) y Figuras (1-3).

Tabla 1

Plataformas actuales para el desarrollo de vacunas contra COVID-19

Mecanismo	Tipo de Vacuna	Ántigeno	Ventajas	Desventajas
Virus atenuado vivo	Virus completo	Virus completo (proteínas S, E, N)	Enfoque clásico y con éxito comprobado para otras enfermedades virales, infraestructura disponible para su producción. Muy inmunogénico, especialmente en mucosas.	Tiene que ser manejado el virus infeccioso, necesidad de mayor bioseguridad.
Vector viral en otros virus	Sub-Unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, mayor bioseguridad, evidencia disponible en ensayos pre-clínicos y clínicos para otros virus.	La inmunidad al vector puede afectar la efectividad de la vacuna.
Estabilización molecular de trómero S	Sub-Unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, alta respuesta inmune.	Falta de evidencia en efectividad se pueden requerir adyuvantes para potenciar inmunidad.
Nanopartícula similar a antígeno viral	Sub-unidad	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, fácil administración.	Falta de evidencia en efectividad se pueden requerir adyuvantes para potenciar inmunidad.
mRNA en nanopartículas lipídicas	Núcleo Ácidos	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, rápida producción, vacunas inmunogénicas.	Falta de evidencia en bioseguridad, no hay vacunas de este tipo aprobadas para humanos.
Basada en DNA	Núcleo Ácidos	Proteína S	No se tiene que manejar el virus infeccioso, rápida y barata producción, probado en humanos para SARS-CoV-1.	Falta de evidencia en bioseguridad, no hay vacunas de este tipo aprobadas para humanos.

Tabla 2.

Estado actual del desarrollo de vacunas.

Nombre vacuna	Laboratorio	Código de identificación	Mecanismo	Fase
mRNA 1273	Moderna	NCT04283461 NCT04405076 NCT04470427	ARNm	I/II/III
ChAdOx1 nCoV-19	Oxford University AstraZeneca	NCT04324606 NCT04444674 NCT04400838	Adenovirus	I/II/III
CoronaVac	Sinovac Research and Development Co.	NCT04352608 NCT04383574 NCT04456595 NCT04508075	Virus inactivado	I/II/III
BNT162 (a1, b1, b2, c2)	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH Pfizer Inc.	NCT04523571 NCT04368728 NCT04380701	ARNm	I/II/III
Ad5-nCoV	CanSino Biologics Inc.	ChiCTR2000030906 ChiCTR2000031781 NCT04313127 NCT04398147 NCT04341389 NCT04526990	Adenovirus	I/II/III
2019-CoV	Beijing Institute of Biological Products; Wuhan Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group	ChiCTR2000031809 NCT04510207	Virus inactivado	I/II/III
BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products.	ChiCTR2000032459 ChiCTR2000034780	Virus inactivado	I/II/III
Gam-COVID-Vac	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	NCT04437875 NCT04436471 NCT04530396	Adenovirus	I/II/III
Ad26.COV2.S	Jenssen Vaccines & Prevention B.V.	NCT04509947 NCT04436276 NCT04505722	Adenovirus	I/II/III
NVX-CoV2373	Novavax	NCT04368988 NCT04533399	Subunidad proteica	I/II/III

Adaptado y modificado de <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker> y <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

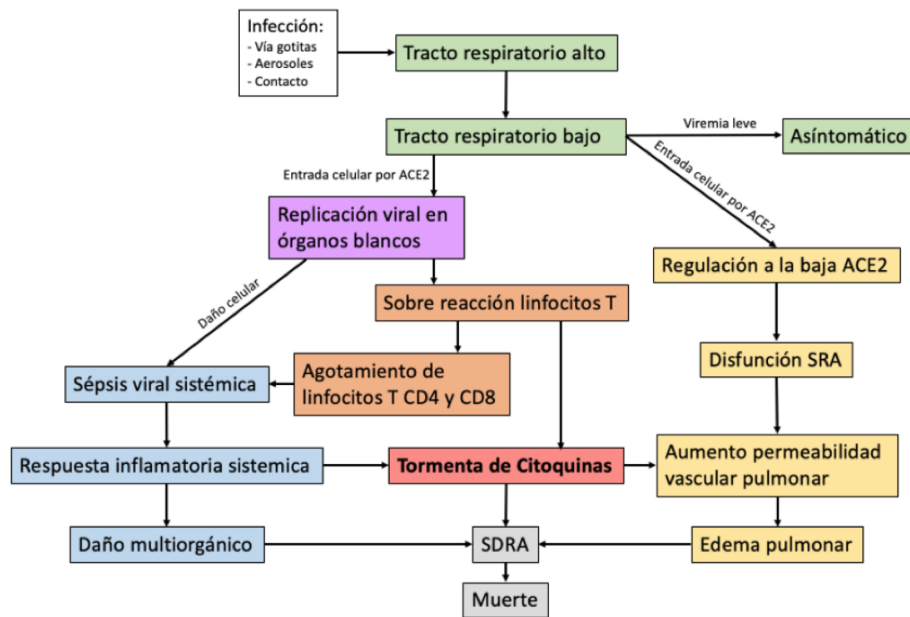


Figura 1. Posibles mecanismos fisiopatológicos propuestos para la infección por SARS-CoV-2. A la izquierda en azul se muestra el eje de daño producido por la lisis de las células infectadas. Al medio en naranja la respuesta inmune alterada, cuyos mecanismos aún no son totalmente dilucidados. A la derecha en amarillo el eje de daño neurohumoral. Todos estos ejes contribuyen a la Tormenta de Citoquinas en rojo, al Síndrome de distrés respiratorio agudo y finalmente la muerte. ACE2, receptor enzima convertidora de angiotensina II; SDR, síndrome distrés respiratorio agudo. Adaptado y modificado de: Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis and Control of COVID-19*. *Viruses* 2020, 12, 372. doi_ 10.3390/v12040372.

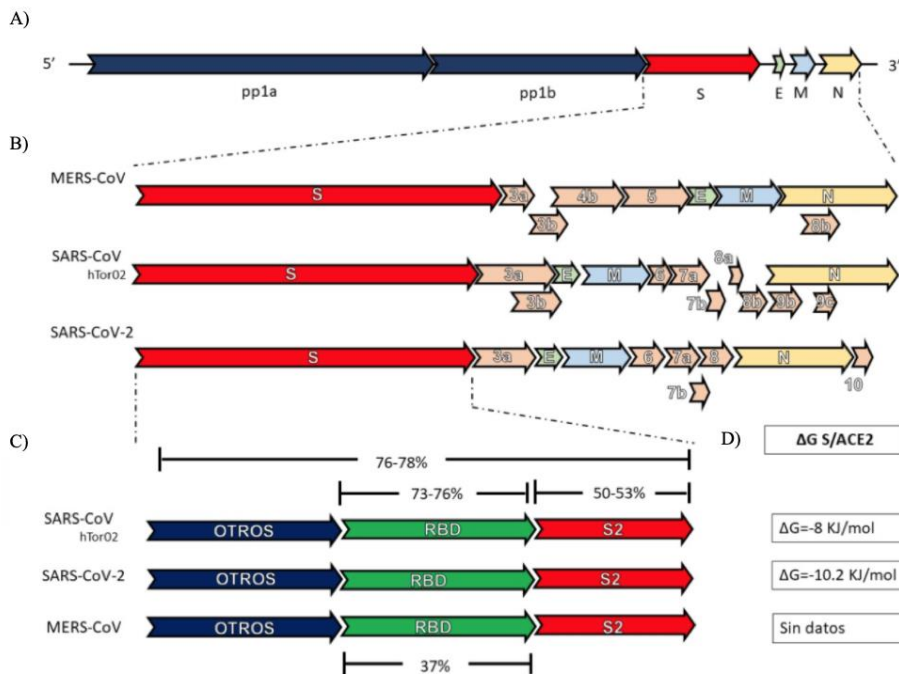


Figura 2. Comparativa molecular y similitud genómica entre MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2. (A). Secuencia básica de los betacoronavirus, con una parte estructural y otra no estructural. Dentro de la primera, destacan las áreas codificantes para las proteínas spike (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), ubicadas en el extremo 3' de la cadena nucleotídica. (B). Al comparar las codificantes de proteínas estructurales entre los tres betacoronavirus, podemos observar diferencias notables entre el MERS-COV y los otros dos, tal como el tamaño del gen para S y para 3b, así como la presencia variable diferencial de distintos genes. (C). Porcentaje de similitud de las cadenas aminoácidas de los subdominios de la proteína S entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 y del subdominio RBD de MERS-CoV respecto de SARS-CoV. Esquema no está a escala. (D). Valores de energía de enlace de la proteína S con la enzima ACE2 para cada betacoronavirus. RBD, receptor binding protein; ACE2, angiotensin converting enzyme 2.

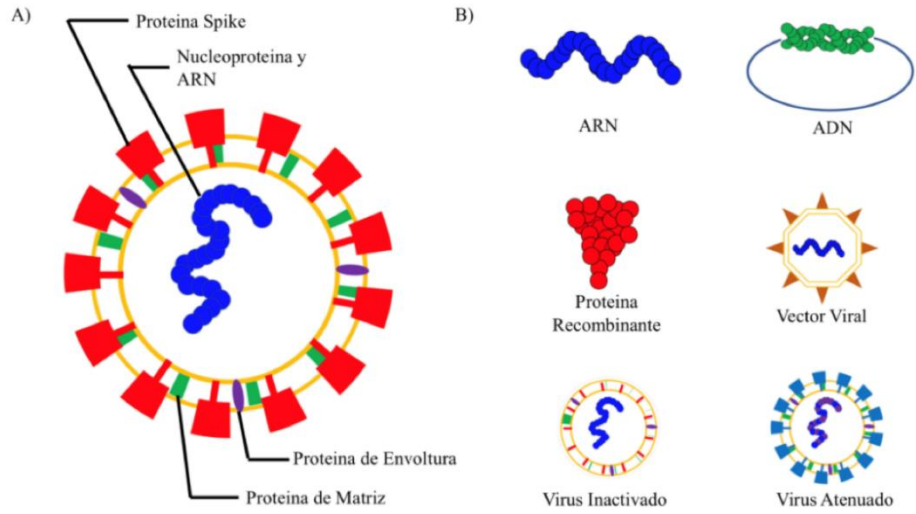


Figura 3. Estructura de SARS-CoV-2 y plataformas para el desarrollo de vacunas. **(A).** Esquema actual del SARS-CoV-2 que ilustra la presencia de la proteína Spike (S) en su membrana coloreada en rojo en la imagen. Se muestran otros elementos como ARN viral al interior y proteínas de matriz y envoltura. **(B).** Ilustración esquemática de las seis plataformas más utilizadas para el desarrollo de vacunas. Adaptado y modificado de: Amanat F & Krammer F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. Immunity. DOI: <https://doi.org/10.1016/j-inmuni.2020-03-007>.

Correspondencia

Andrés Liberona

andresliberonataborga@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 22 de mayo de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Zhou, L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2001316
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. (2020). Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (Accessed: 20th May 2020)
3. Padron-regalado, E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect. Dis. Ther.* (2020). doi:10.1007/s40121-020-00300-x
4. Ralph, R. et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus : human-to-human transmission , travel-related cases , and vaccine readiness. *J. Infect. Dev. Ctries.* 3-18 (2020). doi:10.3855/jidc.12425
5. Ahn, D. et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 30, 313-324 (2020).
6. Amanat, F. & Krammer, F. Perspective SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 1-7 (2020). doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007
7. Wang, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* (2020). doi:10.1038/s41467-020-16256-y
8. Jin, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 1-17 (2020).
9. Imai, Y., Kuba, K. & Penninger, J. M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp. Physiology* 543-548 (2008). doi:10.1113/expphysiol.2007.040048
10. Chen, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 130, 2620-2629 (2020).
11. Zheng, M. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 7-9 (2020). doi:10.1038/s41423-020-0402-2
12. Chen, W.-H., Strych, U., Hotez, P. J. & Bottazzi, M. E. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Hot Top. Trop. Med.* 1-4 (2020).
13. Wu, S.-C. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol. J.* 2, (2020).
14. Chen, J.-W. & Chen, J. Potential of live pathogen vaccines for defeating the COVID-19 pandemic: history and mechanism. *J. Med. Virol.* (2020). doi:10.1002/jmv.25920
15. Urbiztondo, L., Borrás, E. & Mirada, G. Vacunas contra el coronavirus. *Vacunas Investig. y práctica* (2020). doi:10.1016/j.vacun.2020.04.002
16. Wang, F., Kream, R. M., Stefano, G. B. & Corresponding. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med. Science Monit. Int. Med. Journal Exp. Clin. Res.* 1-8 (2020). doi:10.12659/MSM.924700

17. Jackson, L. A. et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2022483
18. Zhu, F. et al. Articles Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 2 trial. *Lancet* 6736, (2020).
19. Folegatti, P. M. et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 : a preliminary report of a phase 1 / 2 , single-blind , randomised controlled trial. *Lancet* 396, 467–478 (2020).
20. Sinovac Biotech Ltd. Sinovac Announces Positive Preliminary Results of Phase I/II Clinical Trials for Inactivated Vaccine Candidate Against COVID-19. (2020). Available at: <https://bwnews.pr/39qcuKI>. (Accessed: 25th July 2020)
21. Mulligan, M. J. et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. 1-16 (2020). doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>
22. Logunov D, Dolzhikova I, Zubkova O, Tukhvatullin A, Shcheplyakov D, Dzharullaeva A et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020.
23. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes. *JAMA*. 2020;324(10):951.
24. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot A et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2020.
25. Alvarez-moreno, C. A. & Rodríguez-morales, A. J. Testing Dilemmas_ Post negative, positive SARS-CoV-2 RT-PCR - is it a reinfection? *Travel Med. Infect. Dis.* (2020). doi:10.1016/j.tmaid.2020.101743
26. Law, S., Leung, A. and Xu, C., 2020. Is reinfection possible after recovery from COVID-19?. *Hong Kong Medical Journal*, 26(3), pp.264-265.
27. Akdis, M. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Eur. J. allergy Clin. Immunol.* 0–3 (2020). doi:10.1111/all.14364
28. Duan, K. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceeding Natl. Acad. Sci. United States Am.* (2020). doi:10.1073/pnas.2004168117
29. Cao, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2019, (2019).
30. Morens, D. M. Antibody-Dependent Enhancement of Infection and the Pathogenesis of Viral Disease. *Clin. Infect. Dis.* 500–512 (1994).
31. Hohdatsu, T. et al. A study on the mechanism of antibody-dependent enhancement of feline infectious peritonitis virus infection in feline macrophages by monoclonal antibodies. *Arch. Virol.* 207–217 (1991).
32. Vennema, H. et al. Early Death after Feline Infectious Peritonitis Virus Challenge due to Recombinant Vaccinia Virus Immunization. *J. Virol.* 64, 1407–1409 (1990).
33. Wang, S. et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451, 208–214 (2014).
34. Lindsley, A. W. et al. Eosinophil Responses During COVID-19 Infections and Coronavirus Vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2020). doi:10.1016/j.jaci.2020.04.021
35. Hotez, P. J., Bottazzi, M. E. & Corry, D. B. The Potential Role of Th17 Immune Responses in Coronavirus Immunopathology and Vaccine-induced Immune Enhancement. *Microbes Infect.* (2020). doi:10.1016/j.micinf.2020.04.005
36. Shvedoff, R. A. & Stewart, C. E. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (rs) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated rs virus vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 88, 405–421 (1969).
37. Bolles, M. et al. A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge . *J. Virol.* 85, 12201–12215 (2011).
38. Liu, L. et al. Anti - spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCL insight* 1–19 (2019).

39. Pawelec, G. & Weng, N. Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population? *Immun. Ageing* 2–4 (2020).
40. Cohen, J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science* (80-.). 368, 14–16 (2020).
41. Eyal, N., Lipsitch, M. & Smith, P. G. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *J. Infect. Dis.* 1–5 (2020). doi:10.1093/infdis/jiaa152
42. Graepel, K. W., Kochhar, S., Clayton, E. W. & Edwards, K. E. Balancing Expediency and Scientific Rigor in SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Infect. Dis. Soc. Am.* (2020). doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa234
43. Inovio Pharmaceuticals. Inovio Accelerates Timeline for COVID-19 DNA Vaccine INO-4800. (2020). Available at: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/Inovio-Accelerates-Timeline-for-COVID-19-DNA-Vaccine-INO-4800/default.aspx>. (Accessed: 20th May 2020)
44. Khamsi, R. CAN THE WORLD MAKE ENOUGH CORONAVIRUS VACCINE? *Nature* (2020). doi:10.1038/d41586-020-01063-8

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Caracterización clínica de pacientes pediátricos que se enfermaron por COVID-19 durante la pandemia del 2020

Clinical characterization of children with COVID-19 in 2020 pandemic.

Joaquín Silva Serrano¹, Lucas González Johnson²

¹Estudiante pregrado Licenciatura en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Interno de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La población adulta es la más prevalente y mortalmente afectada por la pandemia de COVID-19, provocando que la experiencia adquirida de ellos fuese extrapolada a niños. Con el tiempo aumenta la evidencia que los niños además de padecer manifestaciones respiratorias similares a la de adultos (en menor prevalencia), algunos desarrollan presentaciones de múltiples sistemas, conllevando a enfermedades más graves.

Metodología: Búsqueda de artículos en las plataformas PubMed y Google Scholar con palabras claves como: "covid-19; pediatric; children; diagnosis; severity; wuhan; fever; cough; signs and symptoms MESH TERMS", adicionalmente a esta se encontraron 32 artículos. Seleccionando artículos en humanos, que presentasen registros de la sintomatología y diagnóstico de los casos clínicos, estudios que comparasen ambas poblaciones y recomendaciones sobre el manejo de estas. Además se confeccionaron figuras tras recolectar datos, se calcularon porcentajes respecto al total de individuos analizados y se representaron en gráficas estadísticas.

Resultados: La información revisada concuerda en la menor prevalencia y menor gravedad es en pacientes pediátricos, pero paulatinamente aparece evidencia de nuevas manifestaciones no solo de la esfera respiratoria, asociadas a cuadros inflamatorios más graves como Síndrome de Kawasaki, sepsis y Síndrome de inflamación multisistémica.

Conclusión: Considerar sólo los hallazgos clínicos en población pediátrica oligosintomática puede conllevar a posibles dificultades para formular diagnósticos y determinar la gravedad en niños, sobre todo en menores de 5 años y aquellos con comorbilidades y factores de riesgo. Además, hay diferencias fisiopatológicas y del sistema inmune entre adultos y niños que requieren ser estudiadas a cabalidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, niño, signos y síntomas.

ABSTRACT

The main target of COVID-19 has been adults, making that the experience gathered by them be derived to children. But, as time goes by, the knowledge is showing us that children can have multisystemic manifestations, leading to more severe cases.

The methodology followed in this review was to search in PubMed and Google Scholar with keywords like: "covid-19; pediatric; children; diagnosis; severity; wuhan; fever; cough; signs and symptoms MESH TERMS", in addition to this, we found 32 more articles. We chose articles published since 2019, in humans, that have registered the signs, symptoms and diagnosis of the clinical studies, researches that compare the characteristics between adults and children, and recommendations about the management of them. Also, after collecting data, percentages were calculated based on the total number of analyzed people, and was subsequently put into graphs.

The results obtained from the literature were that children have less prevalence and milder severity of COVID-19 than adults, nevertheless, new evidence is gradually emerging to support new multisystemic clinical manifestation in children related to inflammatory diseases like Kawasaki Syndrome, sepsis and Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children.

We conclude that keeping in mind only the clinical manifestations of oligosymptomatic children may lead to wrong diagnosis, particularly in children younger than 5 years old and in those who have comorbidities and congenital risk factors. Also, there are differences in the physiopathology and immune system of the children and adults that should be studied deeply.

KEYWORDS: COVID-19, child, signs and symptoms.

INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre del 2019, un nuevo tipo de coronavirus capaz de generar enfermedades respiratorias como neumonía, fue detectado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (1,2). Siendo catalogado como pandemia por la OMS el 11 de marzo (3).

Durante estos últimos meses el conocimiento sobre el SARS-CoV-2 ha aumentado mucho, aunque todavía información como la transmisión vertical o contagio por lactancia materna no poseen evidencia concluyente (4). Inicialmente la información para la población pediátrica referente a signos, síntomas y su diagnóstico proviene de la experiencia adquirida tratando con adultos sospechosos y contagiados de SARS-CoV-2, debido a escasos reportes de niños contagiados (5).

Esta sección tiene como objetivo puntualizar cuando sospechar una posible infección de SARS-CoV-2, tipo de manifestaciones clínicas, clasificación, gravedad, pronóstico y comparaciones con la población adulta.

La metodología adoptada para confeccionar las figuras fue pesquisar casos clínicos con unidades de análisis de interés, recolectar sus datos en tablas de frecuencia absoluta, sumar todos los elementos de cada variable y calcular su porcentaje respecto del total de individuos. Con dichos porcentajes se confeccionaron las figuras a través de gráficas estadísticas que facilitarían la comparación entre variables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito que el Covid-19 puede estar presente en los infectados sin provocar manifestaciones clínicas, como también es capaz de generarlas, llegando a desencadenar enfermedades como neumonía, síndrome respiratorio agudo grave o síndrome inflamatorio sistémico (6).

Inicialmente, la sospecha de contagiados de SARS-CoV-2 en adultos fue determinada por aquellos que cumplan al menos un criterio de la historia epidemiológica y al menos dos de las manifestaciones clínicas descritas en el documento de Shen, K et al. (7). Derivando de esta población los parámetros de sospecha a los pediátricos, ya que en adultos existe una mayor prevalencia de la enfermedad y mayor sintomatología (5).

Las manifestaciones clínicas descritas por Shen son fiebre, fatiga, tos seca, síntomas respiratorios de vía alta y síntomas gastrointestinales; los descubrimientos imagenológicos de tórax fueron infiltraciones alveolares, de vidrio esmerilado bilateral, y consolidaciones en casos graves; los análisis de

laboratorio en fase temprana: recuento de glóbulos blancos normal o bajo, o recuento de linfocitos bajo; inexistencia de otras infecciones que expliquen las manifestaciones clínicas del cuadro (7).

Otros autores como Lu X. et al. cuyo artículo desarrollado en el Wuhan Children's Hospital, analizaron a 171 niños que manifestaron: tos (48,5%), eritema faríngeo (46,2%), fiebre (41,5%), diarrea (8,8%), fatiga (7,6%), rinorrea (7,6%), vómito (6,4%), congestión nasal (5,3%), taquipnea (28,7%), taquicardia (42,1%), saturación <92% (2,3%) (8).

Además, hospitales de Nueva York han señalado que se han presentado casos pediátricos con síntomas cardiovasculares como angor, signos y síntomas dermatológicos como rash y diaforesis en manos y pies; mucocutáneos como inyección conjuntival y cambios en mucosas; neurológicos como cefalea, alteraciones mentales y confusión; linfadenopatías; y musculoesqueléticos como mialgia y artralgia (9).

En la figura 1 se agrupa información recolectada de 23 artículos que analizaron pacientes pediátricos y/o adultos en hospitales de China. Esta figura se construyó recolectando los valores de las variables fiebre, tos, diarrea y vómito en niños y/o adultos según corresponda de las referencias 8, 10-31. Luego se calculó el total de cada variable y su respectivo porcentaje para ser representado en un gráfico de barras agrupadas. Contemplando una población pediátrica de 567 niños, se registraron con fiebre 296 (52,2%), 304 (53,6%) con tos, 27 (4,8%) con diarrea y 11 (1,9%) con vómito. La población adulta de 1828 individuos, 1148 (62,8%) manifestaron fiebre, 1065 (58,3%) tos, 185 (10,1%) diarrea y 108 (5,9%) vómito.

De la tabla comparativa se desprende que la población pediátrica china presenta manifestaciones clínicas en menor frecuencia que los adultos. Un dato importante es que en el estudio de 1099 adultos efectuado por Guan et al. registraron las temperaturas de los pacientes al llegar al servicio asistencial y durante la hospitalización, registrando 473 y 966 pacientes con fiebre respectivamente, en esta situación se escogió el segundo dato (29)

La revisión bibliográfica de Tian Y, et al. señala que en pacientes COVID-19 positivos también han manifestado más signos y síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal (32). Sin embargo, actualmente la población pediátrica sintomática a covid-19 no solo ha llegado a manifestar signos y síntomas respiratorios, gastrointestinales y fiebre, sino también cardiovasculares, musculoesqueléticos, dermatológicos, neurológicos y genitourinarios.

Esto ha ampliado el marco diagnóstico en pacientes

pediátricos, para llegar a considerar diagnósticos como el síndrome inflamatorio multisistémico. (33, 34).

DIAGNÓSTICO Y GRAVEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Las personas sospechosas de estar contagiadas son confirmadas mediante exámenes positivos de SARS-CoV-2 con la técnica de cadena de reacción de polimerasa en tiempo real (rRT-PCR) de muestras salivales, tracto respiratorio, sangre o heces (5, 35).

Estudios de comienzo de año, clasificaron a los contagiados según su gravedad: infección asintomática, leve, suave, moderado, grave y crítico (36). De manera similar, Calvo C. et al. nos señaló los cuadros leves y graves provocados por COVID-19 en pacientes pediátricos tras analizar muestras de laboratorios y exámenes imagenológicos (4).

La mayoría de los niños padecen cuadros leves, sin neumonía ni fiebre alta, por lo que tienen un buen pronóstico y se recuperan entre 1 y 2 semanas (7). Es más, según el estudio de 2143 niños realizado por Dong et al. el 4,4% eran asintomáticos, 50,9% casos leves y el 38,8% casos moderados, siendo en total el 94,1% de los niños contagiados y sospechosos (36).

Actualmente la enfermedad provocada por SARS-CoV-2 puede ser diagnosticada como: infección asintomática, Infección del Tracto Respiratorio Superior (TRS), neumonía leve, neumonía grave o crítico (7), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome de Kawasaki, sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (6).

A continuación, se describirán principalmente manifestaciones clínicas que se han utilizado para diagnosticar a la población pediátrica:

a) Los pacientes con neumonía llegan a presentar fiebre, dolor torácico, disnea y tos con expectoración herrumbrosa (37). Shen K, et al. hizo la distinción entre neumonía leve y grave, reconociendo al primero con un infiltrado pulmonar era suficiente, mientras que el segundo se diagnostica cumpliendo ya sea: taquipnea, saturación de oxígeno menor a 92%, hipoxia, compromiso del estado de conciencia, anorexia o deshidratación (7).

b) El síndrome de distrés respiratorio agudo se diagnostica en pacientes con edema pulmonar agudo, hipoxia, y con pruebas imagenológicas: infiltrado bilateral, atelectasia lobular o consolidaciones (38).

c) El síndrome de Kawasaki es una enfermedad prevalente en niños < 5 años, diagnosticado al manifestar: fiebre por 5 días o más; eritema, queilitis, lengua aframbuesada, eritema de la mucosa oral y

faríngea; inyección conjuntival bulbar sin exudado; rash maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme; eritema y edema de manos y pies, descamación periungueal; linfadenopatía cervical mayor a 1,5 cm (6).

Además, quienes la padecen, pueden presentar signos y síntomas cardiovasculares como: miocarditis, pericarditis, regurgitación yugular, shock, anomalías de arteria coronaria, aneurismas arteriales, gangrena periférica. Manifestaciones respiratorias: infiltrado intersticial y peribronquial, nódulos pulmonares. Síntomas musculoesqueléticos como artritis y artralgia. Signos y síntomas como diarrea, vómito, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, mucocele en vesícula biliar, pancreatitis. Manifestaciones neurológicas como irritabilidad extrema, meningitis aséptica, parálisis del nervio facial e hipoacusia. Y signos genitourinarios como uretritis/meatitis, e hidrocele (39).

d) El diagnóstico de sepsis está asociada al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la cual manifiesta fiebre, compromiso del estado de conciencia, oliguria, taquicardia e hiperpnea junto a leucocitosis e hipoxemia (40).

e) El síndrome inflamatorio sistémico en niños (SIRS) se presenta en la población pediátrica mayor a 5 años, aparece tardíamente tras la infección de SARS-CoV-2 y comparte varias manifestaciones clínicas con el síndrome de Kawasaki (34). El síndrome es definido por fiebre persistente, inflamación y disfunción multisistémica. Además, los niños que lo presentan tendrán rash, compromiso multisistémico (cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, dermatológico y neurológico) (6).

Dentro de los signos y síntomas cardíacos está la disfunción cardíaca, síncope, hipotensión, shock o miocarditis. Presentan síntomas respiratorios como disnea o tos. Llegan a manifestar edema en manos, pies o labios, enantema u odinofagia. Respecto al compromiso gastrointestinal: vómitos, dolor abdominal y diarrea. Signos dermatológicos como conjuntivitis sin secreción, exantema polimorfo, linfadenopatía. Y síntomas neurológicos: cefalea y confusión (6).

En la figura 2 se agrupan los pronósticos de gravedad recolectada de 14 artículos que analizaron pacientes pediátricos o adultos de China, que detallaron los casos asintomáticos, leves, moderados, graves y críticos. La figura se construyó considerando como “leve” a los parámetros de leves y moderados considerados por cada autor y como “grave” a los conceptos de graves y críticos, después se calculó el total de cada variable “asintomático”, “leve” y “grave” y sus respectivos porcentajes según el total de 2243 niños o el total de 1803 adultos, para finalmente ser representado

en una gráfica de barras subdivididas y mostrar las proporciones de cada pronóstico según población.

La población pediátrica abarca a 2243 niños, de los cuales 118 (5,26%) eran asintomáticos, 1997 (89,03%) eran leves y 128 (5,71%) eran graves. La población adulta recolecta casos de 1803 adultos, de ellos 8 (0,44%) eran asintomáticos, 1297 (71,94%) eran leves y 498 (27,62%) eran graves.

En la figura expuesta se aprecia que hay más pacientes adultos con evolución grave que los pediátricos. Respecto al estudio de Guan et al. se entiende como “no grave” y “grave” según las definiciones estipuladas por el “American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America” (29).

Lo previamente expuesto no es nuevo, es más, varios autores han llegado a la misma conclusión y además han propuesto posibles causas atribuibles a la menor susceptibilidad a enfermedades graves en niños por SARS-CoV-2. Estas hipótesis han sido de índole por factores externos (como culturales y estilos de vida) o por la inmunología de estos grupos: los niños suelen estar bajo cuidado en casa, lo que disminuiría la exposición a patógenos y/o pacientes enfermos (36), por ende no realizan tantas actividades fuera de hogar y realizan menos viajes internacionales (41); los jóvenes tienen mejor respuesta inmune innata y más sanas las vías respiratorias debido a ser menor la cantidad de estos que fuma, haber estado menos tiempo en exposición a la polución y tener menos desórdenes subyacentes (41); el SARS-CoV-2 se une al receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) (42), a lo que se especula que niños y niñas son menos sensibles al SARS-CoV-2 debido al menor desarrollo y función de la ACE2 en relación a los adultos (43), coincidiendo con estudios que revelan que la expresión de ACE2 en epitelio nasal en niños es menor que en adultos (44), pero también hay reportes afirmando que la cantidad y actividad de la ACE2 no tiene diferencias significativas entre muestras de lavado broncoalveolar de ambas poblaciones (45); el sistema inmune de los niños está constantemente enfrentándose a nuevas infecciones respiratorias, por lo que tendrán mayores niveles de anticuerpos (36), también se ha planteado que los niños al poseer timo, su aporte de linfocitos T permitiría mejorar la respuesta inmune adaptativa (46), asimismo esto concuerda con la factibilidad de generar una sobreestimulación de linfocitos T, desencadenar tormentas de citocinas y provocar una excesiva respuesta inflamatoria (47).

En las figuras 3 y 4 se exponen los datos obtenidos por Dong Y. et al. en 2141 niños clasificados según sus edades y la gravedad de su enfermedad.

Estas figuras se confeccionaron a partir de la Tabla 2 de su artículo original, a partir de dicha tabla de frecuencias absolutas se calcularon los porcentajes considerando el total como los 2141 niños del estudio. Finalmente se representaron los porcentajes en gráficas de barras agrupadas derecha y la izquierda en gráfica sectorial, el cual expone el porcentaje total de cada grupo etario en estudio.

Los pacientes asintomáticos fueron 94 (4,39%), los leves 1091 (50,96%), los moderados 831 (38,81%), los graves 112 (5,23%) y los críticos 13 (0,61%) (36).

De los gráficos confeccionados se aprecia que gran parte de la población pediátrica manifiesta el COVID-19 de forma leve (50,96%) o moderada (38,81%), mientras que los graves en total alcanzan el 5,8%.

De esto hay que destacar que los pacientes graves tienden a ser los menores a 5 años de este estudio. Una posible explicación es que aquellos pacientes nacidos con enfermedades congénitas que a la vez sean factores de riesgo, provocará complicaciones en el desarrollo del cuadro del paciente.

Los factores de riesgo asociados a la población pediátrica son inmunosupresión, cardiopatía congénita, patologías pulmonares crónicas como fibrosis quística; asma bronquial; ser usuario de corticoides e inmunosupresores; anemia de células falciformes o enfermedad renal crónica (38). Por otro lado, la sociedad chilena de pediatría indica que los grupos de riesgo serían pacientes: inmunodeprimidos; cardiopatías cianóticas, no cianóticas y otras hemodinámicamente significativas; enfermedades neuromusculares y encefalopatías moderadas o grave; patología respiratoria crónica, considerando el asma grave; enfermedad de células falciforme homocigota o doble heterocigota y diabetes tipo 1 con mal control metabólico (48).

Concordante con lo anterior, un estudio en Alemania sobre niños y adolescentes diagnosticados con diabetes tipo 1 entre el 2020-2018 señala que hay tanto un aumento significativo de pacientes con cetoacidosis diabética, como un aumento significativo en la incidencia de pacientes con cetoacidosis diabética grave, destacando a los niños menores de 6 años como el grupo de mayor riesgo (51.9% en 2020 vs 18.4% en 2019) (49).

CONCLUSIÓN

A partir de la recopilación epidemiológica de población pediátrica y adulta china y reporte de constelación de signos y síntomas no solo de la esfera respiratoria, sino también comprometiendo más sistemas. Se concluye que entre las poblaciones pediátricas y adultas las presentaciones clínicas y pronóstico difieren, conllevando a riesgo de posibles cuadros graves en

población pediátrica oligosintomática, como SDRA, sepsis y SIRS. Para el clínico, destaca que población pediátrica positiva para SARS-CoV-2, alrededor del 50% (52.2%) se presentarán febriles.

De acuerdo con la evidencia revisada, la población pediátrica, aparentemente es menos susceptible a una enfermedad grave por SARS-CoV-2, ante lo cual se propone su sistema inmunológico en constante desarrollo apoyado por una mejor respuesta adaptativa, diferencias fisiopatológicas en la interacción del virus y ACE2 y factores protectores y de riesgo. No obstante, se identifica que entre la población pediátrica, el grupo etario menor a 5 años es el de mayor incidencia de cuadros graves, principalmente explicados por factores congénitos.

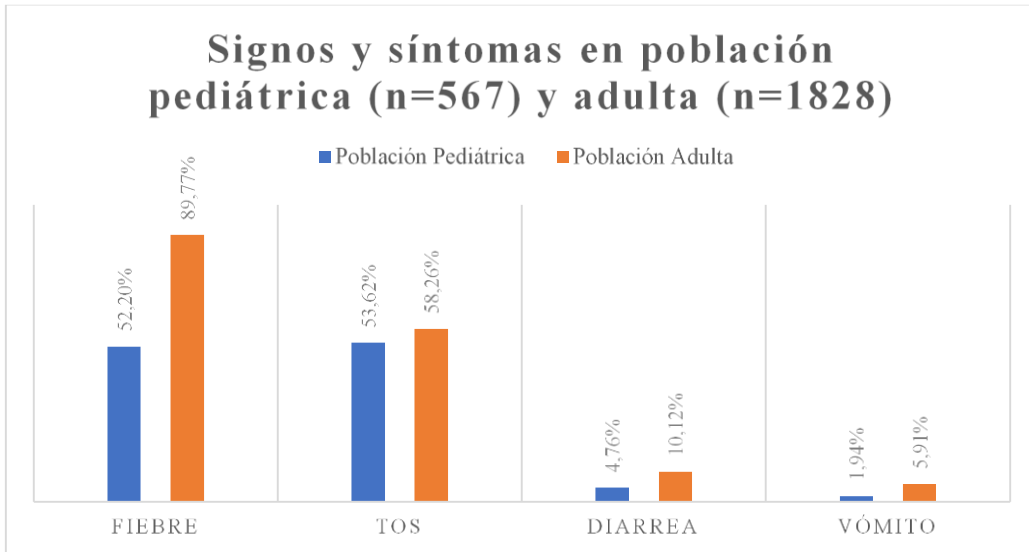


Figura 1 de elaboración propia que expone la prevalencia de fiebre, tos, diarrea y vómito en población pediátrica y adulta de China. Datos obtenidos de las referencias 8 y 10-31.

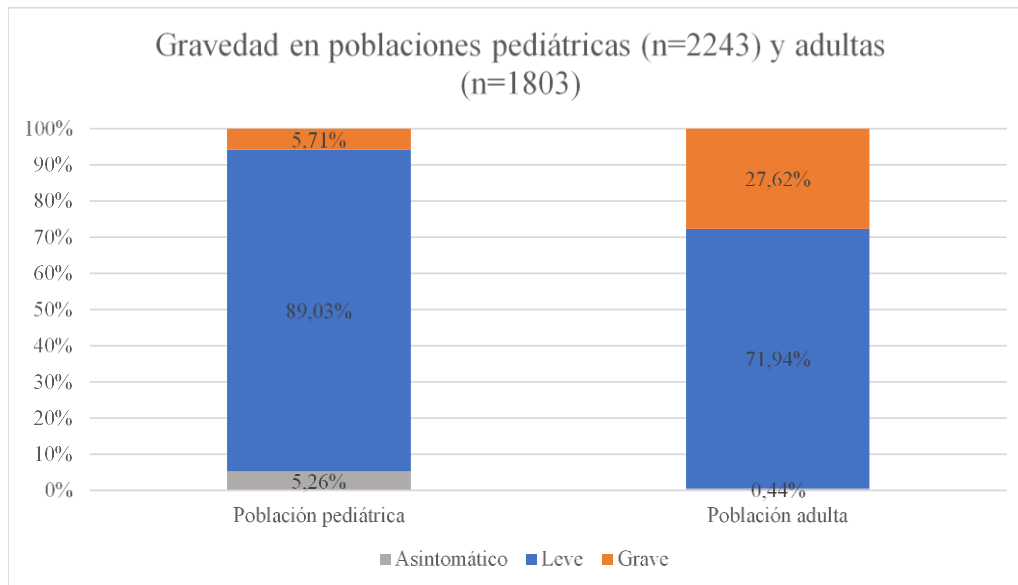
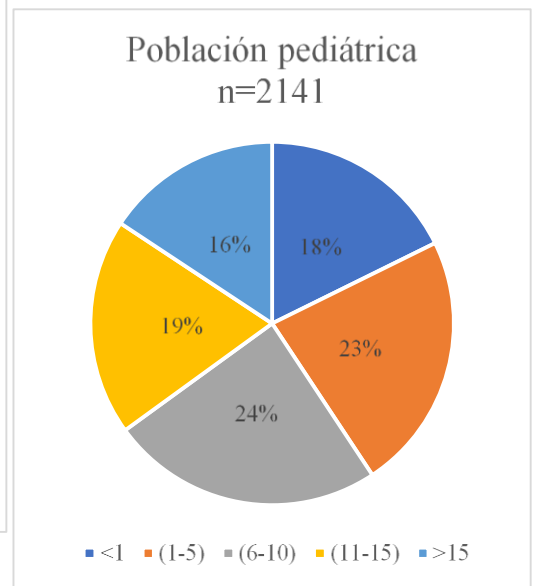
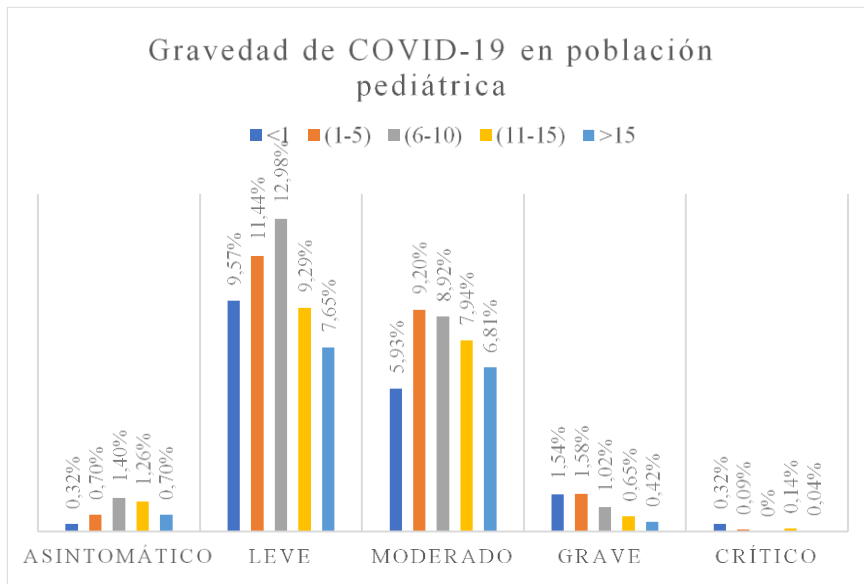


Figura 2 de elaboración propia, que expone la prevalencia según gravedad entre las poblaciones pediátricas y adultas de China. Datos obtenidos de las referencias 11-18; 24; 28-31; 36.



Figuras 3 y 4: gráficas de elaboración propia, la izquierda señala la gravedad de la población pediátrica contagiada de SARS-CoV-2 según intervalos etarios, y la derecha señala el porcentaje de cada grupo etario. Datos obtenidos de la referencia 36.

Correspondencia

Joaquín Silva Serrano

joaquinsilva@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 10 de julio de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 8 de octubre de 2020.

Referencias

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Eng J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
2. 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.
3. Who.es [Internet]. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. 27 Abril 2020 [Actualizado 27 de abril; citado 3 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente J, Vázquez Martínez J. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *Anales de Pediatría*. 2020;92(4):241.e1-241.e11.
5. Feng F, Xiaoping L. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020;58(0):E001.
6. Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, Poli C, Delpiano L, Conca N. Recomendación para la sospecha diagnóstica y manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2 [Internet]. *Sochinf.cl*. 2020 [citado 16 Julio 2020]. Disponible en: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2020/Recomendaciones_Sindrome_Inflamatorio_Multisistemico_SARS-CoV-2.pdf
7. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*. 2020;16(3):223-231.
8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Eng J Med*, 2020;382(17):1663-1665.
9. Dufort E, Koumans E, Chow E, Rosenthal E, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Eng J Med* 2020;383:347-358.
10. Ma Y, Xia S, Wang M, Zhang S, DU W, Chen Q. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2020;22(4):290-293.
11. Chang T, Wu J, Chang L. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020;119(5):982-989.
12. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Eng J Med*. 2020;382(14):1370-1371.
13. Feng K, Yun Y, Wang X, Yang G, Zheng Y, Lin C. Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection. *Chinese Journal of Pediatrics* 2020;58:E007.

14. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa198.
15. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169-1174.
16. Wang D, Ju X, Xie F, Lu Y, Li F, Huang H. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Chinese Journal of Pediatrics.* 2020;58(4):E011.
17. Jiang J, Duan L, Xiong D, Feng Y, Liu X, Yu J. Epidemiological and clinical characteristics of novel coronavirus infection in children: Thoughts on the diagnostic criteria of suspected cases outside Hubei Province. *Chin Pediatr Emerg Med* 2020;27.
18. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol.* 2020 May;50(6):796-799
19. Chen M, Fan P, Liu Z, Li J, Huang S, Wu W et al. Clinical characteristics of 10 children with COVID-19 outside of Wuhan in Hubei Province. 2020 Mar: 27. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18255/v1>
20. Han Y, Feng Z, Sun L, et al. Comparative Analysis of Clinical Characteristics in Children and Adults with 2019 Novel Coronavirus Infection: A Descriptive Study. 2020 Mar: 18. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-17872/v1>
21. Shen Q, Guo W, Guo T, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1424-1429.
22. Wang Y, Zhu F, Wu J, Wang C, Liu J, Chen X et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 74 Children Infected with SARS-CoV-2 in Family Clusters in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020.
23. Chen, C, Cao, M, Peng, L, Guo, X, Yang, F, Wu, W, et al. Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. *The Lancet.* 2020.
24. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection.* 2020;48(3):445-452.
25. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 Novel Coronavirus Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020.
26. Lu Y, Wen H, Rong D, Zhou Z, Liu H. Clinical characteristics and radiological features of children infected with the 2019 novel coronavirus. *Clin Radiol.* 2020;75(7):520-525.
27. Zhong Z, Xie X, Huang W, Zhao W, Yu Q, Liu J. Chest CT findings and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *J. Cent. South Univ.* 2020;45(3):236-242.
28. Liu J, Liu Y, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *medRxiv* 2020.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Laing WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* 2020.
30. 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):1061-1069.
31. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa248.
32. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):843-851.
33. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17).
34. Shah S, Munoz A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in COVID-19 Pandemic. *Indian J Pediatr* 2020.
35. To K, Tsang O, Leung W, Tam A, Wu T, Lung D et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-574.
36. 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.
37. Luna C, Jolly E. Síndromes parenquimatosos pulmonares. En: Argente A, Álvarez M. *Semiología médica: fisiopatología, semiotécnica y propedéutica: enseñanza basada en el paciente.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana, 2019. p.564-569.
38. Reyes, A, Denegri M. Manejo Infeccioso en Pediatría y Cuidados Intensivos Pediátricos en Pacientes con COVID-19. *Unidad de Infectología HFBC.* 2020.

39. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17).
40. Taddey W. Shock. En: Argente A, Álvarez M. *Semiología médica: fisiopatología, semiotécnica y propedéutica: enseñanza basada en el paciente*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana, 2019. p.471-478.
41. Lee P, Hu Y, Chen P, Huang Y, Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19?. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2020; 53(3):371-372.
42. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-454.
43. Fang F, Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives [Chinese]. *Chinese Journal of Pediatrics* 2020 Feb 2;58(0):E001.
44. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323(23):2427.
45. Schouten L, van Kaam A, Kohse F, Veltkamp F, Bos L, de Beer F et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Annals of Intensive Care* 2019;9(1).
46. Rao V, Arakeri G, Subash A, Rao J, Jadhav S, Suhail Sayeed M et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity?. *Med. Hypotheses*. 2020;144:109861.
47. Yazdanpanah F, Hamblin M, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Cell Mol Life Sci* 2020;256:117900.
48. Sociedad Chilena de Pediatría. COVID-19 en Chile: recomendaciones a los médicos que atienden niños. 19 Marzo 2020 (consultado 6 mayo 2020). Disponible en: <https://sochipe.cl/v3/post.php?id=4363>
49. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 2020;324(8):801.



REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

Fundada en el año 2001

As soon as questions of will or decision or reason or choice of action arise, human science is at a loss.

Noam Chomsky

American philosopher



**REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE**