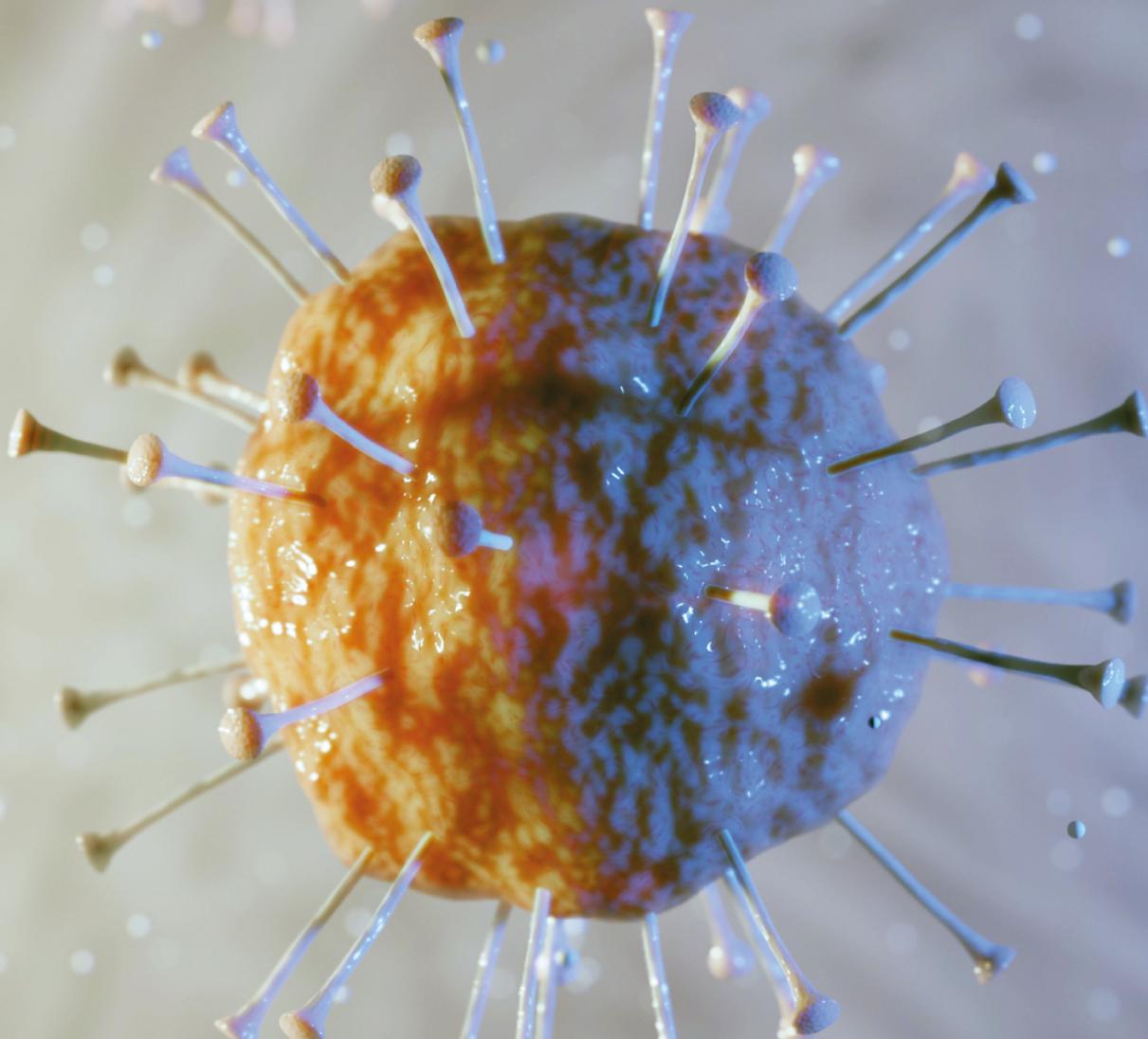


Publicación científica en ciencias naturales, biológicas y médicas

2020 ESPECIAL COVID-19



AÑO	VOLÚMEN	NÚMERO	EJEMPLARES	ISSN
18	18	35	1.000	1794-2470

INDIZADA EN PUBLINDEX - CATEGORÍA "B", y Scielo.



**NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas**

Volúmen 18 Número 35

Objetivo	Difundir trabajos originales e inéditos que contribuyan a ampliar los conocimientos en las ciencias biomédicas	
Ámbito temático	Ciencias biológicas y ciencias médicas	
Público objetivo	Investigadores y especialistas en el área biomédica	
Periodicidad	Publicación semestral; enero-junio; julio-diciembre	
Indizada en	Publindex - B Scielo REDALYC	
Registrada en Bases de Datos Académicos	LILACS de la plataforma BIREME E-revistas EBSCO Fuente Académica Actualidad Iberoamericana	LATINDEX Informe Mediclatina IMBIOMED Index Copernicus



NOVA está licenciada con creative Commons

Registro ISSN	17942470
Dirección postal	Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca-UNICOLMAYOR Calle 28 No 5B-02 Bogotá, D.C-Colombia Universidad Nacional Abierta y a Distancia- UNAD- Sede Nacional. Calle 14 Sur No 14-23 Bogotá, D.C- Colombia
Dirección electrónica	http://www.unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/
Teléfonos	UNICOLMAYOR: (+57)1 2418800 Ext 132-133 UNAD: (+57)1 3443700

NOVA en OJS

La revista *NOVA* entra a ser parte de las publicaciones científicas de *Acceso Abierto* por medio del sistema de administración y publicación de revistas y documentos periódicos en internet *Open Journal System -OJS-*. Este sistema está diseñado para reducir el tiempo y energías dedicadas al manejo exhaustivo de las tareas que involucra la edición de una publicación seriada, permitiendo un manejo eficiente y unificado del proceso editorial. Con esto se busca acelerar el acceso en la difusión de contenidos e investigaciones científicas producidas dentro y fuera de la universidad en los temas relacionados con las ciencias biomédicas.

OJS, es un software desarrollado por Public Knowledge Project – PKP- de la Facultad de Educación de la University of British Columbia, utilizado ahora por la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, dentro de un proceso liderado, con el apoyo de la oficina de investigaciones, por la editora de la revista *NOVA* Olga Lucía Ostos y el ingeniero Camilo Andrés Angulo Muñoz -diseñador, y gestor de la plataforma y editor de textos en formato HTML y EPUB-. En el siguiente enlace podrán tener acceso a la plataforma *Open Journal System* de *NOVA* y a los documentos en PDF, HTML y EPUB allí disponibles, así mismo, encontrarán las normas para los autores, la sección de registro, donde los autores pueden inscribirse para hacer envío de sus artículos, y las bases e índices bibliográficos a las que pertenece la revista.
<http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/>



Editora	Olga Lucía Ostos Ortiz Bsc, Msc, MPA.
Editor Asociado	Helena Frayle Salamanca, Msc.
Asistente Editorial	Douglas Niño, Dr. Johanna Lizeth González Devia, Msc.
Open Journal System	Carlos Alberto Rodríguez Sánchez, Msc.
Comité Editorial	

- Luis Alejandro Barrera**
PhD en Bioquímica, Magister en Ciencias,
Director Instituto de Errores Innatos del Metabolismo Pontificia Universidad Javeriana.
- Julio Delgado**
PhD. Director de la Escuela de Biotecnología.
Universidad de San Martín de Panamá.
- Luis Alberto Gómez Grosso**
PhD. Director Laboratorio de Fisiología Molecular Instituto Nacional de Salud.
- Genoveva Keyeux**
Doctorado en Biologie Moléculaire Cellulaire Et Biochimie, Magister en Deuxième Licence En Sciences Equivalencia Dea.
Docente- Investigador Universidad Nacional de Colombia.
- Manuel Alfonso Patarroyo**
Doctorado en Química con énfasis en Bioquímica. Investigador Fundación Instituto de inmunología de Colombia FIDIC.
- Raul Poutou Piñales**
Doctorado en Ciencias Biológicas, Magister en Microbiología, Profesor Asociado Pontificia Universidad Javeriana.
- Hugo Hernando Vega Fajardo**
Doctorado en Ciencias Médicas, MD, Magister en Genética Humana,
Profesor Universidad Nacional de Colombia.
- Joaquín Benavides López De Mesa**
Biólogo, Magister en Microbiología.
Docente Investigador Universidad de la Salle.

- Orlando Acosta Losada**
MD, Magister en Genética Humana, PhD en Virología Molecular. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia.
- Moises Wasserman**
PhD en Bioquímica. Rector de la Universidad Nacional de Colombia,
Director del Laboratorio de Investigaciones Básicas en Bioquímica LIBIQ
Universidad Nacional de Colombia.
- Hugo Mendieta Zerón**
Doctor en Endocrinología.
Universidad Autónoma del Estado de México. México.
- Magnolia Matilde Correa Muñoz**
Doctor en Ciencias (Biotecnología).
Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias. Universidad Autónoma de Baja California, México.
- Andrés Felipe López Gerena**
Biólogo, Master en Monitorización de Ensayos Clínicos. Colegio Oficial de Médicos de Barcelona. Barcelona, España
- Maria Jesus Tuñon González**
Bióloga y doctora del departamento de Ciencias Biológicas e Instituto de Biomedicina, Universidad de León. España
- Javier del Angel Caraza**
Doctor en Medicina y Cirugía Animal
Universidad Autónoma del Estado de México
- Oscar Orlando Bernal Parra**
Doctor en Ciencias
Universidad de California, Riverside

Contenido / Content

Editorial / Editorial

5

Artículo de revisión / Review article

SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico

11

SARS-CoV-2: biochemical aspects and diagnostic methods

Brigitte Ofelia Peña López, Bladimiro Rincón Orozco, John Jairo Castillo León

Artículo corto / Short article

Diagnóstico molecular de SARS-CoV-2

35

Molecular diagnosis of SARS-CoV-2

Gladys Pinilla, Claudia Andrea Cruz, Jeannette Navarrete

Papel de las pruebas rápidas (POCT) en el diagnóstico del SARS-COV-2, agente causal de COVID-19

43

Role of Rapid Tests (POCT) in the Diagnosis of SARS-VOC-2, Causal Agent of COVID-19

Carmen Cecilia Almonacid Urrego, María Vilma Giratá Pedraza, Irlena Salcedo Pretelt, Isabel Cristina Almonacid Urrego

Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19

53

Prognostic value of biochemical markers in patients with COVID-19

Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez, Carmen Cecilia Almonacid Urrego, Edith del Carmen Hernández Rojas, Hugo Mendieta Zerón

Potenciales estrategias terapéuticas basadas en péptidos para mitigar la infección por SARS-CoV-2

61

Potential Peptide-Based Therapeutic Strategies to Mitigate SARS-COV-2 Infection

Yenny Yolanda Lozano Jiménez, Ruth Mélida Sánchez Mora, Sara Emilia Giraldo Quintero

Vacunas para COVID-19: Estado actual y perspectivas para su desarrollo

67

COVID-19 vaccines: current status and perspectives for its development

Edith Hernandez Rojas, Isabel Almonacid Urrego, Andrea Catalina Rocha Chamorro, Irlena Salcedo Pretelt

Alteraciones hematológicas en COVID-19

75

Hematological Findings in COVID-19

María Isabel Villa Palacio, Elizabeth López Henao

***Pneumocystis jirovecii* y SARS-CoV-2; COVID-19** 81

Pneumocystis jirovecii and SARS-CoV-2; COVID-19

Julio César Giraldo Forero, María Consuelo Bernal Lizarazú, Andrea Milena Guatibonza Carreño,
Andrés Camilo González Gómez, José Fernández Manrique

COVID-19: una revisión de la evidencia en el ámbito pediátrico 87

COVID-19: A review of the available evidence
regarding pediatric population

Gina Nieto Duarte, Patricia Pichilingue, Iván Aivasovsky Trotta,
Marianna Castellanos Fernandez, Luis Gustavo Celis

**Garanticemos la calidad de las muestras respiratorias para
diagnosticar COVID-19** 95

Let's guarantee the quality of respiratory samples
to diagnose COVID-19

Marcela Gómez Garzón, Martha Patricia Isaza Cortes, Catalina Ibañez Galvis

**Infección por COVID-19, una mirada a los factores ambientales
relacionados con la pandemia** 101

COVID-19 infection, a look at environmental factors
related to the pandemic

Sonia Marcela Rosas Arango, Javier del Ángel Caraza, Edgardo Soriano Vargas

**Expresiones de la violencia basada en género, en el marco del
confinamiento por COVID-19** 107

Gender Based Violence Manifestations on Lockdown
Contexts by COVID-19

Nicolás Londoño Bernal

**Impactos de la COVID-19 en la violencia contra las mujeres.
El caso de Bogotá (Colombia)** 115

Impacts of COVID-19 on violence against women.
The case of Bogotá (Colombia)

Liliana Chaparro Moreno, Heyder Alfonso

**SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad
neurodegenerativa** 121

SARS-CoV-2 in older adult with neurodegenerative disease

Johanna Lizeth González Devia, Myriam Leonor Torres Pérez, Diana María Cuartas Méndez

Editorial

Cooperación la clave para abordar el COVID 19

Vivimos una pandemia ocasionada por el virus denominado COVID-19, un virus RNA que constituye una verdadera amenaza por varias razones: (i) puede afectar a individuos sanos jóvenes además de personas mayores con problemas de salud, los datos hasta ahora sugieren que el virus tiene un riesgo de letalidad de alrededor del 1%; esta tasa haría la infección por COVID 19 mucho más severa que la influenza estacional típica, ubicándola en algún lugar entre la pandemia de influenza de 1957 (0.6%) y la pandemia de influenza de 1918 (2%). Covid-19 se transmite de forma muy eficiente; una persona infectada puede infectar a 2 ó 3 personas, y de esta forma el contagio crece exponencialmente. Así mismo, existen pruebas sólidas de que personas asintomáticas pueden contagiar a otros, lo que significa que Covid-19 será mucho más difícil de contener que el síndrome respiratorio de Medio Oriente o el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), virus que se propagan de forma mucho menos eficiente y solo por personas sintomáticas. De hecho, Covid-19 ya ha causado 10 veces más casos que el SARS en una cuarta parte del tiempo.

Buscando mitigar los efectos del virus los gobiernos han establecido políticas de salud, estrategias de contención y manejo epidemiológico. Sin embargo, el panorama mundial ha sido devastador y ha mostrado las deficiencias de los sistemas de salud y la baja preparación del mundo ante una pandemia como la que hoy vivimos.

Sin lugar a dudas, esta pandemia que hoy vivimos genera graves consecuencias sociales y económicas en todos los países del mundo y particularmente en aquellos, que como el nuestro, cuentan con recursos muy limitados para atender una crisis de esta naturaleza.

Este panorama que aquí se presenta, nos hace plantear la necesidad de hacer cambios sistémicos globales para que la humanidad pueda responder de forma más eficiente y efectiva a la llegada de una próxima pandemia; tomar acciones para mejorar la atención primaria en salud con infraestructura en el momento de construir hospitales y clínicas

pensadas para pandemias, generar sistemas de alerta temprana y vigilancia de patrones de monitoreo de enfermedades que avisen a tiempo la presencia de posibles brotes, bases de datos a las que las organizaciones de especialistas puedan acceder instantáneamente y normas que exijan que los países compartan la información.

Los gobiernos locales y nacionales deben contar con listas de personal capacitado desde líderes locales hasta expertos mundiales para enfrentar las pandemias en el menor tiempo y de la mejor forma posible, así como a listas de suministros.

Además es necesario contar con sistemas organizados para producir vacunas y antivirales seguros y efectivos, con obtención de aprobación, con la posibilidad de producción a gran escala en el menor tiempo posible obtener su aprobación para administrar miles de millones de dosis dentro de unos meses después del descubrimiento de un patógeno como COVID 19, este gran desafío requiere superar obstáculos diplomáticos, técnicos y presupuestales, así como establecer vías de cooperación eficientes entre lo público y lo privado.

Por otra parte, se requiere establecer foros mundiales para establecer prioridades de investigación y sistemas de financiación para proyectos que contribuyan a mejorar la vigilancia y respuesta a la enfermedad. Hay un aspecto fundamental y es lograr recursos globales de financiamiento público en temas que generalmente son de interés de las farmacéuticas y que pueden constituirse como bienes públicos globales. De estas decisiones, depende salvar millones de vidas en el mundo.

Finalmente, como humanidad uno de los grandes desafíos que requerimos es entender la cooperación global como la única forma que como especie tenemos de responder a nuevos patógenos, cada vez más letales. Se requieren esfuerzos diplomáticos para impulsar la colaboración internacional y el intercambio de datos, así como acuerdos de licencia que crucen fronteras nacionales.

Cooperación institucional como estrategia de respuesta a la pandemia por COVID 19

En palabras de la Dra. Carmen Cecilia Almonacid Urrego; “Las relaciones de cooperación entre la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (Unicolmayor) y la Asociación

Científica Latina (ASCILA), organismo Científico integrado por académicos, investigadores y profesionales de diferentes países que busca promover el desarrollo de los estados latinoamericanos por medio de la interacción científica y académica, se remontan al año de constitución legal de la Asociación (2009).

Desde ese momento y tomando como base que las dos instituciones comparten los mismos ideales orientados a obtener la excelencia académica e investigativa, se han venido desarrollando actividades conjuntas que incluyen la organización y participación en cursos y eventos académicos nacionales e internacionales, el diseño y desarrollo de proyectos de investigación formativa y aplicada cofinanciados por entidades de los dos países y la movilidad en doble vía de estudiantes y docentes.

Con base en lo anterior y dado el impacto que ha tenido a todo nivel la pandemia originada por el SARS-CoV 2, la Asociación Científica Latina con apoyo de docentes y estudiantes del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y de la Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, ofertó a la comunidad académica nacional e internacional y a todos sus socios, el curso virtual "Abordaje interdisciplinar del COVID-19 la pandemia del siglo XXI", que fue impartido por destacados profesionales e investigadores latinoamericanos y tuvo como objetivo actualizar a los 1650 participantes de 15 diferentes países, en tópicos relevantes relacionados con este virus. Fruto de él, se presenta a ustedes el siguiente número que recoge apartes sobresalientes de las temáticas abordadas en el curso"

Autores y artículos que se presentan en esta edición especial COVID 19

Brigitte Ofelia Peña López, Bladimiro Rincón Orozco y John Jairo Castillo León presentan una interesante revisión sobre aspectos relacionados con la transmisión, prevención, generalidades bioquímicas del SARS-CoV-2 y métodos diagnósticos del COVID-19.

Gladys Pinilla B., Claudia Andrea Cruz B., Jeannette Navarrete, en su artículo analizan el papel de las pruebas moleculares en el diagnóstico de COVID 19.

Carmen Cecilia Almonacid Urrego¹ María Vilma Giratá Pedraza, Irlena Salcedo Pretelt, Isabel Cristina Almonacid Urrego analizan el papel de las pruebas rápidas (POCT) en el diagnóstico del SARS-COV-2.

Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez, Carmen Cecilia Almonacid Urrego, Hernández Rojas Edith del Carmen, Hugo Mendieta Zerón. Ph. D, analizan el valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19.

Lozano Jiménez Yenny Yolanda, Sánchez Mora Ruth Mélida, Giraldo Quintero y Sara Emilia analizan las estrategias terapéuticas basadas en péptidos para mitigar la infección por SARS-CoV-2.

Edith Rojas, Isabel Almonacid Urrego, Andrea Catalina Rocha Chamorro e Irlena Salcedo Pretelt analizan el estado actual y las perspectivas para el desarrollo de vacunas para COVID 19.

María Isabel Villa Palacio y Elizabeth López Henao analizan las alteraciones hematológicas relacionadas con COVID-19.

Julio César Giraldo Forero, María Consuelo Bernal Lizarazú, Andrea Milena Guatibonza Carreño, Andrés Camilo González Gómez y José Fernández Manrique analizan la presencia de *Pneumocystis jirovecii* como agente oportunista causante de neumonía (pneumocistosis) que puede ser mortal en personas con condición de inmunocompromiso y se convierte en una de las causas de neumonía en pacientes diagnosticadas con COVID 19.

Gina Nieto-Duarte, Patricia Pichilingue, Iván Aivasovsky-Trotta, Marianna Castellanos-Fernández y Luis Gustavo-Celis desarrollan una completa revisión de evidencia de Covid 19 en el ámbito pediátrico.

Marcela Gómez-Garzón - MSc, Martha Patricia Isaza-Cortes y Catalina Ibañez-Galvis presentan los elementos y procedimientos adecuados para la recolección de hisopos respiratorios que garantizan la bioseguridad y el diagnóstico de COVID-19 en adultos y niños.

Sonia Marcela Rosas Arango, Javier Del Ángel-Caraza y Edgardo Soriano-Vargas analizan los factores ambientales relacionados con la pandemia.

Nicolás Londoño Bernal en su artículo analiza las expresiones de la violencia basada en género, en el marco del confinamiento por COVID-19, desde una aproximación cualitativa.

Liliana Chaparro Moreno y Heyder Alfonso analizan los mecanismos dispuestos en Bogotá (Colombia) para enfrentar la violencia contra las mujeres y los desafíos que aún se presentan.

Finalmente, Johanna Lizeth González Devia, Myriam Leonor Torres Pérez y Diana María Cuartas Méndez analizan la infección por SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad neurodegenerativa.

Esperamos que este número especial preparado con expertos en el marco de la pandemia que vivimos por COVID 19, se convierta en una fuente de consulta y aporte a la construcción de conocimiento en el tema.

Olga Lucía Ostos Ortiz¹

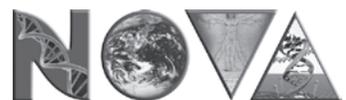
Agradecimientos especiales a:

- La Dra. Carmen Cecilia Almonacid Urrego docente de Unicolmayor, directora académica, organizadora y gestora del espacio de cooperación interinstitucional que hizo posible este importante número.
- La Dra. Myriam Leonor Torres Pérez Decana de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta y a Distancia por sus importantes aportes que hicieron posible la edición especial de la Revista NOVA en el contexto de la pandemia.

1. Editora Revista NOVA

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6477-9872>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=yCBpLUsAAAAJ&hl=es>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico

SARS-CoV-2: biochemical aspects and diagnostic methods

Brigitte Ofelia Peña López¹, Bladimiro Rincón Orozco², John Jairo Castillo León³

Resumen

El 31 de diciembre de 2019 la comisión municipal de salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) informa sobre un inusitado brote de casos de neumonía en la ciudad. Posteriormente se determina que se trata de un nuevo coronavirus designado inicialmente como 2019-nCoV y posteriormente, SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 infecta y se replica en los neumocitos y macrófagos del sistema respiratorio específicamente en el parénquima pulmonar en donde reside el receptor celular ACE-2. Esta revisión describe aspectos relacionados con la transmisión, prevención, generalidades bioquímicas del SARS-CoV-2 y métodos diagnósticos del COVID-19. Inicialmente se describe la forma de transmisión del virus y algunas recomendaciones generales para su prevención. Posteriormente, se hace una descripción detallada de los aspectos bioquímicos del SARS-CoV-2, su ciclo infeccioso y la estructura de la proteína S, la cual está involucrada con el proceso de ingreso del virus a la célula. Finalmente, se describen los métodos y pruebas de laboratorio para el diagnóstico del COVID-19.

Palabras claves: SARS-CoV-2, COVID-19, Glicoproteína de la Espiga del Coronavirus, Coronavirus, Transmisión, Diagnóstico.

1. Microbióloga y bioanalista, Escuela de Microbiología, Universidad Industrial de Santander.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5026-1880>

2. Ph.D. Profesor Titular, Escuela de Microbiología, Universidad Industrial de Santander.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5323-0422>

3. Ph.D. Profesor Asociado, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6751-2305>

Correo electrónico de correspondencia: jcastleon@uis.edu.co

Abstract

On December 31, 2019, Wuhan Municipal Health Commission (Hubei Province, China) reports on an unusual outbreak of pneumonia cases in the city. Subsequently it is determined that it is a new coronavirus initially designated as 2019-nCoV and later, SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 infects and replicates in pneumocytes and macrophages of the respiratory system specifically in the lung parenchyma where the ACE-2 cell receptor resides. This review describes aspects related to the transmission, prevention, biochemical generalities of SARS-CoV-2 and diagnostic methods of COVID-19. Initially, it describes the form of virus transmission and general recommendations for its prevention. Subsequently, a detailed description is made of the biochemical aspects of SARS-CoV-2, its infectious cycle and the structure of protein S, which is involved in the process of entry of the virus into the cell. Finally, the methods and laboratory tests for the diagnosis of COVID-19 are described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Spike Glycoprotein, Coronavirus Transmission, Diagnosis.

Introducción

En una línea de tiempo que llega hasta la actualidad, una epidemia de casos de infecciones respiratorias bajas detectadas en Wuhan se informó a la oficina de la OMS en China, en diciembre de 2019 (1). El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y los CDC locales organizaron un programa intensivo de investigación de brotes (2).

La etiología de esta enfermedad, denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se atribuye a un nuevo virus perteneciente a la familia del coronavirus (CoV) llamado SARS-CoV-2 (3). Este nuevo virus es altamente contagioso y se ha expandido rápidamente por todo el mundo. El brote fue declarado por la Organi-

zación Mundial de la Salud (OMS) como Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (4). El 11 de marzo, cuando el número de casos de COVID-19 fuera de China aumentó 13 veces y el número de países involucrados se triplicó con más de 118.000 casos en 114 países y más de 4.000 muertes, la OMS declaró al COVID-19 una pandemia (5).

Según la OMS, las enfermedades virales continúan surgiendo y representan un problema grave para la salud pública. En los últimos veinte años, se han producido dos epidemias adicionales causadas por CoV: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002 que provocó una epidemia a gran escala que comenzó en China e involucró a dos docenas de países con aproximadamente 8.000

casos y 800 muertes; y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012 que comenzó en Arabia Saudita y ha causado aproximadamente 2.500 casos y 800 muertes y todavía causa casos esporádicos (6,7).

Los CoV se han convertido en los principales patógenos de brotes emergentes de enfermedades respiratorias (8,9). Son virus de ARN monocatenarios de polaridad positiva, pueden aislarse en diferentes especies animales y hacer salto de especie, causando enfermedades en humanos que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el MERS y el SARS (10,11). Estos últimos virus probablemente se originaron en murciélagos y luego se trasladaron a otros mamíferos: la civeta de palma del Himalaya para SARS-CoV y el camello dromedario para MERS-CoV, antes de saltar a los humanos (12-14). La dinámica del SARS-Cov-2 se desconoce actualmente, pero se especula que también tiene un origen animal.

Los gobiernos mundiales trabajan para establecer contramedidas para detener posibles efectos devastadores de esta pandemia. Las organizaciones de salud coordinan los flujos de información y emiten directivas y directrices para mitigar mejor el impacto de la amenaza. Al mismo tiempo, los científicos de todo el mundo trabajan incansablemente, y la información sobre los mecanismos de transmisión, el espectro clínico de la enfermedad, los nuevos diagnósticos y las estrategias preventivas y terapéuticas

se están desarrollando rápidamente (15). Quedan muchas incertidumbres con respecto a la interacción virus-huésped y a la evolución de la epidemia, con referencia específica a los momentos en que la epidemia alcanzará su punto máximo.

Por el momento, las estrategias terapéuticas para tratar la infección son solo de apoyo, y la prevención dirigida a reducir la transmisión en la comunidad es nuestra mejor arma (16). Las medidas agresivas de aislamiento en China han llevado a una reducción progresiva de casos en los últimos días. En Italia, en regiones geográficas del norte, inicialmente, y posteriormente en toda la península, así como en España las autoridades políticas y sanitarias están haciendo esfuerzos increíbles para contener un tsunami que desplome los sistemas hospitalarios y la economía de estos países (17,18).

Desde su aparición en diciembre de 2019 y hasta la fecha se han registrado aproximadamente 12.000.000 de personas infectadas en el mundo con una tasa de mortalidad de 7%, y se espera que el número de casos de pacientes infectados aumente exponencialmente (19). En Colombia, el número de casos ya supera los 120.000 infectados, desde la aparición del primer caso a inicios de marzo, con más de 4200 muertes a la fecha (20).

Esta revisión describe los aspectos más importantes de SARS-CoV-2 desde el punto de vista bioquímico-estructural y presen-

ta los métodos de detección y diagnóstico aprobados por la FDA hasta el mes de abril.

Transmisión

Los individuos sintomáticos son la fuente más frecuente de propagación del SARS-CoV-2 (21). La posibilidad de transmisión antes de que aparezcan los síntomas parece ser poco frecuente, aunque no hay datos contundentes para excluirla (22). Además, es posible que las personas asintomáticas transmitan el virus (23). Estos datos sugieren que el aislamiento es la mejor manera de contener esta epidemia.

La transmisión se produce a través de gotitas respiratorias por toser y estornudar. La transmisión por aerosoles también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas de aerosoles en espacios cerrados (24,25). Se sugiere que otras vías de transmisión incluyen la vía fecal-oral y la superficie ocular (26,27). El análisis de los datos relacionados con la propagación del SARS-CoV-2 en China parece indicar que cerca que el contacto entre individuos es necesario. La propagación inicial, de hecho, se limita principalmente a miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos (24).

Según los datos de los primeros casos en Wuhan y las investigaciones realizadas por el CDC de China y los CDC locales, el tiempo de incubación podría ser general-

mente de 3 a 7 días y prolongarse hasta 2 semanas, ya que el tiempo más largo desde la infección hasta los síntomas fue de 12.5 días (95% IC, 9,2 a 18) (25,28). Estos datos también han mostrado que esta nueva epidemia se duplicó aproximadamente cada siete días, mientras que el número básico de reproducción (R_0) es 2,68 (29).

Prevención

Las medidas preventivas son la estrategia actual para limitar la propagación de casos. Debido a que una epidemia aumentará mientras R_0 sea mayor que 1, las medidas de control deben enfocarse en reducir el valor a menos de 1.

Las estrategias preventivas se centran en el aislamiento de los pacientes y el control cuidadoso de la infección para mantener el R igual a 0, incluidas las medidas apropiadas que deben adoptarse durante el diagnóstico y la prestación de atención clínica a un paciente infectado. Por ejemplo, las gotas, el contacto y las precauciones en el aire en espacios cerrados deben manejar con extremo cuidado durante la recolección de muestras, y debe evitarse la inducción de esputo.

La OMS ha emitido las siguientes recomendaciones generales (16,30):

- a) Evite el contacto cercano con sujetos que padecen infecciones respiratorias agudas.

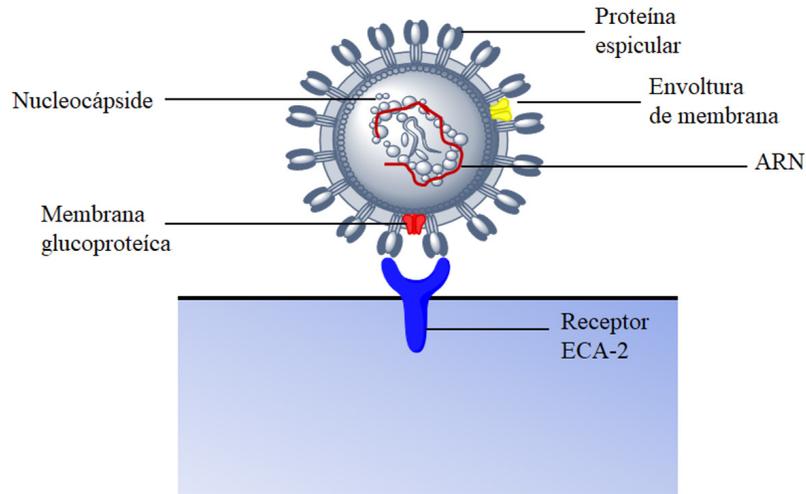
- b) Lávese las manos con frecuencia, especialmente después del contacto con personas infectadas o su entorno.
- c) Evite el contacto sin protección con animales de granja o animales salvajes.
- d) Las personas con síntomas de infección aguda de las vías respiratorias deben mantenerse a distancia, cubrirse la boca al toser o estornudar con pañuelos desechables o ropa y lavarse las manos.
- e) Fortalecer, en particular, en los departamentos de medicina de emergencia, la aplicación de medidas estrictas de higiene para la prevención y el control de infecciones.
- f) Las personas inmunocomprometidas deben evitar las reuniones públicas.
- g) La estrategia más importante para los poblados es lavarse las manos con frecuencia y usar desinfectante de manos portátil y evitar el contacto con la cara y la boca después de interactuar con un entorno posiblemente contaminado.

Los trabajadores de la salud que atienden a personas infectadas deben utilizar precauciones de contacto y en el aire para incluir elementos de protección personal como máscaras N95 FFP3, protección para los ojos, batas y guantes para evitar la transmisión del patógeno (31).

Estructura de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2, conocido así por las espículas presentes en su cápside que forman una especie de corona alrededor de su superficie, es un virus de ARN monocatenario y polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud, es un virus envuelto y con una nucleocápside de simetría helicoidal, perteneciente a la familia Coronaviridae (32,33). Actualmente, se conocen 4 géneros derivados de la familia principal: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus y delta-coronavirus. Se sabe que los géneros alfa y beta-CoV pueden infectar humanos mientras los otros dos géneros sólo infectan aves (10).

Las proteínas de SARS-CoV-2 incluyen proteínas tipo espícula (S), envoltura de membrana (E) y nucleocápside (N) (34). Particularmente, en el SARS-CoV-2, el reconocimiento por parte del receptor de la célula hospedadora se lleva a cabo vía endosoma mediante un dominio de unión que dirige la adherencia del virus al receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) (35). La figura 1, muestra una ilustración de la estructura del SARS-CoV-2 y el reconocimiento por parte del receptor viral ECA-2 presente en la superficie de la célula hospedadora.

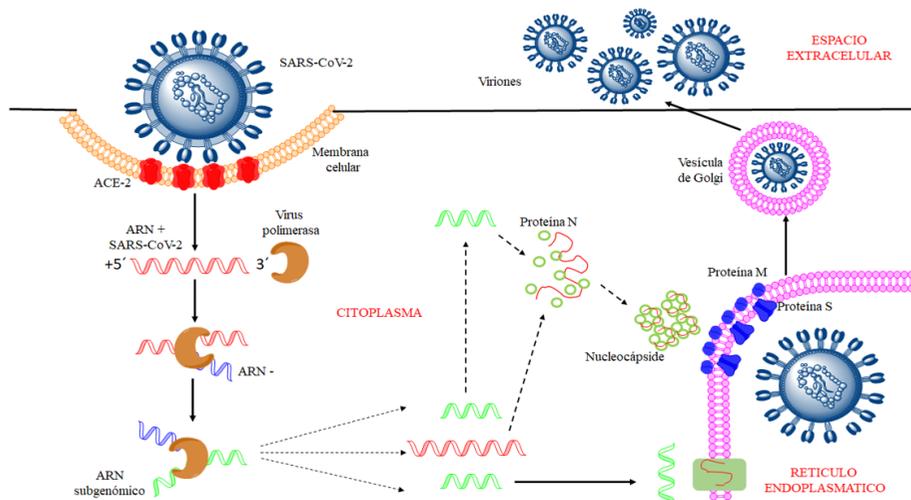
Figura 1. Esquema de la estructura de SARS-CoV-2 en su interacción con el receptor ECA-2 de la célula hospedadora.

Fuente: Autores.

Ciclo infeccioso de SARS-CoV-2

El ciclo infeccioso de SARS-CoV-2 inicia con la entrada endosomal del virus a la célula hospedadora mediante la interacción del dominio S1 de la proteína S con receptores ECA-2 presentes principalmente en neumocitos y enterocitos del sistema respi-

ratorio (36). Una vez ingresa el virus pierde su envoltura y el genoma viral se libera en el citoplasma traduciendo en poliproteínas virales de replicasa pp1a y 1ab, que luego se dividen en pequeños productos mediante proteinasas virales, como se observa en la figura 2 (37).

Figura 2. Esquema ilustrativo del ciclo infeccioso de SARS-CoV-2.

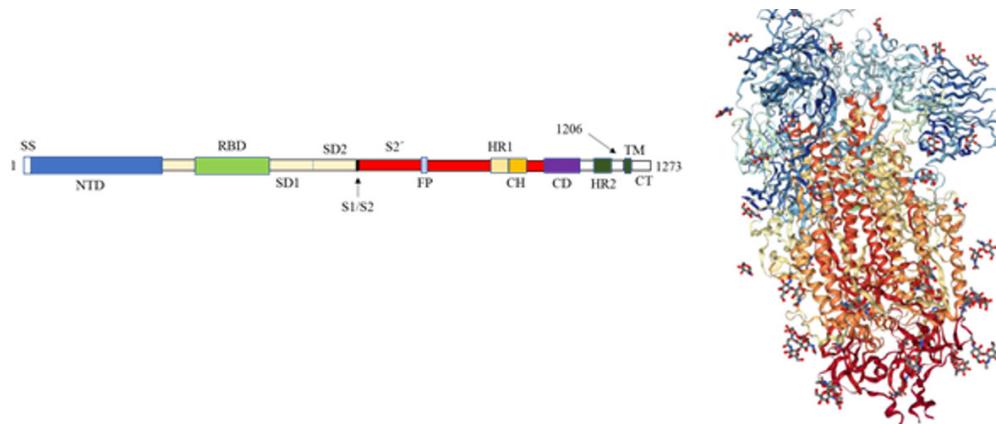
Fuente: Autores.

El genoma de ARN de SARS-CoV-2 presenta una estructura metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada en el extremo 3'. Esta particularidad hace que al ARN se le adhieran los ribosomas citoplasmáticos para el proceso de traducción. SARS-CoV-2 presenta una proteína replicasa codificada en su genoma, que le permite producir nuevas copias de su ARN (38). Al igual que otros virus de la misma familia del SARS-CoV-2 esta replicasa es la primera proteína que se sintetiza ya que una vez que el gen que codifica la replicasa es traducido, el proceso se detiene por un codón de parada. Las nucleocápsides virales se ensamblan a partir del ARN genómico y la proteína N viral presente en el citoplasma, para ello utilizan una proteasa denominada 3CLpro25 que corta la poliproteína seguido de la gemación en el lumen del compartimiento intermedio Golgi-retículo endoplasmático. Finalmente, los viriones son liberados de la célula infectada por medio de exocitosis (39).

Estructura de la proteína S

La glicoproteína S es una proteína de membrana integral homo-trimérica tipo I, similar a las glicoproteínas: 160 de VIH (Env), hemaglutinina de la influenza (HA) y a la glicoproteína viral del Ébola (35,40). Está organizada en tres dominios: un dominio extracelular (EC), un dominio de anclaje transmembranal y un dominio tipo cola intracelular. El dominio EC contiene dos subdominios necesarios para el proceso de reconocimiento por parte de la célula hospedadora (S1) y fusión de la membrana (S2). El S1 presenta dos dominios independientes, un dominio N-terminal (S1-NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD) (figura 3a), el cual desempeña un papel clave en los procesos de unión y reconocimiento. Durante el proceso de fusión hospedador-virus, la proteína S es cortada en el límite de los subdominios S1/S2 por las proteasas de la célula hospedadora, liberando un péptido de fusión el cual es indispensable para la entrada del virus (41).

Figura 2. Esquema coloreado por dominios de la estructura primaria de la proteína S de SARS-CoV-2. RBD, dominio de unión al receptor; SS, secuencia de las señales; S2', sitio de escisión de proteasas; FP, péptido de fusión; HR1, repetición heptad 1; CH, hélice central; CD, dominio conector; HR2, repetición heptad 2; TM; dominio transmembranal; CT, cola citoplásmica. Las flechas indican los sitios de acción de las proteasas.



Fuente: Tomado y modificado de Liu Z, Xiao X y cols (35).

Actualmente se sabe que la proteína S es clave para el desarrollo de vacunas, tratamientos y métodos de diagnóstico (42). Recientemente, Wrapp y cols. elucidaron la estructura cuaternaria de la proteína S en la conformación de prefusión mediante criomicroscopía electrónica de alta resolución, técnica de microscopía electrónica, a temperaturas criogénicas, que permite observar estados conformacionales nativos de proteínas a resolución atómica (43). El estado conformacional predominante del trímero S tiene uno de los tres dominios de unión al receptor (DUR) rotados en una conformación accesible al receptor, como se puede observar en la figura 3.

Diferentes estudios han demostrado la interacción de diferentes tipos de CoV que comparten la misma afinidad por la ECA-2 de las células hospedadoras. En el año 2.003 Li y cols. identificaron una ECA de células Vero E6 infectadas con SARS-CoV que se enlazó eficientemente al dominio S1 de la proteína S del SARS-CoV. Además, se encontró que la enzima ECA-2 en su forma soluble no se enlaza a los receptores presente en células infectadas con VIH (44). Más adelante, precisamente en el año 2.020 Hoffman y cols. demostraron que el nuevo SARS-CoV-2 reconoció el receptor ECA-2 por medio de la proteasa celular TMPRSS2 (proteína transmembranal serina 2) (45). Mediante experimentos de resonancia de plasmón superficial (SPR) Wrapp y cols, estudiaron la interacción ECA-2 con la proteína S caracterizada con una constante de afinidad (KD) de 1.42 nM (43).

Es importante recalcar que no únicamente la ECA-2 es el único sitio de recepción identificado hasta ahora para el ingreso de SARS-CoV-2 a la célula hospedadora. Mediante estudios de *docking* molecular se sabe que probablemente son 4 los sitios que utiliza la proteína S para unirse a una proteína chaperona del retículo endoplasmático conocida como GRP78 para lograr su entrada a la célula hospedadora (42). La GRP78 es una proteína de choque térmico codificada por el gen HSPA5 que juega un papel importante en el plegamiento de proteínas (46).

Diagnóstico de COVID-19

Las infecciones emergentes por CoV humanos (CoVH) han propiciado el desarrollo de métodos de diagnóstico rápidos, sensibles y específicos. Desde pruebas moleculares tipo reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) hasta dispositivos moleculares integrados, de acceso aleatorio y en el punto de atención (POCT, por sus siglas en inglés de Point-of-care testing), altamente seguros para el personal de salud y accesibles en hospitales y clínicas a nivel mundial.

Debe tenerse en cuenta que, a pesar de la precisión y rapidez de los métodos utilizados en el laboratorio, el diagnóstico oportuno de neumonías virales como la causada por el SARS-CoV-2 implica recolectar una óptima muestra del paciente: del lugar indicado, con los cepillos recolectores recomen-

dados, en la cantidad necesaria y el momento adecuado.

Pruebas de laboratorio para SARS-CoV-2

1. RT-PCR

Tan pronto como se conoció la secuencia viral de SARS-CoV-2, la PCR acoplada a transcripción reversa, fue el primer método empleado para diagnosticar COVID-19, debido a que las sondas de hidrólisis y cebadores necesarios para la detección de genes diana específicos se pueden producir rápidamente (Figura 4E).

En enero, la OMS se encargó del diseño y distribución de las primeras RT-PCR para detectar SARS-CoV-2. Este protocolo es complejo y costoso, tarda entre 4 a 6 horas y requiere el envío de las muestras clínicas a laboratorios de diagnóstico grandes y centralizados, por lo que requiere de personal profesional y el tiempo de respuesta es de máximo 24 horas (47).

2. Pruebas rápidas de antígeno

Ofrecen economía y obtención de resultados en un tiempo corto, aunque en ocasiones a expensas de la sensibilidad de detección, como se ha visto en otros casos, por ejemplo, con los virus de influenza (48,49). No obstante, el ensayo inmunocromatográfico de fluorescencia para el diagnóstico de COVID-19 propuesto por Diao *et al.*, podría

ser un método preciso para detectar en 10 minutos la proteína de la nucleocápside del nuevo coronavirus a partir de una muestra tomada con un hisopo nasofaríngeo. Esta proteína también se pudo detectar en la orina del 73% de los pacientes diagnosticados evaluados en este estudio (Figura 4B) (50).

Aparte de recolectar la muestra cuando los títulos virales son más altos, otra de las medidas que se pueden implementar en la práctica clínica ambulatoria para aumentar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas rápidas de antígeno, y que ya ha funcionado antes en la detección de los virus de la influenza A y B, es la conjugación de anticuerpos monoclonales al oro coloidal como reactivo de detección rápida de virus respiratorios (51).

3. Ensayos serológicos

No se usan rutinariamente para diagnosticar infecciones por CoV, su importancia radica en la comprensión de la epidemiología de los CoVH emergentes y en el papel de las infecciones asintomáticas, que al parecer son más frecuentes de lo que se creía (52). Para el 12 de marzo, en China, seis ensayos serológicos ya tenían la aprobación urgente de la Administración Nacional de Productos Médicos (tabla 1, figura 5A).

Recientemente, se demostró la detección de anticuerpos IgM e IgG, 5 días después del inicio de los síntomas en 39 pacientes infectados con SARS-CoV-2 (53). La serología se podría indicar para diagnóstico

complementario cuando las pruebas rápidas de antígeno no estén disponibles, cuando la muestra recolectada no tenga la calidad ne-

cesaria para realizar ensayos moleculares o cuando estos ensayos no pasen los controles requeridos.

Tabla 1. Ensayos serológicos autorizados en China para el diagnóstico de laboratorio de infecciones por SARS-CoV-2.

Método	Fabricante	Características	Objetivos	Ref
Técnica inmunológica de oro coloidal	Wondfo Biotech	Inmunoensayo de flujo lateral de 15 minutos	Anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2	(54,55)
Técnica inmunológica de oro coloidal	Innovita Biological Technology	Inmunoensayo de flujo lateral de 15 minutos	Anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2	(56)
Quimioluminiscencia de partículas magnéticas.	Bioscience (Chongqing)	Utilizando el analizador magnético automatizado: Axceed 260	Anticuerpos IgM contra SARS-CoV-2	(57)
Quimioluminiscencia de partículas magnéticas.	Bioscience (Chongqing)	Utilizando el analizador magnético automatizado: Axceed 260	Anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2	(57)
Inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente	Xiamen Wantai Kairui Biotechnology	Tiempo de respuesta, 29 min; Rendimiento, 400 pruebas / hora; Sensibilidad, 94,8%; Especificidad, 99,7% Usando el analizador automático de quimioluminiscencia Caris 200	Anticuerpos totales (IgM, IgG e IgA) contra SARS-CoV-2	(57)
Técnica inmunológica de oro coloidal	Guangdong Hexin Health Technology Co	Detección rápida y cualitativa	Anticuerpos IgM contra SARS-CoV-2	(57)

Fuente: Autores.

4. Secuenciación

La secuenciación genética es la forma más precisa y confiable de identificar el SARS-CoV-2, además, proporciona una base efectiva para el posterior desarrollo de kits de RT-PCR sensibles y específicos, es la única forma de rastrear las mutaciones del virus, puede brindar información valiosa para el desarrollo de vacunas, para realizar estu-

dios sobre el mecanismo de patogenicidad, propagación y epidemiología genética de SARS-CoV-2 con el fin orientar de mejor manera las medidas de prevención.

Inicialmente, se utilizó el sistema de secuenciación DNBSEQ-T7 de ultra alto rendimiento de MGI Tech, cuya tasa de precisión puede alcanzar el 100% y puede completar todo el proceso de detección des-

de la extracción de ácidos nucleicos hasta el informe de resultados en 20 - 22 horas (58). Sin embargo, el costo es alto, la operación es complicada y no es adecuada para la detección de rutina en una clínica (Figura 4F).

5. Amplificación isotérmica en chip de sistema de microfluídica

La amplificación y las reacciones son isotérmicas en función del efecto sinérgico de la transcripción inversa y la transcriptasa, utilizando sondas fluorescentes específicas para la detección de fluorescencia en tiempo real.

Es un ensayo de alta precisión que emplea chips microfluídicos, controles de calidad, tecnología anticontaminación y tiene una alta sensibilidad en la detección simultánea de múltiples genes objetivo, incluyendo SARS-CoV-2, virus de la gripe A, virus de la gripe H1N1, virus de la gripe A H3N2, virus de la gripe B, virus sincitial respiratorio y otros patógenos, con el fin de descartar diferentes etiologías, optimizar los recursos del sistema de salud y conocer el porcentaje de coinfecciones.

Las muestras positivas crearán una curva de amplificación de aspecto sigmoideo similar a la PCR de fluorescencia en tiempo real, los resultados se interpretan con ayuda de un software y generalmente toma 1,5 horas. Sin embargo, algunos patógenos pueden pasarse por alto (Figura 4H) (59).

6. Inmunoensayo magnético quimioluminiscente

Este ensayo emplea péptidos sintéticos de SARS-CoV-2, sintetizados a partir de la secuencia genómica, para detectar anticuerpos contra este CoV. Para garantizar una alta especificidad, la región escogida debe tener una homología baja en relación con otros CoV. Los péptidos biotinilados y purificados están unidos a perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina. Las perlas se hacen reaccionar con los anticuerpos conjugados y con el sustrato (Figura 5B) (60). Este método es altamente sensible, específico, reproducible y completamente automatizado, los resultados generalmente se producen en 30 minutos. Sin embargo, se requiere un equipo especial de detección de quimioluminiscencia.

7. Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos

Ensayo automatizado que detecta ácidos nucleicos virales específicos de SARS-CoV-2 utilizando tecnología de amplificación a la misma temperatura. Las plantillas (similares a los cebadores) se dirigen al ARN de SARS-CoV-2 y amplifican una región única. Se utilizan balizas moleculares marcadas con fluorescencia para identificar específicamente cada una de las dianas de ARN amplificadas. En comparación con el método de PCR fluorescente, los requisitos del equipo son menores, proporciona calentamiento, mezcla y detección, y general-

mente se obtienen resultados en 15 minutos (Figura 4G) (61).

8. Método de inmunofluorescencia de captura híbrida

Sistema de detección rápida in situ de los ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 en un solo paso. No requiere extracción, purificación de ácidos nucleicos, ni amplificación por PCR. El ARN y la sonda específica forman híbridos (ARN/ADN) que son identificados por anticuerpos específicos y una solución quimioluminiscente. La fluorescencia emitida se mide en un luminómetro, obteniendo resultados cualitativos de la presencia del virus. Estos kits de prueba se pueden almacenar y transportar a temperatura ambiente, lo cual minimiza la logística necesaria de la cadena de frío, el tamaño del equipo de detección es pequeño, portátil y el tiempo de detección de una sola muestra es más corto, generalmente de 45 minutos a 1 hora (Figura 4A) (62).

9. Hibridación competitiva de ADN y detección electroquímica

Este método es altamente específico, no se basa en la detección fluorescente u óptica. Está diseñado para ser llevado a cabo por personal de laboratorio calificado y capacitado y requiere un equipo especial de detección.

La muestra y los reactivos se introducen en un cartucho y por medio de campos eléc-

tricos se programa su desplazamiento para completar todas las partes del procesamiento de la muestra: extracción y purificación de ácidos nucleicos mediante extracción magnética en fase sólida; transcripción inversa seguida de PCR; y digestión con exonucleasa, obteniendo finalmente ADN monocatenario.

El ADN objetivo se hibrida con su sonda de señal complementaria marcada con ferroceno y con las sondas de captura, que están unidas a electrodos chapados en oro. El análisis electroquímico determina la presencia o ausencia de objetivos mediante voltamperometría, generando señales eléctricas específicas de la sonda de señal marcada con ferroceno (Figura 4D) (63).

10. Pruebas rápidas basadas en CRISPR para SARS-CoV-2

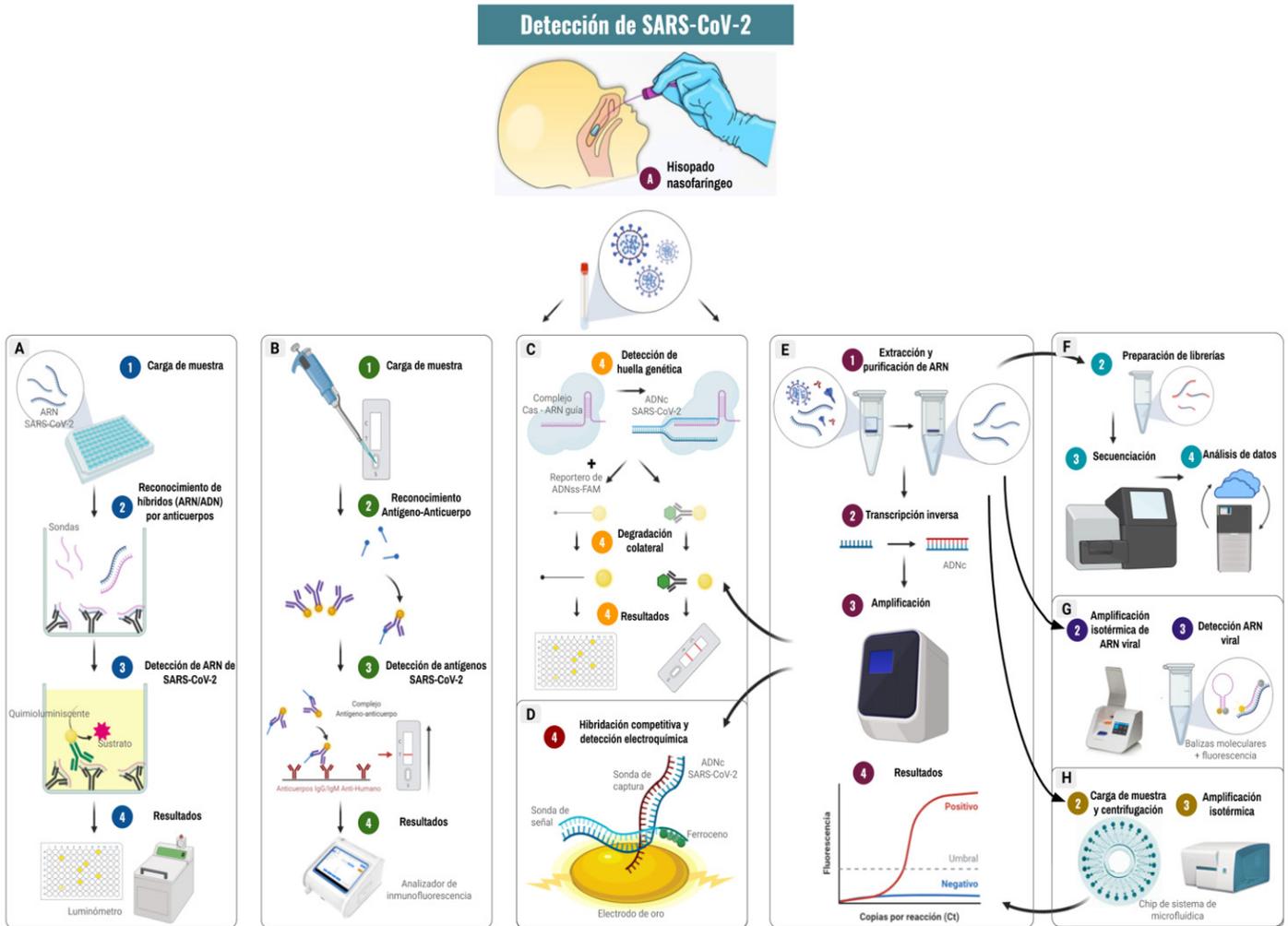
Método de detección de SARS-CoV-2 ultrasensible, rápido y portátil utilizando las enzimas Cas12 o Cas13 para la detección de huellas genéticas únicas. Una vez obtenido y amplificado el cDNA, se agregan los complejos de detección CRISPR, los cuales constan de una endonucleasa y un ARN guía dirigido a diferentes blancos de SARS-CoV-2, por ejemplo, a los genes RdRp, ORF1b y ORF1ab.

La detección se logra con reporteros de ADN monocatenario (ADNss) ya sea etiquetado con FAM en un lector de placas, o etiquetado con biotina para la detección

portátil con tiras de papel. Después del reconocimiento del objetivo, la endonucleasa induce la degradación colateral indiscriminada de los reporteros de ADNss, que

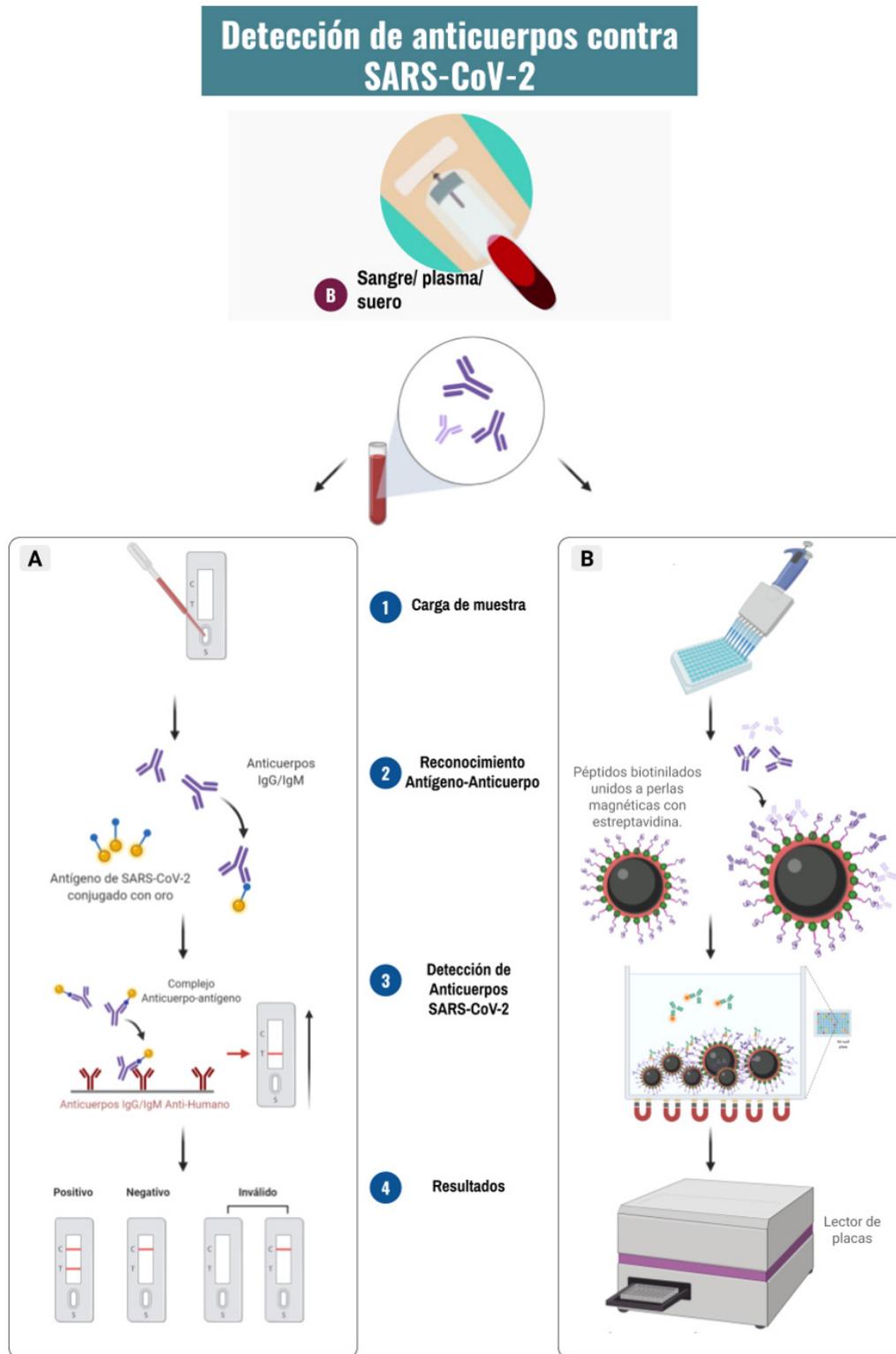
emiten una señal de fluorescencia o pueden detectarse por flujo lateral en menos de 60 minutos (Figura 4C) (64).

Figura 4. Esquema ilustrativo resumido de los métodos diagnósticos para la detección de SARS-CoV-2.



Fuente: Autores.

Figura 5. Esquema ilustrativo resumido de los métodos diagnósticos para la detección de los anticuerpos contra SARS-CoV-2.



Fuente: Autores.

Teniendo en cuenta las tasas de mortalidad e infecciosidad asociadas a este nuevo CoV, la FDA emitió autorizaciones de uso de emergencia a las siguientes pruebas (tabla 2).

Tabla 2. Pruebas diagnósticas con autorización de uso de emergencia para dispositivos médicos por parte de la FDA.

Método	Nombre y Fabricante	Características	Solicitud	Ref
RT-PCR multiplexen tiempo real	ARIES SARS-CoV-2 Assay (Luminex Corporation)	Se ejecuta en el sistema ARIES automatizado y ofrece un resultado en dos horas; el sistema puede ejecutar hasta 144 pruebas por día	Detección de los genes: ORF1ab y N	(65)
Inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral	qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test (Cellex Inc)	Detecta anticuerpos antivirales en 15 a 20 minutos, con un 93,75% de porcentaje de acuerdo positivo y 96,40% de porcentaje de acuerdo negativo.	Anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2	(66)
PCR tiempo real multiplex	QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel (QIAGEN GmbH)	Panel diseñado para la detección y diferenciación de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 y de otros 20 virus y bacterias.	Detección de los genes RdRp y E detectados con el mismo canal de fluorescencia.	(67)
RT-PCR tiempo real	NeuMoDx SARS-CoV-2 Assay (NeuMoDx Molecular, Inc)	Automatiza extracción de ARN por microesferas magnéticas; amplificación con el sistema NeuMoDx cuantitativo; e identificación con cebadores y sondas Taqman (fluoróforos FAM, HEX y Far-Red)	Detección de los genes Nsp2 y N	(68)
RT-PCR e hibridación	NxTAG CoV Extended Panel Assay (Luminex Molecular Diagnostics)	Extracción de ácido nucleico con perlas liofilizadas. Amplificación. Hibridación en perlas etiquetadas. Clasificación y lectura en el instrumento MAGPIX	Detección de los genes: ORF1ab, Gen N y Gen E.	(69)
Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos	ID NOW COVID-19 (Abbott Diagnostics Scarborough)	Utilización de balizas moleculares marcadas con fluorescencia para identificar ARN amplificado en el instrumento ID NOW. Resultados en 13 minutos.	Detección cualitativa de una región única del segmento RdRp	(61)
RT-PCR tiempo real	Real-Time Fluorescent RT-PCR Kit for Detecting SARS-2019-nCoV (BGI Genomics)	Identificación con cebadores y sondas Taqman con los fluoróforos FAM y VIC/HEX utilizando el termociclador ABI 7500	Detección de una región específica del gen ORF1ab	(70)
RT-PCR tiempo real	AvellinoCoV2 test (Avellino Lab USA)	Identificación con cebadores y sondas Taqman con el fluoróforo FAM y el extintor MGBNFQ, utilizando el termociclador ABI 7500	Detección de dos regiones en el gen N de SARS-CoV-2	(71)
RT-PCR tiempo real	New Coronavirus Nucleic Acid Detection Kit (PerkinElmer)	Identificación con cebadores y sondas Taqman con fluoróforos FAM, ROX y VIC. Sistema de prevención de transferencia UNG/dUTP para evitar la contaminación.	Detección del gen N y ORF1ab.	(72)

Método	Nombre y Fabricante	Características	Solicitud	Ref
Prueba de amplificación de ácido nucleico	Accula SARS-CoV-2 Test (Mesa Biotech)	Lisis del virus, transcripción inversa, amplificación de ácido nucleico y detección en 30 minutos. Los resultados se interpretan visualizando líneas azules en la tira de detección en el casete de prueba.	Detección cualitativa de ARN viral de SARS-CoV-2.	(73)
PCR multiplex anidada	BioFire COVID-19 Test (BioFire Defense, LLC)	Sistema cerrado desechable para extraer con perlas magnéticas, amplificar y detectar ácidos nucleicos en 50 minutos en el instrumento FilmArray. Interpretación de resultados por análisis de curvas de fusión	Detección del ORF8 y de dos regiones en el ORF1ab	(74)
RT-PCR tiempo real	Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid)	Prueba en el punto de atención. Extracción, amplificación y detección en un cartucho integrado en 45 minutos para los sistemas GeneXpert Dx y GeneXpert Infinity.	Detección del gen N2 y E	(75)
PCR tiempo real	Primerdesign Ltd COVID-19 genesig Real-Time PCR assay (Primerdesign Ltd)	Identificación con cebadores y sondas Taqman marcadas con los fluoróforos FAM y HEX. Utilizando los termocicladores: ABI 7500, Roche LightCycler 480 II o Bio-Rad CFX	Detección del ORF1ab	(76)
RT-PCR, hibridación competitiva de ADN y detección electroquímica.	ePlex SARS-CoV-2 (GenMark Diagnostics)	Extracción magnética en fase sólida, amplificación y detección. El ADN objetivo se hibrida con la sonda de captura (unida a un electrodo de oro) y con una sonda de señal complementaria marcada con ferroceno. Se determina la presencia o ausencia de objetivos mediante voltamperometría	Detección cualitativa de ácidos nucleicos	(63)
RT-PCR tiempo real	Simplexa COVID-19 Direct assay (DiaSorin Molecular LLC)	Amplificación directa del ARN del SARS-CoV-2 y del ARN control. Los cebadores se usan junto con las sondas fluorescentes marcadas con FAM, JOE y Q670.	Detección cualitativa de los genes ORF1ab y S.	(77)
RT-PCR tiempo real	Abbott RealTime SARS-CoV-2 assay (Abbott Molecular)	Identificación con cebadores y sondas marcadas con fluorescencia. Las sondas específicas de SARS-CoV-2 están marcadas con el mismo fluoróforo y la sonda del control con un fluoróforo diferente. El ensayo se realiza con los instrumentos Abbott m2000, m2000sp y m2000rt.	Detección cualitativa de los genes RdRp y N.	(78)
RT-PCR tiempo real	Quest SARS-CoV-2 rRT-PCR (Quest Diagnostics Infectious Disease)	Amplificación utilizando el termociclador ABI 7500 y detección utilizando la química TaqMan (sondas marcadas con FAM, TAMRA y Q670) .	Detección cualitativa de dos regiones del gen N (N1 y N3)	(79)
RT-PCR tiempo real multiplex	Lyra SARS-CoV-2 Assay (Quidel Corporation)	Extracción del ARN viral utilizando el sistema easyMAG o EMAG. Identificación con cebadores y sondas marcadas con los fluoróforos FAM y Q670, con los termocicladores: ABI 7500, Roche LightCycler 480 o Qiagen Rotor-Gene	Detección de una región conservada del gen de la poliproteína no estructural (pp1ab)	(80)
RT-PCR tiempo real	COVID-19 RT-PCR Test (Laboratory Corporation of America)	Amplificación utilizando el termociclador ABI QuantStudio 7 Flex. y detección con sondas marcadas con FAM.	Detección de tres regiones del gen N de SARS-CoV-2	(81)

Método	Nombre y Fabricante	Características	Solicitud	Ref
RT-PCR tiempo real multiplex	Panther Fusion SARS-CoV-2 (Hologic, Inc.)	Hibridación del ácido nucleico presente en la muestra con oligonucleótidos de captura y posterior separación en un campo magnético. Amplificación de dos regiones del virus y detección con el mismo fluoróforo (ROX). Fluorescencia analizada en el sistema Panther Fusion.	Detección cualitativa de dos regiones conservadas del gen ORF1ab en el mismo canal de fluorescencia.	(82)
RT-PCR tiempo real multiplex	TaqPath COVID-19 Combo Kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.)	Identificación con cuatro conjuntos de cebadores y sondas marcadas con diferentes fluoróforos: tres para diferentes regiones genómicas de SARS-CoV-2 (FAM, VIC y ABY) y uno para el control (JUN)	Detección cualitativa de los genes ORF1ab, N y S	(83)
RT-PCR tiempo real	cobas SARS-CoV-2 (Roche Molecular Systems, Inc.)	Preparación de muestras automatizadas, de amplificación y detección en el sistema cobas 6800 y 8800 con sondas de detección de coronavirus y de un control interno de ARN marcadas con colorantes fluorescentes únicos. La mezcla maestra incluye dUTP, en lugar de dTTP, que se incorpora al amplificación. La enzima uracil-N-glucosilasa destruye los amplicones contaminantes.	Detección cualitativa del gen ORF1ab y de una región conservada en el gen E de la envoltura del pan-Sarbecovirus, la cual también detecta el virus SARS-CoV-2.	(84)
RT-PCR tiempo real	New York SARS-CoV-2 Real-time Reverse Transcriptase (RT)-PCR Diagnostic Panel (Wadsworth Center)	Identificación con dos juegos de cebadores y sondas Taqman y uno adicional para el gen RP humano en el instrumento ABI 7500 Fast Dx	Detección de dos regiones del gen N	(85)
RT-PCR tiempo real	CDC 2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel (CDC)	Identificación con dos juegos de cebadores y sondas Taqman y uno adicional para el gen RP humano en el instrumento ABI 7500 Fast Dx	Detección de dos regiones del gen N	(86)

Fuente: Autores.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que la OMS y el CDC han determinado que la RT-PCR es el estándar de oro actual para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, y que esta ha demostrado una baja positividad en muestras de hisopados de garganta de pacientes sintomáticos, una posible forma de aumentar la sensibilidad en la detección de SARS-CoV-2 es implementando la PCR digital (87).

La tecnología de PCR digital podría aumentar la sensibilidad diagnóstica de individuos con bajos títulos virales de SARS-CoV-2 que se encuentran bajo aislamiento y aquellos bajo observación que pueden no presentar síntomas clínicos, como se ha evidenciado en los infectados presintomáticos, asintomáticos y las personas adultas mayores que están en proceso de recuperación en quienes las pruebas moleculares actuales los detectan como recuperados pero todavía no han eliminado del todo al SARS-CoV-2 de

su sistema. Recientemente, se ha evidenciado que la PCR digital podría disminuir el límite de detección inferior en al menos 500 veces en comparación con el de la RT-PCR, así como el porcentaje de falsos negativos de la RT-PCR estándar actual (88).

Adicionalmente, en vista de que la RT-PCR requiere de la extracción de ARN por medio de kits que actualmente escasean a nivel mundial y han causado un grave cuello de botella en las pruebas para diagnosticar COVID-19, se ha propuesto un protocolo en el que se detecta directamente el ARN del SARS-CoV-2 a partir de muestras nasofaríngeas a través de un ensayo directo de PCR omitiendo el paso de extracción de ARN y reduciendo el tiempo de obtención de resultados (89).

Considerando que, la práctica clínica actual dicta que el convaleciente por COVID-19 debe continuar en cuarentena durante 2 semanas, la alta sensibilidad de la PCR digital, ayudaría a disminuir el tiempo de aislamiento de los pacientes recuperados otorgando un resultado negativo más confiable para agilizar la atención, optimizar los recursos y evitar colapsar los sistemas de salud.

Referencias

1. Comisión Municipal de Salud de Wuhan. Informe de la Comisión Municipal de Salud de Wuhan sobre la situación actual de epidemia de neumonía en nuestra ciudad. 2019 Dec 31 [cited 2020 Mar 15]; Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. Organización Mundial de la Salud. Novel Coronavirus – China. 2020 Jan 12 [cited 2020 Mar 15]; Available from: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
3. Organización Mundial de la Salud. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020 [cited 2020 Mar 15]; Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Organización Mundial de la Salud. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). 2020 Jan 30 [cited 2020 Apr 9]; Available from: [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
5. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. Organización Mundial de la Salud. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. 2003 Dec 31 [cited 2020 Mar 15]; Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
7. Organización Mundial de la Salud. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2020 [cited 2020 Mar 15]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
8. Organización Mundial de la Salud. 10 amenazas a la salud mundial en 2018. 2018 Feb [cited 2020

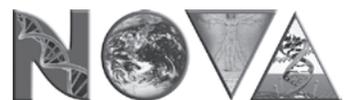
- Apr 9]; Available from: <https://www.who.int/features/2018/10-threats-global-health/es/>
9. Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* [Internet]. 2015;21:1508–1513. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.3985>
 10. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: Maier H, Bickerton E, Britton P (eds) *Coronaviruses Methods in Molecular Biology*, vol 1282. Humana Press, New York, NY; 2015. p. 1984–2020.
 11. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
 12. Reusken CEM, Haagmans BL, Koopmans MPG. Dromedary camels and Middle East respiratory syndrome: MERS coronavirus in the “ship of the desert.” *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158:A7806.
 13. Wang LF, Eaton BT. Bats, civets and the emergence of SARS. In: Childs J.E., Mackenzie J.S. RJ., editor. *Wildlife and Emerging Zoonotic Diseases: The Biology, Circumstances and Consequences of Cross-Species Transmission Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 315. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007.
 14. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181–192.
 15. Organización Mundial de la Salud. Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV). [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
 16. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): orientaciones para el público. [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
 17. Reuters. Wuhan lockdown “unprecedented”, shows commitment to contain virus: WHO representative in China. 2020 Jan 23 [cited 2020 Mar 15]; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-china-health-who/wuhan-lockdown-unprecedented-shows-commitment-to-contain-virus-who-representative-in-china-idUSKBN1Z-M1G9>
 18. BBC News Mundo. Coronavirus: 5 estrategias que están funcionando en los países que han logrado contener los contagios de covid-19. 2020 Mar 17 [cited 2020 Mar 27]; Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51919935>
 19. Worldometer. Coronavirus Cases [Internet]. Worldometer. 2020 [cited 2020 Apr 27]. p. 1–22. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/#daily-cases>
 20. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus en Colombia. [cited 2020 Apr 27]; Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
 21. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
 22. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 May;26(5):1052–4.
 23. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(14):1406-1407.
 24. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 21;16(10):1678–85.
 25. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol

- and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564–7.
26. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 1;5(4):335–7.
 27. Lu C wei, Liu X fen, Jia Z fang. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):e39.
 28. Worldometer. Coronavirus Incubation Period (COVID-19). 2020 Mar 12 [cited 2020 Mar 27]; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period/>
 29. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet [Internet].* 2020 Feb;395(10225):689–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302609>
 30. Organización Mundial de la Salud. Nuevo coronavirus - República de Corea (procedente de China). 2020 Jan 21 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/es/>
 31. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para Prevención Control y Reporte de Accidente Laboral por Exposición Ocupacional al SARS CoV-2 (COVID-19) en Instituciones de Salud [Internet]. Bogotá, Colombia; 2020 [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos_y_procedimientos/GPSG04.pdf
 32. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución número 385 del 12 de marzo de 2020 [Internet]. Bogotá, Colombia; [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-385-de-2020.pdf>
 33. 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):565–74.
 34. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(3):226–36.
 35. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92:595–601.
 36. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, 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):e00127-20.
 37. Ziebuhr J, Siddell SG. Processing of the Human Coronavirus 229E Replicase Polyproteins by the Virus-Encoded 3C-Like Proteinase: Identification of Proteolytic Products and Cleavage Sites Common to pp1a and pp1ab. *J Virol.* 1999;73(1):177–185.
 38. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90.
 39. Deng X, StJohn SE, Osswald HL, O'Brien A, Banach BS, Sleeman K, et al. Coronaviruses Resistant to a 3C-Like Protease Inhibitor Are Attenuated for Replication and Pathogenesis, Revealing a Low Genetic Barrier but High Fitness Cost of Resistance. *J Virol.* 2014;88(20):11886–98.
 40. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020;80(5):554–62.

41. Wang Q, Qiu Y, Li JY, Zhou ZJ, Liao CH, Ge XY. A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Virologica Sinica*. 2020;20:1–3.
42. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Comput Biol Med*. 2020;119:103670.
43. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260–3.
44. Li W, Moore MJ, Vaslieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4.
45. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020;
46. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sci*. 2019;226:156–63.
47. Organización Mundial de la Salud. PCR protocol. [cited 2020 Apr 27]; Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoin-houseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2
48. Chen Y, Chan KH, Hong C, Kang Y, Ge S, Chen H, et al. A highly specific rapid antigen detection assay for on-site diagnosis of MERS. *J Infect*. 2016;73(1):82–4.
49. Lau SKP, Woo PCY, Wong BHL, Tsoi HW, Woo GKS, Poon RWS, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in SARS patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2004;42(7):2884–9.
50. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv*. 2020;
51. Li W, Liu L, Chen L, Shang S. Evaluation of a Commercial Colloidal Gold Assay for Detection of Influenza A and B Virus in Children's Respiratory Specimens. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019 Jul 15;39(2):93–8.
52. Chan CM, Tse H, Wong SSY, Woo PCY, Lau SKP, Chen L, et al. Examination of seroprevalence of coronavirus HKU1 infection with S protein-based ELISA and neutralization assay against viral spike pseudotyped virus. *J Clin Virol*. 2009;45(1):54–60.
53. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9.
54. Wondfo. SARS-CoV-2 Antibody Test(Lateral Flow Method) [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://en.wondfo.com.cn/product/wondfo-sars-cov-2-antibody-test-lateral-flow-method-2/>
55. Wondfo. Chinese testing kit exports soar as COVID-19 spreads [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://en.wondfo.com.cn/2020/03/18/chinese-testing-kit-exports-soar-as-covid-19-spreads/>
56. INNOVITA. Beijing Innotech Biotechnology Co., Ltd .— In vitro diagnosis [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://www.innovita.com.cn/html/cn/>
57. National Medical Products Administration. State Food and Drug Administration emergency approval of new coronavirus detection products [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/375802.html>

58. MGI Tech. COVID-19 Total Solutions for Detection and Surveillance [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: https://en.mgitech.cn/resource/webinars_info/19/
59. CapitalBio RTisochip. A Isothermal Nucleic Acid Amplification Microfluidic Chip Analyzer [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <http://www.capitalbiotech.com/en/products-content.html?id=34>
60. Cai X, Chen J, Hu J, Long Q, Deng H, Fan K, et al. A Peptide-based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020;
61. ID NOW COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136525/download>
62. Nanjing Branch. Suzhou Medical Institute lanzo un nuevo sistema de detección rápida de ácido nucleico in situ para el coronavirus [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: http://www.njb.cas.cn/xwdt2016/yw/202004/t20200410_5536930.html
63. ePlex[®] SARS-CoV-2 Test Assay Manual [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136282/download>
64. Curti L, Pereyra-Bonnet F, Gimenez C. An ultrasensitive, rapid, and portable coronavirus SARS-CoV-2 sequence detection method based on CRISPR-Cas12. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2020 Apr 8]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971127>
65. ARIES[®] SARS-CoV-2 Assay Package Insert [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: www.luminexcorp.com
66. Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136625/download>
67. QIAGEN. Sample to Insight QIAstat-Dx[®] Respiratory SARS-CoV-2 Panel Instructions for Use (Handbook) [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136571/download>
68. NeuMoDx Molecular. NeuMoDx[™] SARS-CoV-2 Assay [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136565/download>
69. NxTAG[®] CoV Extended Panel Assay Package Insert [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: www.luminexcorp.com
70. BGI Genomics. Real-Time Fluorescent RT-PCR Kit for Detecting SARS-2019-nCoV [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136472/download>
71. AvellioCoV2 test EUA Summary [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136453/download>
72. PerkinElmer. Instructions for PerkinElmer New Coronavirus Nucleic Acid Detection Kit v 1.0 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136410/download>
73. Accula. SARS-CoV-2 Test [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136355/download>
74. BioFire[®] COVID-19 Test Instructions for Use For use under an Emergency Use Authorization (EUA) only [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: www.biofiredefense.com/covid-19test
75. Cepheid. For Use with GeneXpert Xpress System (point of care system) Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2 Instructions for Use [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136315/download>
76. Primerdesign. Genesig[®] Real-Time PCR assay [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136823/download>
77. Simplexa[™] COVID-19 Direct [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136286/download>

78. Abbott RealTime SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136258/download>
79. Quest Diagnostics. SARS-CoV-2 RNA, Qualitative Real-Time RT-PCR [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136231/download>
80. Lyra® SARS-CoV-2 Assay 10 Instructions for Use [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136227/download>
81. Laboratory Corporation of America. COVID-19 RT-PCR test EUA [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136151/download>
82. Hologic. SARS-CoV-2 Assay (Panther Fusion® System) Panther Fusion® SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136156/download>
83. Thermo Fisher Scientific. TaqPath™ COVID-19 Combo Kit. Multiplex real-time RT-PCR test intended for the qualitative detection of nucleic acid from SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136112/download>
84. Cobas. SARS-CoV-2. Qualitative assay for use on the cobas® 6800/8800 Systems [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136049/download>
85. Wadsworth Center New York State Department of Public Health's. New York SARS-CoV-2 Real-time Reverse Transcriptase (RT)-PCR Diagnostic Panel [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/135847/download>
86. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.fda.gov/media/134922/download>
87. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239–1242.
88. Suo T, Liu X, Guo M, Feng J, Hu W, Yang Y, et al. ddPCR: a more sensitive and accurate tool for SARS-CoV-2 1 detection in low viral load specimens. *medRxiv* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 15];2020.02.29.20029439. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.20029439>
89. Bruce EA, Tighe S, Hoffman JJ, Laaguiby P, Gerrard DL, Diehl SA, et al. RT-qPCR detection of SARS-CoV-2 RNA from patient nasopharyngeal swab using Qiagen RNeasy kits or directly via omission of an RNA extraction step. *bioRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.001008>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Diagnóstico molecular de SARS-CoV-2

Molecular diagnosis of SARS-CoV-2

Gladys Pinilla¹, Claudia Andrea Cruz², Jeannette Navarrete³

Resumen

El diagnóstico de COVID-19 se basa tanto en aspectos clínicos como en pruebas de detección, pero los síntomas y signos clínicos de los pacientes infectados son altamente atípicos y, por lo tanto, las pruebas moleculares son indispensables para su diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR) se lleva a cabo en laboratorios nivel BSL II; asimismo, los principales blancos moleculares para la detección viral son el gen E (envoltura), y el gen RdRP (ARN polimerasa dependiente de ARN). Los falsos negativos en este diagnóstico se deben a la calidad y cantidad de la muestra, condiciones de transporte, almacenamiento, y manejo de estas antes y después de la extracción (el ARN es termolábil y abundantes las RNAsas), fase de la infección, mutaciones del virus y presencia de inhibidores de la PCR. En estos casos, se recomienda una nueva toma de muestra, especialmente de vías respiratorias bajas, para aumentar la carga viral. Se debe tener en cuenta la sensibilidad analítica de la RT-qPCR (5,2 copias de ARN/reacción) y que, una vez el RNA se extrae, se va degradando progresivamente afectando la sensibilidad diagnóstica de la prueba. Un diagnóstico oportuno permite optimizar el manejo (aislamiento y tratamiento) y monitorización de los pacientes, así como la aplicación de medidas de prevención y control de la expansión, y la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.

Palabras claves: diagnóstico, RT qPCR, virus SARS, coronavirus.

1. Facultad de Ciencias de la Salud, programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-344X>

2. Facultad de Ciencias de la Salud, programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1041-9609>

3. Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1935-7125>

Correo electrónico de correspondencia: gpinillab@unicolmayor.edu.co

Abstract

COVID-19 diagnosis is based on both clinical aspects and screening tests. However, clinical symptoms and signs in infected patients are highly atypical; hence, molecular tests are essential for diagnosis. RT-qPCR is carried out at BSL II level laboratories; the main molecular targets for viral detection are E gene (envelope), and RdRP gene (RNA-dependent RNA polymerase). False negatives in this diagnosis are due to sample quality and quantity, transport conditions, storage and handling before and after extraction (RNA is heat-labile and RNases are abundant); infection phase; virus mutations and presence of CRP inhibitors. Taking into account analytical sensitivity of RT-qPCR (5.2 copies of RNA / reaction) and the fact that once RNA it is extracted, it progressively degrades and affects test diagnostic sensitivity, a new sample -specifically taken from the lower respiratory tract in order to increase viral load- is recommended in the abovementioned cases. Timely diagnosis allows optimizing management (isolation and treatment), patient monitoring, implementing prevention and control measures as well as epidemiological surveillance of the disease.

Keywords: diagnosis, RT qPCR, SARS virus, coronavirus.

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus tipo 2 SARS CoV-2, cuyo mecanismo de patogénesis es poco conocido pero similar a los virus SARS-CoV y MERS, brinda información sobre la genética y el diseño diagnóstico para COVID19 (1). Se han Identificado cuatro géneros de coronavirus: α , β , γ , δ . Al género β pertenecen los ya mencionados; tienen genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, tamaño de 26-32Kb y longitud de 100 nm (2).

Las espículas que los caracterizan están compuestas por una glucoproteína (maleable,

alta tasa de mutaciones y recombinación) que les ayuda en su adaptación evolutiva y conversión a un patobionte en el ser humano (3). La similitud de genomas con CoV y MERS evidencia que el origen del virus SARS CoV-2 es natural y surgió por la alta tasa de mutaciones que presentan. Los típicos CoV contienen al menos diez marcos abiertos de lectura (ORF). Los primeros se traducen en dos poliproteínas grandes y los otros ORF de SARS-CoV-2 codifican para cuatro proteínas estructurales principales: proteínas de espícula (S), envoltura (E), nucleocápside (N) y membrana (M), así como varias proteínas accesorias como orf 3, 6, 7a, 7b, 8 y 9b, que codifican proteínas capaces de evadir la respuesta inmune (4).

Cuando el virus introduce su ARN a las células, crea millones de copias iguales. Cada virus puede generar entre 10 000 y 100 000 copias; de esta manera, cada gota respiratoria producida por una persona con infección activa puede tener hasta 100 millones de viriones, que permiten una fácil diseminación viral y, por lo tanto, alto contagio (2).

El diagnóstico de COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio como la RT-qPCR, tomografía computarizada, identificación de IgM /IgG por Elisa (5). Sin embargo, los síntomas y signos clínicos de los pacientes infectados son altamente atípicos y, por lo tanto, las pruebas moleculares son indispensables para el diagnóstico. Este se lleva a cabo en laboratorios nivel BSL II, con cámaras de flujo laminar tipo II y filtros EPA. Asimismo, las muestras deben estar en triple envase en contenedores homologados bajo normativa de “Sustancia biológica clase B (UN3373)” y se transportan a 4 °C (6); las áreas de trabajo que aseguran el correcto manejo de las muestras, está el área sucia para recepción, registro, desembalaje e inactivación de las muestras y el área limpia, para la extracción del ARN y realización de RT-qPCR (7).

La toma y el tipo de muestra dependen de la procedencia y especificaciones clínicas del paciente. Para el ambulatorio se recomienda el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, recolectados en un mismo tubo con medio de transporte viral, que incrementa la carga

viral (108- 109copias/hisopado). Si son pacientes hospitalizados, lo adecuado son los aspirados endotraqueal y nasofaríngeo, además el lavado nasal o broncoalveolar, aunque diluye la muestra. El esputo tomado de vías respiratorias bajas contiene más carga viral (108-1011 /ml) y más virus vivos, por lo cual se recomienda después de las 2 semanas de sintomatología (8). Los blancos moleculares de detección más usados para el ensayo de tamizaje de primera línea, está el gen E(envoltura), usado para el diseño de *primers* y sonda Taqman; si da positivo, se continua con las pruebas confirmatorias usando el gen RdRP (RNA polimerasa dependiente de RNA). Otro blanco usado es el gen Orf1ab (tabla 1) (9).

Tabla 1. Análisis de resultados de las pruebas moleculares RT-qPCR sonda Taqman.

GENES E <i>Screen</i> de primera línea	CONTROL ENDOGENO (RNAsa P)	Gen RdRP Confirmatorio	INTERPRETACIÓN	OBSERVACIONES FALSOS NEGATIVOS
Positivo	Positivo	Positivo	SARS Cov-2 detectado y confirmado	Umbral de detección adecuado
Positivo	Negativo	Positivo	SARS Cov-2 detectado y confirmado	Alta carga viral
Negativo	Positivo	N/A	No detectado	Buena calidad de muestra, pero poca carga viral
Negativo	Negativo	N/A	Resultado inválido	Calidad de muestra deficiente e inhibidores de PCR

Nota: los genes blanco molecular, deben ser detectados para considerar la positividad viral, mientras que el control endógeno respalda la interpretación, ya que confirma la adecuada toma de muestra, integridad del ARN obtenido y ausencia de inhibidores de la PCR.

Para el diagnóstico de confirmación en zonas sin circulación del virus se necesita la positividad frente a dos genes distintos de COVID-19, uno de ellos específico, o positivo frente a un betacoronavirus, más una identificación al menos parcial del genoma del virus COVID-19. En zonas de transmisión comunitaria, se considera suficiente la positividad de la RT-qPCR para un único gen que sea discriminatorio de COVID-19.

La especificidad de las sondas Taqman permite seguir el rastro de varias reacciones de amplificación independientes en un mismo tubo. Cada sonda se puede diseñar con un fluoróforo que emita a una longitud de onda distinta y el equipo debe tener dife-

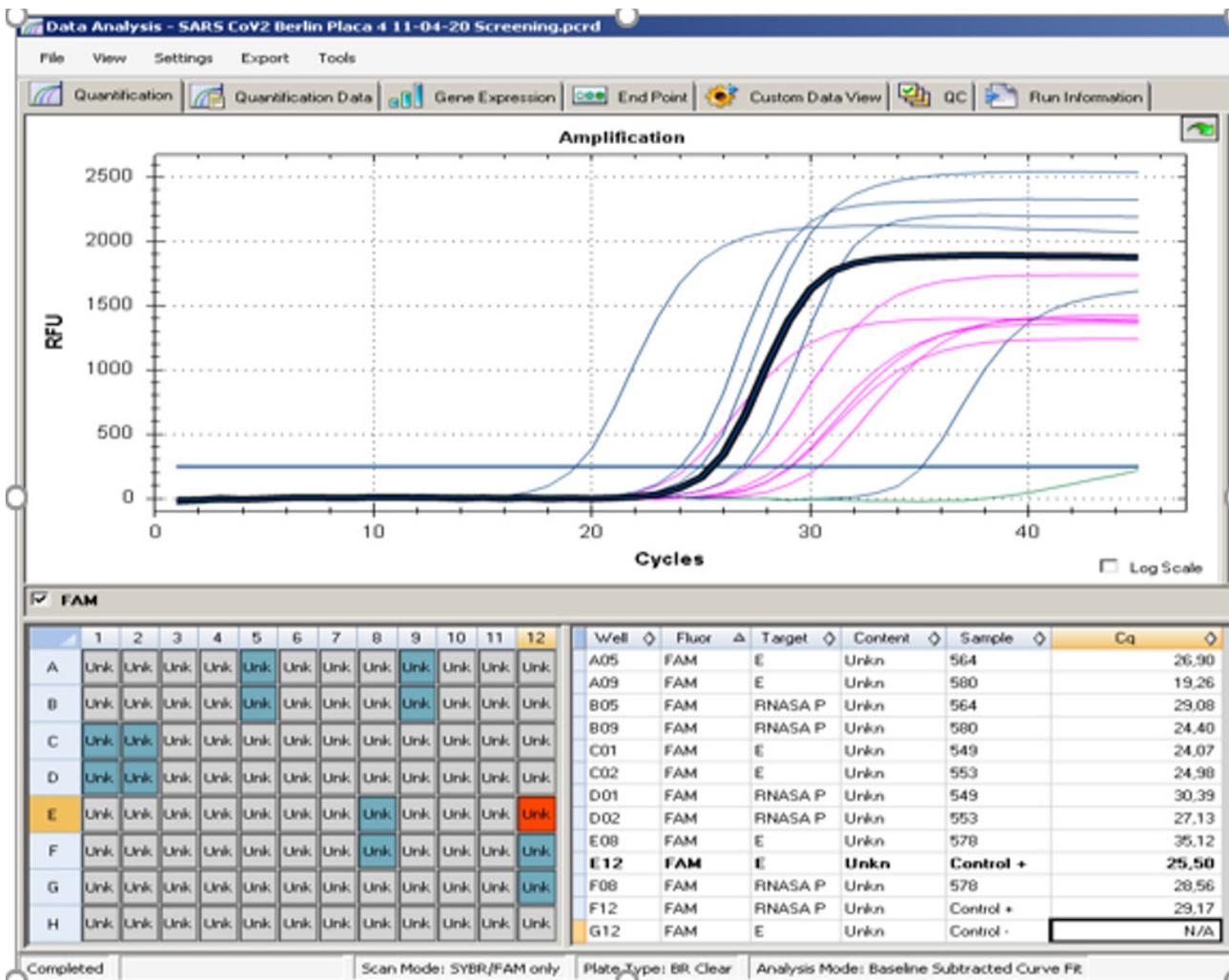
rentes filtros para cada uno de estos fluoróforos: FAM (emisión a 520 nm) y ROX (623 nm).

Los protocolos más usados son el de París, Centers for Disease Control (CDC) y el de Berlín, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuales se basan en extracción de ARN mediante columnas de afinidad o usando perlas magnéticas; retrotranscripción en un solo paso, es decir junto con la mezcla maestra de qPCR Taqman simple con una sonda, un amplión por tubo, o múltiple, con dos o más sondas, y varios amplicones por tubo. El análisis de datos se hace determinando el ciclo umbral de detección o Ct de muestras

por comparación con controles positivos, negativos y endógenos (figura 1). El tiempo total del análisis desde la llegada al laboratorio de las muestras hasta el reporte es

de 12 horas, si es método manual para 94 muestras, y 8 horas aproximadamente, si es automatizado (11,12).

Figura 1. Amplificación por RT qPCR de los genes E (SARS-CoV-2) y RNAsa P (control endógeno). En azul se observa el gen E y en rosado RNAsa.



Fuente: Autores.

En cuanto a los falsos negativos, estos son debidos a la calidad y cantidad de la muestra, debido al manejo o envío inadecuados (sin refrigeración). El virus es termolábil y se degrada con facilidad; de hecho, una vez el RNA se extrae, se degrada progresivamente

y afecta la sensibilidad. Muestras recogidas durante el pico, muy temprano o fase tardía de la infección; mutaciones del virus, y presencia de inhibidores de la PCR. En estos casos se recomienda una nueva toma de muestra, especialmente de vías respiratorias

bajas, para aumentar la carga viral, teniendo en cuenta que la sensibilidad analítica de la RTqPCR es 5,2 copias de ARN/reacción y que estos factores podrían disminuirla.

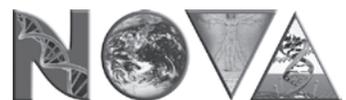
En cuanto a la especificidad (95 % a 100 %), esta depende de las secuencias de los *primers*, los cuales se deberían diseñar de acuerdo con la secuenciación de los aislamientos según distribución geográfica (13). La PCR es muy sensible durante las dos primeras semanas de la infección, pero a partir de la tercera semana se va negativizando; por eso, en este punto, se recomienda el apoyo con pruebas rápidas y la detección de anticuerpos. Asimismo, personas positivas deben tener seguimiento y tomarse dos muestras en intervalo de 14 días, las cuales deben ser negativas, para que se consideren no portadoras del virus.

Finalmente, para garantizar resultados confiables se requiere validar y controlar la calidad de pruebas in house” y kits comerciales. Estas pruebas diagnósticas, consideradas en la actualidad como de referencia y de elección para COVID-19, deben seguir las recomendaciones de la FDA (14,15).

Referencias

1. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill.* 2012;17(39):20285 doi: <https://doi.org/10.2807/ese.17.39.20285-en>
2. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
3. Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol.* 2010;84(21):11336-49. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00650-10>
4. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
5. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones institucionales. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de Covid-19. [Consultado el 26 de marzo de 2020]. Disponible en https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
6. Organización Mundial de la Salud. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 19 March 2020. [Consultado el 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/10665-331501>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease2019 (COVID-19). [Consultado el 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
8. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical

- Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-44. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
9. Argoty LA. Instituto Nacional de Salud Micrositio [Consultado el 19 marzo de 2020] Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
 10. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – The state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):747-756. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
 11. SEIMC. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19. 30 de marzo de 2020. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020_Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf. Consultado 9 abril 2020
 12. Lineamientos para el uso de pruebas en el laboratorio de salud pública (LSP) en el marco de la emergencia sanitaria por (Covid-19) en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá, abril de 2020. [Consultado el 24 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamientos-pruebas-lsp-covid-19.pdf>
 13. Corman V M, Landt, O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* : Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin. 2020; 25(3), 1–8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
 14. Gomez J, Castellanos J, Rodriguez A, Cardona J, Forero JE, Mattar S, Esparza G. Consenso de grupo Ad-hoc sobre recomendaciones para la evaluación y controles de calidad para el diagnóstico molecular y serológico de la infección humana por SARS CoV-2. *Infectio*, 2020;24(3):S2
 15. CNBC FDA grants ‘emergency use’ coronavirus test that can deliver results in 45 minutes. 21 Mar 2020. [Consultado el 31 de marzo de 2020]. Disponible en <https://www.cnbc.com/2020/03/21/fda-grants-emergency-use-coronavirus-test-that-can-deliver-results-in-45-minutes.html>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Papel de las pruebas rápidas (POCT) en el diagnóstico del SARS-COV-2, agente causal de COVID-19

Role of Rapid Tests (POCT) in the Diagnosis of SARS-VOC-2, Causal Agent of COVID-19

Carmen Cecilia Almonacid Urrego¹, María Vilma Giratá Pedraza², Irlena Salcedo Pretelt³, Isabel Cristina Almonacid Urrego⁴

Resumen

El estándar de oro actual para la detección de SARS-CoV-2, agente causal de la pandemia de neumonía atípica (COVID-19) que apareció por primera vez en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) en diciembre de 2019 (1), es la RT-qPCR. El protocolo estándar implica la transcripción inversa de ARN de SARS-CoV-2 en cadenas de ADN complementarias (ADNc), seguida de la amplificación de regiones específicas del ADNc. Este procedimiento demanda varias horas para ser completado y deriva en que la información final del estado de la infección pueda demorar hasta 24 horas. Ante la necesidad de disminuir el riesgo de una posible propagación viral dentro de la población originada por la rápida transmisión del SARS-CoV-2, se ha buscado prevenir el contagio, la propagación nosocomial y la transmisión comunitaria posterior, a través de la identificación rápida de casos sospechosos, y predecir las posteriores ondas infecciosas de recurrencia viral. Para esto, se vienen desarrollando métodos de laboratorio rápidos o *point of care testing* (POCT), que disminuyen el tiempo de diagnóstico y minimizan el riesgo de contagio por parte de los operadores.

1. Ph. D. Biomedicina, M. Sc. Microbiología, con énfasis en Bioquímica, Bacterióloga y laboratorista clínico. Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia. Asociación Científica Latina (ASCILA).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>

2. Esp. bacterióloga y laboratorista clínica, y especialista en Administración Hospitalaria. Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia. Asociación Científica Latina (ASCILA).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-7926>

3. Mg. en Salud Pública, auditora de calidad en salud, bacterióloga y laboratorista clínica. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-5426>

4 Mg. Oncología Molecular, Mg. Ginecología Oncológica, M. D. cirujano especialista en Patología. Hospital Central de la Policía, Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>

Correo electrónico de correspondencia: calmonacidu@unicolmayor.edu.co

Institución donde se realizó el trabajo: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

► <https://doi.org/10.22490/24629448.4185>

Recibido: 30/06/2020
Aceptado: 22/07/2020

Palabras claves: SARS-CoV-2, coronavirus humano, Covid 19, POCT.

Abstract

The gold test to detect SARS-CoV-2, the etiologic agent that leads to the pandemic of atypical pneumonia (COVID 2019) that first appeared in Wuhan City, Hubei Province of China in December 2019 (1), is the RT-qPCR. The standard protocol involves reverse transcription of SARS-CoV-2 RNA into complementary DNA strands (cDNA), followed by the amplification of cDNA specific regions, a procedure that takes several hours to complete and which results in the final information from the infection status can take up to 24 hours. For this reason, and due to the need to reduce the risk of possible viral spread within the population caused by the fast transmission of SARS-CoV-2, in order to prevent nosocomial spread and subsequent community transmission through the quick identification of suspected cases, and to predict the further infectious waves of viral recurrence, rapid laboratory methods or Point of Care Testing (POCT) are being developed to reduce the diagnosis time and minimize the risk of contagion by the operators. These tests are discussed below.

Keywords: Human coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; POCT.

Metodologías POCT para el estudio de SARS-CoV-2 (2)

Serológicas

Estas pruebas detectan, en sangre, suero o plasma (2,3), los anticuerpos generados como respuesta a la infección por SARS-CoV-2 (4,5,6). En pacientes jóvenes y sanos, la IgM y la IgA aparecen entre el cuarto y el sexto día del inicio de los síntomas, con pico en el día 14 (7,8). En pacientes inmunodeprimidos y crónicos la respues-

ta se da entre el séptimo y decimocuarto día. Por su parte, los anticuerpos IgG se retrasan en algunos casos y aparecen entre los días 15 y 21 (8,9,10,11), de modo que aparece su pico entre los días 17 y 19. Por ello, una POCT serológica realizada demasiado temprano puede no caracterizar adecuadamente el estado de los pacientes y generar falsos negativos (7,12,13,14,15).

Las metodologías usadas son Elisa e inmunocromatografía de flujo lateral con partículas de oro coloidal (16). Las proteínas

virales de la espiga (S) y la nucleocápside (N) actúan como antígenos. Otros formatos, como el de inmunofluorescencia y búsqueda de anticuerpos neutralizantes, solo están disponibles en laboratorios de referencia o investigación (17). La sensibilidad de los productos comerciales varía entre el 40 % y 93 %, y la especificidad entre 93 % y 100 % (5,8,10,12,18), por lo que la tasa de casos falsos negativos puede ser sustancial (8).

Asimismo, se ha reportado reactividad cruzada por la inmunidad adquirida contra otros coronavirus como el SARS-CoV (4,19,20). Por ello, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan validar y evaluar el rendimiento de estas pruebas en términos de especificidad y sensibilidad, y han aconsejado que cada país realice sus propias validaciones antes de implementarlas (20,21). Igualmente, aunque estas pruebas no las indican para el diagnóstico clínico temprano, las consideran herramientas valiosas para la vigilancia, predicción del resultado de la enfermedad y la investigación epidemiológica (19,20,21). La lista de los ensayos en evaluación está disponible en el sitio web de la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) (22).

Para mejorar los criterios de calidad y el índice de detección se ha propuesto emplear la combinación rtRT-PCR e IgM/IgG en pacientes que seroconvierten (23,24); obtener muestras de suero emparejadas (en la fase aguda y convaleciente); utilizar como

antígeno secciones de la proteína S que sean particularmente distintas entre los coronavirus, y recurrir a ensayos basados en la metodología de antígeno recombinante (3,19).

Ventajas (6,17,25):

- Rapidez en la obtención de resultados
- Producción masiva y de bajo costo
- Baja o nula carga viral de las muestras usadas
- Adaptables a diferentes formatos de diagnóstico
- Pueden utilizarse en el sitio de la toma de la muestra

Desventajas (6,17,25):

- Posibilidad de falsos negativos o positivos
- Problemas de reproducibilidad entre lotes
- Resultado esencialmente cualitativo o semicuantitativo
- Requieren la respuesta inmune del individuo

Antigénicas

Con estas pruebas se detectan componentes estructurales del virus SARS-CoV-2 como la proteína de la nucleocápside (N) (26,27) y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga (S) (28,29), en muestras de esputo o hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, que se recolectan en etapas tempranas de la enfermedad (30,31,32,33).

Las metodologías disponibles para estos ensayos son la inmunocromatografía con incorporación de partículas de oro coloidal y los ensayos inmunofluorescentes (34). También se han desarrollado pruebas inmunocromatográficas de fluorescencia que correlacionan 100 % con la qRT-PCR (27). Todas ellas utilizan anticuerpos monoclonales específicos contra el SARS-CoV-2 que son complejos. Por ello, para mejorar los valores diagnósticos se requiere concentrarlos o amplificar la fase de detección (35). La lista de los ensayos en evaluación está disponible en la página de la FIND (22).

Teóricamente el antígeno viral es el marcador específico del virus y precede la aparición de anticuerpos; por lo tanto, la detección del antígeno implica replicación activa del virus e indica infección actual por SARS-CoV-2 (25). Sin embargo, aunque hay estudios que demuestran buena sensibilidad, especificidad y correlación de estas pruebas con la qRT-PCR (27,36), otros la refutan y plantean la posibilidad de obtener falsos negativos (6,21,25,30). De igual manera, mientras algunos laboratorios señalan que no hay reacción cruzada con otros coronavirus, otros la confirman (37), de manera que no se puede descartar la presencia de falsos positivos (6).

Todo ello ha llevado a la OMS a no recomendar, hasta ahora, el uso de pruebas rápidas antigénicas para la atención del paciente, aunque invita encarecidamente a

investigar su rendimiento y posible utilidad diagnóstica (21).

Ventajas (10,24,35,38)

- Rapidez, sencillez y facilidad de estandarización
- Adecuada sensibilidad si se utiliza fluorimetría
- Buena correlación con la qRT-PCR
- Buen valor predictivo positivo
- No presentan problemas de contaminación

Desventajas (6,17)

- Riesgo biológico en la toma de la muestra
- No permiten procesar gran número de muestras en periodos cortos de tiempo
- Posibilidad de obtener falsos positivos
- Carga viral presente no cuantificable
- Al momento es incierta su utilidad diagnóstica

Moleculares

Estas muestras se fundamentan en la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa RT-LAMP, método que se ha venido utilizado para la detección rápida de virus ARN como SARS-CoV, MERS-CoV e influenza (39,40,41,42). No obstante, aún están en desarrollo para la identificación de SARS-

CoV-2 (45,46,47,48,49,50) y no se ha avalado su utilidad en entornos clínicos (2).

Los ensayos LAMP incluyen la amplificación exponencial de secuencias específicas de ácido nucleico a una temperatura constante en la que se emplean un total de seis cebadores: dos internos, dos externos y dos de bucle, que facilitan y aceleran la amplificación y detección. Incorporan también una ADN polimerasa de desplazamiento de cadena, que actúa a una temperatura constante de 60 a 65 °C(39,46,51). La formación en estructura de bucle elimina el paso de desnaturalización a 90 °C que es esencial en la qRT-PCR para obtener ADN monocatenario (52,53).

Ventajas

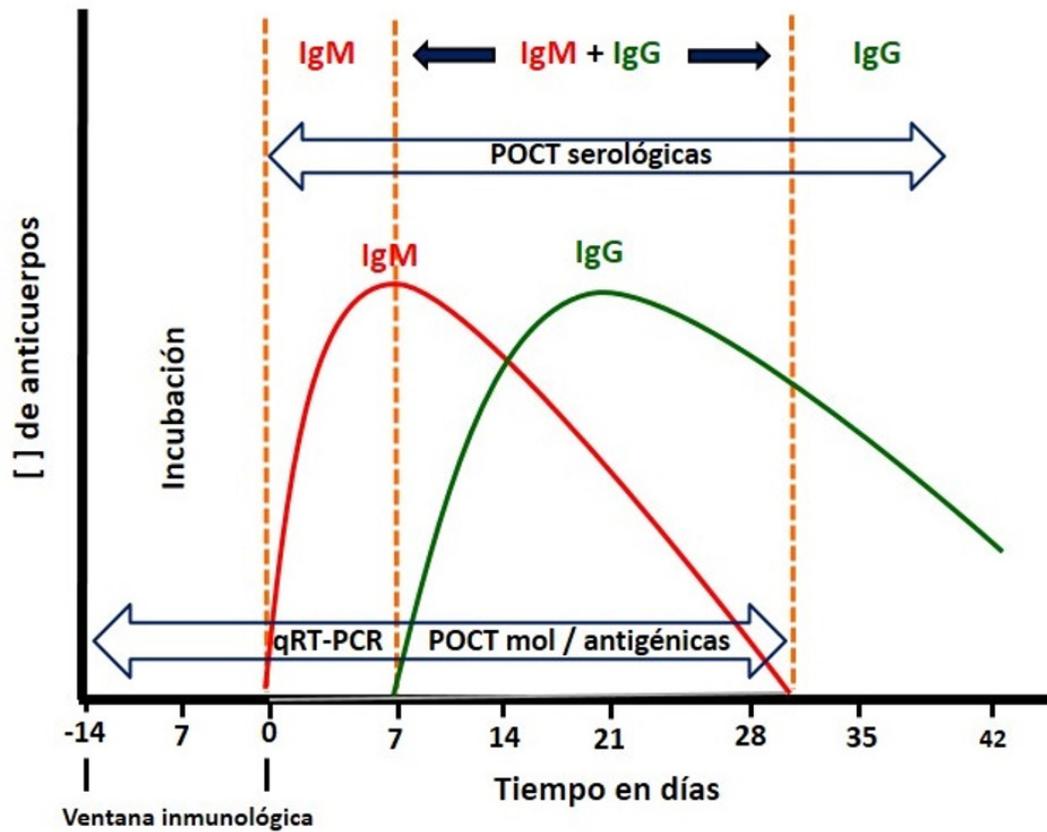
- Mayor velocidad de amplificación (45,51,54)
- Especificidad y sensibilidad comparables a la qRT-PCR (46)
- Se obtiene más ADN que en la qRT-PCR (51,55,56,57)
- Permiten muestras clínicas variables (hisopados orales, de garganta, nasales o nasofaríngeos y lavado broncoalveolar) (2)

Desventajas (51,58)

- Evitan la inclusión de un control interno de inhibición de la PCR
- Requieren de un sistema de diseño de cebador complejo

- El tamaño del producto final limita aplicaciones posteriores como la clonación
- Durante las manipulaciones del ensayo son sensibles a los contaminantes en aerosol

Otras POCT moleculares en ensayo son la metodología Sherlock (4,59,60) y un sistema de detección basado en Cas13a (61). ¿Son útiles o no estas pruebas? Depende de su correcta aplicación (figura 1) e interpretación clínica (tabla 1)

Figura 1. Uso de las pruebas POCT en COVID-19.**Tabla 1.** Interpretación clínica pruebas POCT (62).

Resultado			Significado clínico
IgM	IgG	qRT-PCR	
-	-	-	Negativo
-	-	+	Positivo
+	-		Probable positivo
+	+		Probable positivo
-	+	-	Positivo
-	+	+	Recuperado. Infección resuelta

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Zhao X, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20; 382(8):727-733.
- 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 26; 12(6): E582.
- 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 May 12; 10: 10.1038/s41591-020-0913-5.
- Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski H, Malekjahani A, Osborne M, Li V, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 2020 Apr 28; 14(4): 3822-3835.
- Mallapaty S. Will antibody tests for the coronavirus really change everything?. *Nature.* 2020 Apr; 580(7805): 571-572.
- Onoda M, Martínez Chamorro M. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Grupo de Patología Infecciosa;* 2020.
- Long Q, Liu B, Deng H, Gu GC, Deng K, Chen Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jun; 26(6): 845-848.
- Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry B, Said Y, et al. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. *J Clin Med.* 2020 May 18; 9(5): 1515.
- Liu W, Liu L, Kou G, Kou G, Zheng Y, Ding Y, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 30; 58(6): e00461-20.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020 Feb 27; 10: 1002/jmv.25727.
- Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Biomed.* 2020 May 11; 91(2): 137-145.
- Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB, Nielsen AC, Fomsgaard A, Krogfelt KA, et al. Evaluation of Nine Commercial SARS-CoV-2 Immunoassays. *medRxiv.* 2020.
- Adams E, Ainsworth M, Anand R, Andersson M, Auckland K, Baillie K, et al. Evaluation of Antibody Testing for SARS-CoV-2 Using ELISA and Lateral Flow Immunoassays. *medRxiv.* 2020.
- Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matsuoka M, et al. Clinical Evaluation of an Immunochromatographic IgM/IgG Antibody Assay and Chest Computed Tomography for the Diagnosis of COVID-19. *Journal of clinical virology.* 2020 July; 128 : 104393.
- Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological Immunochromatographic Approach in Diagnosis with SARS-CoV-2 Infected COVID-19 Patients. *J. Infect.* 2020 Jul; 81: e28-e32.
- Aviles E, Barba C, Calle D, Guamán L, López V, Saenz K, et al. Protocolo de uso de pruebas rápidas para detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2/ COVID-19. *Informe Técnico.* Quito: Ministerio de Salud del Ecuador; 2020.
- Comité Consultivo de Microbiología Clínica- SOCHINF. Diagnóstico Microbiológico de SARS-CoV-2 (COVID-19) versión 1.0. Documento de revisión. Santiago de Chile : Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF); 2020.
- Döhla M, Boesecke C, Schulte B, Diegmann C, Sib E, Richter E, et al. Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting

- shows low sensitivity. *Public Health*. 2020 May; 182: 170-172.
19. 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 May; 30(3): e2106.
 20. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. ; 2020.
 21. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief; 2020.
 22. Foundation for Innovative New Diagnostics. FIND Evaluation update: SARS-CoV-2 Immunoassays. [Online]. 2020 [cited 2020 Junio 19]. Disponible en: <https://www.finddx.org/covid-19/sars-cov2-eval-immuno/>
 23. 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 28; 395(10229): 1054-1062.
 24. 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 Mar 21.
 25. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19. SIMC; 2020.
 26. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11; 27(3): 325-328.
 27. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *MedRxiv*. 2020 Mar 30.
 28. Sandeep K. In Vitro Diagnostic Assay for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics*. 2020 Apr; 10(4): 202.
 29. 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 Mar 13; 367(6483): 1260-1263.
 30. 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 Mar 19; 382(12): 1177-1179.
 31. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon L, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr; 20(4): 411-412.
 32. To K, Tsang O, Leung W, Raymond 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 May; 20(5): 565-574.
 33. Lippi G, Simundic A, Plebani M. Potential pre-analytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7): 1070-1076.
 34. Li W, Liu L, Chen L, Shang S. Evaluation of a Commercial Colloidal Gold Assay for Detection of Influenza A and B Virus in Children's Respiratory Specimens. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020 Apr; 39(2): 93-98.
 35. Loeffelholz M, Tang. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dic; 9(1): 747-756.
 36. Blairon L, Wilmet A, Beukinga I, Tré-Hardy M. Implementation of rapid SARS-CoV-2 antigenic testing in a laboratory without access to molecular methods: Experiences of a general hospital. *Clin Virol*. 2020 May 30; 12: 104472.

37. Okba N, Müller M, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel C, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr; 26(7).
38. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28;: ciaa344.
39. Lira Carmona R, De la Cruz Pérez J, Maldonado Rodríguez, A, Rojas Montes O. Sistemas de amplificación isotérmica para la detección molecular de los virus zika, dengue y chikungunya. *Mens. Bioquim.* 2018; 42: 92-102.
40. Poon LL, Leung CS, Tashiro M, Chan KH, Wong BW, Yuen KY, et al. Rapid detection of the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Chem.* 2004 Jun; 50(6): 1050–1052.
41. Pyrc K, Milewska A, Potempa J. Development of loop-mediated isothermal amplification assay for detection of human coronavirus-NL63. *J Virol Methods.* 2011 Jul; 175(1): 133–136.
42. Mori Y, Nagamine K, Tomita N, Notomi T. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Nov 23; 289(1): 150–154.
43. Shirato K, Yano T, Senba S, Akachi S, Kobayashi T, Nishinaka T, et al. Detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Virol J.* 2014 Aug; 8(11): 139.
44. Pang J, Wang M, Ang I, Tan S, Lewis R, Chen J, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Feb 26; 9(3): 623.
45. 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 Feb 22; 395(10224): 565-574.
46. Baek Y, Um J, Antigua J, Park J, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec; 9(1): 998-1007.
47. El-Tholoth M, Bau Haim H, Song J. A Single and Two-Stage, Closed-Tube, Molecular Test for the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) at Home, Clinic, and Points of Entry. *ChemRxiv.* 2020 Feb.
48. Lamb L, Bartolone S, Ward E, Chancellor M. Rapid Detection of Novel Coronavirus (COVID19) by Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification. *MedRxiv.* 2020 Feb 24.
49. Zhang Y, Odiwuor N, Xiong J, Sun L, Nyarua R, Wei H, et al. Rapid molecular detection of SARS-CoV-2 (COVID-19) virus RNA using colorimetric LAMP. *MedRxiv.* 2020 Feb 29.
50. Cordero L, Bartolone S, Ward E, Canciller M. Detección rápida de nuevos coronavirus (COVID-19) por amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa. *medRxiv.* 2020 Feb.
51. Kashir J, Yaqinuddin A. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Apr 25; 141: 109786.
52. Gallas-Lindemann C, Sureshkumar P, Noack M, Sotiriadou I. Loop-Mediated Isothermal Amplification: An Advanced Method for the Detection of Giardia. In Rodriguez-Morales A. *Current Topics in Giardiasis.*; 2017. 109.
53. Mori Y, Tomita N, Kanda H, Notomi T. Mori Y, Tomita N, Kanda H, & Notomi T. (2012). Novel Molecular Diagnostic Platform for Tropical Infectious Diseases. In Rodriguez Morales A. *Current Topics in Tropical Medicine.*; 2012. 445.

54. Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri A, Kang Y Zeng S, Cai S, et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020 Mar; 10(2): 97-101.
55. Shirato K, Semba S, El-Kafrawy S, Hassan A, Tolah A, Takayama I, et al. Development of fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) using quenching probes for the detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol Methods.* 2018 Aug; 258: 41-48.
56. Njiru Z. Loop-mediated isothermal amplification technology: towards point of care diagnostics. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1572.
57. Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, et al. A Rapid and Specific Assay for the Detection of MERS-CoV. *Front Microbiol.* 2018 May 29; 9: 1101.
58. Lee S, Baek Y, Kim Y, Choi Y, Song M, Ahn J. One-Pot Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) for Detecting MERS-CoV. *Front Microbiol.* 2017 Jan 9; 7: 2166.
59. Joung J, Ladha A, Saito M, Segel M, Bruneau R, Huang M, et al. Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. *MedRxiv.* 2020 May 8;: 2020.05.04.20091231.
60. 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;: 2020;10.1016/j.scib.2020.04.041.
61. Hou T, Zeng W, Yang M, Chen W, Ren L, Ai J, et al. Development and Evaluation of a CRISPR-Based Diagnostic For 2019-Novel Coronavirus. *medRxiv.* 2020 Feb 25.
62. Gallegos S, Mojica J, Meza M, Cuellar C. Lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de SARS-COV-2 (COVID-19) en Colombia. Informe técnico. Bogotá D.C: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19

Prognostic value of biochemical markers in patients with COVID-19

Jennifer Carolina Gutiérrez Suárez¹, Carmen Cecilia Almonacid Urrego²,
Edith del Carmen Hernández Rojas³, Hugo Mendieta Zerón. Ph.D.⁴

Resumen

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia *Coronaviridae*, subfamilia coronavirus (CoV) y género β . Este se ha convertido en una amenaza inminente para toda la humanidad por ser el agente causal de la pandemia COVID-19, la cual llevó, por un lado, a la declaratoria de emergencia sanitaria a nivel mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, por otro, a instituir estrictas medidas de control para prevenir su contagio por parte de muchos gobiernos. En cuanto a la fisiopatología presentada en esta entidad, aunque las lesiones pulmonares han sido consideradas como las principales consecuencias de esta infección, a medida que avanza el conocimiento sobre el virus se han identificado también lesiones a nivel cardiaco, hepático y renal, que potencian la severidad de la infección y generan un mayor deterioro de los pacientes, su ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos y un mayor riesgo de mortalidad. Con base en esto, diversas investigaciones se han encaminado a determinar aquellos hallazgos clínicos y paraclínicos que puedan ser relevantes frente al pronóstico de los pacientes. Por lo anterior, la presente revisión aborda literatura disponible sobre los principales biomarcadores bioquímicos reportados por su asociación a daños cardiaco, hepático y renal, los cuales presentan mayor significancia para

1. M. Sc. en Ciencias Farmacéuticas, bacterióloga y laboratorista clínica. Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-6368>

2. Ph. D. Biomedicina M. Sc. Microbiología, con énfasis en Bioquímica, bacterióloga y laboratorista clínica. Grupo ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia. Asociación Científica Latina (ASCILA).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>

3. Bacterióloga, M. Sc. Ciencias Microbiología con énfasis en Biología Molecular. Grupo de Investigación ECZA, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Grupo INSAFUM, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria San Martín. Asociación Científica Latina (ASCILA).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-068X>

4. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), Grupo de Investigación ECZA. Asociación Científica Latina (ASCILA).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3492-8950>

Correo electrónico de correspondencia: jcarolinagutierrez@unicolmayor.edu.co

Institución donde se realizó el trabajo: Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

evaluar el curso, severidad, manejo y pronóstico de la infección, y cuya alteración conlleva finalmente a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados que presentan COVID-19.

Palabras claves: diagnóstico, COVID-19, biomarcadores, rastreo, biotransformación, metabolismo.

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus from the coronaviridae family, coronavirus (CoV) subfamily and genus β , it has become an imminent threat to all humanity as it is the causal agent of the COVID-19 pandemic, which led to On the one hand, the World Health Organization (WHO) declares a worldwide health emergency, and on the other, to institute strict control measures to prevent its spread by many governments. Regarding the pathophysiology presented in this entity, although lung lesions have been considered the main consequences of this infection, as knowledge about the virus progresses, cardiac, hepatic, and renal lesions have also been identified that enhance severity of the infection generating greater deterioration of the patients, their admission to the Intensive Care Units and a higher risk of mortality; Based on this, various investigations have aimed to determine those clinical and paraclinical findings that may be relevant to the prognosis of the patients. Therefore, this review addresses available literature on the main biochemical biomarkers reported for their association with cardiac, liver and kidney damage, which are more significant in evaluating the course, severity, management and prognosis of the infection and whose alteration ultimately leads to an increased risk of mortality in hospitalized patients presenting with COVID-19.

Keywords: Diagnostic, COVID-19, Biomarkers, Screening, Biotransformation, Metabolism.

Marcadores cardiovasculares

Los hallazgos asociados a mortalidad en pacientes con COVID-19 incluyen miocarditis fulminante explicada por dos mecanismos: tormenta de citoquinas manifestada por niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D o un efecto directo del síndrome respiratorio agudo severo del virus sobre el corazón; sin embargo, el mecanismo directo de la acción del virus aún se encuentra en investigación (1,2). De igual manera, se ha evidenciado la asociación de la infección con enfermedad cardiovascular (ECV) (1), que se describen a continuación.

Con respecto a las troponinas cTnI y cTnT, dos estudios (incluyendo un metaanálisis que incluyó 4 estudios reuniendo una población de 341 pacientes) evidenciaron niveles elevados en pacientes con COVID-19, en algunos casos con incrementos por encima de percentil 99 (>28 pg/ml), que se asociaron a una mayor severidad en los síntomas y presentación de lesión miocárdica (3,4,5). Asimismo, niveles altos de cTnI se han correlacionado con cifras de mortalidad superiores al 50 % (6-8).

Si bien existe una mayor tasa de mortalidad cuando el paciente, además de presentar ECV tiene niveles aumentados de cTnT (9), hay un alto porcentaje de pacientes que exhiben incrementos en cTnT sin padecer ECV concomitante, (1,7,10).

Sin embargo, y a pesar de estas evidencias, algunos autores afirman que no es posible establecer asociación entre los niveles de troponina y el índice de mortalidad (11,12).

Para el caso de la proteína C reactiva (PCR), niveles por encima de los 10 mg/L se han asociado con mayor severidad en la presentación de la infección por el SARS-CoV-2 (8,9,13-21), e incluso se han correlacionado con lesión pulmonar severa (22). Asimismo, se ha evidenciado una relación directa entre los valores de troponina y la PCR con la gravedad de la inflamación (2,7,10,19,20) y la lesión miocárdica (13,23).

En relación con el péptido natriurético B (PNB) y la creatina quinasa isoforma cardíaca (CKMB), estos tienen un inferior valor pronóstico que las troponinas en la patología cardíaca asociada a pacientes con SARS-CoV-2 (3,7,12,23,24-29).

En cuanto a los marcadores de coagulación, todos los estudios publicados demuestran un incremento en los valores de dímero D (>0,5mg/l) (1,3,6, 9,12-14,19,25,27-35), mientras que solo algunos revelan prolongación en el tiempo de protrombina (PT > 12 s) (1,3,8,14,19,25,29) y niveles decrecientes de fibrinógeno (23). En todos los casos, los niveles anormales de estos marcadores, en el ingreso de los pacientes, se asociaron con lesión cardíaca aguda, lo que implica que se correlacionan con la lesión miocárdica y la gravedad de

la infección. Asimismo, se postula que la continua activación de la coagulación a lo largo del curso clínico de los no sobrevivientes puede ayudar a identificar pacientes deteriorados que requieren más apoyo o cuidados paliativos (18,19,20,24,25).

Con respecto a las plaquetas, unos estudios no observaron diferencias significativas (3,24,27,31,35), y otros reportaron trombocitopenia en pacientes con mayor severidad de la infección e ingreso a la UCI (3-6,9,12,14,24), aunque los datos no son conducentes como sí lo son para el dímero D (10,13,25).

Para el caso particular de la angiotensina II, se identificó una relación directa entre los niveles aumentados de esta molécula frente a la carga viral y el daño en el tejido pulmonar de los pacientes con COVID-19 (23,24,36).

Marcadores hepáticos

Aunque en algunos estudios no encontraron cambios significativos en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (10,16,20,37), la mayoría de los hallazgos demuestran incrementos superiores a 80U/L que se relacionan de forma directa con la severidad de la infección, el UCI y la tasa de mortalidad de los pacientes, lo que además revela un deterioro hepático inminente (13,16,27,31,37-39).

En pacientes con presentación severa de la enfermedad, también se han encontrado incrementos en los niveles de los marcadores colestásicos bilirrubinas totales, gama glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina (14,27). Todo ello corrobora que el SARS-CoV-2 no solo infecta y daña las células hepáticas, sino que causa disfunción del conducto biliar, con lo cual se postula que la tormenta de citoquinas causada por una respuesta inmune excesiva inducida por el virus puede ser una de las vías del daño hepático (39).

Marcadores de daño renal

La nefropatía es una complicación importante de COVID-19 y un factor de riesgo significativo de muerte (10). Aunque las concentraciones de creatinina y alfa-hidroxi-butirato deshidrogenasa son más altas en pacientes con infección severa ($>90 \mu\text{mol/L}$), la diferencia no es estadísticamente significativa al compararla con pacientes con sintomatología leve (10,11,27,29). Sin embargo, la relación establecida entre los incrementos en creatinina ($>99 \mu\text{mol/L}$) y las concentraciones de proteinuria y hematuria en pacientes hospitalizados pone de manifiesto una insuficiencia renal con probabilidad más alta de ingreso a UCI y mayor riesgo de deterioro de los pacientes (10). De igual manera, la fuerte relación encontrada entre la severidad de la enfermedad y los aumentos en los niveles de alfa-hidroxi-butirato

rato deshidrogenasa (>540 U/L) predice el ingreso a UCI y la tasa de mortalidad de los pacientes (13).

Otros marcadores

Se han demostrado alteraciones en lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas totales y procalcitonina (PCT). Incrementos en LDH (incluso por encima de 600 U/L), se han asociado con mayor severidad en la infección, mayor probabilidad de ingresar a UCI y mayor riesgo de fallecer (1,13,14,16,18,20-22,27,37,40-44). Asimismo, se han relacionado de manera directa con la insuficiencia renal (13).

En este tipo de pacientes se observa, también, disminución en los niveles de proteínas totales (menor a 60 g/L), especialmente de la albúmina (13,14,18,27), lo que obliga a mantener un mayor índice nutricional durante la hospitalización, que contribuya a incrementar las proteínas y disminuir la severidad de la infección (13).

Aunque la mayoría de los pacientes presentan niveles normales de este PCT (45-47), se ha observado que se pueden incrementar en aquellos que presentan coinfección (8,32).

Aunque, debido al corto tiempo de inicio de la pandemia, la investigación en este campo es incipiente, todo lo anterior

pone de manifiesto la necesidad de establecer perfiles de riesgo y diagnóstico que involucren la medición de biomarcadores para el manejo y pronóstico de pacientes con COVID-19 (48).

Referencias

1. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 [citado 17 de junio de 2020]; 141:1648-1655 DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
2. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45: 230-232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909>
3. Huang Ch, 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;395:497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun;63(3):390-391. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001. Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, Rijkers GT, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2017;22(5):1000-1006. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12996>
5. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

- G Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27;5(7):1–8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. Epub ahead of print. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506. Bai T, Tu S, Wei Y, Xiao L, Jin Y, Zhang L, et al. Clinical and Laboratory Factors Predicting the Prognosis of Patients with COVID-19: An Analysis of 127 Patients in Wuhan, SSRN, 2020 DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546118>
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2020 ABr 6.
 7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
 8. Ammirati E, Wang DW. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *Int J Cardiol.* 2020;311:122-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.086>
 9. Zhou F, 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.
 10. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S, et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21(74). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>
 11. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):e137799. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>.
 12. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1025-1031. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
 13. Mardani R, Vasmehjani A, Zali F, Gholami A, Nasab S, Kaghazian H, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1): e43
 14. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth B, Hellmuth J, Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):128-136.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
 15. Wei YY, Wang RR, Zhang DW, et al. Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. *J Infect.* 2020;81(1):e89-e92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.010>
 16. 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. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420-422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 17. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020;127:104357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>

18. WJ. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, et al., Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China, *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
19. Li Q, Ding X, Xia G, Geng Z, Chen F, Wang L, Wang Z. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. *Medrxiv.2020*. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
20. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63: 364–374. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
21. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses.* 2020;12(5):527. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12050527>
22. Vetter P, Vu DL, L'Huillier A, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19 The wide array of symptoms has implications for the testing strategy. *BMJ.* 2020; 369:m1470. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
23. Chan F, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Xing J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
24. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
25. Inciardi R, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
26. 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. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
27. Wan, S.; Xiang, Y.; Fang, W.; Zheng, Y.; Li, B.; Hu, Y.; Lang, C.; Huang, D.; Sun, Q.; Xiong, Y.; et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):797-806. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.
28. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
29. McRae M, Simmons G, Christodoulides N, Lu Z, Kang S, Fenyo D, et al. Clinical decision support tool and rapid point-of-care platform for determining disease severity in patients with COVID-19. *Lab Chip.* 2020; 20:2075-85. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0lc00373e>.
30. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 844–847. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
31. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-878. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>
32. Zhang L, Yan X, Fan Q, Lui H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
33. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol.*

2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
34. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
 35. Holshue M, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; *N Engl J Med* 2020; 382:929-936. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
 36. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
 37. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F, Chong F, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State *JAMA*. 2020;; 323(16):1612-1614. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
 38. Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2286-2293. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2286>
 39. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-889. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
 40. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-1134. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
 41. Xu XW, Wu XX, Jian XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020.; 368 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
 42. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
 43. Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2020;80(6):656-665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
 44. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
 45. L. Yan, H.T. Zhang, J. Goncalves, et al. A machine learning-based model for survival prediction in patients with severe COVID-19 infection, *MedRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028027>.

Potenciales estrategias terapéuticas basadas en péptidos para mitigar la infección por SARS-CoV-2

Potential Peptide-Based Therapeutic Strategies to Mitigate SARS-COV-2 Infection

Yenny Yolanda Lozano Jiménez¹, Ruth Mélida Sánchez Mora², Sara Emilia Giraldo Quintero³

Resumen

La nueva pandemia por SARS-CoV-2 ha incentivado la búsqueda de alternativas terapéuticas que reduzcan los índices de mortalidad. Dentro de estas, el uso de péptidos se destaca por su facilidad de síntesis, fácil producción a gran escala, especificidad en la respuesta inmunológica, versatilidad en la dosificación, alta pureza, economía, entre otros. Esto ofrece una excelente opción al enfoque tradicional, con lo que se resta la evaluación de su eficacia, eficiencia y seguridad a nivel clínico.

Palabras claves: SARS-CoV-2, péptidos, estrategia terapéutica, vacuna.

Abstract

The new pandemic by SARS-CoV-2 has encouraged the search for therapeutic alternatives that reduce mortality rates; within these, the use of peptides stands out for its ease of synthesis; easy production on a large scale, specificity in the immune response, versatility in dosage, high purity, economy, among others; offering an excellent option to the traditional approach, failing to evaluate its effectiveness, efficiency and safety at clinical level.

Keywords: SARS-CoV-2, peptide, therapeutic strategy, vaccine.

1. Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle.
Correo electrónico: jylozano@unisalle.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5419-2971>

2. Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Correo electrónico: rmsanchezm@unicolmayor.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0572-8418>

3. Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle.
Correo electrónico: sgiraldo@unisalle.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6652-8869>

Correo electrónico de correspondencia: jylozano@unisalle.edu.co

Introducción

En diciembre de 2019, se identificaron los primeros casos de neumonía atípica en la provincia de Hubei en China (1). Su agente causal se identificó como un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, caracterizado por una alta tasa de propagación y ser capaz de producir manifestaciones graves a nivel respiratorio o muerte, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de este coronavirus como una pandemia (2).

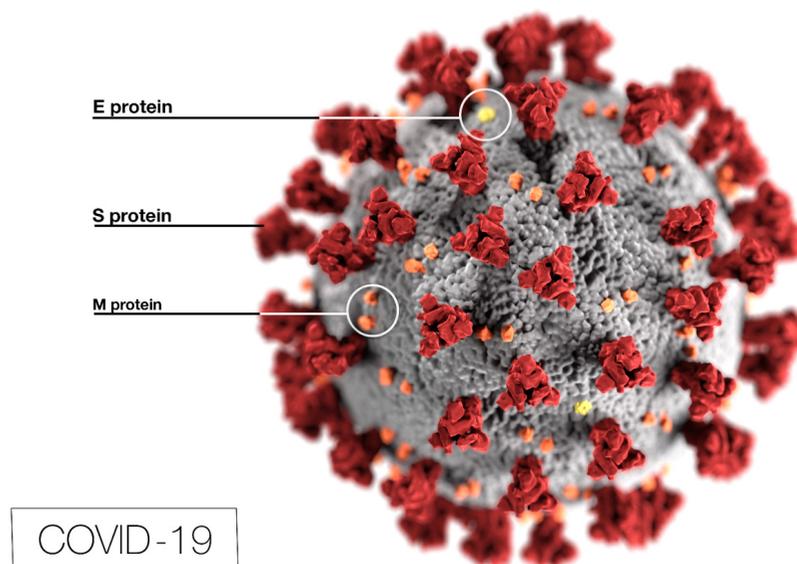
A la fecha, varios grupos de investigación trabajan en la búsqueda de un tratamiento efectivo contra este nuevo virus. Sus esfuerzos están encaminados al desarrollo de vacunas, evaluación de la eficiencia de fár-

macos ya conocidos y la búsqueda de estrategias basadas en péptidos.

Características moleculares de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia *Coronaviridae*, que presenta una estructura esférica con una glicoproteína de espiga (*S, spike protein*), responsable de la unión inicial del virus a la célula pulmonar (3). Junto con la proteína de membrana (*M*), cooperan para el ingreso del virus a la célula; ambas constituyen la mayoría de las proteínas presentes en la envoltura viral. También, se encuentra la proteína de envoltura (*E*), responsable de la morfogénesis y patogénesis del virus (4) (figura 1).

Figura 1. Morfología estructural del coronavirus. Se observan las proteínas características del virus, Proteína S, color rojo; proteína E, color amarillo y proteína M, color naranja. Imagen tomada del Centro del Control de Enfermedades y Prevención CDC.

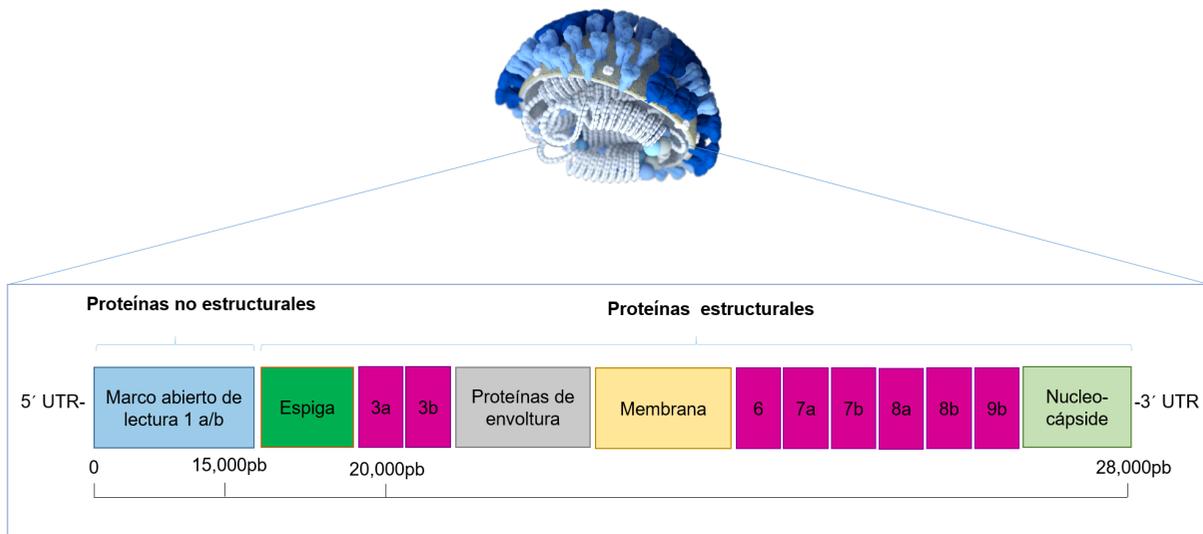


Fuente: Librería de imágenes públicas (PHIL) (5).

La envoltura viral encapsula el genoma ARN monocatenario (+ ssARN) de aproximadamente 30 Kb, el cual se encuentra rodeado de proteínas de la nucleocápside (N). Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales (S, M, E, N) y 16 proteínas no estructurales o *nsp* por los ORF1a/b, donde se codifican las proteasas virales: *nsp3* (pro-

teasa similar a la papaína) y *nsp5* (proteasa principal), *nsp12* (ARN polimerasa dependiente de ARN) y *nsp13* (helicasa); además de ocho proteínas accesorias ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9b (5). En la figura 2 se observa la organización de su genoma y el tipo de proteínas codificadas.

Figura 2. Organización del genoma de SAR- CoV-2. El genoma se compone de regiones que codifican para proteínas estructurales y no estructurales, en morado se identifican las proteínas accesorias. Imagen del virus tomada del Centro del Control de Enfermedades y Prevención CDC.



Fuente: Librería de imágenes públicas (PHIL) (5).

Mecanismo de ingreso de SARS-CoV-2 a la célula

Al ingresar al torrente respiratorio, el virus se une a los receptores de las células diana del huésped por la proteína S, constituida por dos subunidades S1 y S2, las cuales son escindidas por proteasas celulares. La subunidad S1 se enlaza al dominio peptidasa

de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (6), mientras que la subunidad S2 se escinde y es activada por TMPRSS2 (serina proteasa transmembranal tipo II), lo cual permite la fusión de las membranas (7). Por su papel durante la infección las proteínas S, ACE2 y TMPRSS2 se han convertido en blancos terapéuticos.

Estrategias terapéuticas basadas en péptidos

Los péptidos son moléculas pequeñas de fácil diseño y síntesis que pueden actuar desde dos perspectivas principalmente, como péptidos miméticos que interactúan con los receptores de la célula o del virus para bloquear su interacción, o como vacunas, donde se sintetizan péptidos basados en epítopes como agentes inmunogénicos.

Péptidos como inhibidores de la interacción de proteínas

Las proteínas interactúan entre sí por un número limitado de aminoácidos que son críticos para la activación de una señal celular. Los péptidos se diseñan para imitar la estructura de una proteína y actuar como “interferentes”, de manera que enmascaran u ocultan un sitio de interacción proteica.

Para el caso del SARS-CoV-2 se están diseñando péptidos que impiden la unión, escisión y activación de proteínas fundamentales para la infección. Dutta (8) diseñó péptidos análogos a la glicoproteína S; en su trabajo se destacan las moléculas Seq12 y Seq12m por su baja toxicidad y capacidad de interferir con la proteína M de la membrana viral.

Asimismo, el grupo de Xia et al. (9) demostró que el péptido EK1C4, inhibe la fusión de membranas mediada por SARS-CoV-2. En esta misma dirección, Zhang et al 2020

realizó el diseño de un inhibidor α -cetoamida, denominado 13b, similar a un péptido que bloquea la función de la proteasa principal (10) . Todos estos estudios evidencian el potencial terapéutico de los péptidos sintéticos, pues son hasta el momento altamente efectivos en modelos murinos e infecciones *in vitro*.

Los péptidos como vacunas

Las vacunas administran componentes específicos que buscan generar inmunidad a través de la respuesta inmune terapéutica. Para ello se han empleado diferentes rutas como la administración de microorganismos vivos atenuados, inactivados o fracciones de sus proteínas; sin embargo, muchos microorganismos son de difícil cultivo y, por lo tanto, se reduce la posibilidad de tenerlos atenuados o inactivados. Además, al inyectar microorganismos atenuados o inactivados, la especificidad de la respuesta inmune puede desencadenar respuestas inmunológicas no deseadas. Por lo anterior, considerar una estrategia que se limite al uso de segmentos antigénicos es una ventaja considerable tanto en facilidad de producción como en seguridad (11,12).

Los péptidos basados en determinantes antigénicos o epítopes, que solo representan una porción inmunogénica mínima y que permiten una dirección precisa de la respuesta inmune, son candidatos para vacunas. El grupo de Pant et al. (13) evaluó más de 300 compuestos y reportó que moléculas

pequeñas tipo péptido pueden actuar como inhibidores de la proteasa principal del virus y convertirse en candidatos promisorios (12). Abdelmageed *et al* 2020, emplearon un enfoque inmunoinformático con genómica comparativa y determinaron diez péptidos basados en epítopes de las proteínas de envoltura E, también potenciales candidatos para el diseño de vacunas (14). De acuerdo a la OMS, a la fecha se cuentan con 11 proyectos orientados al diseño, síntesis y evaluación de péptidos para el desarrollo de una vacuna (15).

Perspectivas

Aunque son muchos los desafíos para implementar el uso de péptidos, estos constituyen una herramienta que ofrece enormes posibilidades, especialmente su fácil producción y seguridad. Actualmente, más de 70 fármacos están aprobados en Estados Unidos y 200 se encuentran en ensayos clínicos, lo que evidencia el potencial de los péptidos como alternativa a los enfoques tradicionales de tratamiento para esta infección.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report—55. 2020 [citado el 17 de junio]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2)
3. Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):601–4. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
4. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75–85.
5. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
6. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* (80). 2005; 309(5742):1864–8.
7. 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.
8. Dutta K. A novel peptide analogue of spike glycoprotein shows antiviral properties against SARS-CoV-2. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32796/v1>
9. 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;30(4):343–55.
10. Zhang L, Lin D, Sun X, *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020;368(6489):409-412. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
11. Pérez Escoda MT. Diseño y síntesis de péptidos para el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis G (GBV-C/HGV). Universitat de Barcelona; 2007.

12. Purcell AW, McCluskey J, Rossjohn J. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(5):404–14.
13. Pant S, Singh M, Ravichandiran V, Murty USN, Srivastava HK. Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–10.
14. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, et al. Design of a Multi-epitope-Based Peptide Vaccine against the E Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *Biomed Res Int.* 2020.
15. World Health Organization. Proyecto de panorama de las vacunas candidatas COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 17 de junio]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Vacunas para COVID-19: Estado actual y perspectivas para su desarrollo

COVID-19 vaccines: current status and perspectives for its development

Edith Hernandez Rojas¹, Isabel Almonacid Urrego², Andrea Catalina Rocha Chamorro³, Irlena Salcedo Pretelt⁴

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 evidencia la importancia del trabajo conjunto para el desarrollo de vacunas contra el virus, estas incluyen virus completos, subunidades, vacunas atenuadas, vectores virales y ácidos nucleicos, la mayoría de propuestas están basadas en subunidades proteicas. De los más de 115 candidatos reportados hasta abril, 73 se encuentran en estudios preclínicos, a junio la opción más avanzada se ubica en fase II/II, una en fase II, dos en fase I/II y cuatro en fase I. Los candidatos más avanzados son AZD1222 (AstraZeneca) basada en adenovirus recombinante para la proteína S (fase II/III); PiCoVacc (Sinovac Biotech) basada en virus inactivado (fase I/II); mientras que mRNA-1273 (Moderna) basada en ARNm para la proteína S, INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) basada en DNA plasmídico para proteína S, Ad5-nCoV (Cansino Biologicals) basada en adenovirus tipo 5 expresando la proteína S, LV-SMENP-DC basada en células dendríticas con lentivirus para dominios de proteínas virales y aAPC patógeno-específica, basada en células presentadoras de antígenos con lentivirus para dominios de proteínas virales (ambas de Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, se encuentran en fase I).

La finalidad de este trabajo contrarreloj se dirige hacia el único objetivo de lograr un candidato a vacuna que demuestre seguridad y efectividad en el control y prevención del

1 Investigadora Grupo EZCA- Programa de Bacteriología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Docente, investigadora grupo INSAFUSM - Programa de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria San Martín. Miembro Asociación Científica Latina (Ascila).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-068X>

2 Investigadora Grupo EZCA- Programa de Bacteriología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Patóloga Hospital Central de la Policía.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>

3 Estudiante Semillero grupo ECZA- Programa de Bacteriología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Bacterióloga y laboratorista clínica Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8892-706X>

4 Investigadora Grupo EZCA- Programa de Bacteriología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Profesional especializado del equipo de la Subdirección de Gestión y Evaluación de Políticas en Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9864-5426>

virus sorpresivo que dejó al descubierto que no hay enemigo pequeño o que mientras más pequeño más peligroso, pues el causante de COVID-19 no solo atacó la salud humana sino la economía del planeta y las costumbres y actividades rutinarias que desarrollaba la humanidad.

Palabras claves: COVID-19, vacunación, profilaxis, control COVID-19, epidemia, coronavirus de Wuhan.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic shows the importance of joint work for the development of vaccines against the virus, these include complete viruses, subunits, attenuated vaccines, viral vectors and nucleic acids, most of the proposals are based on protein subunits. Of the more than 115 candidates reported until April, 73 are in preclinical studies, as of June the most advanced option is in phase II / II, one in phase II, two in phase I / II and four in phase I. The candidates more advanced are AZD1222 (AstraZeneca) based on recombinant adenovirus for protein S (phase II / III); PiCoVacc (Sinovac Biotech) based on inactivated virus (Phase I / II); while mRNA-1273 (Modern) based on mRNA for protein S, INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) based on plasmid DNA for protein S, Ad5-nCoV (Cansino Biologicals) based on adenovirus type 5 expressing protein S, LV- SMENP-DC is based on dendritic cells with lentiviruses for viral protein domains and pathogen-specified aAPC, based on antigen-presenting cells with lentiviruses for viral protein domains (Shenzhen Institute of Genomimmune Medicine, are in phase I).

The purpose of this work against the clock is directed towards the sole objective of achieving a vaccine candidate who demonstrates safety and determination in the control and prevention of the surprising virus that revealed that there is no small enemy or that the smaller the more dangerous, because the cause of COVID-19 not only attacked human health but the economy of the planet and the customs and routine activities that humanity develops.

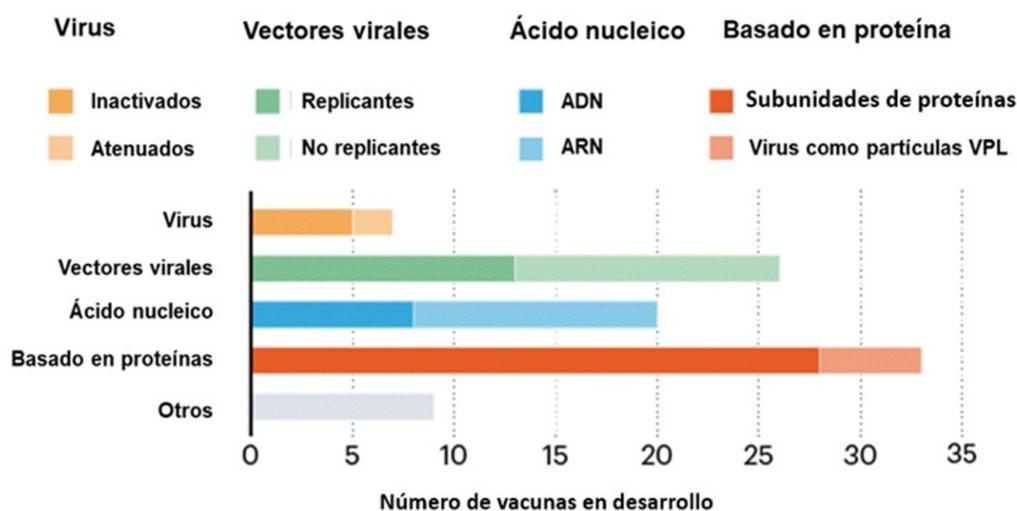
Keywords: COVID-19, Vaccines, SARS-CoV2, COVID-19 Control, Pandemic, Wuhan Coronavirus.

Introducción

En pandemia la carrera contra el tiempo es vital en aras de conseguir una vacuna eficaz, situación ratificada frente a la COVID-19; un gran aporte en la reducción de tiempo de consecución de la posible vacuna fue conocer la secuencia genómica del virus(1), así a tan solo un par de meses de su publicación más de 50 candidatos a vacunas contra el virus se indicaron en desarrollo (2).

Las vacunas propuestas para SARS-CoV-2 se basan en tecnologías como ácidos nucleicos (DNA y RNA), subunidades proteicas recombinantes, vectores virales, virus inactivados y partículas similares a virus (Figura 1), propuestas que tienen como principal blanco la proteína S involucrada en el ingreso del virus a células epiteliales (2,3).

Figura 1. Candidatos a vacuna según plataforma de desarrollo. Se evidencia un mayor número de propuestas del tipo subunidades proteicas y el menor número en los candidatos basados en ácidos nucleicos. Modificado de (4).



Fuente: Autores.

Vacunas de ácido nucleicos

Las de tipo ADN son plásmidos que contienen secuencias que codifican antígenos virales. Al administrar estas vacunas las proteínas virales se producen a expensas de la síntesis realizada por células del huésped; las vacunas de tipo ARNm funcionan similar, pero inician un paso antes de la

síntesis proteica, simulando el proceso infeccioso de producción y procesamiento de proteínas virales, conllevando a activación de Linfocitos T CD4+, CD8+ y producción de anticuerpos (3,4).

Respecto a estas vacunas, cerca de 10 se encuentran en desarrollo, incluyendo la de US Inovio y su vacuna INO-4800 en

inicio de estudios clínicos (5) y Moderna, BioNTech/Pfizer con ARNm-1273 de Estados Unidos en colaboración con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (Niaid), es la primera en la cual los estudios humanos y animales se realizan simultáneamente (6). Este tipo de vacunas pueden diseñarse y producirse rápidamente, adicionalmente las de ARNm se consideran estables, rentables y de fácil producción. No obstante, aún no se logra la producción y aplicación de estas para uso humano por lo que no son claros los mecanismos de inmunidad ni la duración de esta (7).

Vacunas de virus

Utilizan directamente SARS-CoV-2 en «forma debilitada (atenuada) o inactivada; se han desarrollado algunos mutantes atenuados eliminando el gen para la proteína E del virus, anulando su virulencia y generando anticuerpos neutralizantes en animales inmunizados, sugiriendo que podría ser el primer paso en el desarrollo de una vacuna atenuada del virus» (8).

Al menos siete equipos están desarrollando este tipo de vacuna, entre ellos Chinese Sinovac Biotech (Beijing), quienes prueban en humanos una versión inactivada del virus SARS-CoV-2 (4,9). Solo un candidato a vacuna utilizando un virus atenuado vivo tradicional se encuentra en desarrollo por Codagenix junto con el Instituto del Suero de la India (10).

Vacunas de vectores virales

Consisten en virus modificados genéticamente expresando antígenos de otros microorganismos (7). Un aspecto negativo de estas es la necesidad de cultivo que dificulta su mantenimiento y alarga su producción a gran escala (4).

Se encuentran en desarrollo 15 vacunas de este tipo para la expresión principalmente del antígeno S, dentro de estas se halla la propuesta por la Universidad de Oxford denominada vacuna vectorial ChAdOx1 nCoV-19 que emplea adenovirus de chimpancé, utilizado anteriormente para una vacuna de MERS que alcanzó la fase I (11), así mismo CanSino Biologics (China) está desarrollando Ad5-nCoV empleando adenovirus y se encuentra en ensayos clínicos (12).

Vacunas con proteínas

Este tipo de vacunas están basadas en subunidades proteicas, péptidos sintéticos o proteínas recombinantes ya sea de forma completa o subunidades del antígeno deseado, haciéndolas así más seguras por incluir los antígenos puros (2). Una desventaja es que inducen respuesta inmune por anticuerpos sin participación de Linfocitos T CD8+, fundamentales en inmunidad viral y requieren en su composición un adyuvante para obtener respuesta inmune adecuada (13).

La Universidad de Queensland (Australia) desarrolló un candidato con estudios preclínicos en desarrollo, basada en que las subunidades libres del trímero de la proteína S son inestables, para lo cual ideó la técnica de abrazadera molecular que estabiliza los trímeros, esperando que los anticuerpos producidos sean específicos para esta forma bloqueando la unión virus-célula blanco (13); Clover Biopharmaceuticals (China) está desarrollando una posible vacuna basada en el mismo principio (14), estos dos grupos se asociaron con Glaxo Smith Kline, accediendo a su adyuvante pandémico para perfeccionar sus candidatos vacunales. Igualmente, Novavax Inc (Estados Unidos) desarrolla un candidato basado en proteínas de superficie del virus dispuestas en nanopartículas combinadas con adyuvante Matrix-M a base de saponina (15).

Existen muchos y múltiples estudios de vacunas, para abril del 2020 se tenían cerca de 115 candidatos, de estas 78 confirmadas como activas, 73 se encuentran en estudios preclínicos o exploratorios, mientras que a junio se reportaba que la más avanzada está en fase II/III, una en fase II, dos en fase I/II y cuatro en fase I (16). Dentro de las más avanzadas se encuentra AZD1222 de AstraZeneca (Reino Unido) licenciada por la Universidad de Oxford, con inyección monetaria de Investigación Biomédica Avanzada de EE.UU., basada en adenovirus recombinante codificante para proteína S; se demostró que una dosis única protegía ratones y macacos *Rhesus*,

actualmente comenzó la fase II/II con más de 10 000 voluntarios.

De otro lado, Sinovac Biotech (Beijing) ha indicado que su vacuna PiCoVacc, basada en virus inactivado purificado, tras 3 dosis evidenció en macacos protección completa contra el virus, se encuentra en fase I/II (7). Por otra parte, los candidatos a vacuna de Moderna (mRNA-1273), Inovio (INO-4800), Cansino Biologicals (Ad5-nCoV), Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (LV-SMENP-DC y aAPC patógeno-específica) se encuentran actualmente en fases clínicas de desarrollo (Tabla 1) (16).

Tabla 1. Candidatos a vacuna para SARS-CoV-2 en fase clínica.

CARACTERÍSTICAS	CANDIDATO	DESARROLLADOR	ESTADO
mRNA-1273	Vacuna de mRNA codificante para proteína S encapsulado en LNP	Moderna, NIAID	Fase I (NCT04283461)
Ad5-nCov	Vector Adenovirus tipo 5 expresando proteína S	Cansino Biologicals Instituto de Biotecnología de Beijing	Fase II (NCT04313127)
INO-4800	DNA plasmidico codificado proteína S liberado por electroporación	Inovio Pharmaceuticals	Fase II (NCT04336410)
LV-SMENP-DC	DCs modificadas con vector lentiviral expresando minigen sintético basado en dominios de proteínas virales seleccionadas; administrada con CTL específicas	Shenzhen Geno-Inmune Medical Institute	Fase I (NCT04276896)
aAPC Patógeno-Específica	aAPC modificadas con vector lentiviral expresando minigen sintético basado en dominios de proteínas virales seleccionadas	Shenzhen Geno-Inmune Medical Institute	Fase I (NCT04299724)
AZD1222 (ChAdOx1nCoV-19)	Vector Adenovirus Recombinante de chimpancé expresando proteína S	AztraZeneca, Universidad de Oxford	Fase II/III
BNT162a1 BNT162b1 BNT162b2 BNT162c1	Vacunas basadas en mRNA expresando Proteína S o su dominio de unión al receptor	BionTech (Mainz-Alemania), Pfizer, Fosun Pharma (Shangai)	Fase 1/2
NVX-CoV2373	Sub-unidad recombinante de proteína M con adyuvante y proteína S	Novavax	Fase 1/2

aAPC: célula Presentadora de antígeno artificial; CTL: Linfocito T Citotóxico; DC: célula dendrítica; LNP: nanopartícula lipídica; proteína S: proteína Spike de SARS-CoV-2, modificado de (16,17).

Conclusión

En definitiva, lo más importante en esta carrera contra el tiempo es lograr un candidato a vacuna que demuestre en ensayos clínicos gran seguridad y eficacia. Así como la participación de importantes actores: academia, sectores público, privado e industria, estos, unidos, que entiendan la

necesidad de lograr el objetivo, permitan con sus esfuerzos mancomunados garantizar la producción, suministro y cubrimiento de la demanda de la vacuna generada, todo con el único fin de controlar la pandemia que tomó a todos por sorpresa y que tantos y tan grandes efectos negativos ha generado en la población mundial.

Referencias

1. GenBank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. [Internet]. [Consultado el 11 feb 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>.
2. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines-20 April 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>.
3. Lawrence C, Mascola J, Fauci A, Collins F. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science* [Internet]. 2020. [Consultado 29 de may 2020]; 368 ISSUE 6494. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc5312>
4. Ewen C. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* [Internet]. 2020 [Consultado Apr 2020]; 580(7805):576-577. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>.
5. Inovio. Inovio accelerates timeline for COVID-19 DNA vaccine INO-4800 [pressmeddelande]. 3 mar 2020 [citerat 19 mar 2020]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/inovio-accelerates-timeline-for-covid-19-dna-vaccine-ino-4800-301015031.html>.
6. ClinicalTrials.gov. Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) to prevent SARS-CoV-2 infection [Internet]. [Consultado 29 Mar 2020]. NCT04283461. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>.
7. Susannah L. At least 68 vaccine candidates under development. *Lakartidningen* [Internet] 2020 [Consultado 6 Apr 2020];117:F3MZ.
8. Lamirande EW, DeDiego ML, Roberts A, Jackson JP, Alvarez E, Sheahan T, et al. A live attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus is immunogenic and efficacious in golden Syrian hamsters. *J. Virol.* 2008;82(15):7721–7724.
9. Lin JT, Zhang JS, Su N, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1107-13.
10. Codagenix, Inc. Codagenix and Serum Institute of India initiate co-development of a scalable, live-attenuated vaccine against the 2019 novel coronavirus, COVID-19 [Internet]. [Consultado 19 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/codagenix-and-serum-institute-of-india-initiate-co-development-of-a-scalable-live-attenuated-vaccine-against-the-2019-novel-coronavirus-covid-19-301004654.html>.
11. ClinicalTrials.gov. Safety and immunogenicity of a candidate MERS-CoV vaccine (MERS001) [Internet]. [Consultado 20 mar 2020]. NCT03399578. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399578>.
12. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR). A phase I clinical trial for recombinant novel coronavirus (2019-COV) vaccine (adenoviral vector). [Internet]. [Consultado 29 Mar 2020]. ChiCTR2000030906. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51154>.
13. Chappell K, Watterson D, Young P. Rapid response pipeline for stabilized subunit vaccines. *Vaccine Technology VII* [Internet]. 2018 [consultado 20 Jun 2018]. Disponible en: https://dc.engconfintl.org/vt_vii/111.
14. Clover Biopharmaceuticals. Comunicado de prensa: Clover successfully produced 2019-nCoV subunit vaccine candidate and detected cross-reacting antibodies from sera of multiple infected patients [Internet]. 2020. [Consultado 19 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=41>.
15. Novavax. Comunicado de prensa: Novavax advances development of novel COVID-19 vaccine

[Internet]. 2020. [Consultado 19 Mar 2020]. Disponible en: <http://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-advances-development-novel-covid-19-vaccine>.

16. Tung TL, Zacharias A, Arun K, Gómez R, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5)305-306.
17. Cormac S. Questions remain following first COVID-19 vaccine results. *Nat Biotechnol* [Internet] 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/D41587-020-00015>.

Alteraciones hematológicas en COVID-19

Hematological Findings in COVID-19

María Isabel Villa Palacio¹, Elizabeth López Henao²

Resumen

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la COVID-19 ocasionado por el SARS-CoV-2, que causa infecciones respiratorias en humanos y cuya transmisión se da principalmente por contacto. El virus ingresa a la célula huésped por la interacción de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), presente en el tracto respiratorio, así como en monocitos, macrófagos, células endoteliales, corazón y tracto gastrointestinal. El aumento de IFN frena la replicación viral y activa la respuesta inmune adaptativa. Así, las manifestaciones clínicas de la infección se presentan frecuentemente a nivel del tracto respiratorio; sin embargo, también pueden involucrar otros sistemas como el hematopoyético. En el hemograma se observan recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y plaquetas. La linfopenia y neutrofilia se asocian con enfermedad severa y la trombocitopenia se presenta de manera heterogénea en la infección. Entre las complicaciones se encuentra la coagulación intravascular diseminada, producida cuando los monocitos y las células endoteliales son activadas por la liberación de citoquinas; esto genera daño endotelial, con la síntesis del factor tisular, secreción de factor tisular, activación plaquetaria y liberación del factor Von Willebrand, así como una condición hiperfibrinolítica especialmente en estadios tardíos de la infección. Las pruebas de laboratorio como el dímero D, los productos de degradación de la fibrina (PDF), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), entre otras, son fundamentales para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la enfermedad.

Palabras claves: hematología, coagulación intravascular diseminada, hemostasia, fisiopatología, anticuerpos, linfopenia.

1. M. Sc. en Microbiología y Bioanálisis. Docente del área de Hematología. Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8645-692X>

2. Bacteriología y laboratorista clínica. M. Sc. en Educación Superior en Salud.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-6733>

Correo electrónico de correspondencia: mariaisabelv@colmayor.edu.co

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is the serious condition of coronavirus (COVID-19) caused by SARS-COV-2 which causes respiratory infections in humans, and whose transmission is given mainly through the contact. this virus enters into the host cell due to the spike protein (S) interaction with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is not only present in the respiratory tract but also monocytes, macrophages, endothelial cells, the heart, and gastrointestinal tract. The increase in INF stops viral replication and activates the adaptive immune response. The infection's clinic manifestations often occur in the respiratory tract; however, other systems like the hematopoietic may be affected. Altered cell counts, mainly leukocytes and platelets, are seen on the blood count. Lymphopenia and neutrophilia are associated with severe disease; thrombocytopenia is present in a heterogeneous way in the infection. Among the disease's complications are the Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) that results when monocytes and endothelial cells are activated because of the release of cytokines, causing endothelial damage, with the synthesis of the tissue factor, tissue factor discharge, platelet activation, and the von Willebrand factor release, generating a hyperfibrinolytic condition especially in the infection's late-stage. Laboratory tests such as D-dimer (D-D), Fibrinogen Degradation Products (FDP), Prothrombin Time (PT), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) among others, are essential to the diagnosis, monitoring, and prognosis of the disease.

Keywords: Hematology, disseminated intravascular coagulation, coronavirus, hemostasis, physiopatology, antibodies, Lymphopenia.

Patogénesis y respuesta inmune en infección por SARS-CoV 2

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la COVID-19 ocasionado por el SARS-CoV-2, virus respiratorio que pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae*. Es un virus RNA monocatenario de polaridad positiva, cuyo genoma es de 26 a 32 Kb y hace parte del grupo de los betacoronavirus que causan infección respiratoria en huma-

nos, con transmisión principalmente por contacto (1,2). El virus SARS-CoV 2 ingresa a la célula huésped por la interacción de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina II ACE2, exopeptidasa de membrana presente en células alveolares tipo 2 del pulmón, así como en monocitos, macrófagos, células endoteliales, corazón y tracto gastrointestinal (1,3,4,5,6). La activación de la vía de IFN frena la replicación viral y activa la respuesta inmune adaptativa; se genera un incremento exacerbado

de citocinas proinflamatorias, denominada “tormenta de citoquinas”, de manera que hay incremento en los niveles de interleucinas como IL-6, IL-2, IL-7, G-CSF, IFN- γ y TNF que parece estar implicado en la apoptosis linfocitaria (3,4,7).

Por su parte, los linfocitos T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos del virus mediante la activación de linfocitos B dependientes de T; los CD8+ son citotóxicos y pueden eliminar directamente las células infectadas. La disminución de las células TCD4+ se asocia con una captación de linfocitos a nivel pulmonar, así como la producción de citoquinas y anticuerpos reducida. De esta manera, se genera un cuadro de neumonía grave conocido como síndrome respiratorio severo que consiste en inflamación, daño tisular, deterioro funcional del pulmón, falla multiorgánica, shock y, en casos severos, muerte (4,8,9).

Alteración de los valores del hemograma

Las manifestaciones de la infección por SARS-CoV 2 se presentan principalmente a nivel del tracto respiratorio; sin embargo, pueden involucrar otros sistemas como el hematopoyético. Las personas con comorbilidades tienen un mayor riesgo de complicaciones, entre ellas, miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada (10).

Una de las pruebas utilizadas para el apoyo diagnóstico de la enfermedad es el he-

mograma, en el cual se observan recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y plaquetas. Los leucocitos pueden estar disminuidos con valores totales en casos severos menores de $< 2 \times 10^9 /L$. La linfopenia se presenta de forma moderada o severa con valores absolutos de $e 0,5-1 \times 10^9/L$ y $< 0,5 \times 10^9/L$, respectivamente, y se asocia con un riesgo mayor de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) al igual que una probabilidad mayor de gravedad e ingreso a unidad de cuidados intensivos (4,11).

En el extendido de sangre periférica es común observar la presencia de linfocitos reactivos con características plasmocitoides. Los neutrófilos en pacientes con enfermedad severa pueden presentar valores absolutos de $11,6 \times 10^9 /L$ (12). La morfología reportada en la línea granulocítica comprende hipergranulación, hiposegmentación e hipercondensación nuclear, así como la posibilidad de hipersegmentación (13,14).

Finalmente, los datos relacionados con el recuento plaquetario son muy heterogéneos; algunos han sugerido su asociación con un curso desfavorable de la enfermedad y pueden estar entre 100 000 y 150 000 / mm^3 (15).

Covid 19 y trastornos de la coagulación

La coagulación intravascular diseminada es una condición clínica secundaria de

enfermedades de base, traumas, neoplasias y sepsis. La infección viral causada por el COVID-19 produce sepsis, al activar una fuerte respuesta inflamatoria sistémica que genera un desbalance en la homeostasis (16,17,18).

La disfunción de la célula endotelial resulta de la liberación de interleucinas, principalmente la IL 6, potente proinflamatoria que induce la expresión del factor tisular en células endoteliales y monocitos, así como la síntesis del fibrinógeno, producción plaquetaria y liberación del factor Von Willebrand. La circulación libre de trombina y la alteración de los anticoagulantes naturales generan un estado de hipercoagulabilidad, en el cual se observa agregación en la micro- y macrovasculatura, y secundaria activación de una condición hiperfibrinolítica en estadios tardíos de la infección.

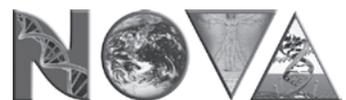
Adicionalmente, la hipoxia que está presente en los pacientes con neumonía puede estimular la trombosis, no solo a través del aumento de la viscosidad celular, sino por el aumento del factor inducible de hipoxia (HIF-1/HIF-2) (16,19,20,21). La alteración del sistema de la hemostasia incluye cambios en el tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa) y en el tiempo de protrombina (TP), y los productos de degradación de la fibrina (PDF) y el dímero D se encuentran moderada o marcadamente aumentados, principalmente en pacientes con enfermedad severa (22). Finalmente, se plantea la posibilidad de encontrar anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con la

enfermedad (23). De hecho, recientemente se planteó la posible relación de los antígenos del sistema ABO con la infección por COVID-19, lo que sugiere que el grupo sanguíneo A es más susceptible que los otros antígenos del sistema, de lo que se infiere el posible papel protector del grupo O (24).

Referencias

1. Lozada-Requena I, Ponce CN. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):312–9.
2. Wu H. E. Síndrome Respiratorio Agudo Severo. *Revista Chilena de Pediatría*. 2003.
3. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–32.
4. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–47.
5. García-Salido A. Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications. *An Pediatr [Internet]*. 2020;93(1):60. e1-60.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
6. El E, NI H-, Severo RA, Oriente M, Oriente M, Cov S-. Revisión breve sobre COVID-19. *Osmosis Rev Medica Estud*. 2020;1(12):8. Available from: <https://wdg.biblio.udg.mx/COVID19/bayro2020editorial.pdf>
7. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gesele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020;18(3):167–9.

8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32.
9. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281–292.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, 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. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(5):475–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
11. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):16–8.
12. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–4.
13. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d’Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):870–2.
14. Salib C, Teruya-Feldstein J. Hypersegmented granulocytes and COVID-19 infection. *Blood.* 2020;135(24):2196.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
16. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;(March):1–5.
17. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635–64.
18. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, Zhang Z, Ma X. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: A retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(6):551–8.
19. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–40.
20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7.
21. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;3–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
22. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):949–56.
23. Yan Zhang, M.D. Meng Xiao, M.Sc. Shulan Zhang, M.D. Peng Xia MD, Wei Cao MD, Wei Jiang MD, Huan Chen MD, Xin Ding MD, Hua Zhao, M.D. Hongmin Zhang MD. Correspondence Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *Nejm.* 2020;38(1):1–3.
24. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2020283>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Pneumocystis jirovecii y SARS-CoV-2; COVID-19

Pneumocystis jirovecii and SARS-CoV-2; COVID-19

Julio César Giraldo Forero¹, María Consuelo Bernal Lizarazú², Andrea Milena Guatibonza Carreño³, Andrés Camilo González Gómez⁴, José Fernández Manrique⁵

Resumen

Pneumocystis jirovecii, es un agente fúngico oportunista causante de neumonía (pneumocistosis) que puede ser mortal en personas con condición de inmunocompromiso, incluyendo pacientes VIH con recuento de linfocitos T CD4+ < 200 céls/mm³ y en pacientes inmunocomprometidos por otras etiologías como trasplantes de órgano sólido y cáncer, entre otras. Muchas personas pueden ser portadoras sanas de este agente etiológico y actuar como reservorio y fuente de infección. Artículos relacionados con coinfección entre SARS-CoV-2 y los de carácter oportunistas como *P. jirovecii* y *Aspergillus fumigatus* empiezan a publicarse, donde se argumenta que esta infección viral tiene un alto riesgo de coinfección y se manifiesta la importancia de no excluir los patógenos respiratorios, como *P. jirovecii*, entre otros. La coinfección con *P. jirovecii* puede no ser detectada en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, dado que pueden compartir características clínicas comunes como infiltrados multifocales bilaterales e hipoxemia profunda entre otras. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales para *P. jirovecii* en pacientes con infección por SARS-CoV-2, especialmente cuando se presenten otras características clínicas que pueden apoyar la coinfección, como hallazgos quísticos en la TC torácica y niveles elevados en sangre de 1,3-D-glucano, incluso en ausencia de factores de riesgo

1 Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. Universidad Militar Nueva Granada-Facultad de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-8443>

2. Escuela de Ciencias de la Salud Ecisalud, Universidad Nacional Abierta y a Distancia. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9049-1629>

3. Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-0242>

4. Universidad Incca de Colombia, programa de Biología. *Grupo de Investigación en Parasitología y Microbiología Tropical-Unincca. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7783-4212>

5. Universidad de los Llanos. Facultad de Ciencias Agropecuaria y Recursos Naturales, Escuela de Ciencias Animales, Laboratorio de Parasitología. Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9786-5574>

Correo electrónico de correspondencia: jcesargiraldo@gmail.com

clásicos para *P. jirovecii*, para el diagnóstico de neumonía por Pneumocystis en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2, COVID-19. neumonía, hospedero inmunocomprometido.

Abstract

Pneumocystis jirovecii, is an opportunistic fungal agent that causes pneumonia (pneumocistosis) that can be fatal in people with immunocompromised status, including HIV patients with CD4+ T lymphocyte count < 200 cels/mm³ and in patients immunocompromised by other aetiologies such as solid organ transplants and cancer, among others. Many people may be healthy carriers of this etiological agent and act as a reservoir and source of infection. Articles related to co-infection between SARS-CoV-2 and opportunistic articles such as *P. jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* begin publication, where it is argued that this viral infection has a high risk of co-infection, expressing the importance of not excluding respiratory pathogens, such as *P. jirovecii*, among others. Co-infection with *P. jirovecii*, may not be detected in patients with severe SARS-CoV-2 infection as they may share common clinical characteristics such as bilateral multifocal infiltrates and deep hypoxemia among others. Therefore, additional diagnostic tests for *P. jirovecii*, are necessary in patients with SARS-CoV-2 infection, especially when other clinical characteristics that may support co-infection are present such as cystic findings in thoracic CT and elevated blood levels of 1.3-D-glucan, including in the absence of classic risk factors for *P. jirovecii*, for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with suspected SARS-CoV-2 infection.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2, COVID-19. pneumonia, immunocompromised host.

Introducción

Pneumocystis sp. fue reportado por primera vez por Carlos Chagas en 1909 por la observación de estadios infectivos en pulmones de cobayos. Simultáneamente, Antonio Carini realizó hallazgos similares en pulmones

de ratas. Al principio se consideró como un protozoo y se le asignó el nombre de *Pneumocystis carinii*. (*pneumo*, por el tropismo por el pulmón; *cystis*, por la morfología característica, y *carinii*, en honor a A. Carini). En 1988, gracias a estudios moleculares, se clasificó taxonómicamente como un hongo

unicelular atípico. No es cultivable y presenta estenoxenismo, por su especificidad de hospedero, de modo que la especie recibió un nuevo nombre: *Pneumocystis jirovecii*.

Su relevancia se ha incrementado en relación con la asociación de la coinfección por el hongo en pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el incremento en la progresión e intensidad de la enfermedad. Esta es prevalente en el 14 % de la población latinoamericana y en el 8,9 % en Colombia, lo que la convierte en la cuarta causa de muerte por enfermedades no transmisibles en Colombia (1,2).

La neumonía por *P. jirovecii* es una infección oportunista potencialmente mortal que afecta personas inmunocomprometidas con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³; no obstante, gracias a tratamiento con antirretrovirales se ha mejorado su tratamiento. Por otro lado, pacientes con comorbilidades que pueden generar condiciones de inmunosupresión, como cáncer, hemopatías malignas, afecciones inflamatorias crónicas, trasplantes de órgano sólido, pueden ser afectados. La principal afección pulmonar ocurre a nivel de vía aérea de menor calibre, lo que genera infiltrado inflamatorio y aumento del grosor de la pared bronquial, reduce el diámetro y aumenta la resistencia al flujo de aire (3,4,5).

En diciembre de 2019, 110 años después del reporte de *P. jirovecii*, se informó de un

brote epidémico en la ciudad china de Wuhan, causante de neumonía asociada a un nuevo coronavirus, que condujo a una pandemia global. Taxonómicamente se clasificó como: coronavirus-CoV tipo 2; se asoció al síndrome respiratorio agudo grave (SARS), SARS-CoV-2, y a la enfermedad que causa, COVID-19. Los coronavirus son virus ARN de cadena única y sentido positivo que oscila entre 26 y 32 kb. El término coronavirus se debe al aspecto de corona de la capsula, conformada por glucoproteínas en forma de espícula. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, denominados: α , β , δ y γ coronavirus (6).

Los coronavirus presentan una amplia diversidad genética y elevada capacidad de recombinación y en los humanos presencia de interespecies de coronavirus emergentes, que causan patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y ocasionalmente neurológicas, con amplia distribución en la naturaleza afectando tanto a mamíferos como aves. Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan humanos y conducen a la mortalidad en grupos vulnerables, como personas inmunocomprometidas o con comorbilidades (7).

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante gotas minúsculas dispersadas de 1 m a 2 m al hablar o toser. Experimentalmente, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede permanecer 24 horas en cartones y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico, lo que hace suponer que la transmisión por fómites es posi-

ble. También ha sido detectado en muestras de secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas. El origen del SARS-CoV-2 muy probablemente es zoonótico, de hospederos mamíferos como murciélagos y el pangolín hasta llegar al ser humano (8).

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales indispensables para el ensamblaje y la capacidad infecciosa: *glucoproteína S*, situada en la superficie externa de la envoltura y conforma una estructura tridimensional en el dominio que se liga al receptor de la célula huésped facilitando el anclaje del virus. Esta proteína consta de dos subunidades: la S1 que orienta el tropismo por el receptor específico y S2, que permite la fusión de las membranas celular y viral. Las otras proteínas, como la E, M y N son de envoltura, membrana y nucleocápside. Además, el genoma codifica otras proteínas accesorias que interfieren en la respuesta inmune.

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor como neumocitos del tracto respiratorio inferior, blanco principal del virus y, también, células del endotelio vascular, riñón y músculo liso. Al ingresar el ARN viral a la célula, las ARN-polimerasas sintetizan ARNm-subgenómicos, que se traducen en proteínas víricas. El ensamblaje del ARN genómico y las proteínas víricas esenciales en nuevos viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Pos-

teriormente, los viriones son transportados en vesículas y liberados para infectar nuevas células (6,9).

El periodo promedio de incubación de la fase de replicación viral se estima en cinco días y un máximo de 14. En este periodo, las personas pueden cursar con sintomatología leve obedeciendo a la respuesta inmune innata. Cuando el sistema inmune no logra controlar la propagación y replicación del virus, se presenta afección de las vías respiratorias bajas por daño citopático de los neumocitos y aparición de síntomas respiratorios acompañados de manifestaciones clínicas como fiebre, tos seca, disnea, mialgia, anosmia y estrés respiratorio agudo, característicos de la enfermedad COVID-19. La mortalidad global se estima en el 8 % por insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico en pacientes con comorbilidades como hipertensión (24 %), diabetes mellitus (16 %), cardiopatía isquémica (6 %), patología cerebrovascular (2,3 %) y EPOC (3,5 %) (6,10).

Artículos relacionados con la coinfección que se presenta entre SARS-CoV-2 y otros patógenos, como *P. jirovecii*, empiezan a publicarse. Allí argumentan que la infección por SARS-CoV-2 condujo posiblemente a un estado de inmunosupresión basado en que los casos no presentaban inmunodeficiencia, comorbilidades o factores de riesgo asociados a la condición de neumonía por *P. jirovecii*. También se han notificado casos de neumonía por coinfección de H1N1 y *P. jirovecii*, en pacientes inmunocompetentes.

Adicionalmente, se manifiesta que las neumonías por COVID-19 y *P. jirovecii*, comparten características clínicas como infiltrados multifocales bilaterales e hipoxemia profunda. Por otro lado, la coinfección con *P. jirovecii*, puede no ser detectada en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 y la condición puede revestir mayor gravedad si estos presentan condición de inmunodeficiencia previa a la infección por SARS-CoV-2 (11,12,13,14).

Referencias

1. Calderón-Sandubete E, de Armas-Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: cien años de historia. REV. CUBANA Med TROP. 2011;63(2):97-116. <https://pdfs.semanticscholar.org/f245/442db21bb0ca62b7e5ccb7c393a-3d4527f45.pdf>
2. Cañas A, Garzón JR, Hernández C, Burbano JF, Cita JE, Parra CM. Colonización por *Pneumocystis jirovecii* en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev. Univ. Med.2018;59(3):1-12. DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.pneu>
3. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM y Lagos M. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. Rev Chilena Infectol. 2014; 31 (4): 417-424. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n4/art07.pdf>
4. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J y Wolff M. Neumocistosis extrapulmonar: comunicación de un caso.Rev. chil. infectol. 2015;32(3): 344-349. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400015>
5. Rodiño J, Rincón N, Aguilar YA, Rueda ZV, Herrera M, Vélez LA. Diagnóstico microscópico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en muestras de lavado broncoalveolar y lavado orofaríngeo de pacientes inmunocomprometidos con neumonía. Rev. Biomédica. 2011;31(2):222-31. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i2.307>
6. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas y COVID-19. Rev. Neurol. 2020;70:311-322. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
7. López-Macías C. Estructura del coronavirus SARS-CoV-2 y su relevancia para el desarrollo de diagnósticos, vacunas y tratamientos. Unidad de Investigación Médica en Inmunología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.2020; Disponible en: <http://anmm.org.mx/descargas/Estructura-COVID-19-ANM.pdf>
8. Olivera JE. SARS-COV-2: Origen, estructura, replicación y patogénesis. Rev. ALERTA. INS. Salvador.2020;3(2). Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
9. Ying-Ying Z, Yi-Tong M, Jin-Ying Z y Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat. Rev. Cardiol. 2020;17(1-2):259-260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
10. Mehta P, McAuley FD, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. 2020;395(10229):1033-1034. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
11. Menon AA, Berg DD, Brea EJ, Deutsch AJ, Kidia KK, Thurber EG, Polsky SB, Duskin JA, Holliday AM, Gay EB, Fredenburgh LE. A Case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* Co-infection. Ajrccm Articles in Press. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0766LE>.
12. Curbelo J, Galván J M, Aspa J. Actualización sobre Aspergillus, Pneumocystis y otras micosis

pulmonares oportunistas. Rev. Arch Bronconeumol.2015;51(12):647-653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.010>

13. Solano MF, Álvarez-Lerma F, Grau S, Segura C, Aguilar A. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: características clínicas y factores de riesgo asociados a mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. Rev. Med Intensiva. 2015;39(1):13-19. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.11.006>
14. Shaozhe C, Wei S, Ming L, Lingli D. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Clinical Rheumatology. Published online:19 june 2020. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05234-w>

COVID-19: una revisión de la evidencia en el ámbito pediátrico

COVID-19: A Review of the Available Evidence Regarding Pediatric Population

Gina Nieto Duarte¹, Patricia Pichilingue², Iván Aivasovsky Trotta³,
Marianna Castellanos Fernandez⁴, Luis Gustavo Celis⁵

Resumen

En el contexto de la pandemia por COVID-19, es importante la selección y el uso adecuado de los conocimientos nuevos y de aquellos adquiridos en situaciones históricas similares, para garantizar una correcta toma de decisiones en cuanto a la prevención, manejo y tratamiento de esta enfermedad en la población pediátrica. Desde inicios del 2020, la atención se ha focalizado en el control de la pandemia y en el manejo de los pacientes con esta enfermedad, cuya mayoría se encuentra en la población adulta. Sin embargo, recientemente se han observado cursos más severos de la enfermedad en pacientes pediátricos y lo que inicialmente se consideraba como una patología inofensiva ha generado mayores alertas en esta población por la presencia de complicaciones severas. Por lo anterior, la presente revisión busca determinar las últimas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento avaladas y soportadas por la evidencia científica, de manera que se aporten las herramientas necesaria para garantizar un manejo adecuado y disminuir, en la medida de lo posible, los desenlaces fatales en la población pediátrica.

1. Médica general, Universidad de La Sabana. Pediatra, New York Medical College / St. Joseph Children's Hospital, NJ. Pediatra Nefróloga, Baylor College of Medicine/TCH Houston, Texas.
Correo electrónico: ginanieto4@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0190-2586>

2. Médica General, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Pediatra, New York Medical College / St. Joseph Children's Hospital, NJ. Infectóloga pediátrica, University of Texas Southwestern Medical Center. HIV y SIDA en Pediatría, St. Jude Children's Research Hospital.
Correo electrónico: patriciapichilingue@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9142-4292>

3. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
Correo electrónico: ivac94@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0320-2735>

4. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
Correo electrónico: mariannacastellanosf@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5477-7200>

5. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
Correo electrónico: luis.celis@unisabana.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-6258>

Palabras claves: COVID-19, síndrome respiratorio agudo severo 2, pediatría, manejo de enfermedades, prevención secundaria.

Abstract

In the context of the COVID-19 pandemic, the adequate selection and appropriate use of previously acquired knowledge from similar historical situations and the one acquired lately amid the pandemic is vital to guarantee correct decision-making regarding the prevention, management and treatment of this disease in the pediatric population. Since the beginning of 2020, attention has shifted to controlling the pandemic and managing patients with this disease, the majority being those in the adult population. However, more severe courses of the disease have recently been observed in pediatric patients, and what was initially considered to be a harmless pathology in this population has generated greater alerts due to the presence of severe complications. Therefore, this review seeks to determine the latest prevention, diagnosis and treatment strategies endorsed and supported by scientific evidence, in order to provide the necessary tools to guarantee proper management and to reduce, as far as possible, the fatal outcomes in the pediatric population.

Keywords: COVID-19, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Pediatrics, Disease Management, Secondary Prevention.

Introducción

La enfermedad originada en la provincia de Wuhan, China por el nuevo virus SARS-CoV-2 ha tenido una rápida progresión hasta derivar en una pandemia a mediados de Marzo (1). Esta ha sido responsable de más de 10 millones de casos y 470 000 muertes asociadas (2). En muchos estudios a nivel mundial, se ha reportado que el COVID-19 afecta desproporcionalmente a adultos en comparación con niños, ya que menos del 5 % de los casos son en población pediátrica (3–6).

En menores, se ha establecido una mayor tasa de casos asintomáticos y casos leves en comparación con adultos (7,8). Se ha visto que un IMC para la edad mayor a 85 (sobrepeso) o 95 (obesidad), al igual que estados de inmunosupresión y preexistentes condiciones médicas complejas, son factores de riesgo para enfermedad severa (7,9).

Prevención

Se debe hacer énfasis en el bienestar físico, la ausencia de comorbilidades, adecuado

estado nutricional, salubridad y medidas de higiene como agentes mitigadores del contagio y esparcimiento de la enfermedad (10,11). Asimismo, la higiene de manos es una medida efectiva que se parece disminuir la transmisión de las partículas y gotas que contienen el virus (12).

Los estados de malnutrición y las carencias de micro- y macronutrientes pueden tener un efecto negativo en el desenlace de los pacientes con COVID-19 ya que promueven estados proinflamatorios y comprometen el sistema inmunológico (13-20). No obstante, son necesarios más estudios para determinar la eficacia de la suplementación como estrategia terapéutica.

La vacunación como estrategia preventiva viene en desarrollo por la comunidad científica desde el inicio de la pandemia. La OMS registró más de 100 entidades que buscan desarrollar una vacuna, de las

cuales 10 se encuentran en fase clínica. Se espera que esta sea la principal herramienta preventiva; sin embargo, a pesar de los esfuerzos, esta sigue siendo una posibilidad remota (21,22).

Presentaciones clínicas

Casi la mitad de los casos cursan con cuadros leves y aproximadamente un cuarto de los casos son asintomáticos (8). Se ha visto que los pacientes pediátricos cursan con cuadros más leves que los adultos (3,4). Por su parte, los pacientes que requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos tienen alguna comorbilidad (obesidad, inmunosupresión, etc.) (9,23).

Los síntomas más comunes son fiebre y tos seca (3,4,7,8,24). Y en menor proporción otro espectro de síntomas (tabla 1)(3,8,23).

Tabla 1. Espectro clínico de síntomas observados relacionados con la frecuencia de aparición en pacientes pediátricos con COVID-19.

Síntoma	Frecuencia
Fiebre	36–41,5 %
Tos seca	19–48 %
Odinofagia	6 %
Congestión faríngea	3–46,2 %
Disnea y taquipnea	3-28 %
Síntomas gastrointestinales (vómito y diarrea)	6-8 %
Desaturación oxígeno	2 %

Fuente: Adaptada de Ludvigsson JF y cols; Qiu H, Wu J y cols; Lu X, Zhang y cols (3, 8, 23).

Los hallazgos radiológicos son las opacidades múltiples y en parche. En la tomografía lo más común es vidrio esmerilado, engrosamiento bronquial o lesiones inflamatorias pulmonares (8,23).

Diagnóstico y estratificación

El diagnóstico de COVID-19 se realiza a través de hisopado nasofaríngeo o pruebas moleculares sanguíneas de reacción de cadena polimerasa (PCR); al igual que en

muestras de esputo y lavado bronquio-alveolar (3,24). También se utilizan métodos de secuenciación genética de SARS-CoV 2 en muestras del tracto respiratorio y sanguíneo (3), o PCR en heces o sangre y serología, pero no son de utilidad en la fase aguda de la infección (4).

Ahora bien, se realizan pruebas diagnósticas en aquellos que cumplan algún criterio epidemiológico y al menos dos clínicos (tabla 2) (25).

Tabla 2. Criterios epidemiológicos y clínicos.

Epidemiológico	Clínico
Niño que haya viajado a alguna región con epidemia en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas	Fiebre, fatiga, tos seca y síntomas respiratorios
Niños que hayan tenido contacto con pacientes con infección confirmada en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas	Hallazgos radiológicos
Niños que hayan tenido contacto con pacientes con fiebre o síntomas respiratorios de comunidad con casos reportados en los últimos 14 días previos al inicio de los síntomas	En la fase temprana de la enfermedad, glóbulos blancos normales o disminuidos (linfopenia)
Dos o más casos fiebre o síntomas respiratorios en los últimos 14 días en grupos pequeños (salón de clase, familia, etc.)	No identificación de otro agente causal
Recién nacido de madres con infección confirmada	

Fuente: Tomada de China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases (25).

Se considera un caso confirmado aquellos sospechosos que cumplan los siguientes criterios (25):

1. Test positivo para SARS-CoV 2 por RCP en tiempo real
2. Secuenciación genética de SARS-CoV 2 del tracto respiratorio o muestra sanguínea
3. IgM e IgG específico positiva

4. IgG sanguíneo específico que cambia de negativa a positiva, o que aumenta 4 veces el valor previo
5. Anticuerpos totales contra SARS-COV-2

Posterior al diagnóstico, se debe clasificar al paciente según la severidad de la enfermedad (tabla 3) (25).

Tabla 3. Clasificación del paciente pediátrico con COVID-19.

Clasificación	Características
Infección asintomática	Test positivo para SARS-CoV 2 pero sin síntomas clínicos ni hallazgos radiológico
Infección respiratoria aguda superior	Solo presentan fiebre, tos, odinofagia, congestión nasal, fatiga, cefalea, mialgias, disconfort, sin signos de neumonía en radiología de tórax ni de sepsis
Neumonía leve	Con o sin fiebre, con síntomas del tracto respiratorio superior (tos) con radiografía de tórax sugestiva de neumonía viral, sin criterios de neumonía severa
Neumonía severa	<p>Polipnea (> 60 respiraciones por minutos en menores de dos meses, > 50 respiraciones por minuto de 2 a 12 meses, > 50 respiraciones por minutos en 1 a 5 años, o > 30 respiraciones por minuto en mayores 5 años).</p> <p>Saturación de oxígeno < 92%, disnea, cianosis o apnea intermitente.</p> <p>Alteración estado de conciencia.</p> <p>Rechazo en la alimentación o dificultad en la alimentación con signos de deshidratación.</p> <p>Tomografía de tórax de alta resolución que muestra infiltrados bilaterales o multilobares, progresión rápida de la enfermedad o efusión pleural.</p>
Críticos	<p>Aquellos que cumplen cualquiera de los siguientes criterios requieren cuidados intensivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Falla respiratoria que requiere ventilación mecánica. Shock. Falla multiorgánica.

Fuente: Tomada de China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases (25).

Tratamiento

El tratamiento en la población pediátrica va dirigida al manejo de soporte, control de sintomatología y monitorización de posibles complicaciones (4). Para la fiebre, se recomienda el uso de medidas no farmacológicas, como baños con agua tibia, y también medidas farmacológicas con anti-piréticos incluyendo acetaminofén o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINE (25).

Como parte del tratamiento sintomático, se puede usar expectorantes para evitar obstrucción del tracto respiratorio por secre-

ciones, con acetil cisteína o solución salina normal (25).

Se debe garantizar un adecuado soporte respiratorio, con el uso de oxígeno suplementario a requerimiento de cada paciente, desde cánula nasal hasta ventilación mecánica invasiva cuando sea necesario. En la población pediátrica, el requerimiento de suplencia de oxígeno es menor a comparación con los adultos. Es necesario el uso oportuno de resucitación hídrica según los requerimientos y edad de cada paciente, e iniciar agentes vasoactivos cada vez que sea necesario (4).

El uso de antivirales es controversial, dado que la evidencia es muy limitada; no hay estudios que demuestren seguridad y eficiencia en ninguno de los antivirales disponibles, y en los estudios actuales no suelen incluir menores de edad. Los más usados son el lopinavir/ritonavir, ribavirina, hidroxiclороquina e interferón alfa (9). El uso de esto está reservado para aquellos con casos severos o críticos (26).

El remdesivir, demostró mejorar las complicaciones respiratorias en los adultos. Ha demostrado disminuir la duración de síntomas y la estancia hospitalaria (27). La hidroxiclороquina, en periodos cortos de cinco días, ha sido empleado como inmunomodulador, en pacientes que no son candidatos a remdesivir o cuando este no está disponible. Ha demostrado disminución en la replicación viral ha reducido las exacerbaciones por neumonía y podría mejorar hallazgos radiológicos. La combinación con azitromicina no se recomienda por la prolongación del QT y el riesgo a muerte súbita en pacientes con arritmia subyacente (7,9,26). El interferón alfa nebulizado, ha demostrado disminuir la carga viral y los síntomas (25).

El uso de glucocorticoides, en forma de pulsos de metilprednisolona, por 4 a 5 días, está indicado en casos severos, sin embargo, su uso está limitado a pacientes con soporte ventilatorio y hemodinámico, dadas las posibles reacciones adversas como necrosis avascular, osteoporosis y diabetes de novo (4,25). Del mismo modo, el uso de inmu-

noglobulina está indicado en casos severos según cada paciente y no hay estudios suficientes (25).

El ensayo clínico Recovery ha demostrado que la dexametasona en dosis de 6 mg al día, por hasta 10 días, disminuiría la mortalidad a los 28 días en pacientes con ventilación mecánica invasiva y terapia de oxígeno sin soporte ventilatorio. El estudio incluyó también pacientes menores de 18 años y mujeres embarazadas (28).

Referencias

1. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio*. 15 de abril de 2020;24(3):187.
2. COVID-19 Map FAQ [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map-faq>
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. junio de 2020;109(6):1088-95.
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2020;39(5):355-68.
5. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. abril de 2020;S1473309920302875.

6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239.
7. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 3 de junio de 2020;e202430.
8. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. junio de 2020;20(6):689-96.
9. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* [Internet]. 11 de mayo de 2020 [citado 28 de junio de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>
10. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2011;155(1):39-51.
11. McCormick M. Rats, Communications, and Plague: Toward an Ecological History. *J Interdiscip Hist*. julio de 2003;34(1):1-25.
12. Wolfe MK, Gallandat K, Daniels K, Desmarais AM, Scheinman P, Lantagne D. Handwashing and Ebola virus disease outbreaks: A randomized comparison of soap, hand sanitizer, and 0.05% chlorine solutions on the inactivation and removal of model organisms Phi6 and *E. coli* from hands and persistence in rinse water. Cameron DW, editor. *PLOS ONE*. 23 de febrero de 2017;12(2):e0172734.
13. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity*. julio de 2020;28(7):1178-9.
14. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. julio de 2020;87:53-4.
15. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets*. 11 de noviembre de 2019;19(8):1100-15.
16. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. mayo de 2020;92(5):479-90.
17. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clin Immunol*. junio de 2020;215:108409.
18. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr*. marzo de 1999;81(3):181-9.
19. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. junio de 2020;39(6):1631-8.
20. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 20 de abril de 2020 [citado 28 de junio de 2020]; Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41430-020-0634-3>
21. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *The Lancet*. junio de 2020;395(10239):1751-2.
22. Sun J, Zhuang Z, Zheng J, Li K, Wong RL-Y, Liu D, et al. Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell*. junio de 2020;S0092867420307418.

23. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2020;382(17):1663-5.
24. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 28 de junio de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>
25. China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, National Center for Children's Health, Beijing, China, Group of Respiriology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiriology Pediatrics, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*. junio de 2020;16(3):232-9.
26. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 28 de mayo de 2020;piaa069.
27. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
28. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report | medRxiv [Internet]. [citado 29 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

Garanticemos la calidad de las muestras respiratorias para diagnosticar COVID-19

Let's guarantee the quality of respiratory samples to diagnose COVID-19

Marcela Gómez Garzón. MSc.¹, Martha Patricia Isaza Cortes², Catalina Ibañez Galvis³

Resumen

Este artículo y video disponibles en el OJS de la Revista describe los procedimientos para la recolección de hisopos respiratorios que garantizan la bioseguridad y el diagnóstico de COVID-19 en adultos y niños.

Palabras claves: infecciones por coronavirus, manejo de especímenes.

Abstract

This article and video describes the procedures for the collection of respiratory swabs that guarantee biosecurity and the diagnosis of COVID-19 in adults and children.

Keywords: Coronavirus Infections, Specimen Handling.

Vinculo de video: <https://youtu.be/UFcGEVXkbas>



1. Profesor titular, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-8783>

2. Instructor asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6768-8271>

3. Pasante, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9412-970X>

Correo electrónico de correspondencia: mgomez@fucsalud.edu.co

<https://doi.org/10.22490/24629448.4192>

Recibido: 29/06/2020
Aceptado: 22/07/2020

Introducción

La recolección adecuada de las muestras respiratorias es un paso sensible de la fase preanalítica en el diagnóstico de laboratorio de COVID-19 (1). Aunque son mínimas las contraindicaciones para la toma de la muestra, debe conocerse las variantes anatómicas, como desviación del tabique o fosas nasales bloqueadas, para obtener las muestras adecuadas (2). El 30 % de los hisopados de pacientes clínicamente sintomáticos de COVID-19 dan un falso positivo y en poblaciones asintomáticas esta tasa es más alta (3). La cinética de la carga viral (ARN viral) es diferente en cada etapa de la enfermedad, su punto máximo es 4-6 días después del inicio de los síntomas y está directamente relacionado con la positividad de las pruebas (2, 4, 5).

La OMS y el CDC publicó las recomendaciones mundiales para la orientación al público y a los profesionales de la salud sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV) (6, 7); en Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social generó lineamientos (8) y el Instituto Nacional de Salud (INS), los protocolos de manejo de las muestras (9). Sin embargo, el Ministerio, en la Circular 005 del 2020, determinó que la ruta de atención para la confirmación de casos sospechosos debía ser definida por la IPS, las Entidades Administradoras de Planes de Beneficio (EAPB) en conjunto con los entes territoriales siguiendo los protocolos de toma de muestras dados por el INS (8). Acompañando estas indicaciones, por ejem-

plo, la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José, en su protocolo de Manejo Institucional, estableció que "las muestras serán tomadas inicialmente por el personal de terapia respiratoria y según la demanda por otro profesional de la salud con entrenamiento" (10).

Por lo tanto, a continuación, presentamos los protocolos de recolección de muestras respiratorias de orofaringe y nasofaringe recomendados. Con esto contribuiremos a mejorar la calidad de la muestra para impactar directamente en el diagnóstico y manejo de pacientes con COVID-19.

Preparación y equipamiento

El equipo de protección personal (EPP) incluye gorro desechable, mascarilla de alta eficiencia (N95), pantalla facial (careta), gafas de succión, traje entero en material antilíquido, doble guante desechable, bata en material antilíquido y polainas (9, 10). Antes de comenzar el procedimiento, etiquete los tubos de muestra y complete los formatos solicitados (10). Si es posible, debe ponerse y quitarse el EPP en presencia de un observador que asegure el procedimiento (8-11).

Absténgase de tener objetos personales (joyas, anillos, etc.), colóquese el traje entero y las polainas, pase al área limpia en la entrada de la unidad de aislamiento. Revise visualmente que todos los componentes EPP son correctos. Lávese las manos con agua y jabón (o solución a base de alcohol), póngase

se un par de guantes, la bata, gorro, máscara protectora N95, gafas, careta y el otro par de guantes sobre el puño de la bata (12).

Figura 1. Equipo de Protección Personal. Se muestra la bacterióloga usando el EPP requerido durante la recolección de una muestra de hisopado nasofaríngeo.



Fuente: Autores

Procedimientos toma de hisopados

Utilice hisopos de fibra sintética (poliéster) y mango plástico. No use hisopos de alginato de calcio o hisopos con ejes de madera, ya que pueden contener sustancias que inactivan virus e inhiben pruebas de PCR (9).

El hisopo nasofaríngeo es recomendado para el diagnóstico de COVID-19 en adultos y niños (7, 11, 13). Si toma hisopos nasofaríngeo y orofaríngeo, combine en un solo tubo para aumentar la sensibilidad de la prueba (7).

Pídale al paciente que se quite la máscara y se suene la nariz con un pañuelo para eliminar el exceso de secreciones. Retire el hisopo del empaque. Incline la cabeza del paciente hacia atrás, en ángulo de 45°, así los conductos nasales son más accesibles. Pídale al paciente que cierre los ojos para disminuir la leve molestia del procedimiento.

Hisopo nasofaríngeo: inserte el hisopo a través de la fosa nasal paralela al paladar (no hacia arriba) hasta que encuentre resistencia o la distancia sea equivalente a la del oído a la fosa nasal del paciente, lo que indica contacto con la nasofaringe. El hisopo debe alcanzar una profundidad igual a la distancia desde las fosas nasales hasta la abertura externa de la oreja. Frote y gire suavemente el hisopo varios segundos para absorber las secreciones. Retire lentamente el hisopo mientras lo gira. Si hay tabique bloqueado o desviado, use el mismo hisopo para obtener muestra de la otra fosa nasal (7). Complemente con el video disponible.

Figura 2. Obtención de hisopo nasofaríngeo.

Fuente: Autores

Hisopo orofaríngeo: con la ayuda de un bajalenguas presione la lengua. Inserte el hisopo en la faringe posterior y el área de las amígdalas. Frote el hisopo sobre los pilares amigdalinos y orofaringe posterior. No tocar lengua, dientes y encías (9, 14).

El hisopo se introduce en el tubo que contiene 1,5 mL de medio de transporte viral, se rompe el mango del hisopo y se cierra el tubo. En caso de tomar los dos tipos de

muestra, ambos hisopos deben colocarse en el mismo tubo de transporte viral (9).

Almacenamiento de las muestras

Almacene las muestras a 2-8° C hasta 72 horas después de la recolección. Si se espera un retraso en las pruebas o el envío, almacene las muestras a -70° C o menos, evite la congelación y descongelación repetida de las muestras (7, 9) .

Embalaje/envasado y envío de las muestras

El embalaje de las muestras debe constar del recipiente principal hermético que contiene la muestra (hisopo en el medio de transporte), el embalaje secundario hermético impermeable que protege el recipiente primario y el embalaje exterior o terciario rígido que protege al empaque secundario mientras está en tránsito (15).

Retirar el equipo de protección personal

Retire bata y guantes, lávese las manos con agua y jabón. Póngase un nuevo par de guantes y retire la careta facial, límpiela y guárdela. Quítese los guantes, vuelva a lavarse las manos y póngase otro par de guantes; luego quítese la mascarilla N95 y siga las pautas institucionales para su eliminación. Finalmente, quítese el último par de guantes y lávese las manos.

Recomendaciones

Tenga en cuenta la anatomía de la cavidad nasal para evitar la incomodidad del paciente y aumentar el rendimiento diagnóstico de COVID-19.

Asegúrese de tomar una muestra con alta calidad que asegure una cantidad significativa de ARN viral en la muestra.

Referencias

1. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential pre-analytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
2. De Virgilio A, Pellini R, Mercante G, Ferrelli F, Petruzzi G, Spriano G. Who should perform the rhinopharyngeal swab in COVID-19 positive patients? *Head & neck*. 2020;42(6):1250-1.
3. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):747-56.
4. Mawaddah A, Gendeh HS, Lum SG, Marina MB. Upper respiratory tract sampling in COVID-19. *The Malaysian journal of pathology*. 2020;42(1):23-35.
5. Petruzzi G, De Virgilio A, Pichi B, Mazzola F, Zocchi J, Mercante G, et al. COVID-19: Nasal and oropharyngeal swab. *Head & neck*. 2020;42(6):1303-4.
6. World Health O. Guidance for laboratories shipping specimens to WHO reference laboratories that provide confirmatory testing for COVID-19 virus: interim guidance, 2 March 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. Report No.: Contract No.: WHO/COVID-19/laboratory shipment/2020.2.
7. CDC. Pautas provisionales para la recolección, manipulación y análisis de muestras clínicas para COVID-19. In: *Prevention CfDC*, editor. USA2020.
8. MinSalud. Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia. In: *Social MdSyP*, editor. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.
9. INS. Lineamiento para la vigilancia por Laboratorio de virus respiratorios. In: *Salud IND*, editor. Bogotá2020.

10. Jimenez A. PROTOCOLO DE MANEJO INSTITUCIONAL PARA EL SINDROME RESPIRATORIO AGUDO SECUNDARIO A COVID-19. Sociedad de Cirugia de Bogotá Hospital de San José, 2020 25 Mayo 2020. Report No.: Contract No.: VERSION 11.
11. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):e76.
12. WHO. Steps to put on personal protective equipment (PPE) including gown. In: Organization WH, editor. 2015.
13. Wang QX, Zeng XH, Zheng SL. The nucleic acid test of induced sputum should be used for estimation of patients cure with 2019-nCov. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020;24(7):3437.
14. INS. Vigilancia por Laboratorio de Influenza y otros Virus Respiratorios en el Marco del Plan Antipandemia. In: Salud MdIPSINd, editor. 2007.
15. INS. GUÍA PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE Bordetella pertussis. Instituto Nacional de Salud; 2017. p. 22.

Infección por COVID-19, una mirada a los factores ambientales relacionados con la pandemia

COVID-19 infection, a look at environmental factors related to the pandemic

Sonia Marcela Rosas Arango¹, Javier Del Ángel Caraza², Edgardo Soriano Vargas³

Resumen

La pandemia global por COVID-19 ha generado un sin número de alertas y cambios en las formas de habitar y de consumo. La triada medio ambiente-salud-individuo vuelve a ser protagonista en este escenario, en donde se aprecian graves fracturas en los sistemas de salud pública, hábitat y seguridad alimentaria. Como factor transversal a esos elementos, la contaminación ambiental se convirtió en un efecto facilitador de la pandemia pues la transmisión por contacto entre humanos a través de aerosoles representa la vía de contagio. Esta situación obligó al distanciamiento y confinamiento preventivo, medida que logró hacer evidente la pobreza, la inequidad y la desigualdad que se vive globalmente. Por otro lado, los cambios en la movilidad y la frecuencia de producción en industrias de manufactura trajo una reducción en los gases de efecto invernadero.

Palabras claves: COVID-19, ambiente, contaminación del aire, cambio ambiental, seguridad alimentaria.

1. Docente gestor en investigación, Universidad Santo Tomás.

Correo electrónico: soniarosas@usantotomas.edu.co

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-5447>

Google Scholar <https://scholar.google.es/citations?user=16gZ9BoAAAAJ&hl=es>

2. Médico veterinario, Hospital Veterinario para Pequeña Especies FMVZ-Universidad Autónoma del Estado de México.

Correo electrónico: delangelvet@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7438-4743>

Google scholar <https://scholar.google.com/citations?user=MFaxz-cAAAAJ&hl=de>

3. Profesor investigador, Universidad Autónoma del Estado de México.

Correo electrónico: soriano@uaemex.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1514-1741>

Google scholar <https://scholar.google.com.mx/citations?user=QAa0Krw37Q8C&hl=es>

Abstract

The global pandemic due to COVID-19 has generated countless alerts and changes in the ways of living and consuming, the environment, health and individual triad is once again the protagonist in this scenario where serious fractures in the public health systems, habitat and food security are seen. As a transverse factor to these elements, environmental contamination became a facilitating effect of the pandemic and transmission by contact between humans through aerosols represents the route of contagion, this situation forced the distancing and preventive confinement, this measure to makes evident the poverty, inequality and inequity that is experienced globally, on the other hand the changes in mobility and the frequency of production in manufacturing industries brought a reduction in greenhouse gases.

Keywords: COVID-19, Air Pollutants, Environmental Change, Food Supply.

La infección por SARS-CoV 2, denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19 en febrero de 2020 y declarada posteriormente pandemia (1), está, sin duda, asociada a un ciclo que parece no tener límite frente a la susceptibilidad para infecciones respiratorias y la contaminación ambiental. La exposición permanente al material particulado, especialmente el denominado $PM_{2.5}$, compromete el estado de salud respiratorio y debilita la inmunidad del tracto, lo que promueve la exposición a partículas infecciosas y estimula el estrés oxidativo que impide la rápida recuperación en las enfermedades respiratorias (2). Estas condiciones se convierten en una amenaza permanente frente a los picos epidemiológicos de enfermedad respiratoria, que se rigen principalmente por los cambios estacionales alrededor del mundo.

La infección por SARS-CoV-2 tuvo origen en la ciudad de Wuhan, ubicada en la región central de China en la provincia de Hubei. Es una región industrializada y que genera emisiones permanentes de CO_2 y NO_2 , situación que se generaliza en el país con el mayor aporte de emisiones de gases invernadero, ligado principalmente a las formas de producción de energía (3).

En 2018, China participó del total de emisiones de CO_2 en el planeta con un 28 %, seguido de Estados Unidos con un 15 %. La variación positiva entre el año 2017 y 2018 en China fue de +2,3 % mientras que para Estados Unidos fue de +2,8 % (3). Lo anterior indiscutiblemente eleva la susceptibilidad de los habitantes de estos países a padecer enfermedades respiratorias y expone a la población mundial a desarrollar patologías crónicas que resultan importan-

tes en la morbimortalidad para la infección por SARS-CoV-2.

La relación entre el material particulado presente en las emisiones atmosféricas y el desarrollo de enfermedades crónicas ha sido documentada. Gorr (4), en 2017, describe la importancia epidemiológica del $PM_{2,5}$ asociado a enfermedad respiratoria y cardíaca principalmente porque la densidad de la partícula hace que se aloje en el alveolo pulmonar y se distribuya en el torrente sanguíneo. Adicionalmente un aumento en promedio de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición en la calidad del aire al $PM_{2,5}$ incrementa el riesgo de muerte por afección cardíaca y genera mayor predisposición a sufrir al menos un evento cardiovascular. (12,16)

En la infección por COVID-19 se ha identificado que padecer algún, tipo de enfermedad cardiovascular representa un factor de riesgo para el pronóstico de la infección, debido a que favorece el desarrollo de un síndrome multisistémico fatal (1,5)

Las condiciones naturales del comportamiento atmosférico y sus transformaciones asociadas al cambio global juegan un rol significativo en la pandemia; las relaciones entre la humedad, la temperatura y la supervivencia en superficies que favorecen la presencia del SARS-CoV-2, han sido dilucidadas a lo largo de la experiencia de la pandemia. En cuanto a la viabilidad en superficies, el virus sobrevive a temperaturas de hasta $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, (7,8,9) y es estable en

un rango de pH de 3 a 10 en temperatura ambiente (9).

Asimismo, no existe una validación estadísticamente significativa en la relación de la humedad del ambiente y la velocidad del viento frente a la prevalencia de la enfermedad (7). La principal vía de dispersión ambiental es la directa de personas infectadas, mediante las nanogotas emitidas en aerosoles de origen respiratorio como la tos, el estornudo y la saliva; estos aerosoles pueden llegar a contagiar a una distancia de hasta 2 metros (7,9).

Derivada de esta condición de transmisión, el distanciamiento social se ha abordado con medidas tales como el confinamiento preventivo; sin embargo, en muchos países, incluidos los denominados del primer mundo, las condiciones de hábitat no permiten distanciamientos al interior de las viviendas. Los fenómenos migratorios irregulares generan situaciones de exposición de la población y la necesidad de regulación de la economía de consumo expone a los individuos a no guardar esta medida para satisfacer las necesidades básicas.

Así, las condiciones de migración irregular y cambio del uso de los suelos, bien sea por asentamientos humanos irregulares o por desplazamientos asociados al cambio climático, también ha traído consigo un factor detonante frente a la seguridad alimentaria en la pandemia por COVID-19.

Aquí se conjugan tres factores: en primer lugar, la disminución de recursos económicos para adquirir productos básicos nutricionales; en segundo lugar, la pérdida de áreas de suelo dedicadas al cultivo, y, en tercer lugar, los mecanismos de transmisión zoonótica derivados del consumo de animales salvajes y desplazamiento de fauna silvestre a zonas periurbanas y urbanas.

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), 9,2 % de la población mundial estuvo expuesta, en 2018, a niveles graves de seguridad alimentaria, donde África, Asia y América latina y el Caribe fueron los continentes con algún tipo de inseguridad alimentaria declarada (10). A esto se añade la malnutrición que favorece no solamente los índices bajos de crecimiento y desarrollo, sino también los problemas de obesidad y enfermedad cardiovascular a nivel global. Ambos extremos resultan favorecer la morbilidad por COVID-19 (6,10) no solamente en grupos poblacionales de adultos mayores, sino también en población joven que actualmente se ha considerado en riesgo progresivo frente al riesgo cardiovascular (11).

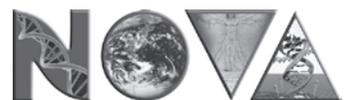
En este panorama de susceptibilidad global de los individuos, el confinamiento también ha generado efectos positivos indirectos sobre condiciones ambientales frente al cambio climático. Muhammad y Salman (12) señalan que, de acuerdo con los reportes de la NASA y otras agencias internacionales en las regiones con mayor

prevalencia como Wuhan, España, Italia y Estados Unidos, los efectos del confinamiento generaron reducciones de hasta el 30 % de emisiones contaminantes, principalmente CO₂ y NO₂ (12). Este fenómeno también se asocia a la disminución de la movilidad mundial, el consumo de energía y la inactividad de las industrias de manufactura. Barcelo (13), en un estudio que incluyó las regiones de Italia, España, Francia y Alemania con mayor número de casos de muerte por COVID-19, encontró una correlación positiva entre las concentraciones de NO₂ del aire en las regiones y la mortalidad. Así, el 78 % de los casos fatales se ubicaron en cinco regiones en el norte de Italia y el centro de España con concentraciones elevadas de NO₂ en el aire (13).

De esta forma, la pandemia, si bien ha generado efectos positivos representados en la disminución de la contaminación de origen antrópico por causas multifactoriales, también se registrará como una calamidad global que vuelve la atención sobre las formas de habitar, la sobrepoblación, la seguridad alimentaria, la ecología y el desarrollo tecnológico para enfrentar la infecciones por microorganismos.

Referencias

1. Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;127:110230.
2. Horne BD, Joy EA, Hofmann MG, Gesteland PH, Cannon JB, Lefler JS, et al. Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(6):759-66
3. Friedlingstein P, Jones MW, O'sullivan M, Andrew RM, Hauck J, Peters GP, et al. Global Carbon Budget 2019. *Earth System Science Data*. 2019;11(4):1783-838.
4. Gorr MW, Falvo MJ, Wold LE. Air Pollution and Other Environmental Modulators of Cardiac Function. *Comprehensive Physiology*. 2017;1479-95
5. Koton S, Molshatzki N, Yuval, Myers V, Broday DM, Drory Y, et al. Cumulative exposure to particulate matter air pollution and long-term post-myocardial infarction outcomes. *Preventive Medicine*. 2013;57(4):339-44.
6. D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, Agabiti N, Fusco D, Michelozzi P, et al. Air Pollution and Myocardial Infarction in Rome. *Epidemiology*. 2003;14(5):528-35.
7. Eslami H, Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). *AMB Express*. 2020;10(1).
8. Abdullahi, Idris Nasir et al. "Exploring the genetics, ecology of SARS-COV-2 and climatic factors as possible control strategies against COVID-19." *Le infezioni in medicina*. 2020; 28(2):166-173.
9. Chin A, Chu J, Perera M, Hui K, Yen H-L, Chan M, Peiris M, Poon L. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *medRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.15.20036673.
10. FAO. La seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo en 2018. El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2018. 2019;1-36.
11. Almonacid C, Hernández E, Rosas M, Triana V, y García N.Y Determinación del riesgo cardiovascular y su asociación con la presencia de dislipemias en universitarios de Bogotá-Colombia. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69 Supl 1:5
12. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Science of The Total Environment*. 2020;728:138820.
13. Barcelo D. An environmental and health perspective for COVID-19 outbreak: Meteorology and air quality influence, sewage epidemiology indicator, hospitals disinfection, drug therapies and recommendations. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 2020;8(4):104006.



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Expresiones de la violencia basada en género, en el marco del confinamiento por COVID-19

Gender Based Violence Manifestations on Lockdown Contexts by COVID-19

Nicolás Londoño Bernal¹

Resumen

La violencia basada en género (VBG) es un reto actual para la consecución de la equidad de género y la garantía de una vida libre de violencia para las mujeres. Una vez que la emergencia por la expansión del virus COVID-19 inició, con las subsecuentes medidas de confinamiento adoptadas por distintos países, han aumentado los casos de VBG. La siguiente pesquisa lleva a cabo una revisión de textos provenientes de fuentes académicas, ONG y pronunciamientos oficiales acerca de la incidencia de las medidas de confinamiento sobre la VBG, especialmente para el caso iberoamericano. Desde una aproximación cualitativa, los resultados muestran expresiones, factores de riesgo y estrategias de mitigación para la prevención y atención de la VBG en el marco del confinamiento por COVID-19.

Palabras claves: violencia basada en género, VBG, confinamiento, COVID-19, violencia contra la mujer.

Abstract

Gender Based Violence (GBV) has been a major challenge in search for gender equality and the guarantee for a life without violence for women. Once COVID-19 emergency has begun, lockdown measures — adopted for many countries around the world — has revealed several increases in cases of GBV. The following research carries out a review at academics, ONGs, and formal pronouncements around the incidence of lockdown measures in GBV — especially for the Ibero-american context. Results indicate a qualitative approach to expressions, risk factors and mitigating measures for GBV at lockdown by COVID-19.

Keywords: Gender Based Violence, GBV, lockdown, COVID-19, violence against women.

1. Docente Universidad Santo Tomás, Colombia.
Correo electrónico: nicolaslondono@usantotomas.edu.co; nicolaslb01@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5621-4521>

Introducción

La incidencia de violencia basada en género (VBG) es un factor estructural de inequidad en buena parte de las sociedades latinoamericanas y una de las afectaciones más graves para la salud de las mujeres y niñas de la región (1). En el marco de la actual pandemia por COVID-19 y las medidas de confinamiento adoptadas por distintos países, es necesario indagar por la relación entre el confinamiento y algunos factores de riesgo que aumentan tanto la gravedad como la incidencia de los distintos tipos de violencia de género y violencia contra la mujer (2-4).

El siguiente texto pretende compilar información acerca de factores de riesgo y medidas de mitigación de las expresiones de la violencia de género, mediante una revisión de literatura y textos relevantes en el marco del confinamiento por COVID-19, con el fin de brindar información actualizada en prevención de violencias basadas en género para potenciales actores involucrados. Específicamente, se retomará información de la región latinoamericana y de fuentes diversas como textos académicos, documentos de organizaciones internacionales y producción de organizaciones sociales de base.

En ese sentido, el artículo pretende ser un aporte para tomadores de decisiones, organizaciones civiles y cualquier persona víctima de violencia de género que busque rutas de acción frente a la violencia de género.

Tipos de violencia y factores de riesgo

Se procedió a la búsqueda de la información con una ecuación de búsqueda con palabras clave en referencia a la violencia de género y la COVID-19. Luego, se clasificó la información mediante una matriz para cada tipo de violencia de género con énfasis en los factores de riesgo y medidas de actuación para su prevención, atención y administración de justicia.

La violencia de género en el marco del confinamiento por COVID-19 ha sido invisibilizada dada la disminución general de delitos en los registros de sistemas de justicia estatales. El subregistro de violencia de género puede deberse a que el incremento de la VBG no se evidencia en las cifras de denuncia judicial, sino en las llamadas a servicios de atención especializada en violencia contra la mujer. Para el caso colombiano, las llamadas han aumentado en un 103 %; en México, cerca del 191 %; en Francia, un 30 %, y los aumentos tanto de llamadas como feminicidios se reportan en países como Argentina, Brasil, España, y el Reino Unido (5-15). En ese sentido, el hogar no representa siempre un lugar seguro. No se debe olvidar que, por ejemplo, en casos de feminicidio, los victimarios son la mayor de las veces las parejas actuales de las víctimas (5,6).

Por ello, es necesario observar los factores de riesgo y recrudescimiento de los distintos tipos de VBG (16), así como algunas me-

didadas sugeridas o adoptadas por distintos países en la región.

Violencia sexual y física. El hecho de convivir en confinamiento con el maltratador constituye un factor de riesgo y reducción de acceso a la justicia, además de una continuación de ciclos de violencia (2,13,14,17,18). Por ejemplo, para el caso del delito de feminicidio en Argentina —y la tendencia es similar en el resto de la región— un 65 % de las mujeres son asesinadas en su hogar y en un 60 % de los casos el victimario es su pareja actual (12). Sumado a esto, se han señalado el cierre de programas de atención a derechos sexuales reproductivos, que pueden empeorar las afectaciones en salud a las víctimas de violencia sexual (19,20), y la pérdida de motivación para realizar denuncias (12,14), lo que, en general, hace más difícil identificar estas violencias convirtiéndolas en un hecho invisible (8). En particular, los hechos de violencia física y sexual en países con contextos de conflicto interno pueden incrementarse debido a una mayor inestabilidad social por la presencia de actores de guerra estatales (19).

Violencia psicológica. En este aspecto se resalta el aislamiento de redes de apoyo para identificar y sobrellevar hechos de violencia, lo que desemboca en sentimientos de soledad, distanciamiento emocional y corporal (12,21). Por otra parte, se ha señalado una pérdida de autonomía debido a un aumento en trabajos

de cuidado y el sometimiento a tiempos ajenos (22,23). Además, una vez afectada la salud mental, se reporta acceso reducido a instancias de salud como psicología y psiquiatría. Todo esto se suma al factor estresante de salud mental que es el propio encierro (21,22,24-26).

Violencia económica y patrimonial. Se destaca la sobrecarga de trabajo doméstico sin retribución en cuidado y acompañamiento familiar con consecuentes dobles jornadas de trabajo (4,8,19,22,27). Además, ha observado una precarización de trabajos de cuidado feminizados, como el de personal médico de primera línea, maestras o empleadas domésticas (14,19,24,27,28). Por otro lado, se han suspendido cargos femeninos que se han considerado no esenciales en las empresas (8), renunciadas forzadas (22,28), y, a nivel regional, un mayor grado de informalidad en empleos para mujeres, lo que podría agravar su situación económica en la actual crisis (11,19,20,29,30).

Violencia intrafamiliar. Es importante señalar un aumento en dinámicas de poder desigual, tales como restricción de movilidad hacia las mujeres (8,11), y, en consecuencia, una menor capacidad de afrontamiento de la violencia (12). Existe un mayor riesgo de abuso sexual en niñas y niños y adolescentes (NNA), cuyos agresores son habitualmente familiares cercanos (4,31). A ello se suma la desconexión con escenarios de identificación de abusos como la escuela (7). En

este marco de violencia, puede presentarse miedo por parte de la madre a dejar el hogar debido a la situación de NNA y la falta de garantía en denuncias o restitución de derechos (6, 19).

Violencia simbólica e institucional. Se expresa en respuestas institucionales y estatales, y se ha reportado el cierre o desfinanciación de programas de atención a VGB, y de medidas de protección como las cautelares o casas refugios (4, 11, 24). En ocasiones, se señalan deficiencias en implementar perspectiva de género en instituciones públicas o campañas que agudizan la violencia contra las mujeres y no reconocen la desigual división del trabajo doméstico (11).

Interseccionalidad. Para el caso de personas transgénero, el confinamiento ha empeorado las condiciones económicas de supervivencia, y retornar a sus hogares ha sido imposible debido a la discriminación y riesgo de salud que esto representa y las medidas discriminatorias de restricción de movilidad basadas en la expresión de género (32).

La precarización económica afecta también la vida de mujeres migrantes en países que han desfinanciado refugios (33), o en aquellos que ha suspendido la circulación, empobrecido sus dinámicas económicas y promovido campañas de odio; todo ello ha disparado el trabajo sexual forzado, la trata de personas y el matrimonio forzado (19,24,28,34,35). Quizá una población

fuertemente afectada son los NNA víctimas de violencia que quedan confinados con sus agresores, sin posibilidad de detección temprana del abuso o con grados de desescolarización cuando se obliga a niñas a participar de la demanda de cuidado del hogar (23).

Por último, es importante continuar con los servicios de salud sexual y reproductiva (por ejemplo, la interrupción del embarazo en las condiciones que cada país permite) (24,30,36,37).

Estrategias de atención y prevención. Entre las estrategias de éxito reportadas por la literatura se destacan: articulación y apoyo con organizaciones de mujeres y ONG internacionales (5,19,20,38); alianzas e innovaciones para espacios, servicios, y redes comunitarias que ofrecen estas organizaciones (6,11); nuevos canales y protocolos virtuales para las denuncias de género con nuevas medidas de protección en confinamiento (5, 12, 19, 20), como las medidas de alerta (13,17) o asignación de custodias (39), y continuación en la prestación de servicios de salud y atención psicológica y psiquiátrica (11,17,27,40,41). Por último, se anima la creación de programas para personas cuidadoras de NNA, adultos mayores o personas con algún tipo de discapacidad (38), y de campañas dirigidas a mujeres y hombres que promuevan una distribución equitativa de estas actividades en el hogar (16,19). Una mención especial refiere la importancia de generar datos desagregados por género durante la pandemia

para lograr acciones eficaces y pertinentes (19,24,38).

Conclusión

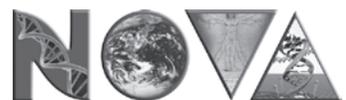
Las medidas de confinamiento han recreado, agravado e intensificado las violencias de género y violencia contra la mujer en diferentes países de Iberoamérica. Las fuentes permiten comprender una dinámica regional de violencia en el ámbito doméstico que es estructural, anterior al confinamiento, pero que adquiere invisibilidad y un mayor grado de dificultad en su atención por las distancias entre las víctimas y las posibles redes y rutas de prevención y atención de VBG. En este sentido, se requieren acciones novedosas coordinadas con organizaciones de base y entidades estatales para garantizar rutas de justicia y restauración de derechos a las víctimas, así como acciones de prevención basadas en evidencia dirigidas a hombres y mujeres que promuevan una cultura de la equidad de género.

Referencias

1. Viveros M, Arango LG. El género: una categoría útil para las ciencias sociales [Internet]. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Escuela de Estudios de Género, Grupo Interdisciplinario de Estudios de Género (GIEG); 2014. Disponible en: <http://www.digitaliapublishing.com/a/62149/>
2. Hall BJ, Tucker JD. Surviving in place: The coronavirus domestic violence syndemic. *Asian J Psychiatr*. 2020;53:102179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102179>
3. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Res*. 2020;289:113046. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113046>.
4. John N, Casey SE, Carino G, McGovern T. Lessons Never Learned: Crisis and gender-based violence. *Dev World Bioeth*. 2020;20(2):65-8.
5. ONU. La ONU y Argentina luchan con la otra pandemia del coronavirus, la violencia de género [Internet]. Noticias ONU. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/04/1473082>
6. Ayuda en acción. Coronavirus y violencia de género: un binomio peligroso [Internet]. Blog Web. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <https://ayudaenaccion.org/ong/blog/mujer/coronavirus-violencia-genero/>
7. Feminicidios.NET. Feminicidios y otros asesinatos de mujeres cometidos en 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <https://femicidio.net/articulo/femicidios-y-otros-asesinatos-mujeres-cometidos-2020>
8. Buchholz Y. COVID-19: Incremento de la violencia de género [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/covid-19-incremento-de-la-violencia-de-genero-18549>
9. CIDE. Violencia de Género en tiempos de COVID-19 [Internet]. Divulgación científica CIDE - Covid 19. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <https://www.cide.edu/coronavirus/2020/05/11/violencia-de-genero-en-tiempos-de-covid-19/>
10. Dávila V. Golpeadores miserables. *Semana* [Internet]. 2020 Apr 10; Disponible en: <https://www.semana.com/opinion/articulo/covid-19-y-violencia-contra-la-mujer-golpeadores-miserables-por-vicky-davila/662592>
11. Ruiz Hurtado A. En la cuarentena, la casa no es un lugar seguro para las mujeres. *El Tiempo* [Internet].

- 2020 Apr 18; Disponible en: <https://www.eltiempo.com/mundo/mas-regiones/aumentan-las-denuncias-de-violencia-de-genero-durante-los-confinamientos-por-el-coronavirus-485864>
12. Carrasco, Liliana; Martínez M. Riesgos inminentes, cuerpos descorporizados, silencios que gritan, luchas colectivas o muerte: efectos de la pandemia COVID-19 en la configuración de las violencias contra las mujeres. *RED Soc* [Internet]. 2020;07(02):12.
 13. Sordo, Tania; Laporta E. El feminicidio en España: Entre el rechazo conceptual y las resistencias político-jurídicas. *Iberoamérica Soc Rev Estud Soc* [Internet]. 2020;14(8):28-49. Disponible en: <https://iberoamericasocial.com/ojs/index.php/IS/article/view/432>
 14. Bradbury-Jones C, Isham L. The pandemic paradox: The consequences of COVID-19 on domestic violence. *J Clin Nurs*. 2020;29(13-14):2047-9.
 15. Marques ES, de Moraes CL, Hasselmann MH, Deslandes SF, Reichenheim ME. Violence against women, children, and adolescents during the COVID-19 pandemic: Overview, contributing factors, and mitigating measures. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4). DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00074420>.
 16. van Gelder N, Peterman A, Potts A, O'Donnell M, Thompson K, Shah N, et al. COVID-19: Reducing the risk of infection might increase the risk of intimate partner violence. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100348>
 17. Gallegos M, Zalaquett C, Sánchez SEL, Mazo-Zea R, Ortiz-Torres B, Penagos-Corzo JC, et al. Coping with the Coronavirus (COVID-19) pandemic in the Americas: Recommendations and guidelines for mental health. *Interam J Psychol*. 2020;54(1).
 18. Kofman YB, Garfin DR. Home Is Not Always a Haven: The Domestic Violence Crisis Amid the COVID-19 Pandemic. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy*. 2020;12(S1):S199-S201. DOI: <https://doi.org/10.1037/tra0000866>
 19. Mujeres O. COVID-19 en América Latina y el Caribe: cómo incorporar a las mujeres y la igualdad de género en la gestión de la respuesta a la crisis [Internet]. Panamá; 2020. Disponible en: https://www2.unwomen.org/-/media/field_office_americas/documentos/publicaciones/2020/03/briefing_coronavirusv1117032020.pdf?la=es&vs=930
 20. Woman U. COVID-19 and Ending Violence Against Women and Girls [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1]. p. 1-10. Disponible en: <https://www.unwomen.org/-/media/headquarters/attachments/sections/library/publications/2020/issue-brief-covid-19-and-ending-violence-against-women-and-girls-en.pdf?la=en&vs=5006>
 21. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180(6):817-8.
 22. Fernández AR. El tiempo de las mujeres: trabajo y malestar femenino en tiempos de pandemia. *Rev Reflexiones* [Internet]. 2020 Jun 4;99(2 SE-Dossier especial 99 (2) 2020). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/reflexiones/article/view/42150>
 23. Formichella MM, Krüger NS. Pandemia y brechas educativas: reflexiones desde la Economía de la Educación. 2020 [cited 2020 Jul 18]; Disponible en: <http://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/109085>
 24. ONU Mujeres. COVID-19 y su impacto en la violencia contra las mujeres y niñas [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1]. p. 1-4. Disponible en: https://www2.unwomen.org/-/media/field_office_mexico/documentos/publicaciones/2020/abril_2020/covid19_violenciamujeresninas_generalabril2020.pdf?la=es&vs=2457
 25. Pikielny A. Es un equívoco pensar que la distancia física no es una distancia social. Entrevista a Rita Segato. In: Manrique Guzmán A, editor. *El coronavirus y su impacto en la sociedad actual y futura*. Lima, Perú: Colegio de Sociólogos del Perú; 2020. p. 387-93.

26. Mackolil J, Mackolil J. Addressing psychosocial problems associated with the COVID-19 lockdown. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102156>
27. Sanahuja JA. COVID-19: riesgo, pandemia y crisis de gobernanza global. *Anu CEIPAZ 2019-2020 Riesgos Glob y Multilater el impacto la COVID-19* [Internet]. 2020;27-54. Disponible en: <http://www.ceipaz.org/images/contenido/2020-ANUARIO COMPLETO.pdf>
28. Asociación con la A C. Educación, género y coronavirus. *Asoc con la a* [Internet]. 2012 May 25 [cited 2020 Jul 18];(69):1-5. Disponible en: <http://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/188634>
29. Bonaglia, Federico; Nieto-Parra, Sebastián; Vázquez-Zamora J. Una mirada al futuro post-covid-19: hacia un nuevo pacto social en América Latina y el Caribe [Internet]. *Análisis Carolina.* 2020. p. 1-15. Disponible en: <https://www.fundacioncarolina.es/wp-content/uploads/2020/04/AC-21.-2020.pdf>
30. Gausman J, Langer A. Sex and Gender Disparities in the COVID-19 Pandemic. *J Women's Heal.* 2020;29(4):465-6.
31. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):226-35.
32. Radi, Blas; Losada Castilla C. Transmasculinidades y Covid-19 en América Latina y el caribe [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ilga-lac.org/coronapapers.pdf>
33. Reporte situacional: migración de tránsito en México durante la pandemia de COVID-19 [Internet]. Ciudad de México; 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2Fusq3x>
34. ACNUR. La pandemia del coronavirus aumenta el riesgo de violencia de género hacia mujeres y niñas desplazadas y apátridas [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <https://www.acnur.org/noticias/press/2020/4/5e9d5f5d4/la-pandemia-del-coronavirus-aumenta-el-riesgo-de-violencia-de-genero-hacia.html>
35. Roesch E, Amin A, Gupta J, García-Moreno C. Violence against women during covid-19 pandemic restrictions. *BMJ.* 2020;369.
36. Tang K, Gaoshan J, Ahonsi B. Sexual and reproductive health (SRH): A key issue in the emergency response to the coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Reprod Health.* 2020;17(1).
37. Viveiros N, Bonomi AE. Novel Coronavirus (COVID-19): Violence, Reproductive Rights and Related Health Risks for Women, Opportunities for Practice Innovation. *J Fam Violence.* 2020: 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10896-020-00169-x>
38. Bárcena A. Coyuntura, escenarios y proyecciones hacia 2030 ante la presente crisis de Covid-19 [Internet]. CEPAL - Observatorio COVID - 19 en América Latina y el Caribe. 2020 [cited 2020 Jul 1]. Disponible en: <http://www.cietalbidt.com/archivos/Informe/Alicia Barcena CEPAL - PPT Impacto COVID-19 en ALC - 3-Abr-2020.pdf.pdf>
39. Cardozo Ramírez M. ANÁLISIS DEL RÉGIMEN DE LA GUARDA Y CUSTODIACOMPARTIDA DE LOS HIJOS MENORES [Internet]. Universidad de la Laguna; 2020. Disponible en: [https://riullull.es/xmlui/bitstream/handle/915/19652/Analisis de la guarda y custodia compartida de los hijos menores .pdf?sequence=1](https://riullull.es/xmlui/bitstream/handle/915/19652/Analisis%20de%20la%20guarda%20y%20custodia%20compartida%20de%20los%20hijos%20menores.pdf?sequence=1)
40. Monereo Pérez JL, Rodríguez Iniesta G. La protección social en la emergencia. Entre el ensayo, precipitación y búsqueda de soluciones en tiempos de incertidumbre. *Rev Derecho la Segur Soc Laborum* 2020;2(23):11-53. Disponible en: <https://revista.laborum.es/index.php/revsegsoc/article/view/408>
41. Gulati G, Kelly BD. Domestic violence against women and the COVID-19 pandemic: What is the role of psychiatry? *Int J Law Psychiatry.* 2020;71:101594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2020.101594>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Impactos de la COVID-19 en la violencia contra las mujeres. El caso de Bogotá (Colombia)

Impacts of COVID-19 on violence against women. The case of Bogotá (Colombia)

Liliana Chaparro Moreno¹, Heyder Alfonso²

Resumen

La literatura reconoce que las condiciones estructurales de vulnerabilidad de las mujeres que se derivan de los roles asociados al cuidado y al trabajo doméstico y de su precarización laboral, entre otros, favorecen el aumento de la violencia en su contra, y esta se exagera en las condiciones de confinamiento y aislamiento social generadas por la pandemia de la COVID-19. El artículo estudia los mecanismos dispuestos en Bogotá (Colombia) para enfrentar la violencia contra las mujeres y los desafíos que aún se presentan.

Palabras claves: Violencia contra las mujeres, violencia doméstica, COVID-19, coronavirus, Bogotá, Colombia.

Abstract

The literature recognizes that the structural conditions of women's vulnerability derived from the roles associated with care and domestic work and their job insecurity, among others, allow the violence increase against them, which is exacerbated in confinement conditions and social isolation generated by the Covid-19 pandemic. The article studies the mechanisms developed in Bogotá (Colombia) to face violence against women and the challenges related.

Keywords: Violence against women, domestic violence, Covid-19, coronavirus, Bogotá, Colombia.

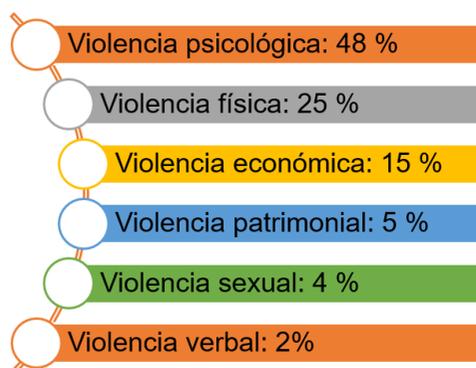
1. Docente de la Maestría en Defensa de los Derechos Humanos y del Derecho Internacional Humanitario ante Organismos, Tribunales y Cortes Internacionales, Universidad Santo Tomás.
Correo electrónico: lilianachaparro@usantotomas.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2063-0320>

2. Docente de la Maestría en Defensa de los Derechos Humanos y del Derecho Internacional Humanitario ante Organismos, Tribunales y Cortes Internacionales, Universidad Santo Tomás.
Correo electrónico: heyderalfonso@usantotomas.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-3030>

El aumento de la violencia contra las mujeres (VcM) en el marco de la pandemia era predecible (1). Existe evidencia del incremento de dicha violencia en desastres naturales, guerras y crisis humanitarias (2). Las epidemias del zika y ébola sugirieron una transformación de la VcM, pues se escaló su impacto (3,4,5,6) y demostraron que no incorporar en la respuesta las desigualdades de género profundizó aún más esta problemática (5).

En Colombia, la cuarentena se decretó el 24 de marzo de 2020 y desde esa fecha hasta el 22 de junio se registraron 107 feminicidios (7). En Bogotá, donde el confinamiento inició el 20 de marzo, se recibieron hasta el 15 de junio 2627 llamadas por VcM (8), en su mayoría por violencia psicológica (figura 1); este dato demuestra un incremento del 187 % en atención por líneas telefónicas y del 774 % en líneas virtuales, respectivamente (9). Respecto al año anterior, los feminicidios en Bogotá aumentaron 8,6 % (10).

Figura 1. Porcentaje de solicitudes de atención según tipo de violencia.



Fuente: Secretaría de la Mujer, Bogotá (8).

La pandemia ha tenido impactos diferenciados para las mujeres y exacerbados debido a la raza, clase y edad (11,12). Según la literatura disponible, la sobrecarga de las labores de cuidado pagas y no pagas, las particulares condiciones que crea el confinamiento —muchas veces en hacinamiento— (2), el aislamiento social, el mayor riesgo al desempleo (12), la sobreexposición a entornos de infección por oficios que implican un contacto mayor con personas contagiadas (12-14) y las limitaciones a la autonomía en la toma de decisiones en salud sexual y reproductiva (2,11-16) han aumentado las afectaciones a las mujeres por la pandemia (2, 12-18)¹. Asimismo, los impactos de la pandemia para toda la sociedad se han profundizado por las condiciones que enfrentan las mujeres y por las medidas de contención (15).

Los riesgos de género fueron tempranamente alertados por organizaciones sociales (18) y organismos internacionales (1,19), especialmente los ligados con la violencia intrafamiliar y sexual. El confinamiento aumenta el tiempo de contacto con parejas abusivas y el aislamiento social crea menos oportunidades para que agentes externos intervengan y las víctimas busquen ayuda, lo que produce un entorno más dispuesto para la violencia (2,11,15,20). Además, la menor circulación de personas en la calle

1. En Colombia, las cifras recogidas por la Corporación Sisma Mujer establecen que las mujeres dedican a labores de cuidado y trabajo doméstico semanalmente en promedio 50,6 horas, mientras que los hombres destinan 23,9 horas; que la tasa de desempleo de los hombres es de 8,8 % y de las mujeres de 15,4 %; que las mujeres representan el 73 % del personal del sector salud y el 86 % de la atención médica residencial, pero reciben el 25 % menos del salario de los hombres (18).

posibilita el aumento de la violencia fuera del hogar.

Para el caso de Bogotá, las respuestas a la VcM se han dado en tres niveles: 1) desde normas existentes antes del inicio de la pandemia; 2) desde normas nacionales decretadas luego de la pandemia y; 3) desde normas distritales. Todas ellas, aunque pertinentes, siguen siendo insuficientes para enfrentar un fenómeno que adquiere dimensiones pandémicas.

En relación con las normas ya existentes, la Ley 1257 de 2008 y sus decretos reglamentarios ya presentaban obstáculos antes de la pandemia (21) y se vieron profundizados por el confinamiento. Ejemplo de ello es la dificultad de las mujeres, por las restricciones a la movilidad, para acceder a casas de refugio a fin de lograr protección.

El Gobierno Nacional emitió el Decreto 460 de 2020, en el que se establece la prestación ininterrumpida de las comisarías de Familia con el fin de garantizar la protección de víctimas de violencia intrafamiliar. Aunque novedoso, este decreto desconoce tres aspectos: no todos los lugares del país cuentan con comisarías de Familia, solo se ubican en zonas urbanas y no toda la VcM ocurre al interior de la familia.

En el ámbito distrital se ha considerado como excepción al confinamiento las situaciones de fuerza mayor, incluida la VcM. Aunque las autoridades distritales han favorecido la atención virtual y telefónica, y la

solicitud de auxilio a través de mercados y farmacias, es necesario fortalecer los mecanismos de atención presencial.

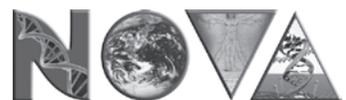
Las normas existentes aún deben adaptarse a lo que ocurre por el confinamiento y el aislamiento social, so pena de mantener el incremento de feminicidios. Factores que deben mitigarse son los fenómenos como el desistimiento de las denuncias derivada del miedo o de la fase de reconciliación propia del ciclo de la violencia, medidas de protección que no atienden a la gravedad de las amenazas, valoraciones de riesgo que no son efectuadas o lo son de manera tardía, acompañamiento psicosocial que no llega o visitas que deberían practicarse y que el aislamiento retrasa o impide. Podrían crearse presunciones de riesgo que conlleven a una actividad acelerada de las autoridades, como ha ocurrido con otras violencias (22).

Es urgente contemplar la VcM fuera de familia. Muchos de los feminicidios y hechos de violencia ocurren en la calle, el transporte público o a manos de las propias autoridades (18). Mujeres que ejercen el cuidado, la vigilancia y que laboran en el sistema de salud están expuestas a una violencia grave frente a la cual las medidas existentes son aún más limitadas. Abandonar el enfoque familista se convierte en una oportunidad para implementar medidas que protejan a todas las mujeres frente a la violencia y que involucren a los hombres en la solución del problema (23,24).

Referencias

1. Comité de expertas MESECVI. Comité de Expertas solicita la incorporación de la perspectiva de género en las medidas que se tomen para la mitigación del COVID-19 y el reforzamiento de acciones para la prevención y atención de la violencia de género [Internet]. 2020. Disponible en: <https://mailchi.mp/dist/comunicado-covid-19-y-el-reforzamiento-de-acciones-para-la-prevencion-y-atencion-de-la-violencia-de-gnero?e=148d9c4077&fbclid=IwAR3Ao4JllyAXcPktgs5PqtgHsdaonAsygCy-Q9eeKbmps7ufj59nl9d2Nqc4>
2. Roesch E, Amin A, Gupta J, García-Moreno C. Violence against women during covid-19 pandemic restrictions. *The BMJ*. 2020;369. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1712>
3. United Nations Development Programme. Ebola Recovery in Sierra Leone: Tackling the Rise in Sexual and Gender-based Violence and Teenage Pregnancy during the Ebola Crisis; 2015. Disponible en <https://www.undp.org/content/dam/sierraleone/docs/Ebola%20Docs./SL%20FS%20SGBV.pdf>.
4. Oxfam International. Dominican Republic Gender Analysis: A study of the impact of the Zika virus on women, girls, boys and men; 2017.
5. Davies SE, Bennett B. A gendered human rights analysis of Ebola and Zika: locating gender in global health emergencies. *International Affairs*. 2016;92(5):1041-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/1468-2346.12704>
6. Harman S. Ebola, gender and conspicuously invisible women in global health governance. *Third World Quarterly*. 3 de marzo de 2016;37(3):524-41. DOI: <https://doi.org/10.1080/01436597.2015.1108827>
7. Observatorio Femicidios Colombia. Vivas nos queremos: Dossier de femicidios en cuarentena. Periodo del 16 de marzo al 16 de junio de 2020 [Internet]. 2020 jun. Disponible en: <http://observatoriofemicidioscolombia.org/attachments/article/428/Dossier%20Femicidios%20Colombia%20en%20Cuarentena%20Junio%202022.pdf>
8. Secretaría Distrital de la Mujer. Reporte atenciones [Internet]. 2020. Disponible en: <http://omeg.sdmujer.gov.co/phocadownload/2020/mediciones/linea%20purpura%20Reporte%20Atenciones.pdf>
9. Secretaría Distrital de la Mujer. A dos meses de confinamiento, la Secretaría Distrital de la Mujer sigue acompañándote en casa de diversas maneras [Internet]. 2020. Disponible en: <http://omeg.sdmujer.gov.co/index.php/articulos/244-a-dos-meses-de-confinamiento-la-secretaria-distrital-de-la-mujer-sigue-acompanandote-en-casa-de-diversas-maneras>
10. Secretaría Distrital de la Mujer. Comunicado de prensa n.º 016 [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.sdmujer.gov.co/noticias/casos-identificados-alto-riesgo-femicidio-tendran-seguimiento-semanal-desde-distrito>
11. Viveiros N, Bonomi AE. Novel Coronavirus (COVID-19): Violence, Reproductive Rights and Related Health Risks for Women, Opportunities for Practice Innovation. *J Fam Violence*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10896-020-00169-x>
12. Lokot M, Avakyan Y. Intersectionality as a lens to the COVID-19 pandemic: implications for sexual and reproductive health in development and humanitarian contexts. *Sex Reprod Health Matters*. 2020;28(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/26410397.2020.1764748>
13. Bahn K, Cohen J, Rodgers Y. A feminist perspective on COVID-19 and the value of care work globally. *Gend Work Organ*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/gwao.12459>
14. Wenham C, Smith J, Morgan R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet*. 2020;395(10227):846-8.
15. Gausman J, Langer A. Sex and Gender Disparities in the COVID-19 Pandemic. *J Womens Health*. 2020;29(4):465-6.

16. Lokot M, Avakyan Y. Intersectionality as a lens to the COVID-19 pandemic: implications for sexual and reproductive health in development and humanitarian contexts. *Sex Reprod Health Matters* [Internet]. 2020;28(1). DOI: <https://doi.org/10.1080/26410397.2020.1764748>
17. del Río Lozano M, García Calvente MDM, Grupo de alumnado del Diploma de Especialización en Género y Salud de la Escuela Andaluza de Salud Pública-Universidad de Granada. Caregiving and the COVID-19 pandemic from a gender perspective. *Gaceta Sanit.* 2020.
18. Corporación Sisma Mujer. Comportamiento de las violencias contra las mujeres en el marco de la pandemia del Covid-19 en Colombia [Boletín n.º 20]; 2020.
19. Comisión Interamericana de Derechos Humanos. La CIDH hace un llamado a los Estados a incorporar la perspectiva de género en la respuesta a la pandemia del COVID-19 y a combatir la violencia sexual e intrafamiliar en este contexto [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.oas.org/es/cidh/prensa/comunicados/2020/074.asp>
20. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Research.* 2020;289:113046.
21. Red Nacional de Mujeres. Análisis de la Ley 1257 de 2008 en sus diez años de implementación; 2018.
22. Corte Constitucional. Auto 009. 2015.
23. Betron M, Gottert A, Pulerwitz J, Shattuck D, Stevanovic-Fenn N. Men and COVID-19: Adding a gender lens. *Glob Public Health.* 2020;15(7):1090-2.
24. Wenham C, Smith J, Morgan R. Covid-19 is an opportunity for gender equality within the workplace and at home Could covid-19 help unravel gender norms? *BMJ-British Medical Journal.* 2020;369:m1546. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1546>



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad neurodegenerativa

SARS-CoV-2 in older adult with neurodegenerative disease

Johanna Lizeth González Devia¹, Myriam Leonor Torres Pérez², Diana María Cuartas Méndez³

Resumen

A pesar de la gran cantidad de complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, aún no está claro si estos síntomas son el resultado de una lesión neural directa o se deben a alguna otra razón. Actualmente, parece que la mayoría de los síntomas neurológicos del COVID-19 son inespecíficos y secundarios a la enfermedad sistémica.

Hasta la fecha no se cuenta con suficiente evidencia científica que confirme que el virus del SARS-CoV-2 afecta de forma directa al sistema nervioso central o periférico en los seres humanos. En el presente artículo corto se presentan las implicaciones de SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad neurodegenerativa, así como los mecanismos de acción relacionados en sistema nervioso.

Palabras claves: Sars-CoV2, covid-19, sistema nervioso, enfermedad neurodegenerativa, adulto mayor.

Abstract

Despite the many neurological complications associated with SARS-CoV-2 infection, it isn't still clear whether these symptoms are the result of direct neural injury or due to some other reason. Currently, it appears that most of the neurological symptoms of COVID-19 are nonspecific and secondary to systemic disease.

1. Bacterióloga, M.Sc. Bioquímica. Investigadora, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y docente investigadora, Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4162-6678>

2. Decana de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta y a Distancia (UNAD).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-5754>
Google Scholar: <https://scholar.google.es/citations?user=30r0Mn8AAAAJ&hl=es>

3. Bióloga, M.Sc. Ciencias Biológicas. Docente investigadora, Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-4537>

Correo electrónico de correspondencia: lizi-91@hotmail.com

► <https://doi.org/10.22490/24629448.4196>

Recibido: 30/06/2020
Aceptado: 22/07/2020

To date, there is not enough scientific evidence to confirm that SARS-CoV-2 virus directly affects the central or peripheral nervous system in humans. This short article presents the implications of SARS-CoV-2 in the elderly with neurodegenerative disease, as well as the related mechanisms of action in the nervous system.

Keywords: Sars-CoV2, covid-19, nervous system, neurodegenerative disease, older adult.

Introducción

En el mes de diciembre de 2019, fue identificado en la ciudad de Wuhan, en China, un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronaviridae* que provoca un síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Su alta capacidad de infección llevó a su dispersión rápida, y ocasionó que la Organización Mundial de la Salud declarara una pandemia en el mes de marzo de 2020 producida por SARS-CoV-2 (1).

Para superar la pandemia, investigadores de todo el mundo se propusieron estudiar los diferentes aspectos que atañen al COVID-19. Dentro de la sintomatología frecuente del virus se reporta: tos, mialgia, fiebre, fatiga diarrea, disnea, aunque también se reportaron pacientes completamente asintomáticos y positivos para el virus (2). Dentro de las estrategias más urgentes y efectivas que se establecieron al principio de la pandemia se encontró el aislamiento de los pacientes con síntomas de la enfermedad (1).

SARS-CoV-2 y sistema nervioso

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV presenta tres fases. La fase ini-

cial se caracteriza por replicación viral, con fiebre, tos y quebrantamiento general que se prolonga durante varios días. La segunda fase presenta fiebre alta, hipoxemia y progresión de la sintomatología respiratoria hasta llegar a neumonía bilateral, donde se observa una disminución en la carga viral al final de la fase.

Durante la tercera fase, se ha observado que aproximadamente un 20 % de los pacientes progresan a un síndrome respiratorio agudo grave (SARS), que en la mayoría de los casos es mortal. Como durante esta fase hay también una progresiva caída de carga viral, se cree que la patogenia de esta fase es causada por una exacerbada respuesta inflamatoria por parte del huésped a la que se ha denominado “tormenta de citoquinas”, y que, al producir daño alveolar difuso e hipoxemia grave, facilita la aparición de sepsis secundarias letales (3). En este sentido, aunque es bien conocido el efecto negativo que produce a nivel de sistema respiratorio, la denominada tormenta de citoquinas no es claro si esta tormenta molecular puede provocar afectación aguda o subaguda en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, varios estudios han sugerido relación entre la neuroinflamación asociada a altos niveles de citoquinas y las enfermedades

neurodegenerativas como esclerosis múltiple, párkinson, alzhéimer, de Huntington o esclerosis lateral amiotrófica (3, 4).

Además de los síntomas manifestados en la fase de infección, de acuerdo con algunas investigaciones realizadas, más del 35 % de los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas neurológicos relacionados con el sistema nervioso central y periférico (5). Algunos de los síntomas neurológicos asociados a COVID-19 incluyen mareos, confusión, anosmia, ageusia, dolores de cabeza, epilepsia, entre otros (2).

Los síntomas más comúnmente reportados y que se encuentran asociados al sistema nervioso central son mareos, dolores de cabeza, confusión, epilepsia, ataxia o falta de control muscular, enfermedad cerebrovascular aguda, y encefalitis. Por otra parte, los síntomas presentados durante la infección de COVID-19 asociados al sistema nervioso periférico suelen ser menos agresivos. Dentro de estos se destacan la pérdida total o parcial del olfato, pérdida total o parcial del gusto, dolores musculares y el síndrome de Guillain-Barre (caso atípico) (5).

La anosmia y ageusia han sido reportados como las manifestaciones más comunes asociadas a SARS-CoV-2. Estas por lo general están acompañadas de otros síntomas como obstrucción y excesiva secreción nasal. Estos síntomas pueden presentarse en pacientes asintomáticos; sin embargo, el sentido del gusto y olfato se recuperan una vez superada la infección por COVID-19.

Mecanismos de infección en sistema nervioso y repercusiones neurológicas en el adulto mayor causadas por el SARS-CoV-2

El envejecimiento fisiológico se caracteriza por presentar neuroinflamación y pérdida de neuronas, lo que conlleva a una decaída motora, sensorial y cognitiva, al disminuir la regulación de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) (6). En personas mayores, el SARS-CoV-2 induce una elevada producción de citoquinas que promueven la inflamación, que se transportan a través de la barrera hematoencefálica, iniciando una respuesta neuroinflamatoria (7).

Dentro de los posibles mecanismos involucrados, se encuentran la denominada neuroinvasión, que puede presentarse a través de las siguientes vías (6):

Invasión directa

Mecanismo mediante el cual la diseminación se realiza a través de la lámina cribosa del hueso etmoides durante la infección

Vía neuronal

Movimiento del virus al cerebro mediante el bulbo olfatorio, lo que permite que el virus llegue y afecte al cerebro.

Vía sanguínea, ACE2

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 para ingresar a la célula. Este receptor se en-

cuentra en células gliales y neuronas, lo que permite el virus dañe la barrera hematoencefálica e ingrese a sistema nervioso central. Por otra parte, también se encuentran los mecanismos relacionados a efectos Indirectos en el SNC, como los que se presentan a continuación(6).

Hipoxia

El virus prolifera, se replica en los neumocitos y causa difusión alveolar e inflamación intersticial. Esto conlleva a un intercambio de gas alveolar causando hipoxia en el SNC.

Hipertensión

Dentro de las funciones de ACE2 se encuentran la regulación de la presión arterial y mecanismos antiarterioesclerosis. La unión entre ACE2 y SARS-CoV-2 puede causar presión arterial alta y aumento del riesgo de hemorragia cerebral.

Daño inmune

La familia de los coronavirus tiene la capacidad de infectar macrófagos y células gliales. Estas pueden segregar factores proinflamatorios como las interleucinas 6, interleucina 12 e interleucina 15. Todos estos factores causan desórdenes neurológicos que pueden agravar enfermedades preexistentes o desarrollar nuevas enfermedades neurológicas, con tres posibles salidas: infección crónica y complicaciones a largo plazo, la recuperación del paciente o fallecimiento.

Varias investigación han reportado que la neuroinflamación crónica, asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas, están relacionadas con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END), como esclerosis múltiple, enfermedad de Párkinson (EP), enfermedad de Alzhéimer, enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica (6, 8-11).

En este sentido, para el caso de la enfermedad de Alzhéimer, por ejemplo, se ha reportado que en presencia de citoquinas proinflamatorias (IL1 o IL6 fundamentalmente), la microglía pierde capacidad para fagocitar la proteína A β , responsable de los agregados proteicos en esta enfermedad (11). De la misma forma, otra serie de estudios han confirmado la presencia de mediadores inflamatorios (como TNF, IL-1 β , IL-6, e IFN γ) en el LCR de pacientes con enfermedad de Párkinson así como en el cerebro de pacientes en estudios *posmortem* (8, 12).

En el caso de la esclerosis múltiple, se ha descrito la existencia de un incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IFN γ , TNF, IL2, e IL22) y de moléculas relacionadas con la actividad mantenida de linfocitos B y con neogénesis linfoide en líquido cefalorraquídeo (LCR) de casos con esclerosis múltiple *posmortem* y altos niveles de inflamación meníngea (13).

Por otra parte, existe evidencia de que los coronavirus humanos, como el SARS-CoV-2, pueden presentar síntomas gastrointestinales que, junto con los demás síntomas rela-

cionados con la pérdida de gusto y olfato, sugieren al sistema gastrointestinal como una posible ruta de invasión y transmisión al sistema nervioso entérico (ENS). En este sentido, el virus invade el cuerpo a través de las cavidades nasales y orales y puede transmitirse al cerebro a través del bulbo olfatorio y el sistema nervioso entérico (ENS). En el cerebro, el virus puede causar neuroinflamación por activación microglial y también aumento de alfa sinucleína (proteína neuronal aumentada en EP) en circulación desde el cerebro a otras regiones, a través del nervio vago (14).

Por otra parte, también se ha descrito incidencia indirecta sobre el SNC y más concretamente sobre el desarrollo de END. Por esto, en los últimos años se ha discutido una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la neuroinflamación con enfermedades del SNC, pues es bien conocido que el SARS-CoV-2 invade las células de la mucosa intestinal y provoca fenómenos inflamatorios y disbiosis intestinal. Esto puede alterar la microbiota tanto a corto como a largo plazo y se contribuiría a la neuroinflamación, por ende, facilitar la neurodegeneración y la aparición de END (14).

Otro aspecto completamente desconocido que habrá que vigilar es la posibilidad de que la infección, aparentemente leve en niños y adolescentes, pueda modificar a largo plazo tanto las capacidades cognitivas, como facilitar la aparición de cuadros psiquiátricos, pues, la alteración del sistema inmunológico ocasionado por el virus podría dar lugar

a modificaciones de tipo sináptico/celular durante la infancia y adolescencia, lo que ocasiona problemas que solo se pondrán de manifiesto en edad adulta.

Se han descrito en la literatura factores de predisposición en las END. En este sentido, las personas diagnosticadas con alguna END tienen comorbilidades significativamente asociadas, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular y diabetes, las cuales predisponen a formas más severas de COVID-19. Adicionalmente, es bien conocido que el SARS-CoV-2 produce graves problemas respiratorios que pueden requerir ventilación. Este es un factor importante para tener en cuenta, pues las personas con END presentan en su mayoría alguna forma de enfermedad pulmonar restrictiva, rigidez y distonía del tronco.

Además, el virus tiene el potencial de inhibir el reflejo de la tos y potenciar la disfunción de la deglución en estos pacientes, con lo que se los predispone a la aspiración y a la neumonía por aspiración (3). De la misma forma, casi un 40-50 % de los pacientes con END presentan ansiedad y depresión clínicamente significativas, que pueden empeorar, ya sea al recibir un diagnóstico de COVID-19 o incluso al autoaislamiento (10).

De acuerdo con lo anterior, es esencial tener en cuenta varias recomendaciones importantes en el adulto mayor, como animar a practicar ejercicio o actividades cognitivas

que contribuyan a su bienestar. Como resultado del distanciamiento social, la inmovilización y el confinamiento que requiere la actual pandemia, el ejercicio, así como la fisioterapia u otros servicios de rehabilitación pueden estar interrumpidos para los pacientes con END. Esta disminución en la actividad física y cognitiva puede llevar a un empeoramiento de los síntomas motores y no motores de estas patologías (10, 12, 15).

Conclusiones

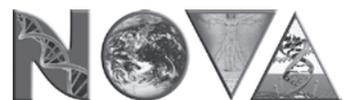
Aunque hasta la fecha no se cuenta con suficiente evidencia científica que confirme que el virus SARS-CoV-2 afecta de forma directa al SNC o al SNP en los seres humanos, la neuroinflamación crónica asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END).

En muchas ocasiones, los mecanismos inmunológicos detonantes de la tormenta de citoquinas, típica de los síndromes SARS severos, juegan un papel relevante en el inicio de numerosas END, así como en su progresión. Será necesaria la vigilancia posterior a la infección para identificar los posibles síndromes neurológicos post-COVID-19. De la misma forma, es importante incentivar la actividad física y cognitiva de los adultos mayores con enfermedad neurodegenerativa, así como guardar todas las medidas preventivas, de distanciamiento social e higiene.

Referencias

1. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) 2020 [cited 2020 15 de julio]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1206-9.
3. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezu-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*. 2020;35(4):245-51.
4. Asad AS, Zuccato CF, Candia AJN, Gottardo MF, Ayala MAM, Theas MS, et al. Papel del péptido mitocondrial humana como blanco terapéutico en cáncer y neurodegeneración. *Nova*. 2019;17(32):9-24.
5. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020:1-5.
6. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg*. 2020;140:49-53.
7. Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience*. 2020:1-5.
8. Boika AV. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future? *Mov Disord*. 2020;10.1002/mds.28117.
9. Monteiro-Junior RS. COVID-19: Thinking about further mental and neurological disorders. *Med Hypotheses*. 2020;143:109894-.
10. Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, et al. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (CO-

- VID-19) Pandemic. *Mov Disord.* 2020;10.1002/mds.28116.
11. Singh AK, Bhushan B, Maurya A, Mishra G, Singh SK, Awasthi R. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther.* 2020:e13591-e.
 12. Garg D, Dhamija RK. The Challenge of Managing Parkinson's Disease Patients during the COVID-19 Pandemic. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(Suppl 1):S24-S7.
 13. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* 2020;56:102799-.
 14. Pereira A. Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic. *Front Neurol.* 2020;11:308-.
 15. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: At the Crossroad Between Aging and Neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020;35(5):716-20.



NOVA Publicación Científica
en Ciencias Biomédicas

Políticas del editorial

Enfoque y alcance.

NOVA es una publicación científica de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (Colombia), cuyo fin primordial consiste en la difusión de trabajos originales que contribuyen a ampliar los conocimientos en las ciencias biomédicas. Todo material propuesto para publicación en NOVA es revisado por el Comité Editorial y enviado para evaluación externa a dos evaluadores o pares científicos. El editor informa a los autores sobre la recepción de los trabajos, sobre los comentarios de los evaluadores y sobre la decisión final que se tome para su publicación. La revista NOVA se reserva el derecho de aceptar o rechazar los artículos y podrá hacer sugerencias o cambios que tiendan a mejorar su presentación.

Los originales de los artículos permanecerán en los archivos de la revista hasta por un año. El autor principal recibirá, libre de costo, 3 ejemplares de la revista.

NOVA – Publicación Científica en Ciencias Biomédicas está Indexada en: Índice Latinoamericano – LILACS, de la Plataforma BIREME; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas -IMBIOMED; Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal – REDALYC; Base de Datos de Revistas Accesibles en Formato Electrónico -FARO de la Universidad y EBSCO Information Services.

Proceso de revisión por pares.

El proceso de evaluación de un manuscrito consta de una preselección y revisión general por el comité editorial seguida de una evaluación doble ciega solicitada a pares especialistas en la materia. Una vez realizada la evaluación por parte del par académico, los autores recibirán el concepto de Aprobado, Aprobado con modificaciones menores, Aprobado con modificaciones mayores ó No aprobado. En aquellos casos en que el manuscrito sea aprobado con modificaciones el autor recibirá también las sugerencias y comentarios realizados por los evaluadores. Los autores contarán máximo con un mes de plazo a partir de la entrega de las evaluaciones, para hacer los ajustes del caso y enviar la versión corregida del manuscrito de nuevo al editor de la revista, acompañada de una carta explicativa

detallada de los ajustes incorporados. El comité editorial verificará la incorporación de los cambios al manuscrito y si lo considera pertinente la enviará de nuevo al par evaluador para su concepto. La decisión final sobre la publicación del manuscrito estará sujeta a la conformidad del par académico y del comité editorial con respecto a la inclusión de las modificaciones solicitadas al autor. En caso de ser aceptado el manuscrito para publicación los autores deberán firmar una declaración de originalidad y una autorización de los derechos de publicación y reproducción del mismo y de la inclusión en bases de datos, páginas web, o páginas electrónicas, nacionales o internacionales.

Frecuencia de publicación.

La Revista NOVA es publicada dos veces al año a partir del 2005.

Política de acceso abierto.

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, basado en el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento.

Directrices para autores/as

La revista NOVA, que es una publicación de acceso abierto sin ningún tipo de costo para someter y visualizar artículos, publicará las siguientes categorías de trabajos:

Artículo original: es un trabajo inédito derivado de una investigación biomédica que aporta información nueva sobre aspectos específicos y contribuye de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada contiene cuatro apartes importantes: introducción, metodología, resultados y discusión.

Artículo de revisión: Estudio y análisis crítico de la literatura reciente y pertinente a un tópico especial más los puntos de vista del autor al tema (de modo impersonal). Consiste en un «estado del arte» del tema propuesto, e incluye dos categorías de manuscritos:

- A. solicitado directamente por el Comité Editorial a personas expertas en el tema,
- B. ofrecido por profesionales interesados en un tópico particular, caso en el cual deben observar las siguientes recomendaciones:

- i) Enviar carta de solicitud en la que se indique por qué el tema escogido es pertinente para los lectores de Nova;
- ii) Proporcionar una breve descripción de los apartes que serían cubiertos, así como algunas referencias claves; además, indicar su probable extensión y el número aproximado de ilustraciones;
- iii) Si la revisión se acepta para enviarla a evaluación, debe incluir, preferiblemente, un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una corta introducción al tema, señalando hitos pasados y desarrollos presentes, así como otros encabezamientos en el texto, con el objeto de hacer más provechosa su lectura. El desarrollo del tema queda a discreción del autor pero se aconseja que incluya tablas y figuras que hagan ágil el texto y ofrezcan una comprensión más rápida de su contenido.

Guía académica: es un trabajo enmarcado dentro de los procesos de investigación formativa, proyección social y/o procesos pedagógicos de interés para la comunidad universitaria desarrollados en las instituciones de educación superior, sobre un tema específico, con la participación de docentes y estudiantes.

Comunicación breve: es el informe de resultados parciales o finales de una investigación cuya divulgación rápida es de importancia. Nota: es un trabajo de 1.000 palabras máximo, con un número de figuras y tablas no mayor de 2 y cuyo resumen no debe pasar de 100 palabras. Los métodos, resultados y discusión se presentan agrupados en una única sección.

Nota técnica: es un escrito breve, en el que se describe en detalle una técnica de laboratorio novedosa o modificaciones realizadas a una técnica ya establecida, enfatizando las ventajas que tiene el procedimiento o la innovación desarrollados.

Ensayo: es un escrito breve, filosófico, literario o científico, que presenta la opinión sustentada del autor sobre un tema específico.

Cartas al editor: los lectores solicitan aclaraciones o presentan comentarios sobre cualquier material publicado en la revista. Así como posiciones críticas analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la revista, que a juicio del Comité editorial constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia.

Comentarios bibliográficos: son escritos breves, críticos, sobre libros de biomedicina.

Preparación del manuscrito

Cíñase a las indicaciones publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors, uniform requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals. *J pharmacol pharmacother.* 2010; 1(1): 42-58 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>)

La versión en castellano se puede consultar en la revista *Acta Médica Colombiana* (*Acta Med Colomb* 1997; 22:199-211) o en <http://www.actamedica.es/>. Cada una de las secciones del manuscrito debe aparecer en una nueva página en el siguiente orden: portadilla, resumen, texto, agradecimientos, referencias, cuadros, pies de figuras y tablas.

Portadilla: además del título del trabajo y del título corto para los encabezamientos de las páginas, debe contener los nombres completos de los autores, su afiliación institucional y el nombre de la institución en donde se llevó a cabo el trabajo. También se debe anotar el nombre del autor responsable de la correspondencia con su dirección completa, número telefónico, fax y dirección electrónica.

Resúmenes y palabras clave: el trabajo debe tener resumen en español y en inglés, cada uno de 250 palabras como máximo. Evite el uso de referencias en los resúmenes. Para la sección de las 6 palabras claves en español, consulte los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) en la última versión publicada en disco compacto o en <http://decs.bvs.br/>; para la sección de las 6 palabras clave en inglés, consulte los Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

Texto: todo el documento, incluso la página del título, los resúmenes, las referencias, los cuadros y los pies de figuras, debe estar escrito a doble espacio, por un solo lado de la hoja, sin dejar espacios extras entre párrafo y párrafo; deje un solo espacio después del punto seguido o aparte. Use la fuente Arial de tamaño 12 puntos y no justifique el texto. Use letra bastardilla o itálica para los términos científicos; por favor, no los subraye. Formato electrónico: envíe medio electrónico del documento en procesador de palabra MS Word, para PC. Incluya las gráficas en formato TIFF o JPG a 300 DPI como mínimo. La fuente preferida para las gráficas es Arial Narrow. Si sus archivos provienen de un computador Apple – Macintosh, conviértalos a plataforma PC. Incluya una lista de los archivos enviados y el programa en que fueron desarrollados.

Los artículos originales deben contener 7 partes básicas, así:

1. *Titulo (en español e inglés). El título en mayúsculas, preciso y sin abreviaturas. Los nombres científicos en latín y en bastardilla. Apellidos y nombres del o de los autores, institución, dirección postal completa, número de fax y correo electrónico del autor responsable para la correspondencia y fecha de envío.*
2. *Resumen (español e inglés). De no más de 250 palabras en español e inglés, debe enunciar las propuestas de la investigación, los procedimientos básicos, los resultados principales y las conclusiones. Se requiere suministrar entre 6 y 10 palabras claves.*
3. *Introducción. Distribuir el contenido según la conveniencia del tema, con subtítulos o apartes.*
4. *Materiales y métodos.*
5. *Resultados.*
6. *Discusión.*
7. *Referencias.*

Agradecimientos:

Dirigidos a personas con aportes que no justifican acreditación como autor, por ayuda técnica recibida, por tipo de apoyo material y financiero.

Referencias:

- Asígnele un número a cada referencia citada, en orden ascendente, incluyendo las del texto, los cuadros y las figuras. Anote los números de las referencias entre paréntesis y no como índice ni subíndice.
- Cuando hay más de una cita, éstas deben separarse mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última separadas por un guión.
- Cuando en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el nombre del autor. Si se tratase de un trabajo realizado por más de dos autores, se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura “et al” y su número de referencia.

1. Artículo estándar.

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; (volumen número): página inicial-final del artículo.

Kolovou G, Daskalova D, Mikhailidis DP. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Angiology*. 2003;54(2): 59-71.

* Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

** Las abreviaturas internacionales pueden consultarse en “Journals Database” de PubMed. Las españolas en el Catálogo C17 (<http://www.c17.net/>) ó bien en el DREV (<http://bvsalud.isciii.es/php/index.php>) de la BVS del Instituto de Salud Carlos III y en la base de datos de Revistas de Biomedicina del IHCD de Valencia. (https://bddoc.csic.es:8180/inicioBuscarSimple.html?estado_formulario=show&bd=IME&tabla=revi).

1.1 Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia:

La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD; DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández Antolín R; Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIII. Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2003). *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57(11): 1076-89. Citado en PubMed PMID 15544757.

The Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 3 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [consultado 28 de diciembre de 2005]. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001042.pub2/abstract> ó <http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.asp>. Citado en Cochrane Library CD001042.

1.2 Organización o equipo como autor

Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa sobre el manejo de la hepnotosis amenazante. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 31-40.

2. Libros

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Jiménez L, Montero FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.

Nota: La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se escribe en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, citarlo a continuación del título del libro.

2.1 Organización como autor

Comunidad de Madrid. Plan de Salud Mental de la Comunidad de Madrid 2003-2008. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2002.

2.2 Capítulo de libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Mehta SJ. Dolor abdominal. En: Friedman HH, editor. Manual de Diagnóstico Médico. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

3. Comunicación presentada a un congreso

Autor/es de la ponencia. Título de ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

Castro A, Escudero J. El Área del Corazón del Complejo Hospitalario “Juan Canalejo”. En: Libro de Ponencias: V Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Bilbao; Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; 2000.p. 12-22.

Nota: Esta misma estructura se aplica a Jornadas, Simposios, Reuniones Científicas etc.

4. Informe científico o técnico

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: Organismos/Agencia editora; año. Número o serie identificativa del informe.

Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra: OMS; 1994. Serie de Informes Técnicos: 841.

5. Tesis Doctoral

Autor. Título de la tesis [tesis doctoral]*. Lugar de publicación: Editorial; año.

Muñiz J. Estudio transversal de los factores de riesgo cardiovascular en población infantil del medio rural gallego [tesis doctoral]. Santiago: Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico, Universidad de Santiago; 1996.

6. Patente

Joshi R, Strebel HP, inventores; Fumapharm AG, titular. Utilización de derivados de ácido fumárico en la medicina de trasplante. Patente Europea. ES 2195609T3. BOPI 1-12-2003.

7. Artículo de revista en Internet

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [revista en Internet]* año [fecha de consulta]**; volumen (número): [Extensión/páginas***]. Dirección electrónica.

Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet]* 2003 septiembre-diciembre. [acceso 19 de octubre de 2005]; 26(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

* Puede sustituirse por: [Revista on-line], [Internet], [Revista en línea]

** [acceso....], [consultado...], [citado...]

*** Si constasen.

8. Base de datos en Internet

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Cuadros y figuras: elabore los cuadros usando la utilidad de tablas del procesador de palabras y no por columnas y tabulados en el texto mismo del manuscrito; envíe los nombres de los archivos. Para las figuras en blanco y negro, envíe el original y dos copias de la ilustración

correspondiente acompañadas de su versión en medio magnético en formato tiff o jpg. a 300dpi. como mínimo de resolución y en un tamaño media carta. Gráficas desarrolladas en Exell, favor remitir el archivo original. Si son fotografías en blanco y negro, debe enviar tres copias de excelente calidad junto con la versión en medio magnético, en formato tiff o jpg a 300dpi como mínimo de resolución; si son transparencias, envíe la diapositiva original y no una copia, junto con dos impresiones en papel (fotocopia o escáner, adjuntando copia en medio magnético, formato tiff a 300dpi como mínimo de resolución) de la misma imagen para el envío a los evaluadores del manuscrito. En las preparaciones de microscopio, mencione la coloración y el aumento según el objetivo utilizado.

Lista preliminar para la preparación de envíos.

Como parte del proceso de envíos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
2. El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
3. Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
4. El texto tiene un interlineado sencillo, un tamaño fuente de 12 puntos, se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL), y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
5. El texto reúne las condiciones estilísticas y bibliográficas incluidas en Pautas para el autor/a, en Acerca de la revista.
6. En el caso de enviar el texto a la sección de evaluación por pares, se siguen las instrucciones incluidas en Asegurar una evaluación anónima.

Aviso de derechos de autor.

NOVA por <http://www.unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova> se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Así mismo, los autores mantienen sus derechos de propiedad intelectual sobre los artículos.

Declaración de privacidad.

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.