



Gobierno de Puebla
Hacer historia. Hacer futuro.



Secretaría
de Educación

CONCYTEP

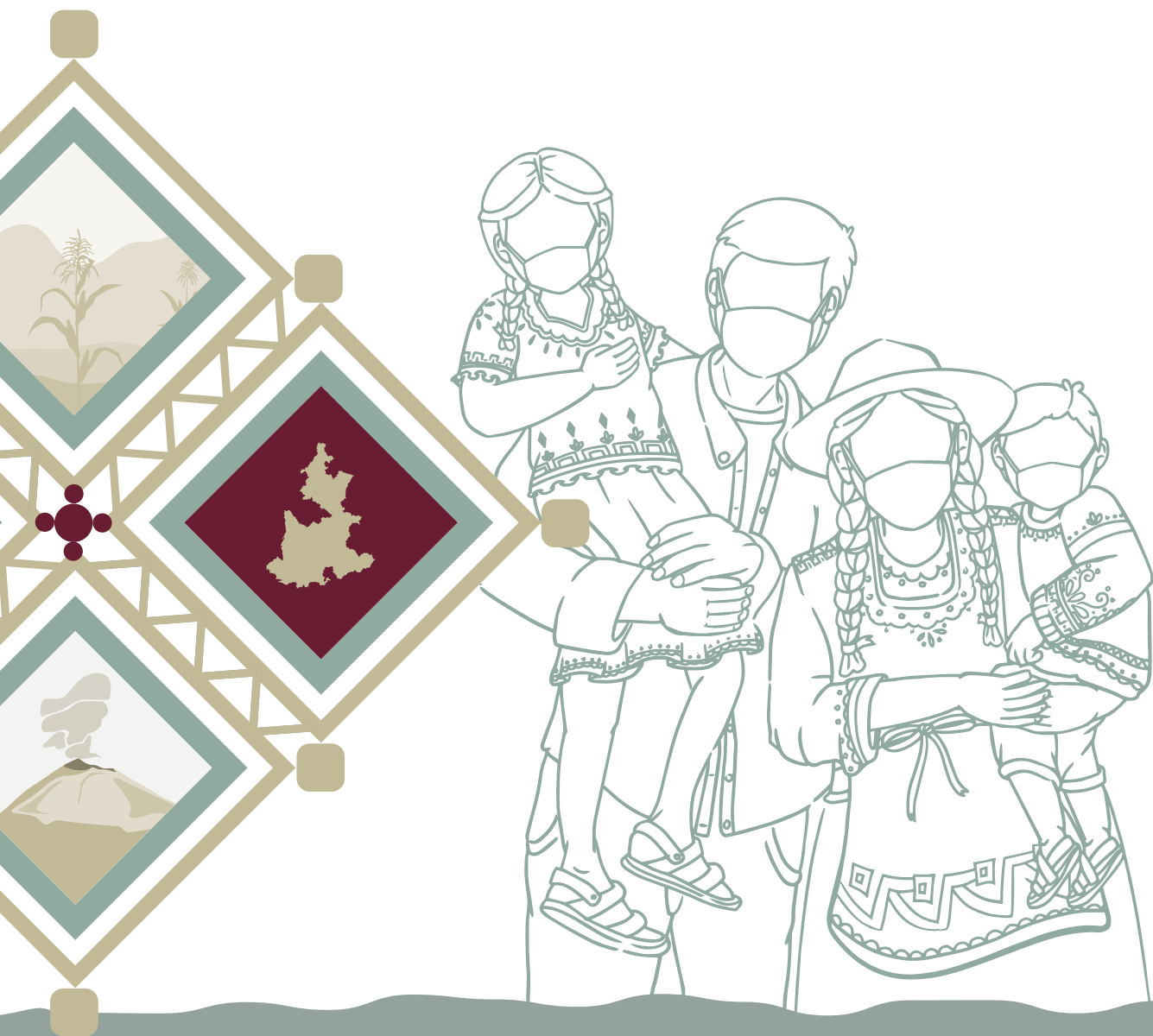
Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla

Impacto de **SARS-COV-2/COVID-19:** Un enfoque interdisciplinario

Elizabeth Bautista Rodríguez

Gerardo Santos López

Victoriano Gabriel Covarrubias Salvatori



Impacto de
SARS-COV-2/COVID-19:
Un enfoque interdisciplinario



Impacto de **SARS-COV-2/COVID-19:** Un enfoque interdisciplinario



Gobierno de Puebla
Hacer historia. Hacer futuro.



Secretaría
de Educación

CONCYTEP

Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla

Instituciones participantes



Gobierno de Puebla
Hacer historia. Hacer futuro.



**Secretaría
de Educación**

CONCYTEP

Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



**UNIVERSITY OF
NOTRE DAME**



UPAEP



■ **Medicina Veterinaria
y Zootecnia**



UAC

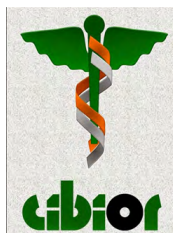
Universidad Autónoma
de Campeche



Una Nueva Esperanza
ASOCIACIÓN PARA NIÑOS CON CÁNCER



**UNIVERSIDAD
DE COLIMA**



**Hospital Ángeles
PUEBLA**

Presentación

Este libro busca analizar el impacto producido por el SARS-COV-2, causante de la COVID-19. Dentro de un marco interdisciplinario y con enfoque específico en la salud. El manuscrito comienza con la descripción del posible origen y características biológicas del SARS-COV-2, cuestiones que, la comunidad científica respondió con una velocidad vertiginosa en el transcurso del año anterior: la generación de conocimiento fue tan rápida que en pocos días se tenía ya reportada la secuencia completa del virus.

En los primeros capítulos, se abordarán temas importantes como las complicaciones pulmonares y extrapulmonares, las consecuencias psicológicas, alimentarias y educativas; así como los cambios concernientes a la contaminación atmosférica y los que se han producido en relación a la convivencia con animales por el confinamiento. En otros capítulos no menos importantes, se describirán las declaraciones, normas y códigos relacionados con la ética e investigación en el área de la salud, que ante el panorama que enfrentamos han sido fundamentales para establecer los protocolos clínicos que enmarcan la búsqueda de nuevos fármacos y la atención médica. Se analizará en particular, la atención que actualmente reciben los pacientes infantiles con cáncer en una institución de beneficencia que brinda cuidados integrales. Se abordará también el tema relativo a las secuelas psicológicas en los trabajadores de la salud en el contexto de un hospital público del estado de Puebla y por último se comentará sobre la asignación de recursos en el sistema. En su conjunto, este estudio representa el marco de las próximas decisiones en políticas públicas para lograr una interacción armónica entre el hombre, los animales y su ambiente.

Prólogo

La pregunta más recurrente que surgió cuando fue obvio que la epidemia no podría ser contenida en China, era saber si los demás países estaban preparados para responder adecuadamente. La contestación lógica es que ningún país está preparado para enfrentar un problema de esta magnitud. La reacción a la pandemia ha sido distinta en cada territorio por factores como la estructura y eficacia de los sistemas de salud, su desarrollo científico y tecnológico, así como por sus condiciones materiales y económicas.

Después de la epidemia de SARS en 2002-2003, que fue un primer aviso sobre los riesgos de este tipo de infecciones, la comunidad internacional, coordinada por la OMS, reforzó las pautas y planes de preparación para emergencias, los cuales se pusieron en práctica de manera generalizada durante la pandemia de influenza A en 2009. Entonces se probaron los sistemas de vigilancia epidemiológica, de diagnóstico y de atención a un número excesivo y súbito de pacientes con infección respiratoria aguda, así como el conocimiento y experiencia en el desarrollo de vacunas. Esa segunda llamada en el siglo XXI congregó nuevamente a algunas instancias internacionales y a especialistas en muchas áreas del quehacer científico para realizar una mejor planeación y tener infraestructura para responder a emergencias de este tipo.

Las principales epidemias en el siglo XXI son zoonóticas. Desde el SARS hasta la COVID-19, pasando por las fiebres de Zika y Ébola, además de enfermedades como el dengue, que incrementan periódicamente su incidencia y su extensión territorial. El estudio amplio de las zoonosis se ha considerado primordial desde hace mucho tiempo, sin embargo, no ha sido enfrentado seriamente; la pandemia actual es solamente el efecto de una tarea que no se ha completado. Es necesario tener conciencia de que este tipo de fenómenos seguirán ocurriendo periódicamente y que debemos desarrollar una serie de estrategias a nivel mundial, de respuesta rápida y no definida esencialmente por el acceso diferenciado a los recursos que tienen los países o regiones. El impacto de la diseminación de la infección en animales domésticos como las mascotas no está plenamente definido, sin embargo, es importante su estudio debido a que algunos de estos animales podrían infectarse y mantener la enfermedad en la población

humana, o propagarla a otras especies que al entrar en contacto con las comunidades humanas podrían provocar un rebrote.

Debido a que la epidemia de SARS llegó a su fin en relativamente poco tiempo y no involucró a muchos países ni causó excesivos daños a la economía mundial, las investigaciones que se realizaron para el diseño de vacunas o de posibles fármacos, se quedaron en simples propuestas. La industria farmacéutica y/o los gobiernos decidieron no ocupar fondos para ello. Algo similar ha pasado con la emergencia de las fiebres de Ébola, de Zika o el Chikunguña. Finalmente, la percepción es que no vale la pena gastar dinero en una infección que no existe o que está relativamente localizada.

Curiosamente, el hecho de que el SARS-COV-2 fuera un virus desconocido, no constituyó un impedimento para generar conocimientos que buscaran combatirlo. Se investigó por ejemplo, que los coronavirus tienen proteínas con actividades enzimáticas que residen en dominios conservados contra los que se pueden diseñar fármacos, o bien, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes dirigidos contra algún epítipo conservado en la proteína S, tan importante en el inicio de la infección. El principal impedimento para continuar estas relevantes investigaciones fue la escasez de fondos. No se obtuvieron los apoyos económicos a pesar de que los nuevos avances médicos y biológicos podrían aprovecharse en crisis futuras. No obstante, gran parte del conocimiento generado por el estudio de coronavirus, tan importante como el del SARS y el del MERS llevaron al desarrollo de varios tipos de vacunas que hoy parecen ser exitosas y serán cruciales para salir de la pandemia, aunque esto no ocurra tan rápidamente como lo deseamos.

Hoy sabemos que la COVID-19, más allá de la infección y efectos directos en el sistema respiratorio, puede llegar a agrupar una serie de problemas clínicos en diversos órganos y sistemas que nos hacen considerar que estamos frente a un padecimiento multiorgánico. Se han hecho avances en el entendimiento de la inmunopatogenia y acerca de la capacidad de los distintos perfiles de respuesta inmunitaria que podrían estar asociados con la recuperación o no de la enfermedad.

Lamentablemente, a pesar de que, en poco tiempo se han realizado muchos trabajos de investigación *in silico*, *in vitro*, en animales de

laboratorio y en estudios clínicos sobre posibles tratamientos, así como con moléculas y que además se han seguido estrategias de distinta naturaleza, son muy pocos los fármacos o terapias que realmente representan una esperanza para el tratamiento de los pacientes graves.

Otro de los puntos clave para enfrentar una emergencia sanitaria es conocer plenamente lo que se necesitará: material, equipo, instalaciones y personal médico, tanto general como especializado. Resulta imperativo tener reservas estratégicas y una planeación que procure el desarrollo del personal hospitalario y que tome en cuenta la inversión que significa la construcción, adecuación y mantenimiento de instalaciones clínicas, sin dejar de lado la formación de científicos, apoyando así, el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Es importante también el establecimiento de redes de cooperación médica científica y económica que trascienda los países e instituciones.

El impacto de la pandemia no solamente es médico y económico, también hay una serie de problemas generados en distintos ámbitos, como por ejemplo: en el medio ambiente, pues aunque se registraron disminuciones en las emisiones contaminantes durante los confinamientos en diversos países, el uso y desecho de cubrebocas y accesorios de uso personal para disminuir la propagación del virus, así como la manipulación de solventes, desinfectantes y otros materiales de limpieza han tenido y seguirán teniendo consecuencias aún no determinadas.

Por otra parte, los efectos clínicos no tan evidentes de la COVID-19 se siguen estudiando siendo cada vez más claro el impacto negativo sobre el sistema nervioso, las consecuencias psicológicas y una serie de secuelas de diferente tipo en muchos de los individuos recuperados de la infección. La atención masiva a los enfermos de COVID-19 ha repercutido negativamente en el cuidado de otros padecimientos, especialmente en el administrado a pacientes con cáncer, siendo los infantes que lo padecen los más afectados, así mismo, han sido perjudicados los pacientes con enfermedades crónicas y degenerativas con capacidades económicas o sociales disminuidas para acceder a sus tratamientos. Todos estos problemas nos llevan a discutir y definir aspectos éticos de la investigación, la prevención y el tratamiento de la COVID-19 y otras enfermedades importantes, ya conocidas y otras que seguramente conoceremos en un futuro cercano. Es urgente establecer estrategias para evitar crisis sanitarias como la que vivimos hoy.

Es claro que la pandemia causada por SARS-COV-2 no será la última emergencia sanitaria que enfrente la humanidad. Ahora tenemos un panorama más nítido de las áreas en las que debemos estar preparados y los gobiernos, los especialistas y las organizaciones internacionales debemos asumir la responsabilidad de coordinar y ejecutar este esfuerzo. Este libro es un intento de recuperar y plasmar en unos cuantos folios algunos de los avances en diferentes áreas del conocimiento humano sobre esta crisis sanitaria, económica, social, ambiental, ética, pero sobre todo humanitaria que representa la pandemia por COVID-19.

Comisión dictaminadora

DRA. AYMARA FLORES SORIANO

PROFESORA-INVESTIGADORA DE TIEMPO COMPLETO
DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN

MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL CANDIDATA
UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA

DRA. DELIA VANESSA LÓPEZ GUERRERO

PROFESORA-INVESTIGADORA DE TIEMPO COMPLETO
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL I
FACULTAD DE NUTRICIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

DR. LUIS FERNANDO VALENZUELA MORENO

ESTANCIA POSDOCTORAL
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL CANDIDATO
LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA EXPERIMENTAL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

M. EN C. SALVADOR ROMERO CASTAÑÓN

PROFESOR-INVESTIGADOR
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DRA. JUDITH GONZÁLEZ CHRISTEN

PROFESOR INVESTIGADOR TIEMPO COMPLETO
ÁREA DE ESPECIALIZACIÓN: BIOLOGÍA DEL MACRÓFAGOS
E INMUNIDAD INNATA
FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE MORELOS

DRA. VERÓNICA REYES MEZA

CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL I
MIEMBRO DE LA SOCIETY FOR NEUROSCIENCES
ÁREA DE ESPECIALIZACIÓN: ANÁLISIS EXPERIMENTAL DE LA CONDUCTA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA

D.C. ADDÍ RHODE NAVARRO CRUZ

PROFESORA-INVESTIGADORA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA-ALIMENTOS
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

DRA. VERÓNICA GALLEGOS GARCÍA

PROFESORA-INVESTIGADORA DE TIEMPO COMPLETO
ÁREA DE ESPECIALIZACIÓN: BIOLOGÍA MOLECULAR
MIEMBRO DEL CUERPO ACADÉMICO DE CÁNCER CERVICOUTERINO
FACULTAD DE ENFERMERÍA Y NUTRICIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

DR. ELÍAS BERNARDO PEZZAT SAID

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
SECRETARÍA DE SALUD
GOBIERNO DEL ESTADO DE PUEBLA

DRA. YOLANDA TERÁN FIGUEROA

PROFESOR-INVESTIGADOR FACULTAD DE ENFERMERÍA Y NUTRICIÓN
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL I
ÁREA DE ESPECIALIZACIÓN: BIOLOGÍA EXPERIMENTAL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

MÉDICO DONAJÍ DOMÍNGUEZ ZÚÑIGA

MÉDICO CIRUJANO UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
MAESTRA EN MEDICINA MOLECULAR M.M.M.
PRESIDENTA FUNDACIÓN PROAYUDA LUPUS MORELOS A.C.

DR. JOSÉ FÉLIX GARCÍA RODRÍGUEZ

PROFESOR INVESTIGADOR TITULAR
UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS ECONÓMICO ADMINISTRATIVAS
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL I

DRA. DIANA XÓCHITL GONZÁLEZ GÓMEZ

DOCTORA EN CIENCIAS ECONÓMICAS
PROFESORA INVESTIGADORA DE TIEMPO COMPLETO ADSCRITA
AL ÁREA ACADÉMICA DE ECONOMÍA
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES
NIVEL CANDIDATA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. Yael Yvette Bernal Hernández

PROFESORA INVESTIGADORA
MIEMBRO DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES NIVEL I
LABORATORIO DE CONTAMINACIÓN Y TOXICOLOGÍA AMBIENTAL
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

M.A.S.S. RAYMUNDO ALEJANDRO CUEVAS ESCALANTE

NEURÓLOGO PEDIATRA
MAESTRO EN ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN DE PEDIATRAS
ESPECIALISTAS DEL H. I. T. A. C.
COORDINADOR DEL CENTRO DE ATENCIÓN INTEGRAL
EN EPILEPSIA DEL H.I.T.
COORDINADOR DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA
SECRETARIO TÉCNICO DEL SUBCOMITÉ
DEL EXPEDIENTE CLÍNICO INTEGRADO Y DE CALIDAD
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA

Miguel Barbosa Huerta
GOBERNADOR CONSTITUCIONAL DEL ESTADO DE PUEBLA

Ana Lucía Hill Mayoral
SECRETARIA DE GOBERNACIÓN DEL ESTADO DE PUEBLA

Nora Yessica Merino Escamilla
PRESIDENTA DE LA JUNTA DE GOBIERNO Y COORDINACIÓN POLÍTICA
DEL H. CONGRESO DEL ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE PUEBLA

Victoriano Gabriel Covarrubias Salvatori
DIRECTOR GENERAL DEL CONSEJO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DEL ESTADO DE PUEBLA

Maricruz Vázquez Bañuelos
RESPONSABLE DEL ÁREA DE PUBLICACIONES

Abigail Ramírez Beltrán
RESPONSABLE DE DISEÑO EDITORIAL Y PORTADA

Luis Gerardo Aguirre Rodríguez
DISEÑADOR EDITORIAL Y PORTADA

Juan Jiménez Guerrero
ILUSTRADOR

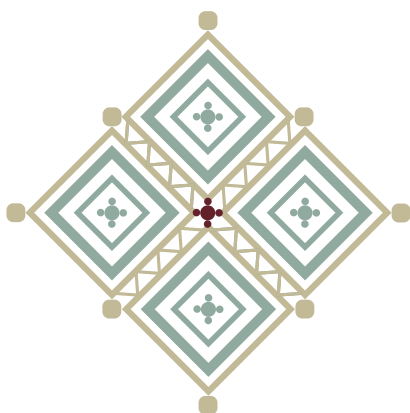
Primera edición, México, 2021
Publicado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla
(CONCYTEP) Privada B Poniente de la 16 de Sept. 4511, Col. Huexotitla, 72534.
Puebla, Pue.

ISBN: 978-607-99058-8-0

La información contenida en este documento puede ser reproducida total o parcialmente por cualquier medio, indicando los créditos y las fuentes de origen respectivas.

CONTENIDO

1	Posible origen de SARS-COV-2.....	1
2	Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV-2): Características estructurales, moleculares y ciclo replicativo.....	15
3	Panorama general de la respuesta inmunológica en la infección por SARS-COV-2 y su desregulación	31
4	COVID-19: Perspectiva actual de complicaciones pulmonares, cardiovasculares y hematológicas	53
5	Efectos psicológicos causados por la pandemia de la COVID-19	69
6	COVID 19: importancia de la nutrición en México.....	89
7	La atención de los niños con cáncer durante la pandemia por COVID-19. La experiencia de Una Nueva Esperanza	107
8	Metabolitos secundarios de plantas medicinales con potencial utilidad en COVID-19 y síndrome post-COVID	129
9	Secuelas de la pandemia en los servicios de salud, una visión desde el interior de una institución pública.....	153
10	Interacciones Microeconómicas de Asignación en el Sistema de Salud Mexicano para el tratamiento de la COVID-19	179
11	Ética e investigación médica.....	199
12	COVID-19 y contaminación atmosférica	215
13	El impacto de SARS-COV-2 en mamíferos terrestres y la necesidad de una sola salud como marco transdisciplinario y científico para su prevención y control	237
14	Educación Intercultural y COVID-19: Una visión desde el estado emocional, económico y social de estudiantes universitarios.....	263



Abreviaturas

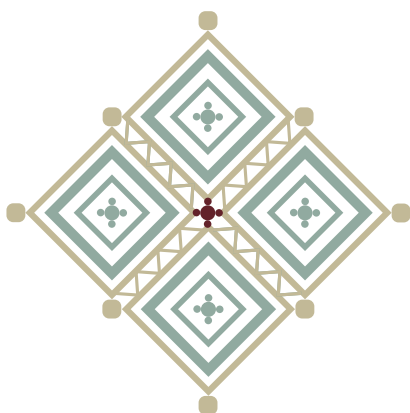
3CLpro	<i>Proteasa tipo 3CL de los coronavirus o también llamada Mpro proteasa principal</i>
ACE2	Enzima 2 convertidora de angiotensina
ACHE	Acetilcolinesterasa
AD	Aceptación diferida
ADA	Aceptación diferida anidada
ADRB2	<i>Adrenoreceptor beta 2</i>
AEE	Agencia Espacial Europea
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
Beta-CoV1	<i>Betacoronavirus 1</i>
CALM3	<i>Calmomodulina 3</i>
CARD	Dominio de reconocimiento de caspasa
CASP3	<i>Caspasa 3</i>
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud
CIM	Ciclos de intercambio máximo
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
CK-MB	Creatina cinasa <i>MB</i>
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COL3A1	Colágeno tipo <i>III</i> , cadena <i>alfa 1</i>
CoV	<i>Coronavirus</i>
COVID-19	Enfermedad por <i>coronavirus</i> de 2019
CPA	Células presentadoras de antígeno
CPK	<i>Creatinfosfocinasa</i>
CRP	<i>Proteína C reactiva</i>
cTnI	<i>Troponina cardiaca 1</i>
DAMP	Patrones moleculares asociados a daños celulares
DASS-21	Escala de Depresión-Ansiedad y Estrés
DC	Células dendríticas
DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición

DSP	Departamento de Salubridad Pública
dsRNA	RNA de doble cadena
ECA/Ang II/ATIR	Eje <i>angiotensina II</i> /receptor de <i>angiotensina II</i> tipo 1
EPII	Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPP	Equipo personal de protección
FADD	Proteína asociada a <i>Fas</i> con dominio de muerte
FASSA	Fondo para los Servicios en Salud
FDA	Food and Drug Administration
FUFOSE	Ciencia de los alimentos funcionales en Europa
GBM	Guía Bioética de México
BPC	Buenas prácticas clínicas
GELL	Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos
GISAID	Iniciativa mundial para compartir todos los datos sobre la influenza
GM-CFS	Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos
HARS	Escala de Hamilton para la ansiedad
HCoV-229E	<i>Coronavirus</i> humano 229E
HCoV-HKU1	<i>Coronavirus</i> humano HKU1
HCoV-NL63	<i>Coronavirus</i> humano NL63
HTR2A	Receptor 2 A de 5- <i>hidroxitriptamina</i>
IAM	Infarto agudo al miocardio
IASC	Comité Permanente entre Organismos
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
ICTV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
IECC	Instituto de Ecología y Cambio Climático
IFNAR	Receptor de <i>IFN-α/β</i>
IFN-I	Interferón tipo 1
IFN-γ	Interferón <i>gamma</i>
Ig	Inmunoglobulina
IKKi	<i>Ikappa-B epsilon</i> cinasa
IL	Interleucina

IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
IPS-1	Proteínas adaptadoras de <i>CARD</i>
IRAK	Familia de cinasas asociadas con el receptor de <i>IL-1</i>
IRF	Factor de respuesta al interferón
IRF3	Factor 3 regulador de interferón
IRF7	Factor 7 regulador de interferón
ISG	Genes inducibles por el interferón
ISRE	Elemento de respuesta inducible por el interferón
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
JAM	Molécula de adhesión y empalme
Kb	Kilobase
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MAPK14	Proteína cinasa 14 activada por mitógeno
MasR	Receptor <i>Mas</i>
MAVS	Proteína de señalización antiviral mitocondrial
MBL	Lectina de unión a manosa
MCP-1	Proteína 1 quimioatrayente de monocitos
MDA-5	Proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad
MHCI	Complejo principal de histocompatibilidad <i>clase I</i>
MHCII	Complejo principal de histocompatibilidad <i>clase II</i>
MLN	Nódulo linfático mediastinal
MxA	Proteína 1 de resistencia a <i>mixovirus</i>
NAAQS	Estándares Nacionales de Calidad del Aire Ambiental
NAP1	Proteína 1 de ensamblaje de nucleosomas
NCA-OMS	Norma de Calidad del Aire de la OMS
NF-κB	Factor nuclear <i>κB</i>
NK	Células <i>natural killer</i>
NLR	Receptores tipo dominio de oligomerización que se une a nucleótidos (NOD)

NOS2	Sintasa 2 de óxido nítrico
NR3C2	Subfamilia de receptor Nuclear 3, grupo C miembro 2
NRP1	<i>Neurofilina 1</i>
nsp	Proteínas no estructurales
NT-ProBNP	Porción <i>N</i> -terminal del pro-péptido natriurético tipo B
OAS	<i>2',5'-oligoadenilato</i> sintetetasas
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPRM1	Receptor <i>Opioide mu 1</i>
ORF	Marco abierto de lectura
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PETHEMA	Programa Español de tratamientos en Hematología
MP	Material particulado
Proteína E	Proteína de envoltura
Proteína M	Proteína de membrana
Proteína N	Nucleoproteína
Proteína S	Proteína espicular (espícula, " <i>Spike</i> ")
PRSS1	<i>Serina proteasa 1</i>
PTGS2	<i>Sintasa 2 de prostaglandina-endoperoxidasa</i>
RA	Sistema <i>renina-angiotensina</i>
RBD	Dominio de unión al receptor
RIG-I	<i>Gen I inducible por ácido retinoico</i>
RLR	Receptores similares a <i>RIG-I</i>
RRP	Receptores de reconocimiento de patrones
SARS	Síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV	<i>Coronavirus</i> del síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2	<i>Coronavirus 2</i> del síndrome respiratorio agudo grave
SCL64A	Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4A
SCN5A	Subunidad <i>alfa-5</i> dle canal de sodio regulado por voltaje
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SEMARNAT	Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales
sgRNA	RNA subgenómico

SINAICA	Sistema Nacional de Información de la Calidad del Aire
SMAPS	Salud mental y apoyo psicosocial en las emergencias humanitarias
SMCA	Estaciones de Monitoreo de la Calidad del Aire
SS	Secretaría de Salud
SSM	Sistema de Salud Mexicano
ssRNA	RNA de cadena sencilla
STAT	Transductor de señal y activador de transcripción
Tbet	Factor de transcripción <i>T-box TBX21</i>
TBK1	Cinasa de unión a <i>TANK1</i>
TCC	Terapia Cognitiva Conductual
TIC	Tecnologías de la información y de la comunicación
TIR	Receptor <i>toll de interleucina 1</i>
TLR	Receptor tipo <i>toll</i>
TMPRSS2	<i>Serína proteasa transmembranal 2</i>
TNF	Factor de necrosis tumoral
TOP2B	<i>Topoisomerasa 2- beta</i>
TP53	Proteína supresora de tumores <i>p53</i>
TRADD	Proteína del dominio de muerte asociada al receptor del factor de necrosis tumoral tipo 1
TRAF6	Factor 6 asociado al receptor de <i>TNF</i>
TROPOMI	Instrumento de monitoreo troposférico
UCI	Unidad de cuidados intensivos
USA-EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
UNE	Una Nueva Esperanza
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHM	Virus de la hepatitis murina
VOC	Compuestos orgánicos volátiles
WMA	Asociación Médica Mundial



POSIBLE ORIGEN DE SARS-COV-2

Posible origen de SARS-COV-2

**Aguirre-Alarcón, Héctor Alberto^{1,2}, Heredia-Mendez, Alma Jaqueline², Cortez-Sánchez José Luis²,
Bautista-Rodríguez Elizabeth², Cortés-Hernández Paulina³, Santos-López, Gerardo⁴.**

⁽¹⁾ Laboratorio de Patología Quirúrgica y Citología de Puebla (LABOPAT), Puebla, México.

⁽²⁾ Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México.

⁽³⁾ Laboratorio de Biología Molecular y Virología

⁽⁴⁾ Laboratorio de Biología Celular, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social; Metepec, Puebla, México.

*Correspondencia: GSL, ORCID: 0000-0002-3793-3117. Tel (fax): 01 24 44 44 01 22; C.e.: gerardo.santos.lopez@gmail.com

RESUMEN

Los virus son complejos moleculares que contienen ácidos nucleicos de cadena sencilla o doble protegidos por una capa de proteína, algunos de ellos pueden estar rodeados por una membrana lipídica (envoltura). Los virus son parásitos capaces de introducirse en una célula y utilizar su maquinaria con el fin de multiplicarse, se pueden propagar en un hospedero y posteriormente pueden generar epidemias en las poblaciones. El Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-COV-2) es un virus envuelto y contiene un genoma de ARN de sentido positivo. Este virus pertenece a la familia *Coronaviridae* y puede causar la enfermedad denominada COVID-19. Las consecuencias de la epidemia de COVID-19 han sido devastadoras, por lo tanto, es vital rastrear el origen, el hábitat natural, y los posibles reservorios. Se han propuesto diversas hipótesis sobre su origen, sin embargo, en el presente manuscrito se discute la evidencia científica que propone que SARS-COV-2 tiene un origen zoonótico, es decir, que se encontraba probablemente circulando en una especie animal y a través de contactos por diversas razones, pasó a la población humana. Estos datos son importantes para definir el origen del agente etiológico de la actual pandemia, pero también para prever la probable emergencia de otros virus con potencial pandémico.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, Coronavirus, zoonosis.

INTRODUCCIÓN

La aparición del nuevo coronavirus (CoV), denominado SARS-COV-2, ha llevado a proponer algunas hipótesis enfrentadas respecto a su génesis, desde que se trata de un virus creado en laboratorio, hasta que es un virus de origen natural que pudo haber sido liberado o escapado de un laboratorio de contención, o que tiene una procedencia zoonótica reciente, es decir, que infectó a la población humana a través de un hospedero animal cercano. La hipótesis más aceptada está centrada en la selección natural en una población animal antes de su transferencia zoonótica o la posibilidad de que los humanos funcionen también como intermediarios para posteriormente continuar con el contagio de animales; en ambas propuestas se coincide en la selección natural como un evento de evolución que induce cambios genéticos relacionados con la adaptación y persistencia del virus en las poblaciones (1).

Es necesario distinguir la realidad de la ficción mediante criterios científicos y fuentes validadas. No se pueden sostener las diferentes teorías de conspiración que involucran, por ejemplo, a los laboratorios que trabajan con murciélagos y con CoV en Wuhan. No hay evidencia de que SARS-COV-2 haya sido creado mediante ingeniería genética (2). Al respecto, la idea de que SARS-COV-2 contiene secuencias del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), se ha descartado por diversos grupos de investigación; los artículos que reportaban relación de fragmentos de la secuencia de la proteína S con motivos de las proteínas Env y Gag de VIH-1 en el genoma de SARS-COV-2 han sido retirados (1) (3).

CLASIFICACIÓN DE LOS CORONAVIRUS

Los CoV se ubican en la familia *Coronaviridae*, la cual se divide en dos subfamilias, *Letovirinae* y *Orthocoronavirinae*, dentro de esta última se encuentran cuatro géneros, denominados *Alphacoronavirus* (α -CoV), *Betacoronavirus* (β -CoV), *Deltacoronavirus* (Δ -CoV) y *Gammacoronavirus* (γ -CoV) (4). El género *Betacoronavirus* se organiza en subgéneros, los cuales son nombrados como *Embecovirus*, *Hibecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* y *Sarbecovirus* (4–6). Los virus de esta familia se caracterizan por ser virus envueltos con genoma de ARN de sentido positivo, que tienen una longitud de 26 a 32 kb (6). El ARN genómico viral es al mismo tiempo ARN mensajero, por lo tanto, puede ser traducido inmediatamente después de la infección

de la célula. El nombre de coronavirus se debe a la morfología que presentan las partículas virales por microscopía electrónica, ya que parecen una corona solar, la cual es esencialmente proporcionada por la proteína S, o espícula (en inglés, *spike*) presente en la superficie del virión (7). Los virus tienen la capacidad de infectar hospederos específicos o cubrir un cierto espectro de hospederos que pueden infectar, lo que complica la tarea de identificar reservorios naturales (4).

CORONAVIRUS EN LOS HUMANOS

La capacidad de los virus de la familia *Coronaviridae* para infectar humanos ha sido documentada desde los años sesenta. El primer caso de CoV fue descrito en 1965 por Tyrell y Byone al examinar un cultivo de órganos de la tráquea embrionaria humana (1). Los CoV pueden infectar humanos y animales. Al respecto, siete CoV son patógenos humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, causan infecciones leves usuales, mientras SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 causan formas graves de enfermedad respiratoria (8). Por otro lado, los CoV también son patógenos de animales y causan enfermedades en aves, camellos, murciélagos, ganado porcino o bovino (9, 10) e incluso pueden infectar animales de compañía como perros y gatos (11). En consecuencia, es prioritario determinar la fuente de infección y mecanismo de transmisión.

El primer caso registrado de infección por SARS-CoV-2 fue reportado el 26 de diciembre del 2019 en Wuhan, la secuencia completa del virus se obtuvo el 5 de enero del 2020 y fue depositado en NCBI Genbank (12). El caso fue asociado con una persona que laboraba en un mercado de mariscos, por lo que se realizó un estudio epidemiológico de los animales ubicados en ese lugar, curiosamente no hubo un contacto directo con murciélagos, lo que refuerza la idea de podría tener su origen en un hospedero intermedio entre humanos y murciélagos (1). El 14 de enero del 2020 se confirmó la transmisión entre personas, aunque en estas fechas la infección ya se había diseminado a otros países. La identificación de la forma de contagio del primer caso por el hospedero intermediario y el humano también es importante puesto que ha sido vinculada a comida contaminada por virus, pero necesita más fundamento para ser validada, por el momento se ha confirmado que se puede retransmitir por vía respiratoria, por heces al reportarse material de virus en muestras de pacientes y por formación de aerosoles (13–15).

Como se mencionó, SARS-COV-2 no es el primer CoV reportado que infecta en humanos y que causa una enfermedad grave. Existe otro miembro de la familia, SARS-COV, que es causante de un síndrome respiratorio grave; el primer caso se reportó en la provincia de Guangdong, China en 2002 y se caracterizó en 2003; se convirtió entonces el CoV más peligroso para la salud humana al presentar un alto número de contagios y una alta letalidad. Al igual que SARS-COV-2, SARS-COV utiliza la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2) para entrar vía endocitosis a células ciliadas bronquiales epiteliales, pneumocitos de tipo II y otros tipos celulares. MERS-CoV difiere, ya que utiliza otro receptor, la *dipeptidil peptidasa 4* (DPP4), que es expresado especialmente en células no ciliadas bronquiales epiteliales y en pneumocitos tipo II (16). No obstante, desde los años 60 se conocían dos CoV causantes de infección respiratoria leve en personas inmunocompetentes, los denominados CoV humanos (HCoV) 229E y HCoV-OC43, los cuales no generan cuadros graves de la enfermedad sino síntomas de un resfriado común (17). SARS-COV causó inicialmente una emergencia internacional ya que hubo casos en varios países y su potencial patogénico llegó a registrar casi un 10% de letalidad, la diseminación del virus se controló y se evitó el escalamiento a una pandemia, la incidencia disminuyó al punto de no presentarse casos en muchos años (18). El contagio se asoció con el contacto con animales infectados (civetas), pero que fueron contagiados a través de su probable relación con una fuente inicial, muy probablemente un murciélago (16).

Entre 2004 y 2005, se detectaron otros dos CoV en la población humana, que fueron denominados HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Estos virus están asociados con infecciones generalmente leves del tipo del resfriado común. Los cuatro CoV que causan resfriado común han circulado desde hace años en las poblaciones humanas y presentan patrones estacionales similares a otras infecciones respiratorias, como los virus de la influenza (16, 18). A través de análisis filogenéticos se ha hecho evidente el origen de los CoV en animales silvestres. Por ejemplo, los virus NL63 y 229E tienen su origen en murciélagos, mientras que los virus OC43 y HKU1 provienen de roedores (17). El ingreso de estos virus en la población humana no ha sido directo de estos animales y se ha requerido de una especie diferente, en algunos casos, un animal doméstico que funcione como un hospedero intermediario que tenga contacto con dichos animales, así como con los humanos. En el caso del virus 229E se ha identificado como hospedero intermediario a la alpaca, mientras que en el caso del virus OC43 es el ganado

bovino, sin embargo, para NL63 y HKU1 aún se desconoce el hospedero intermediario. En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, hay evidencia de que las especies intermediarias fueron la civeta y el dromedario, respectivamente, en ambos casos procedentes originalmente de murciélagos (6, 16, 17). La **figura 1** resume los probables orígenes de los CoV; se relacionan los hospederos iniciales, intermediarios, relación al humano y el año en que fueron descubiertos.

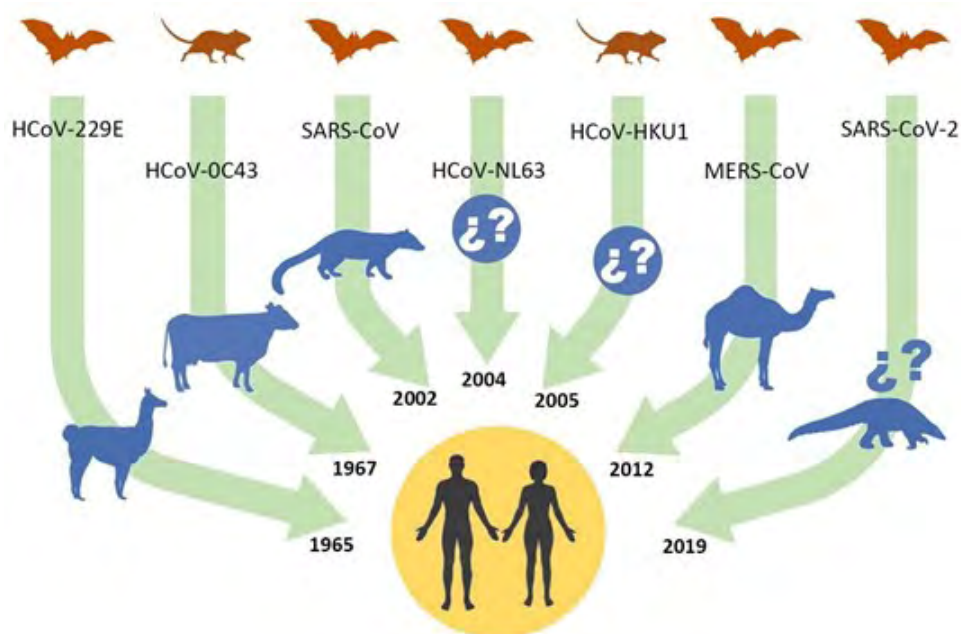


Figura 1. Hipótesis de la emergencia de los CoV conocidos en la población humana. Se muestran los reservorios naturales e intermediarios hipotéticos de los diferentes CoV que han sido detectados como causantes de infección en la población humana. Creado parcialmente en BioRender (<https://biorender.com/>) con información de Cui *et al.*, 2019, Ye *et al.*, 2020 y Liu *et al.*, 2020.

EVIDENCIA DEL ORIGEN DE SARS-COV-2

Por otro lado, los estudios filogenéticos moleculares permiten establecer relaciones evolutivas entre organismos donde se compara la secuencia genómica del organismo de interés con secuencias previamente reportadas de todos los organismos, la finalidad es encontrar homología entre las secuencias y/o un ancestro común mediante algoritmos bioinformáticos. La hipótesis de que SARS-COV-2 tiene un origen zoonótico se debe

esencialmente a su gran cercanía filogenética con un CoV previamente hallado en un murciélago (bat-CoV RaTG13), genoma con el cual tiene más de 96% de identidad, un porcentaje más cercano en comparación con SARS-CoV, ya que ambos comparten aproximadamente 80% de su secuencia; mientras que tiene una similitud del 50% con MERS-CoV (19).

Los murciélagos son capaces de portar CoV relacionados con SARS (SARSr-CoV) (20). Muchos virus pertenecientes al grupo de SARSr-CoV están presentes en los murciélagos, que funcionan como reservorios naturales. Los CoV, en general pueden tener variaciones en distintas regiones genéticas, en el caso de los SARSr-CoV se ha observado que presentan variaciones principalmente en las regiones codificantes de la proteína S, en ORF8 y en ORF3. De acuerdo con su variabilidad, los miembros del grupo SARS-CoV se dividen en tres linajes, denominados L1, L2 y L3. La variabilidad en este grupo de virus es tal que se han reportado casos en los que algunas variantes virales pierden regiones codificantes completas, tal es el caso de la pérdida de orf8 en SARSr-CoV de murciélagos originarios de Europa (21). Por otra parte, en un estudio de 2017, en el que se incluyeron 12,333 murciélagos de América Latina, Asia y África se encontró que cerca del 9% de ellos portaba al menos uno de los 91 CoV detectados en total. En tal estudio se estimó que habría cerca de 3,200 CoV capaces de infectar a aproximadamente 1200 especies de murciélagos, la mayoría de ellos aún sin identificar. Esto muestra el complejo universo de la relación hospedero-CoV, solamente en los murciélagos (22).

La variabilidad del genoma de los CoV entre muchos factores está asociada con la fidelidad de su polimerasa, ya que esta tiene la probabilidad de ocasionar una mutación cada 1000 a 10000 nucleótidos, lo que puede provocar cambios antigénicos o funcionales, la recombinación homóloga también funciona como un mecanismo de variación genética, que se suma a la plasticidad que tiene al reacomodar los genes que comprende su genoma (23). Esto puede generar cambios sobre los mecanismos para evadir el sistema inmunitario y promover la adaptación de sus proteínas de superficie para reconocer receptores de otras especies (24). En el mismo sentido, se ha estimado una tasa de mutación para SARS-CoV-2 de 2.4×10^{-3} /sitio/año, con una densidad alta posterior del 95% la tasa es de $1.5-3.3 \times 10^{-3}$ /sitio/año, pero la tasa de mutaciones causadas por un cambio en la tercera posición que genera mutaciones sinónimas es del $1.67-4.67 \times 10^{-3}$ /sitio/año (25). La coinfección es un factor observado en los CoV, lo cual promueve la recombinación

homóloga de secuencias por acción de la polimerasa al sintetizar secuencias híbridas mediante saltos en el ARN genómico de una variante a otra y continuar la síntesis de ARN, esto sugiere la posibilidad de recombinación entre diversos CoV en murciélagos y en otras especies (13). Por otro lado, el análisis entre las secuencias de la proteínas S de SARS-COV-2 y SARS-COV reveló que existen diferencias que puede estar asociadas con que SARS-COV-2 sea más infeccioso y, de esta manera, cambie su dinámica de transmisión (26), ya que esta la proteína S es la encargada del proceso de infección al reconocer la proteína ACE2 en las células del hospedero.

En algunos estudios se sugiere que la especie intermediaria puede ser el pangolín malayo (*Manis javanica*). Se reportó que los porcentajes de identidad entre la secuencia del CoV de pangolín SRR10168377 con SARS-COV-2 son de 100% para el gen E; 98.6% para el gen M; 97.8% para el gen N; 90.7% para el gen S. El dominio de unión a receptor (RBD) del CoV de pangolín SRR10168377 es idéntico al de SARS-COV-2, excepto por un aminoácido no crítico, lo que promueve la idea de un origen por recombinación en el pangolín como hospedero intermediario (27, 28). A pesar de ello, también se ha reportado que SARS-COV-2 tiene una secuencia en la proteína S rica en aminoácidos básicos, susceptible de digestión por proteasas, la cual es importante para su ciclo replicativo y que no está presente en los CoV cercanos mencionados de murciélago y de pangolín (29–31).

La hipótesis de que el pangolín es el hospedero intermediario de SARS-COV-2 se encuentra aún en discusión. El comercio ilegal de animales exóticos, incluida esta especie; es una práctica común en China, particularmente por el uso de sus escamas en la medicina tradicional, aunque también se considera que su carne es de alto valor nutricional (32), debido a esto es posible que el contacto humano con animales silvestres sea directo.

Por otro lado, mediante estudios bioinformáticos de modelado y de interacción molecular entre la proteína S de SARS-COV-2 y la proteína ACE2 presente en diversas especies, se ha encontrado una amplia gama de mamíferos que podrían infectarse, tales como el hurón (*Mustela putorius furo*), el hámster chino (*Cricetulus griseus*) y el mono rhesus (*Macaca mulatta*), entre otros (33). Estos datos generan la duda de que ciertos animales podrían ser reservorios naturales de SARS-COV-2, lo que sin duda, causaría temor entre la población y generaría un impacto negativo que podría tener como consecuencia el sacrificio animal (34). Al respecto, aunque se ha

reportado la presencia de SARS-COV-2 en animales de compañía como perros y gatos (35), no se ha demostrado que estos animales puedan contagiar a humanos.

Por otro lado, se ha reportado que otros mamíferos probablemente no serían afectados por SARS-COV-2, ya que este no tendría la capacidad para interactuar adecuadamente con sus proteínas ACE2, por ejemplo, el ratón (*Mus musculus*), el ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*), el elefante africano (*Loxodonta africana*) y el erizo (*Erinaceus europaeus*), por mencionar algunos (33). Con base en estos datos se ha establecido un modelo murino para el estudio de SARS-COV-2, mediante la expresión de ACE2 humano.

COMENTARIOS FINALES

El correcto manejo de la dinámica poblacional con el fin de preservar los hábitats naturales ha sido asociado con la reducción del riesgo de diseminar enfermedades, puesto que al no invadirlos no hay un desplazamiento de las especies portadoras de virus con potencial patogénico para los humanos (13). El origen de SARS-COV-2 sigue analizándose, y se tiene como hipótesis más aceptada y lógica que su reservorio natural es el murciélago y cuyo hospedero intermediario podría ser el pangolín. Sin duda la búsqueda de su origen se convierte en un punto importante en múltiples aspectos que involucran desde la mecánica de transmisión hasta reducir o eliminar la comercialización de animales exóticos, así como la regulación de la interacción del hombre con su entorno. Estos datos no son importantes solamente por la actual pandemia sino también para prever la probable emergencia de otros virus con potencial pandémico.

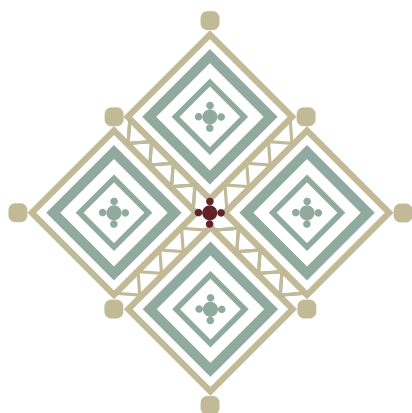
REFERENCIAS

1. Lundstrom K, Seyran M, Pizzol D, Adadi P, El-Aziz TMA, Hassan SS, et al. Viewpoint: Origin of SARS-COV-2 [Internet]. Vol. 12, Viruses. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Jan 16]. Available from: /pmc/articles/PMC7690418/?report=abstract
2. Hao P, Zhong W, Song S, Fan S, Li X. Is SARS-COV-2 originated from laboratory? A rebuttal to the claim of formation via laboratory recombination [Internet]. Vol. 9, Emerging Microbes and Infections. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2021 Jan 15]. p. 545–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144200/>
3. Dhillon P, Breuer M, Hirst N. COVID-19 breakthroughs: separating fact from fiction [Internet]. Vol. 287, FEBS Journal. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 15]. p. 3612–32. Available from: /pmc/articles/PMC7300672/?report=abstract

4. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS [Internet]. Vol. 101, Antiviral Research. Elsevier; 2014 [cited 2021 Jan 15]. p. 45–56. Available from: [/pmc/articles/PMC7113851/?report=abstract](#)
5. Wassenaar TM, Zou Y. 2019_nCoV/SARS-COV-2: rapid classification of betacoronaviruses and identification of Traditional Chinese Medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. Lett Appl Microbiol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 15];70(5):342–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7165814/?report=abstract](#)
6. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses [Internet]. Vol. 16, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2020 [cited 2021 Jan 14]. p. 1686–97. Available from: [/pmc/articles/PMC7098031/?report=abstract](#)
7. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-COV-2: A Brief Overview. Anesth Analg [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16];93–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7173023/?report=abstract](#)
8. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses [Internet]. Vol. 295, Journal of Biological Chemistry. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc.; 2020 [cited 2021 Feb 25]. p. 12910–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7489918/](#)
9. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-COV-2): A lesson from animal coronaviruses [Internet]. Vol. 244, Veterinary Microbiology. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Feb 24]. p. 108693. Available from: [/pmc/articles/PMC7195271/](#)
10. Khamassi Khbou M, Daaloul Jedidi M, Bouaicha Zaafour F, Benzarti M. Coronaviruses in farm animals: Epidemiology and public health implications [Internet]. Veterinary Medicine and Science. Wiley-Blackwell; 2020 [cited 2021 Feb 24]. Available from: [/pmc/articles/PMC7537542/](#)
11. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. Viruses [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Feb 24];12(9). Available from: [/pmc/articles/PMC7551689/](#)
12. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-COV-2. Infect Genet Evol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 16];83:104351. Available from: [/pmc/articles/PMC7199730/?report=abstract](#)
13. Burki T. The origin of SARS-COV-2. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 16];20(9):1018–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449661/>
14. Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Watecka-Zacharska E, Kwieceńska-Piróg J, Radtke L, Gospodarek-Komkowska E, et al. SARS-COV-2 in the environment—Non-droplet spreading routes [Internet]. Vol. 770, Science of the Total Environment. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Feb 5]. p. 145260. Available from: [/pmc/articles/PMC7825822/?report=abstract](#)
15. Yekta R, Vahid-Dastjerdi L, Norouzbeigi S, Mortazavian AM. Food products as potential carriers of SARS-COV-2 [Internet]. Vol. 123, Food Control. Elsevier Ltd; 2021 [cited 2021 Feb 5]. p. 107754. Available from: [/pmc/articles/PMC7656178/?report=abstract](#)
16. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [Internet]. Vol. 17, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2021 Jan 14]. p. 181–92. Available from: www.nature.com/nrmicro
17. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes [Internet]. Vol. 25, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Jan 14]. p. 35–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001>
18. Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19 [Internet]. Vol. 182, Cell. Cell Press; 2020 [cited 2021 Jan 14]. p. 1077–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>

19. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Jan 14];579(7798):270–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
20. Poon LLM, Chu DKW, Chan KH, Wong OK, Ellis TM, Leung YHC, *et al.* Identification of a Novel Coronavirus in Bats. *J Virol* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2021 Jan 17];79(4):2001–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1546586/>
21. 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* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2021 Jan 16];84(21):11336–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20686038/>
22. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, *et al.* Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Feb 5];3(1):12. Available from: <https://academic.oup.com/ve/article/doi/10.1093/ve/vex012/3866407>
23. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping [Internet]. Vol. 234, *Experimental Biology and Medicine*. Exp Biol Med (Maywood); 2009 [cited 2021 Jan 15]. p. 1117–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19546349/>
24. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-COV-2): A lesson from animal coronaviruses [Internet]. Vol. 244, *Veterinary Microbiology*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 Jan 17]. p. 108693. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
25. Chaw SM, Tai JH, Tai JH, Chen SL, Hsieh CH, Chang SY, *et al.* The origin and underlying driving forces of the SARS-COV-2 outbreak. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Jun 7 [cited 2021 Jan 17];27(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
26. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-COV-2. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2021 Jan 16];181(2):223–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
27. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, *et al.* Isolation of SARS-COV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2021 Jan 17];583(7815):286–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
28. 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* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 17];92(6):595–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
29. Liu P, Jiang J-Z, Wan X-F, Hua Y, Li L, Zhou J, *et al.* Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-COV-2)? Perlman S, editor. *PLOS Pathog* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2021 Jan 14];16(5):e1008421. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1008421>
30. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-COV-2 [Internet]. Vol. 26, *Nature Medicine*. Nature Research; 2020 [cited 2021 Jan 14]. p. 450–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
31. Han GZ. Pangolins Harbor SARS-COV-2-Related Coronaviruses. Vol. 28, *Trends in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2020. p. 515–7.
32. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral metagenomics revealed sendai virus and coronavirus infection of malayan pangolins (*manis javanica*). *Viruses* [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2021 Jan 15];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>
33. Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-COV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2021 Jan 17];526(1):165–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380510/>

34. Tiwari R, Dhama K, Sharun K, Iqbal Yattoo M, Malik YS, Singh R, *et al.* COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links [Internet]. Vol. 40, Veterinary Quarterly. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2021 Jan 17]. p. 169–82. Available from: [/pmc/articles/PMC7755411/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327755411/)
35. Salajegheh Tazerji S, Magalhães Duarte P, Rahimi P, Shahabinejad F, Dhakal S, Singh Malik Y, *et al.* Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) to animals: An updated review [Internet]. Vol. 18, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 17]. p. 358. Available from: [/pmc/articles/PMC7503431/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327503431/)



CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS-COV-2):

**CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES,
MOLECULARES Y CICLO REPLICATIVO**

Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV-2): Características estructurales, moleculares y ciclo replicativo

Santos-López, Gerardo^{1*}, Cortés-Hernández Paulina², Reyes-Leyva Julio¹,
Melgarejo de Gante Fidel¹, Vallejo-Ruiz Verónica¹.

⁽¹⁾ Laboratorio de Biología Molecular y Virología,

⁽²⁾ Laboratorio de Biología Celular, Centro de
Investigación Biomédica de Oriente, Instituto
Mexicano del Seguro Social; Metepec, Puebla, México.

*Correspondencia: GSL, ORCID: 0000-0002-3793-3117. Tel (fax):
01 24 44 44 01 22; C.e.: gerardo.santos.lopez@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) emergió en China a finales de 2019 y rápidamente se diseminó en todo el mundo, ocasionando una pandemia sin precedentes en los últimos cien años. Debido a su cercanía filogenética con el coronavirus (CoV) del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, 2002), el nuevo agente infeccioso se denominó SARS-COV-2. Se trata de un virus envuelto, con un genoma no segmentado de ARN de cadena sencilla en sentido positivo. El principal receptor de SARS-COV-2 es la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2) presente en la membrana de las células susceptibles, aunque otras proteínas del hospedero pueden facilitar su ingreso en las células. El virus es capaz de infectar distintos tipos celulares, lo que hace que se presenten cuadros clínicos asociados con los distintos tejidos involucrados y un amplio espectro en la gravedad de los pacientes. En esta revisión se describen las características principales de SARS-COV-2, su ciclo replicativo y algunos factores importantes para la infección de la célula hospedera.

Palabras clave: Coronavirus, SARS-COV-2, COVID-19, virus emergentes, zoonosis.

UN NUEVO VIRUS Y UNA NUEVA ENFERMEDAD

El virus emergido en Wuhan, China, a finales de 2019, se identificó a partir de muestras de pacientes con neumonía unas cuantas semanas después de su aparición. El nuevo patógeno se ubicó en el género *Betacoronavirus* dentro de la familia *Coronaviridae*, en el que se encuentran el coronavirus del síndrome respiratorio grave o severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Estos dos últimos son causantes de infección respiratoria grave en humanos y han causado epidemias que han incluido a distintos países (1-4).

Debido a la gran similitud filogenética con SARS-CoV y virus relacionados con SARS, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) propuso como nombre oficial el de Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2. Tanto SARS-CoV como SARS-CoV-2 y los virus relacionados con SARS están ubicados dentro del género *Sarbecovirus* (5).

Los coronavirus son agentes infecciosos frecuentes en animales y humanos. Los coronavirus que infectan a los humanos, HCoV-NL63, HCoV-229E, Beta-CoV1 y HCoV-HKU1 están asociados con cuadros leves como el resfriado común; pero, como ya se mencionó, los virus del SARS y del MERS pueden generar cuadros graves, con valores de letalidad de 10 y 35 %, respectivamente (6). La enfermedad causada por el nuevo coronavirus se denominó oficialmente como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) y se puede considerar, junto con SARS y MERS, como una infección que puede llegar a ser grave y es potencialmente mortal (7).

La hipótesis más aceptada es que SARS-CoV-2 es de origen zoonótico, aunque no se ha determinado de manera precisa el hospedero natural del que procede. Los demás coronavirus que circulan entre los humanos son de origen zoonótico; por ejemplo, los coronavirus del SARS y del MERS provienen de murciélagos, pero entraron en contacto con los humanos a través de un hospedero intermediario, en el primer caso fue la civeta y en el segundo el dromedario (8). Los primeros análisis genéticos mostraron que SARS-CoV-2 es muy similar a un coronavirus del murciélago *Rhinolophus affinis* (RaTG13-CoV), con el que presenta una identidad de 96%, sin embargo, debido a la similitud de la secuencia del sitio de unión al receptor en la proteína S de SARS-CoV-2 con algunos coronavirus del pangolín (*Manis javanica*), se hipotetiza que el pangolín pudo ser el intermediario

entre el murciélago y el humano para la emergencia del nuevo virus. No obstante, existen otras características en SARS-CoV-2 que no se pueden explicar con esta hipótesis, entre ellas un sitio de corte para la enzima furina en la proteína S, que no posee ninguno de los virus mencionados (9, 10).

ESTRUCTURA Y GENOMA DE SARS-COV-2

La partícula viral de los miembros de esta familia es de forma esférica, de aproximadamente 125 nm y presenta unas prolongaciones, denominadas espículas, relativamente largas, que forman una estructura que recuerda una corona solar (**Figura 1**), de la que deriva su nombre. Tienen un genoma de ARN de cadena sencilla no segmentada y de sentido positivo de aproximadamente 30 mil nucleótidos (11).

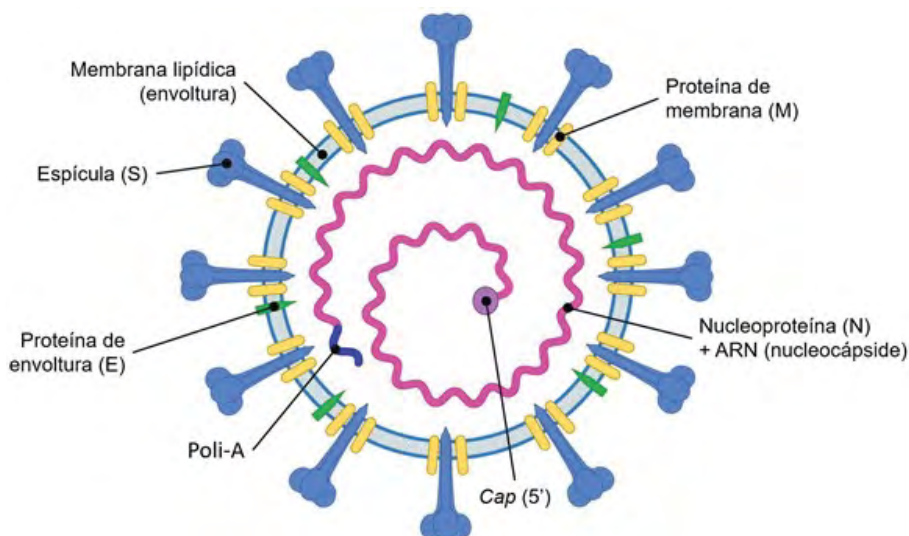


Figura 1. Estructura general de los coronavirus. La figura se elaboró para esta publicación con información de Fehr *et al.*, 2015 (11), Cui *et al.*, 2019 (8) y Santos-López *et al.*, 2020 (13).

El genoma de los coronavirus funciona directamente como un ARN mensajero ya que tiene una estructura *cap* en el extremo 5', mientras que su extremo 3' está . Este ARN genómico y mensajero da origen directamente a proteínas no estructurales (nsp) que tienen funciones en la replicación y transcripción del genoma viral, así como en la maduración de las proteínas virales. A partir del ARN genómico se da origen también a otros ARN mensajeros, denominados subgenómicos, que son traducidos

para formar otras proteínas. Esta serie de mensajeros tienen un segmento común en el extremo 3' por lo que se dice que están “anidados”, de donde proviene el nombre del orden *Nidovirales*, donde se encuentran otras familias de virus con características similares (12). Una descripción gráfica de los distintos mensajeros y sus productos se pueden observar en la **Figura 2**.

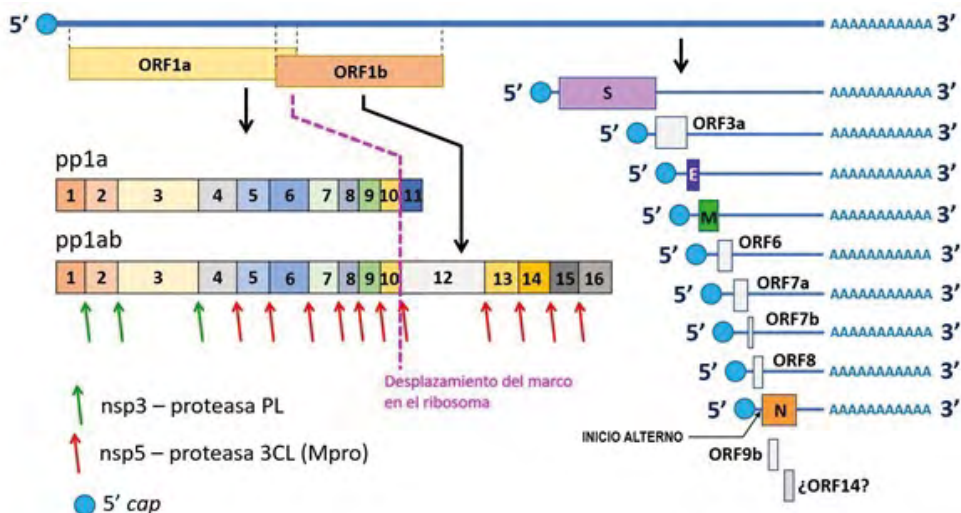


Figura 2. Esquema del genoma de SARS-COV-2. Se representan el genoma viral, los marcos de lectura y los ARN mensajeros subgenómicos del virus. El esquema se elaboró para esta publicación con información de la página ViralZone, disponible en: <https://viralzone.expasy.org/> (14).

El genoma de SARS-COV-2 contiene por lo menos 13 marcos de lectura abiertos, sin embargo, el procesamiento de algunos de los polipéptidos puede generar múltiples proteínas más. El ARN genómico viral presenta un marco de lectura abierto (ORF, por *open reading frame*, en inglés) que puede leerse directamente y da lugar a una poliproteína denominada pp1a (ORF1a), sin embargo, por un desplazamiento del marco de lectura (*ribosomal frameshift*) al final del código de la proteína pp1a, el marco se alarga y se puede sintetizar la poliproteína pp1ab (ORF1b). A partir de estas poliproteínas se generan las proteínas no estructurales, que son al menos 16 y son conocidas como nsp1 a nsp16 (**Figura 2**). Entre las nsp hay proteínas con funciones de helicasa, trifosfatasa, metiltransferasa, nucleasa y destaca especialmente la nsp5 que es la principal de las dos proteasas que tiene el virus y que es conocida como Mpro (*main protease*) o 3CLpro

(3C like protease), una proteasa tipo quimotripsina que actúa sobre 11 sitios de corte en las poliproteínas pp1a y pp1ab y está involucrada en la maduración de 12 proteínas no estructurales (11, 14, 15).

Por otra parte, entre los mensajeros subgenómicos se pueden distinguir cuatro que dan origen a las proteínas estructurales: la espícula (S, por spike), la de envoltura (E), la de membrana (M) y la nucleoproteína (N). Estas cuatro proteínas son denominadas estructurales porque forman la partícula viral; la proteína S forma trímeros, es la más expuesta y es la que le da, en gran parte, la forma de corona al virión. En el caso de SARS-COV-2, es la proteína que reconoce la proteína celular ACE2 (enzima 2 convertidora de angiotensina) como receptor celular para fijarse a la célula hospedera. La proteína S es el principal antígeno del virión y por ello es el principal o único componente de las vacunas para prevenir la COVID-19. La proteína N brinda protección al genoma e interviene en la síntesis del ARN viral, mientras que la proteína M le proporciona estructura y estabilidad al virión y la proteína E funciona como un canal iónico que tiene funciones durante el ensamble y la salida de los viriones de la célula hospedera (11, 16).

Entre las regiones codificantes de las proteínas S, E, M y N se encuentran otros marcos lectura denominados simplemente ORF y numerados secuencialmente. Son nombrados como ORF3a, 6, 7a, 7b, 8, 9b y posiblemente una más, denominada ORF 14 (14). Estas proteínas no son indispensables para el ciclo replicativo de los coronavirus de acuerdo con diferentes estudios de mutagénesis, sin embargo, cumplen diferentes funciones al interactuar con proteínas del hospedero en diferentes vías de señalización relacionadas con la respuesta antiviral. La eliminación de alguno de estos marcos de lectura puede llevar a la disminución de su virulencia, como se ha demostrado para el coronavirus de la hepatitis murina (VHM); también se ha propuesto que estas proteínas contribuyen a la patogénesis de SARS-COV, además de que representan una ventaja para la adaptación de los virus a su hospedero (17).

RECEPTORES PARA SARS-COV-2 Y FACTORES QUE FACILITAN LA INFECCIÓN

El virión de SARS-COV-2 se une a la célula hospedera mediante la interacción de la proteína S con la proteína celular ACE2, la cual es abundante en tejido respiratorio, tanto en la cavidad bucal y otros tejidos del tracto

respiratorio alto, como en el inferior, principalmente en los alvéolos pulmonares. Esta molécula es también el receptor para SARS-COV (3). La proteína S madura tiene dos subunidades, denominadas S1 y S2, que se producen mediante acción proteolítica. En este proceso participan proteasas celulares con diferente especificidad de corte. La proteína S de SARS-COV-2 tiene una secuencia denominada poli o multi-básica (SPRRAR↓S) que no tienen otros miembros del género *Sarbecovirus* y que es susceptible de digestión por enzimas del tipo de la furina, este sitio es usualmente denominado S1/S2; pero, además, tiene un sitio cercano denominado S2' que es susceptible de digestión por enzimas del tipo de la tripsina, tales como la serina proteasa transmembranal 2 (TMPRSS2) y las catepsinas. La conversión de la proteína S en S1-S2 permite que se exponga el dominio de unión al receptor (ACE2) denominado RBD (*receptor binding domain*) presente en la subunidad 1 y también el péptido de fusión presente en la subunidad S2 (16, 18, 19).

Aunque ACE2 es el principal receptor, se han identificado varias moléculas de superficie importantes que podrían funcionar como correceptores o para estimular el ingreso del virus en la célula hospedera, tales como la neuropilina 1 (NRP1), una proteína involucrada en el desarrollo del sistema cardiovascular y en la angiogénesis (20) y CD147, conocida también como basigina (BSG), que es un inductor de metaloproteinasas de matriz extracelular. La eliminación de CD147 o su bloqueo con anticuerpo específico inhibe la infección de SARS-COV-2 *in vitro* (células Vero), mientras que su expresión en células no susceptibles (células BHK-21) permite la infección viral (21). También se ha caracterizado la unión del virus a heparán sulfato sobre la superficie celular, que ocurre por interacción directa con la espícula viral y favorece que ésta interactúe, a su vez con ACE2. La unión de la espícula a heparán sulfato puede ser bloqueada por el uso de heparina y esto disminuye la unión del virus a ACE2 y también su infección (22).

La expresión de ACE2 se ha identificado en diferentes tejidos humanos sanos dentro de los cuales se encuentran el tracto respiratorio, el intestino delgado, la vesícula biliar, el riñón, el testículo, el corazón, el bazo, el sistema nervioso central, el tejido adiposo, el endotelio vascular, el pulmón, el hígado y el tejido ocular. La presencia de ACE2, en conjunto con TMPRSS2 se ha identificado en la mucosa nasal, el esófago, el estómago, el testículo, la glándula mamaria, el páncreas, la próstata y la tiroides (23). A pesar de que al principio de la pandemia se hipotetizó que tal vez había diferencias de

expresión de receptores virales entre hombres y mujeres o entre jóvenes y personas de edad avanzada, debido a las distintas tasas de letalidad, edad o sexo no tienen significancia en la expresión general de ACE2 y TMPRSS2 (24), excepto en tejido adiposo de individuos del sexo femenino, donde la expresión de ACE2 es mayor (25).

La proteína NRP1 funciona como potenciador de la infección en células donde existe en co- expresión con ACE2 y TMPRSS2. Tanto NRP1 como NRP2 se expresan en células pulmonares, olfatorias y en concentraciones altas de expresión en células endoteliales. Una de las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con COVID-19, es la pérdida del olfato, lo cual puede tener relación con los altos niveles de expresión de NRP1 en el epitelio olfatorio (20).

Un factor importante para la infecciosidad de SARS-COV-2, como ya se ha mencionado, es la presencia de enzimas como catepsina B, que se ha observado expresada en el 70-90% de células que expresan ACE2 y aunque no se ha demostrado que puedan sustituir el efecto de TMPRSS2, podría ser un elemento importante para la diseminación del virus en el tejido (Sungnak, y otros, 2020).

CICLO REPLICATIVO DE LOS CORONAVIRUS

Tras el reconocimiento del o los receptores celulares, los viriones ingresan a la célula hospedera mediante endocitosis. En los endosomas se pueden encontrar las catepsinas, que como ya se mencionó, por acción proteolítica activan la proteína S. La proteína S activada promueve la fusión de las membranas viral y endosómica en un proceso que requiere acidez del medio. Después de la liberación de la nucleocápside en el citoplasma, el ARN genómico viral se traduce directamente para producir las poliproteínas pp1a y pp1ab (**Figura 2**).

Estas poliproteínas son digeridas por las proteasas virales PL pro (nsp3) y 3CL pro (nsp5), incluidas en ambas poliproteínas, para generar 16 proteínas no estructurales, que tienen distintas funciones. Algunas de estas proteínas forman un complejo que se encarga de la síntesis del genoma viral y de los segmentos de ARN subgenómico que darán origen a las proteínas estructurales. Las proteínas de la envoltura viral E, M y S son glicoproteínas, por lo que son procesadas de manera similar a las glicoproteínas

celulares, es decir, son glicosiladas en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi por acción de diversas enzimas. En esta localización subcelular es donde se encuentra expresada la enzima furina, que actúa sobre la proteína S para formar las dos subunidades S1 y S2. Las proteínas estructurales del virus se ensamblan en el compartimiento intermedio del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (en inglés: *endoplasmic-reticulum-Golgi intermediate compartment*; ERGIC), donde los genomas interaccionan con la proteína N para formar la nucleocápside, interactúan con los otros componentes estructurales y finalmente, la partícula viral se forma completamente al adquirir su envoltura y queda rodeada por una vesícula, que posteriormente se fusiona con la membrana plasmática para ser expulsada por exocitosis (11, 16, 26). Los principales pasos de este proceso se observan en la **Figura 3**.

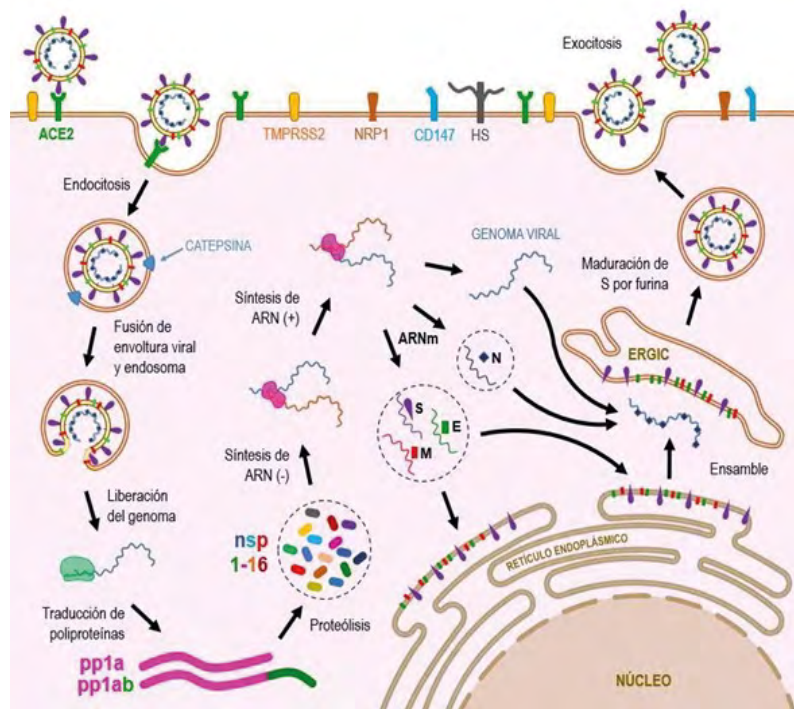


Figura 3. Representación esquemática del ciclo infeccioso de SARS-COV-2. Abreviaturas: ACE2: enzima 2 convertidora de angiotensina; TMPRSS2 – serina proteasa transmembranal 2, NRP1 – neurofilina 1; CD-147 – también conocida como basigina; HS – heparán sulfato; nsp – proteínas no estructurales; ERGIC – compartimento intermedio entre el retículo endoplásmico y el Golgi. La figura se elaboró para esta publicación con la información de Lim et al., 2016 (16); de Wit et al., 2016 (26); Fehr et al., 2019 (11) y Santos-López et al., 2020 (13).

VARIANTES DE SARS-COV-2

Los miembros del orden *Nidovirales* tienen los genomas más grandes entre los virus de ARN; se encuentran en un intervalo de 26 mil a 32 mil nucleótidos (27). En el caso particular de los coronavirus, su genoma es de aproximadamente 30 mil nucleótidos y para SARS-CoV-2 está en un rango de 29,800 a 29,900 nucleótidos (3, 28, 29). A diferencia de otros virus con genoma de ARN, los coronavirus tienen un rango de variación genética relativamente bajo debido a la presencia de una exonucleasa (complejo proteico nsp10/nsp14) que está involucrada en la corrección de posibles nucleótidos insertados erróneamente durante la replicación del genoma viral (30, 31). Por esta razón, se considera que los genomas de los coronavirus son relativamente estables y que la acumulación de mutaciones en las poblaciones circulantes no tiene el mismo grado que para otros virus con genoma de ARN, como los de la influenza. No obstante, es necesario llevar a cabo estudios de epidemiología molecular para identificar posibles mutaciones asociadas con algún cambio funcional, como, por ejemplo, la transmisibilidad, la virulencia o el escape antigénico.

Se ha planteado una subclasificación de SARS-CoV-2 basado en las secuencias genéticas de muestras de distintos países. Básicamente, se han propuesto dos linajes principales denominados A y B, de los cuales se desprenden sublinajes que llevan una numeración después de las letras A o B. De acuerdo con este esquema, inicialmente se identificaron 81 linajes o sublinajes virales en total. El linaje principal A incluye esencialmente los virus de los primeros brotes en China y algunos países de Europa y Estados Unidos, mientras que el linaje principal B, agrupa principalmente virus posteriores. En el linaje B se proponen más de 70 sublinajes (32).

Hasta el momento, no se ha observado que la presencia de mutaciones esté asociada con cambios en la virulencia de SARS-CoV-2, ya que los diferentes linajes o variantes genéticas presentadas tienen básicamente el mismo comportamiento patogénico. Sin embargo, a mediados de 2020, una mutación en la proteína S comenzó a asociarse con una mayor transmisibilidad del virus. Este cambio en la espícula, de un ácido aspártico a una glicina en la posición 614 (D614G) se identificó como un marcador en los virus que empezaron a prevalecer de manera global en los casos de COVID-19 a partir de marzo de 2020. Asociado con este cambio en el patrón de transmisión, los pacientes infectados por el virus con G614 mostraron

una aparente mayor carga viral que los infectados por los virus con D614 (33). Aunque este estudio causó controversia, ya hay algunos estudios nuevos que confirman al menos que la mutación D614G incrementa la infecciosidad de SARS-COV-2 en células del epitelio respiratorio (34, 35) y representa una ventaja en la transmisión en animales de laboratorio como hurones y hamsters (36, 37). Más recientemente, un estudio de epidemiología molecular en Reino Unido, concluyó que el incremento en la frecuencia de los virus con G614 sobre los que presentan D614, es consistente con la hipótesis de una ventaja selectiva (38).

En diciembre de 2020 se detectó una población de virus en el Reino Unido que tenía un número mayor de mutaciones que los virus predecesores, pero que además parecía tener una mayor capacidad para diseminarse en la población, ya que, en poco tiempo se convirtió en la población mayoritaria. Esta variante estuvo circulando al menos desde septiembre en el Reino Unido. Esta población viral fue denominada informalmente «variante británica», y de manera más técnica se clasificó como variante B.1.1.7. Lo que más llamó la atención de la variante B.1.1.7, es que, entre las diferentes mutaciones, se halló el cambio de una asparagina por una tirosina en la posición 501 (N501Y) de la proteína S que mejora la capacidad de la proteína en su interacción con la proteína ACE2, lo cual puede estar relacionado con una mayor capacidad de contagio viral (39).

A principios de 2021 se ha informado del descubrimiento de otras variantes, entre ellas, la B.1.351, en Sudáfrica (40) y la B.1.1.28.1 en Brasil (41), para el último caso se utiliza la clave más corta P.1, debido a la complejidad de su número de clasificación. Las variantes B.1.351 y P.1 también poseen la mutación N50Y, pero además presentan, entre otras, dos mutaciones más en la espícula, que pueden tener relevancia: lisina por ácido glutámico en la posición 484 (E484K) y treonina por lisina en la posición 417 (K417T).

Las conclusiones parciales de estos estudios es que no hay evidencia de que estas mutaciones o alguna otra que se haya registrado tengan impacto en cambios relacionados con el cuadro clínico, sin embargo, es posible que puedan tener efectos en una mayor transmisibilidad y en la antigenicidad del virus, es decir, que la respuesta inmunitaria natural generada contra los virus predecesores, así como de las vacunas que se encuentran en aplicación pudieran ser insuficientes para protegernos de

la infección de nuevas variantes. Por ello, el estudio epidemiológico molecular de SARS-COV-2 cobra una gran relevancia para la salud pública.

COMENTARIOS FINALES

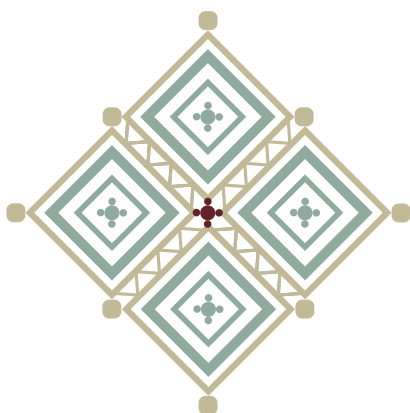
Los coronavirus son viejos conocidos de la población humana y no es sorprendente que pudiera haber miembros de esta familia con potencial pandémico como SARS-COV-2. Hay estudios publicados desde hace muchos años que habían anunciado el potencial pandémico de este tipo de virus y de otros más. Por fortuna, la investigación en coronavirus conocidos anteriormente y el avance tecnológico han permitido el desarrollo de vacunas que, de acuerdo con los ensayos clínicos, parecen ser efectivas, aunque, por otra parte, el desarrollo de fármacos efectivos no ha sido igualmente optimista. Por el momento todavía hay mucho por aprender de este virus y sus manifestaciones patológicas, así como mucho que avanzar en el diseño y prueba de fármacos para combatirlo y también para perfeccionar las estrategias de desarrollo de vacunas, particularmente por el hecho de que se han detectado variantes que potencialmente escaparían a la respuesta inmunitaria generada por las primeras vacunas autorizadas. Esto pone en relieve la importancia de la investigación básica y aplicada, ya que es necesario conocer a fondo los mecanismos de infección, transmisión y respuesta inmunitaria para diseñar estrategias y herramientas para combatir a este virus y otros de la misma familia que podrían emerger para ocasionar nuevas pandemias.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
4. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in humans: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020.
5. *Coronaviridae* Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-COV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
6. 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).

7. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Sitio en internet: [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) Acceso: 16/04/2020.
8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
9. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2.
10. Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog*. 2020;16(5):e1008421.
11. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
12. Lau SK, Chan JF. Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. *Virol J*. 2015;12:209.
13. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes Leyva J. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gac Med Mex* [en prensa]. 2020.
14. ExpASY. SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) proteome. Sitio en internet: <https://viralzone.expasy.org/8996> Acceso: 15/04/2020 [
15. Ullrich S, Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020;30(17):127377.
16. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016;4(3).
17. Liu DX, Fung TS, Chong KK, Shukla A, Hilgenfeld R. Accessory proteins of SARS-COV and other coronaviruses. *Antiviral Res*. 2014;109:97-109.
18. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2 Site. *iScience*. 2020;23(6):101212.
19. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020;178:104792.
20. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856-60.
21. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):283.
22. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183(4):1043-57 e15.
23. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110678.
24. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
25. Baughn LB, Sharma N, Elhaik E, Sekulic A, Bryce AH, Fonseca R. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1989-99.
26. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
27. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res*. 2006;117(1):17-37.

28. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in humans: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-24.
29. 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.
30. Ferron F, Subissi L, Silveira De Moraes AT, Le NTT, Sevajol M, Gluais L, *et al.* Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(2):E162-E71.
31. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, *et al.* Infidelity of SARS-COV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog*. 2010;6(5):e1000896.
32. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C, *et al.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-COV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2020;5(11):1403-7.
33. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, *et al.* Tracking Changes in SARS-COV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-27 e19.
34. Yurkovetsky L, Wang X, Pascal KE, Tomkins-Tinch C, Nyalile TP, Wang Y, *et al.* Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-COV-2 Spike Protein Variant. *Cell*. 2020;183(3):739-51 e8.
35. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-COV-2 fitness. *Nature*. 2020.
36. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinno KH, 3rd, *et al.* SARS-COV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 2020;370(6523):1464-8.
37. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labrousse F, *et al.* SARS-COV-2 spike D614G variant confers enhanced replication and transmissibility. *bioRxiv*. 2020.
38. Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole A, *et al.* Evaluating the Effects of SARS-COV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2020.
39. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, *et al.* Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-COV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations 2020 [Available from: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-SARS-COV-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>]. Acceso: 31/12/2020.
40. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, *et al.* Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-COV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*. 2020:2020.12.21.20248640.
41. Faria NR, I. MC, Candido D, L.A. MF, Andrade PS, Coletti TM, *et al.* Genomic characterisation of an emergent SARS-COV-2 lineage in Manaus: preliminary findings [Available from: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-SARS-COV-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586/1>]. Acceso: 13/01/2021.



PANORAMA GENERAL DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y SU DESREGULACIÓN

Panorama general de la respuesta inmunológica en la infección por SARS-COV-2 y su desregulación

Estrada-Jiménez, Tania¹, Monge-Sedeño, Virginia^{1*}.

⁽¹⁾ Facultad de Medicina, Decanato de Cs. Médicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

*Correspondencia VSM ORCID ID 3-4294-9268
virginia.sedeno@upaep.mx Tel. 2223236344

RESUMEN

Los seres humanos adquieren la infección por SARS-COV-2 a través de las vías respiratorias dando lugar a la enfermedad conocida como COVID-19, la cual puede cursar con diferentes presentaciones clínicas, dependiendo de la capacidad del hospedero de generar una respuesta inmunológica adecuada que permita eliminar la infección y tener una evolución sintomática leve con resolución completa de la enfermedad o bien, con sintomatología respiratoria severa y complicaciones a diferentes niveles que pueden ser fatales, mismas que han sido asociadas a procesos de desregulación de la respuesta inmune en el hospedero, procesos de respuesta que incrementan la presencia de células inmunes que da lugar a una hiper producción de citocinas proinflamatorias, generando un ambiente inflamatorio exagerado, la llamada “tormenta de citocinas”, aunque a la fecha no han sido dilucidados, varios mecanismos se han implicado, entre ellos: la disminución de la actividad de receptores ACE2 por SARS-COV-2, la respuesta local inflamatoria y los procesos de evasión del reconocimiento viral inducidos por proteínas virales, la activación del inflamasoma y los procesos de activación de muerte celular, entre otros.

En este capítulo nos enfocamos en el proceso de respuesta inmunológica que permite a las células infectadas iniciar la activación del sistema inmune, la eliminación natural de la infección viral y los procesos generales de desregulación y generación de la tormenta de citocinas en la infección por SARS-COV-2.

Palabras clave: SARS-COV- 2, respuesta innata y celular, interferón, tormenta de citocinas.

1. INFECCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA POR SARS-COV-2

La transmisión de SARS-COV-2 es a través de las vías respiratorias, es un virus con la capacidad de penetrar a través de las mucosas de nariz, boca y ojos, (1) y al igual que otros virus respiratorios, puede reconocer receptores de superficie endotelial que le permiten adherirse a la membrana celular, penetrar vía endocitosis al interior celular e iniciar su proceso de replicación, infectando células de epitelio de las vías respiratorias. Este proceso ocurre principalmente por medio del reconocimiento de receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2 o ACE2, por sus siglas en inglés) hacia los cuales, el virus tiene una alta afinidad por medio de su glicoproteína S que conforma las espigas en la superficie del virus; estos receptores se encuentran distribuidos en el sistema respiratorio, desde la cavidad nasal y oral, el tracto respiratorio y las células alveolares, además de estar distribuidos en otros epitelios del organismo, como el epitelio vascular e intestinal (2, 3).

Una vez que el virus se enlaza al receptor ACE2, mediante un proceso dependiente de la proteína serina proteasa transmembranal 2 (TMPRSS2) de la célula hospedera, escinde la proteína S viral en sus subunidades S1 / S2, con lo cual se genera la fusión de las membranas viral y celular iniciando el proceso de endocitosis que permite introducir al SARS-COV-2 al interior celular y liberar su contenido genómico al citoplasma, con lo cual inicia el proceso de replicación viral (4). El RNA de cadena sencilla positiva (ssRNA) del SARS-COV-2 puede ser traducido directamente por ribosomas para generar la maquinaria de replicación viral y por otra parte, a partir del ssRNA se generan RNAs de sentido negativo, los cuales funcionan como plantillas para la síntesis de RNA de sentido positivo, genómico y sub-genómico (sgRNA), dando lugar a la generación de RNA de doble cadena intermediario (dsRNA) del cual se obtiene el material genético para armar nuevos viriones, mismos que, a través del sistema de endomembranas pueden ser envueltos y liberados de la célula para infectar nuevas células blanco (5) (**Figura 1**).

El proceso de replicación viral aumenta el número de células locales infectadas y la presencia de partículas virales, las cuales pueden migrar fuera del tracto respiratorio y propagarse hacia otros tejidos; en estudios *in vitro* se ha reportado que la interacción de la proteína de membrana (proteína E) del SARS-COV-2 y los complejos de unión de proteínas de unión

intercelular modifica la integridad del epitelio respiratorio e interrumpe las uniones celulares estrechas, con lo cual el virus es capaz de salir del espacio pulmonar y propagarse por el espacio intersticial (6). Además de ello, la respuesta inmunológica local, activada ante la presencia del virus en el tracto respiratorio conduce al incremento de citocinas inflamatorias que afectan directamente la función de la barrera epitelial, interleucina (IL)-1 β , IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), los cuales incrementan la permeabilidad epitelial por disminución de la expresión de proteínas intercelulares JAM (por sus siglas del inglés junctional adhesion molecules): claudinas y ocludina ZO-1, qué ligadas al citoesqueleto de actina proporcionan integridad estructural al epitelio respiratorio (7).

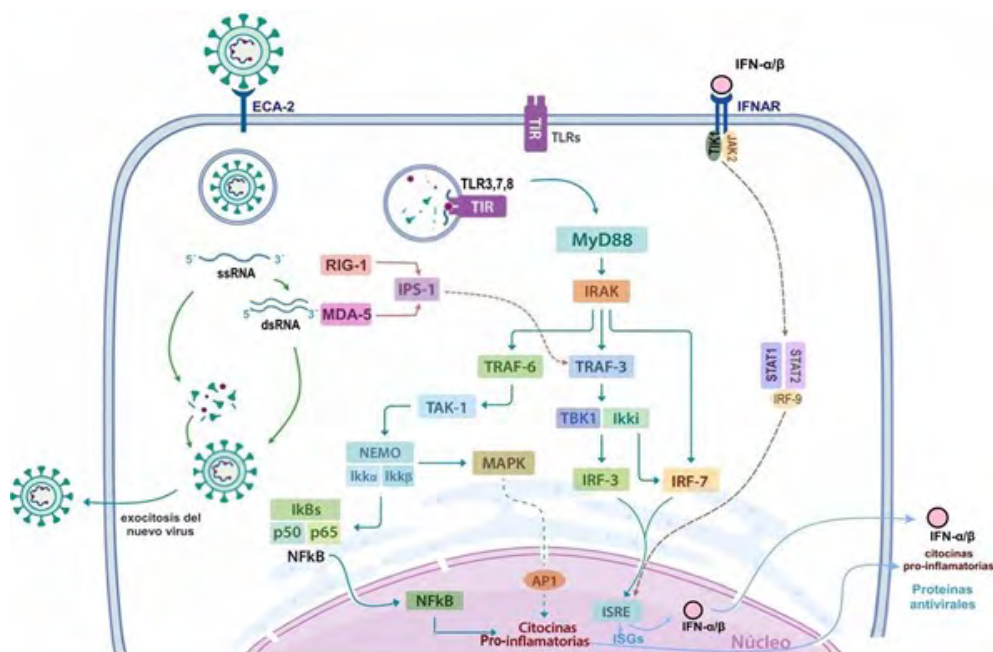


Figura 1. Detección y activación de la respuesta antiviral durante la infección por SARS-COV-2. Una vez iniciada la infección y el proceso de replicación del SARS-COV-2, los componentes virales, así como los productos intermedios de su replicación; RNA de cadena sencilla (ssRNA) y de cadena doble (dsRNA), son reconocidos por diferentes receptores que inician cascadas de señalización y promueven una respuesta antiviral. Los receptores tipo *Toll* (TLR3, TLR7, TLR8) activan a la proteína MYD88 mediante su componente citoplasmático, por el dominio intracelular TIR e inician la activación de cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK) las cuales reclutan al factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF-6) y a proteínas ubiquitina ligasas, formando un complejo de activación de la proteína

cinasa TAK-1, la cual, a través del complejo canónico IKK (conformado por IKK α , IKK β y NEMO (NF- κ B esencial modificador)), y de la vía MAP cinasa (MAPK), activan NF- κ B y AP-1 quienes inician la transcripción de genes de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, la activación de TRAF-3 por MYD88, induce la formación del complejo IKKi / TBK1 y activa las proteínas cinasas TANK y NAP 1 que fosforilan y permiten la homodimerización de los factores de respuesta al IFN, IRF3 e IRF7, activando en el núcleo a los elementos de respuesta inducible por IFN (ISRE) e inician la transcripción de genes de respuesta al IFN (ISGs) permitiendo la liberación de IFN α/β , proteínas de respuesta antiviral y citocinas. Los ssRNA y dsRNA en el citosol son reconocidos por los receptores al gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA-5), quienes se asocian con el estimulador del promotor de IFN- β (IPS-1) y activa a NF- κ B por medio del complejo IKK, a la vez, interactúa con TRAF3 desencadenando la homodimerización de IRF7 y la consecuente transcripción de ISGs. El IFN- α/β liberado de las células infectadas es reconocido por receptores de IFN- α/β (IFNAR) y mediante las quinasas JAK1 y TYK2 fosforilan y activan la heterodimerización del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT1) y STAT2, permitiendo su unión a IRF9, formando un complejo de translocación nuclear en donde estimulan la transcripción ISGs.

2. PROCESO DE RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

2.1 RESPUESTA INMUNE INNATA ANTE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

En el espacio epitelial del sistema respiratorio reside un sistema de vigilancia inmunológica, mediante un conjunto de sensores codificados en la línea germinal, los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), pueden reconocer elementos moleculares que se decodifican como extraños al organismo, denominados colectivamente como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o mediante la detección de elementos de daño celular (DAMP) (1, 4); estos sensores incluyen: receptores tipo *Toll* denominados TLR por sus siglas en inglés (*Toll like receptors*), receptores NLR (del inglés *NOD like receptors*), receptores de lectina de tipo C y los RLRs (receptores similares a RIG-I) que incluyen al gen I RIG-I y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA-5) (8, 9).

Las células locales del sistema respiratorio, como las células epiteliales y las células de la inmunidad innata, principalmente macrófagos (en pulmón: alveolares e intersticiales) y células dendríticas (plasmocitoides y mieloides) contienen TLR3, TLR7 y TLR8, RLRs: RIG-1 y MDA-5, NLR o el RRP

de tipo secretor como la lectina de unión a manosa (MBL) y la proteína C reactiva (CRP) (8). Estos receptores reconocen como PAMP a los productos de la replicación del SARS-CoV-2, tanto el ssRNA y el dsRNA como a los diferentes constituyentes virales; los RLR detectan componentes virales en los compartimentos citosólicos, mientras que, los TLR y los receptores de lectina de tipo C los detectan en la superficie celular y en los endosomas (8, 9). La activación de RRP permite desencadenar un proceso de señalización intracelular que converge en la activación de factores de transcripción de respuesta a interferón IRF (por sus siglas factor de respuesta a interferón), NF- κ B, AP-1 y la inducción expresión de proteínas de respuesta inmunológica: citocinas y quimiocinas (10) (**Figura 1**). Todo esto contribuye a la generación de un ambiente inflamatorio que permite la eliminación del agente viral así como, el reclutamiento de otras células del sistema de respuesta inmune innata: polimorfonucleares, esencialmente neutrófilos y monocitos, así como células NK (del inglés *natural killer*) y células dendríticas (DC), que amplían la vía de defensa que lleva a la eliminación de las partículas virales del organismo y a su vez, producen más quimiocinas como MIG, IP-10 y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), capaces de reclutar linfocitos que reconocen antígenos virales presentados a ellas por células dendríticas y macrófagos favoreciendo el ambiente inflamatorio con la activación de una respuesta celular en el que, células T y B proveen inmunidad específica dirigida contra el agente viral (8, 11) (**Figura 2**).

El proceso de reconocimiento viral por los RRP y la activación de los factores de transcripción NF- κ B, AP-1, IRF7 y IRF3 promueven sinérgicamente la producción de interferón tipo I (IFN- α/β), el cual actúa de forma paracrina en células vecinas a través del receptor IFNAR (interferón- α/β receptor), esto permite la activación del SRE con lo cual induce su propia expresión, incrementa la síntesis de citocinas y proteínas con efecto antiviral, las proteínas OAS (2',5'-oligoadenilato sintetasa) y MxA (proteína resistente a mixovirus-1), las cuales son capaces de reconocer dsRNA y reducir el proceso de replicación viral, ayudan a limitar la entrada del virus y a restringir la replicación viral una vez que SARS-CoV-2 ha entrado a la célula hospedera (12, 13).

La primera línea de defensa que permite combatir la infección viral es la inducción de la transcripción de IFN tipo I e IFN tipo III (λ) y la consecuente regulación positiva de ISRE (14). Se ha elucidado que una respuesta inmune temprana inadecuada evita la inhibición exitosa de la propagación

viral en las primeras etapas de la infección, lo que da lugar a un proceso de respuesta inmune desregulada, así, el proceso de recuperación de la infección está asociado a una respuesta adecuada de la expresión de IFN, la presencia de cuadros clínicos severos y la persistencia de viremia en pacientes con COVID-19 muestran bajos niveles de IFN-I e IFN-III con un alto nivel de expresión de citocinas plasmáticas (15).

SARS-COV-2 evade la vía de señalización de interferón, aunque aún no ha sido dilucidado el mecanismo específico, estudios recientes han reportado que diferentes proteínas de señalización de la vía de IFN y NF- κ B son objetivos de proteínas virales implicadas en la replicación de SARS-COV-2: Nsp13, Nsp15 y Orf9b (4), aunado a ello, debido a que existe gran similitud entre SARS-COV-2 y SARS-COV-1, ambos virus pueden compartir mecanismos de inhibición de la activación de los receptores MDA-5 y de RIG-1 con lo cual impediría la formación de TRAF3, TANK y el complejo TBK1/IKK (16, 17).

Por otra parte, la producción sistemática de IFN- α/β e IFN- γ por células epiteliales, monocitos y macrófagos alveolares, agravan la patología pulmonar durante las infecciones respiratorias, el IFN- γ es producido localmente por células dendríticas residentes en los pulmones y se ha demostrado que inhibe la reparación del epitelio pulmonar después del reconocimiento viral (18). La activación de señalización inflamatoria en células epiteliales respiratorias, iniciada por receptores tipo *Toll*, contribuye al estímulo e inducción de hiperplasia de las células caliciformes del tracto respiratorio, con la subsecuente hiperproducción de moco, lo cual lejos de ayudar a la eliminación de moléculas patógenas en la vía respiratoria, aumenta la resistencia al flujo de aire, inhibe la migración de células de respuesta innata como los neutrófilos y favorece la colonización viral (19, 20). En este sentido, la secreción de citocinas y quimiocinas atrae células inmunes, principalmente monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos de la sangre en el sitio infectado, el reclutamiento de células inmunes sanguíneas y la infiltración de linfocitos en las vías aéreas llevan a la linfopenia e incrementa la relación neutrófilos/linfocitos, la cual se observa en alrededor de 80% de los pacientes con infección por SARS-COV-2. La infiltración inflamatoria celular puede por sí misma generar daño al pulmón a través de secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno sumado al daño inducido por la hipersecreción de citocinas inflamatorias (2, 9) (Figura 2).

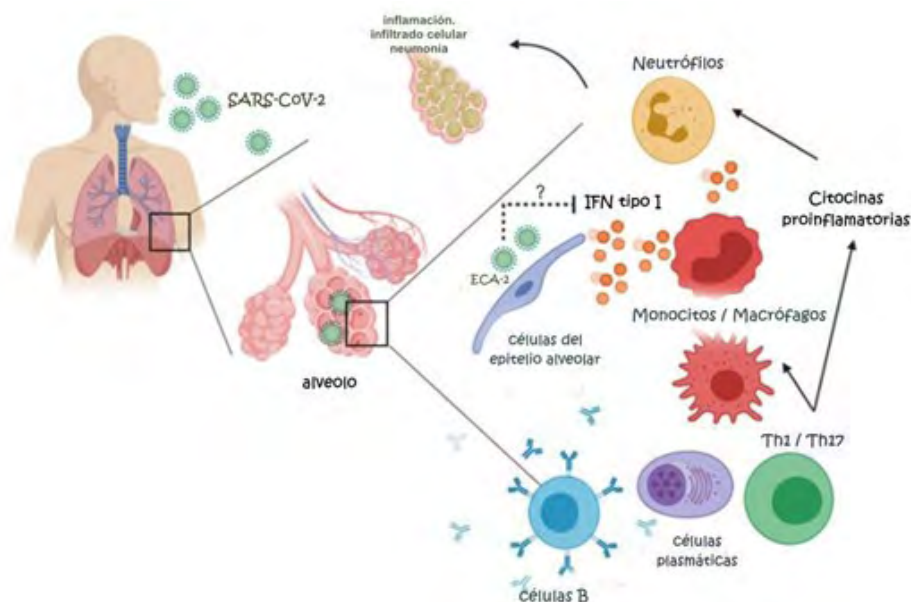


Figura 2. Respuesta inmune en la infección pulmonar por SARS-COV-2. La activación de la respuesta innata y la expresión de citocinas proinflamatorias e IFN en las células infectadas permite activar y reclutar células del sistema inmune, incluyendo células presentadoras de antígeno que activan la respuesta celular específica para la eliminación del agente viral mediante la producción de anticuerpos específicos y de producción de citocinas proinflamatorias que aumentan el reclutamiento de células inmunes para combatir la infección. El SARS-COV-2 puede desregular la respuesta condicionando un ambiente inflamatorio exagerado por la hipersecreción de citocinas y el incremento de afluencia de células inmunológicas al sitio de infección. Modificado de: Prompetchara *et al* 2020.

2.2 RESPUESTA CELULAR ANTE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

La respuesta innata desarrollada durante la infección viral lleva a la activación de la respuesta celular a través del reconocimiento de epítomos, péptidos virales unidos a proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que permiten la activación específica de células T. Los péptidos virales se presentan a través de proteínas (MHC) de clase I a las células T citotóxicas CD8+, mientras que los linfocitos CD4+ responden a la estimulación antigénica asociada a MHC clase II. La expresión de MHCI es principalmente en células inmunes y epiteliales, las cuales procesan, a través de la ruta citosólica los antígenos endógenos virales, mientras que la expresión de epítomos MHCI es por células presentadoras de antígeno profesionales (CPA): linfocitos B, DC o macrófagos, a partir de antígenos exógenos

que se encuentran libres en plasma, en células muertas o de las células infectadas, que son procesados una vez endocitados o fagocitados (8).

Durante la infección por SARS-COV-2, en el sistema pulmonar, macrófagos y células dendríticas migran a nódulos linfáticos mediastinales (MLNs) e inician el proceso de activación de células T nativas (CD41+ y CD81+) las cuales, mediante múltiples rondas de división celular culminan en la diferenciación de células T efectoras (CD4+ y CD8+) que migran a los sitios de infección, en donde pueden reconocer los antígenos virales (8).

La activación de células T con actividad citotóxica es crucial para la eliminación de SARS-COV-2, por medio de la producción de granzimas, perforinas e IFN- γ , este último es además un potente activador de macrófagos. (8, 21). Por su parte las células T CD4+ o ayudadoras, contribuyen a generar un ambiente inflamatorio con la producción de citocinas y quimiocinas incrementando la respuesta de linfocitos T CD8+ y cumplen un papel fundamental en la activación de la respuesta de células B y la producción de anticuerpos. Los linfocitos CD4+ tienen diferenciación a diversas subpoblaciones de células efectoras caracterizadas por su producción de citocinas, esta diferenciación es regulada por la presencia de citocinas, durante la presentación antigénica que permiten la activación de factores de transcripción de caja T expresados en células T: Tbet, GATA-3 y ROR- γ t, FOXP3 y Bcl-6 (22). T-bet permite la diferenciación a células Th1, células productoras de citocinas que confieren inmunidad contra la infección viral (IL-2 e IFN- γ), GATA-3 induce la expresión de células Th2 productoras de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13; ROR- γ t promueve la expresión de células Th17 secretoras de IL-17, IL-22 y otras quimiocinas que permiten el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. FOXP3 está asociado a la expresión de células T reguladoras (Treg), producen IL-10, IL-35 y TGF- β , relacionadas con el control antiinflamatorio e inmunosupresor de la homeostasis de la respuesta inmunológica inhibiendo la actividad de ambientes proinflamatorios inducidos por la respuesta Th1 y Th17 (23). Bcl-6 induce la expresión de células T ayudadoras foliculares, las cuales se encuentran en los folículos de células B de órganos linfoides secundarios y contribuyen con el desarrollo de inmunidad humoral y la producción de anticuerpos en forma de inmunoglobulinas (Ig) (22).

En los pacientes que desarrollan COVID-19 la producción de células T se ve alterada, varios autores han reportado que durante el proceso de

infección viral los niveles circulantes de células T se ven incrementados e incluso parecen contribuir al ambiente inflamatorio encontrado durante la infección viral (2, 23), sin embargo se ha observado una marcada disminución de la respuesta celular y la expresión plasmática de linfocitos CD4+ y CD8+ en los pacientes con curso clínico grave, respecto a los pacientes con sintomatología leve, de manera que, la linfopenia ha sido considerada un marcador de severidad y mortalidad durante la infección por SARS-COV-2 (23), la disminución de estas poblaciones celulares ha sido asociada a la desregulación de la respuesta inmunológica y al incremento de citocinas circulantes observadas en pacientes con COVID-19 con sintomatología severa, las cuales tienen un impacto negativo en las células T, en especial los niveles de IL-6 y TNF- α analizados en estudios postmortem de pacientes que fallecieron a causa de COVID-19; los niveles elevados de IL-6 mostraron tener influencia directa en la muerte de linfocitos en folículos linfáticos y áreas paracorticales de los ganglios linfáticos (24) y el incremento de concentraciones de TNF- α en ganglios linfáticos y bazo parecen contribuir con el bloqueo específico en la diferenciación de células auxiliares foliculares BCL-6+ y la pérdida de centros germinales de células T (25).

La respuesta inmune humoral es fundamental para la neutralización viral a través la producción de anticuerpos, la presencia temprana de IgM permite la activación de complemento por la vía clásica, la formación de inmunocomplejos y la opsonización de las partículas virales. Aunque se ha observado que la producción de anticuerpos tiene una cinética diferente en cada paciente (5), la mayoría de los pacientes con COVID-19 desarrollan anticuerpos después de 7 días desde el inicio de la sintomatología, durante la primera semana los anticuerpos generados de manera temprana son IgA e IgM, incluso la presencia de IgA se ha asociado a la protección local en la mucosa de las vías respiratorias, IgG se encuentra aproximadamente a los 15 días después del inicio clínico de la infección. No se tiene claro cuánto tiempo pueden permanecer estos anticuerpos en circulación, a la fecha, no hay evidencia de la permanencia de producción de inmunoglobulinas (Ig) por células B de memoria que permitan proteger de infecciones similares subsecuentes en pacientes que cursaron con COVID-19 (4, 11).

3. TORMENTA DE CITOCINAS

El establecimiento de una respuesta inmune innata y la subsecuente activación de la respuesta celular permite la eliminación de la infección viral, sin embargo, en ocasiones el proceso se ve desregulado, ocasionando una respuesta ineficiente contra el patógeno viral y conduce a la expresión no controlada de altos niveles de citocinas (interferones, interleucinas, quimiocinas, TNF- α , etc.), liberadas a circulación con un impacto dañino y extensivo a múltiples órganos en la llamada “tormenta de citocinas”, este proceso de respuesta inflamatorio exagerado lleva al empeoramiento clínico y la presencia de complicaciones sistémicas del paciente que pueden ser fatales como en COVID-19 (26-27) (**Figura 2**). El término se ha usado cada vez más no solamente por autores de artículos científicos sino a nivel popular, algunos autores establecen que el término está relacionado con su significado, que en realidad recuerda el papel del sistema inmunológico en la producción de una respuesta descontrolada y generalizada (28).

El término “tormenta de citocinas” fue acuñado por primera vez en 1993 para describir una enfermedad injerto contra hospedero (29), este término se ha extendido para describir la liberación repentina de citocinas asociada con una respuesta autoinmune, sepsis, linfocitosis hemofagocítica, cáncer, inmunoterapia aguda y enfermedades infecciosas (30-33).

La tormenta de citocinas generada por SARS-COV-2 puede ser considerada como una red compleja, una serie de redes sobrelapadas, cada una con un grado de redundancia y con rutas alternas. Una vez que el virus ingresa a las células epiteliales respiratorias, induce una respuesta inmune generando la producción de citocinas acompañada por una débil respuesta de interferón (15). SARS-COV-2 puede rápidamente activar células Th1 para que secreten citocinas proinflamatorias como factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) e IL-6. GM-CSF activa a los monocitos CD14+CD16+ los cuales producen grandes cantidades de IL-6, TNF- α y otras citocinas (34).

3.1 PAPEL DE ACE2 EN LA TORMENTA DE CITOCINAS

Se ha propuesto como un mecanismo generador de la tormenta de citocinas en la infección por SARS-COV-2, a la pérdida de la función catalítica de ACE2 con lo cual se modifica el proceso de inhibición del sistema de

respuesta renina-angiotensina (RA) pulmonar, incrementando la inflamación y permeabilidad vascular por medio de la activación del eje angiotensina II/receptor de angiotensina II tipo 1 (ECA/Ang II/ATIR) (35-36), el cual normalmente se encuentra regulado mediante el eje ECA/Ang 1-7/MasR. La ECA2 metaboliza la angiotensina 2 en angiotensina 1-7, la cual activa al Receptor Mas (MasR) ejerciendo un efecto vasodilatador, antiproliferativo, antitrombótico y con actividad antiinflamatoria al disminuir la vía de las MAPKs, NF- κ B y la expresión de factores inflamatorios como IL-6, TNF- α e IL-8 (37-39).

Sin embargo, la desregulación de ACE2 asociada a SARS-COV-2 suprime estos efectos inmunomoduladores (compensadores), y acentúa la liberación de citocinas por la activación del eje ECA/Ang II/ATIR y la hiperactivación de NF κ B por el eje IL-6 STAT, además induce TNF- α y la forma soluble de IL-6Ra vía desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17) (40). IL-6 se une a sIL-6Ra a través de glicoproteína130 para formar el complejo IL-6-sIL-6R, induciendo la señalización en cis, el complejo activa STAT3 en células no inmunes. Ambos NF- κ B y STAT3 son capaces de activar el amplificador IL-6 (IL-6 Amp) para inducir la liberación de varias citocinas proinflamatorias y quimiocinas incluidos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína quimioatrayente MCP-1, IL-8 e IL-6 (41). IL-6 también se enlaza al receptor IL-6 unido a la membrana (mIL-6R) para activar la señalización en trans, la cual puede inducir efectos pleiotrópicos sobre células de la respuesta innata y adquirida; de manera colectiva, la respuesta inmune adquirida deteriorada y la respuesta inflamatoria no controlada a SARS-COV-2 puede causar la llamada tormenta de citocinas (42).

ACE2 modula la señalización del eje des-Arg9 bradicinina (DABK)/receptor de bradicinina B1 (BKB1R), DABK es un factor inflamatorio pulmonar que es inactivado por ACE2, rompiendo su residuo terminal (38), por lo que, la reducción de la actividad de ACE2 inducida por SARS-COV-2 se acompañaría de una actividad incrementada de DABK y la resultante acentuación de la cascada inflamatoria, conduciendo a la liberación incrementada de citocinas. La inhibición de la actividad del receptor de bradicinina B1, crea un efecto sinérgico proinflamatorio para SARS-COV-2, asociado a la activación del eje ECA/AngII/ATIR (43-44). El efecto resultante sería un estado inflamatorio, el reclutamiento de neutrófilos e incremento de cambios pulmonares patológicos que son observados en la forma severa del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de COVID-19.

3.2 CITOCINAS Y SEVERIDAD DEL COVID-19

La inflamación asociada con una tormenta de citocinas comienza en el sitio local y se extiende por todo el organismo a través de la circulación sistémica y parece estar asociada con la gravedad de COVID-19. Se ha reportado que pacientes que lo padecen requieren cuidados intensivos intrahospitalarios pues presentan niveles plasmáticos altos de IL-2, IL-17, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1a, TNF- α . Los niveles de IL-6 en estos casos se elevan progresivamente y se encuentran aún más aumentados en los pacientes no sobrevivientes respecto a los sobrevivientes (2, 45).

El ambiente ocasionado por la presencia de citocinas moviliza poblaciones de monocitos y neutrófilos, estas células incrementan el ambiente inflamatorio, las trampas y redes extracelulares liberadas por neutrófilos contribuyen a la secreción de citocinas (2, 46). La lesión pulmonar aguda es una consecuencia común de la tormenta de citocinas descrita en COVID-19, tanto a nivel alveolar como sistémico, la cual se caracteriza por un infiltrado inflamatorio o mononuclear y neutrofílico agudo, seguido de una fase fibroproliferativa crónica marcada por el depósito progresivo de colágeno. Esta lesión producida por patógenos puede progresar a una lesión aguda o a su forma más grave del SDRA, llevando a falla multiorgánica (corazón, riñón, hígado) (32, 47, 48) y en muchos casos conduciendo a desenlaces fatales (32).

Se ha reportado que la gravedad del SDRA causada por COVID-19 se asocia con un perfil incrementado de interleucinas como IL-2, IL-7, GM-CSF, IFN, IP10, MCP-1a y TNF- α . Un estudio en Wuhan, China reportó que pacientes infectados con SARS CoV-2 presentaron altas cantidades de IL-1B, IFN, IP10 y MCP-1 en plasma, lo que probablemente conduce a la activación del perfil de célula *T-helper-1* (Th1) (45). Aunado a ello, la infección por SARS-COV-2 también inicia con una mayor secreción de citocinas del perfil T-helper-2 (Th2) (p. ej., IL-4 e IL-10) que suprimen la inflamación, lo que realmente difiere del SAR ocasionado por SARS-COV-1 (49).

Otro mecanismo que puede contribuir a la generación de la tormenta de citocinas es la activación del inflammasoma en macrófagos, células epiteliales e incluso células endoteliales que liberan citocinas proinflamatorias: IL-1 β e IL-18, que contribuyen a la inflamación patógena responsable de la gravedad de los síntomas del COVID-19 (4). Se ha descrito la contribución

de la proteína N de SARS-COV-2 en la activación de la cascada del complemento en pulmones de pacientes expirados por COVID-19, reportándose altos niveles de C3, C3a y C5b-9 en autopsias, además de altos niveles de C5a en casos severos de COVID-19. C5a es el más potente mediador de inflamación del sistema de complemento en respuesta a infecciones, incrementando la producción de IL-6 e IL-1 a partir de la activación de receptores TLR2, 4 y 9 de macrófagos (50). Por otra parte, los receptores dirigidos a la región constante de las inmunoglobulinas (FcR) y *Toll* pueden contribuir a la generación de una respuesta inmune desequilibrada, y la débil inducción de IFN- γ puede ser un importante amplificador en la producción de citocinas (42).

La combinación de muchas moléculas inmunoactivas da como resultado la tormenta de citocinas y el consecuente SARS. Interleucinas, quimiocinas, factores estimulantes de colonias y TNF- α representan los principales componentes implicados en la tormenta de citocinas.

Interleucinas: IL-1 α e IL-1 β son citocinas proinflamatorias que median la respuesta del hospedero a la infección por mecanismos directos e indirectos, incrementan la señalización de fase aguda, el tráfico de células inmunes al sitio primario de la infección, inducen la activación de células epiteliales, y la producción secundaria de citocinas. IL-1b e IL-18 son producidas por el inflamasoma 3 (NLRP3). Ambas interleucinas son producidas en defensa de patógenos y su actividad es regulada por IFN-I. La respuesta de fase aguda a las infecciones se traduce en un amplio rango de efectos locales y alteraciones sistémicas generalmente proinflamatorias, como el incremento de citocinas específicas asociadas con el aclaramiento viral, además de la activación incrementada del complemento (51), la señalización del receptor de IL-1 es responsable de la inmunopatología pulmonar aguda.

IL-6 por su parte, se destaca por su implicación en la tormenta de citocinas inducida por coronavirus, está crucialmente implicada en la inflamación aguda (52). Es producida por casi todas las células estromales y linfocitos B, T, macrófagos, monocitos, células dendríticas, mastocitos y otras células linfocíticas como fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, células mesangiales glomerulares y tumorales (53), IL-6 juega un papel clave en la patogénesis de la tormenta de citocinas por sus propiedades pleiotrópicas; niveles incrementados de IL-6 han sido mostrados en

pacientes con COVID-19 correlacionado con la severidad de la enfermedad (54-56) por lo que ha sido sugerida como predictor de la severidad de la enfermedad (57-58).

Interferones. Se clasifican en 3 tipos: tipo I incluye IFN- α y β , los cuales se unen a un complejo de receptores heterodiméricos IFNAR1/IFNAR2, al tipo II pertenece el IFN- γ , el cual se une a receptores IFN- γ R1/IFN- γ R2, y del tipo IFN-III que incluye el IFN- λ , también conocido como IL-29, IL-28a e IL-28b, se conocen 3 subtipos de IFN λ ; IFN λ 1, IFN λ 2 e IFN λ 3.

Quimiocinas. Es una gran familia de citocinas con un poderoso efecto quimiotáctico, actúan como quimioatrayentes para controlar la migración de células inmunes, desde el espacio intravascular a través del endotelio y del epitelio al sitio de inflamación (59) también están implicadas en otros procesos como el desarrollo y funcionamiento del sistema inmune innato y adaptativo, embriogénesis y metástasis de cáncer (60-61). Es la familia más grande de citocinas, con al menos 51 miembros y más de 20 receptores acoplados a proteínas G (62). Las quimiocinas están clasificadas en 4 tipos: CXC, CC, C y CX3C, dependiendo del espaciado de sus dos primeros residuos de cisteínas (63). La mayoría de las quimiocinas son consideradas proinflamatorias, son liberadas por una gran variedad de células en respuesta a una infección viral (u otros patógenos). La liberación de quimiocinas proinflamatorias induce el reclutamiento de neutrófilos, monocitos/macrófagos y linfocitos al sitio de la infección. En contraste al efecto pleiotrópico de la mayoría de las citocinas, el papel de las quimiocinas puede ser altamente selectivo para tipos celulares específicos. Se ha remarcado el papel de CXCL10 en el SARS tanto en modelos experimentales como en pacientes. Se ha reportado un incremento significativo en circulación de pacientes con COVID-19 de las quimiocinas CCL2 (la cual recluta monocitos y/o macrófagos), CCL8 CXCL2, CXCL8, CXCL9 y CXCL16 (quimioatrayente de células T o NK) (64).

Factores estimulantes de colonias (CSF): Este grupo está constituido por el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); se caracterizan por estimular la proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas, se asocian con la inflamación y hay evidencia de que pueden ser parte de una red de citocinas proinflamatorias mutuamente

dependientes que incluyen IL-1 y TNF (65), se postula que pueden actuar incrementando el número de macrófagos productores de citocinas en el sitio de la inflamación, y pueden ser parte de una cascada de amplificación para perpetuar las reacciones inflamatorias.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): es una citocina pirogénica liberada de células inmunes en la fase aguda de inflamación o infección, es central en enfermedades virales y su producción excesiva se asocia con enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas (66). Es expresado por varias células inmunes y su receptor TNFR1 parece ser expresado por todos los tipos celulares. Los efectos pleiotrópicos de TNF- α son además amplificados por la existencia de una superfamilia con 19 miembros (67).

Los estudios sobre los procesos de severidad en la infección por SARS-CoV-2 siguen en marcha para poder identificar los mecanismos específicos que diluciden el comportamiento clínico variado que se presenta en los pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

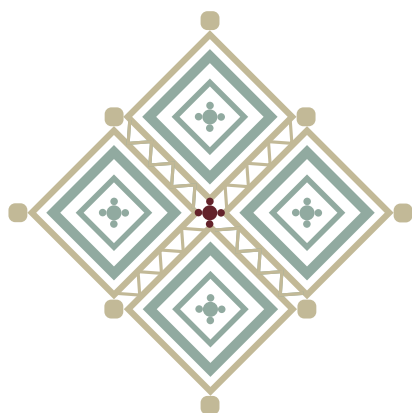
1. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, *et al.* Estabilidad de aerosol y superficie de SARS-CoV-2 en comparación con SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1564-1567. doi: 10.1056 / NEJMc2004973
2. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374.
3. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-1115.
4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Na-deau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-1581.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1):11.
6. De Maio F, Lo Cascio E, Babini G, Sali M, Della Longa S, Tilocca B, Roncada P, Arcovito A, Sanguinetti M, Scambia G, Urbani A. Improved binding of SARS-CoV- 2 Envelope protein to tight junction-associated PALS1 could play a key role in COVID-19 pathogenesis. *Microbes and Infection.* 2020; 22 (10): 592-597
7. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020; 11:761
8. Yoo JK, Kim TS, Hufford MM, Braciale TJ. Viral infection of the lung: host response and sequelae. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1263-76.

9. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-COV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1036-1045.
10. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem J*. 2009 Apr 28;420(1):1-16.
11. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1441.
12. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Hemmat N, Heit B. COVID-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Front Immunol*. 2020 Sep 30;11:580641
13. Ahmed-Hassan H, Sisson B, Shukla RK, Wijewantha Y, Funderburg NT, Li Z, Hayes D, Jr. Demberg T, Liyanage N. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. *Front Immunol*. 2020; 11, 1979.
15. Lazear HM., Schoggins JW, and Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity*. 2019; 50, 907–923.
16. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, Guo L, Yang J, Wang C, Jiang S, Yang D, Zhang G, Li H, Chen F, Xu Y, Chen M, Gao Z, Yang J, Dong J, Liu B, Zhang X, Wang W, He K, Jin Q, Li M, Wang J. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6):883-890.
17. Hackbart M, Deng X, Baker SC. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 7;117(14):8094–8103. doi: 10.1073/pnas.1921485117. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32198201; PMCID: PMC7149396.
18. Siu KL, Kok KH, Ng MH, Poon VK, Yuen KY, Zheng BJ, Jin DY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3.TANK.TBK1/IKKepsilon complex. *J Biol Chem*. 2009;284(24):16202–9.
19. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N, Ratts R, Raju S, Gallogly M, de Lima M, Sohail MR. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology*. 2020;17(1):154.
20. Pérez F, Mendez A, Lagos A, Vargas SL. Dinámica y patología del barrido mucociliar como mecanismo defensivo del pulmón y alternativas farmacológicas de tratamiento. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 606-615
21. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. 2014; 16(1): 27–35
22. Schmidt ME, Varga SM. The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections. *Front Immunol*. 2018;9:678.
23. Gagliani N, Huber S. Basic Aspects of T Helper Cell Differentiation. *Methods Mol Biol*. 2017;1514:19-30.
24. de Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Matarese G. T Cells: Warriors of SARS-COV-2 Infection. *Trends Immunol*. 2020;13:1471-4906(20)30260-X.
25. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang Ch, Tan Y, Liu L, Wang Ch, Liu Y, Liu Y, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. (2020) The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. medRxiv Published online March 31, 2020. Preprint, disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
26. Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Piechocka-Trocha A, Lefteri K, Osborn M, Bals J, Bartsch YC, Bonheur N, Caradonna TM, Chevalier J, Chowdhury F, Diefenbach TJ, Einkauf K, Fallon J, Feldman J, Finn KK, Garcia-Broncano P, Hartana CA, Hauser BM, Jiang C, Kaplonek P, Karpell M, Koscher EC, Lian X, Liu H, Liu J, Ly NL, Michell AR, Rassa-

- dkina Y, Seiger K, Sessa L, Shin S, Singh N, Sun W, Sun X, Ticheli HJ, Waring MT, Zhu AL, Alter G, Li JZ, Lingwood D, Schmidt AG, Lichterfeld M, Walker BD, Yu XG, Padera RF Jr, Pillai S; Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):143-157.e13.
27. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-108.
28. Parra Izquierdo V, Florez-Sarmiento C, Romero-Sanchez M. Inducción de “tormenta de citoquinas” en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad?. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2020; 35(Supl. 1):21-29
29. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32.
30. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graftversus- host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25: 1216-1267.
31. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39:517-528.
32. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, *et al*. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6:56.
33. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119.
34. Barry SM, Johnson MA, Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. *Bone MarrowTransplant*. 2000;26:591-597.
35. Haiming W, Xiaoling X, Yonggang Z, *et al*. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020.
36. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020;52(5):731-3.
37. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, *et al*. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(1):L17-L31.
38. Yu X, Cui L, Hou F, Liu X, Wang Y, Wen Y, Chi C, Li C, Liu R, Yin C. Angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis prevents pancreatic acinar cell inflammatory response via inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B pathway. *Int J Mol Med*. 2018;41(1):409-420.
39. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, Toffoli B, Nguyen-Huu TP, Head GA, Fu Y, Chin-Dusting J, Cooper ME, Tikellis C. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res*. 2010;107(7):888-97.
40. Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) activates growth-stimulatory pathways in human mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F337-46.
41. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, *et al*. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2018;71(5):804-10. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019;50(4):812-31.
42. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473.
43. Waldner MJ, Baethmann A, Uhl E, Lehmeberg J. Bradykinin-induced leukocyte- and platelet-endothelium interactions in the cerebral microcirculation. *Brain Res*. 2012; 1448:163-9.

44. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020; 133:155151.
45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
46. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 June 4;5(11):e138999.
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
48. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*. 2014 Nov;15(11):1009-16.
49. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS, Sung JJ. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Apr;136(1):95-103.
50. Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, Dong Q, Zhang Z, Wang Z, Hu Y, Fu Y, Jin Y, Li K, Zhai S, Xiao Y, Luo S, Li L, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2- mediated complement over-activation. *medRxiv* 2020.
51. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med*. 1999. 340:448–454.
52. Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum. Genomics* (2010) 5:30 –55.
53. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*. 2006 Dec;195(4):173-83.
54. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105954.
55. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830-5.
56. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 6;43(0):E005.
57. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028.
58. Ulhaq, Z.S, Soraya, G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression, *Med. Mal. Infect.* (2020).
59. Zemans, R.L., Colgan, S.P., Downey, G.P., Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 40 (5) (2009) 519–535.
60. Rotondi, M., Chiovato, L., Romagnani, S., Serio, M., Romagnani, P. Role of Chemokines in Endocrine Autoimmune Diseases, *Endocrine Reviews*, Volume 28, Issue 5, 1 August 2007, Pages 492–520
61. Rotondi M, Coperchini F, Latrofa F, Chiovato L. Role of Chemokines in Thyroid Cancer Microenvironment: Is CXCL8 the Main Player?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:314. Published 2018 Jun 21

62. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J.* (2018) 285:2944–71. doi: 10.1111/febs.14466
63. Comerford I, McColl SR. Focus on chemokines. *Immunol. Cell Biol.* 2011. 89:183–184.
64. Daniel Blanco-Melo , Benjamin E Nilsson-Payant , Wen-Chun Liu , Skyler Uhl , Daisy Hoagland , Rasmus Møller , Tristan X Jordan , Kohei Oishi , Maryline Panis , David Sachs , Taia T Wang , Robert E Schwartz , Jean K Lim , Randy A Albrecht , Benjamin R tenOever Imbalanced Host Response to SARS-COV-2 Drives Development of COVID-19 *Cell.* 2020 May 28;181(5):1036-1045. e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026. Epub 2020 May 15.
65. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2008. 8:533–544.
66. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Sep;72(9):3666-70.
67. Agrawal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* 2003. 3:745–756.



COVID-19: PERSPECTIVA ACTUAL DE COMPLICACIONES PULMONARES, CARDIOVASCULARES Y HEMATOLÓGICAS

COVID-19: Perspectiva actual de complicaciones pulmonares, cardiovasculares y hematológicas

Fonseca-Rodríguez, Aldeir^{1*}, Llauro, Natalie²; Osorio-Antonio Federico^{3, 4},
Sánchez-Sosa Sergio^{5, 6}, Bautista-Rodríguez, Elizabeth⁴.

⁽¹⁾ Centro de Atención Respiratoria, Beneficencia Española de la Laguna, Torreón, México.

⁽²⁾ Universidad de Notre Dame, South Bend, Indiana.

⁽³⁾ Departamento de Genética. Hospital Infantil de Tlaxcala, México.

⁽⁴⁾ Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México.

⁽⁵⁾ Hospital Ángeles, Puebla, México.

⁽⁶⁾ Laboratorio de patología quirúrgica y citología de Puebla (LABOPAT), México.

*Correspondencia: Aldeir Fonseca, ald.fons@gmail.com

RESUMEN

Está bien descrito que el SARS-COV-2, que ocasiona la COVID-19 afecta principalmente a los pulmones causando múltiples manifestaciones clínicas incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sin embargo, se han reportado manifestaciones extrapulmonares, pues el SARS-COV-2 afecta a órganos que expresan a la enzima 2 convertidora de angiotensina (ECA 2). Existe conocimiento limitado del efecto directo de la viremia en el organismo, así como las complicaciones extrapulmonares que se pueden presentar durante el curso clínico de la enfermedad. El presente texto expone una revisión de la información existente sobre las complicaciones más frecuentes que se presentan: pulmonares, cardiovasculares y hematológicas; así como la fisiopatología y el conocimiento actual para discernir un tratamiento de soporte óptimo, que incluya estrategias de prevención para disminuir la mortalidad de los pacientes con infección grave.

Palabras clave: Cardiovasculares, hematológicas, Coronavirus, COVID-19, SARS-COV-2.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se detectó a un grupo de pacientes con casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, ubicada en la provincia de Hubei en China. Dichos casos fueron vinculados a un mercado de venta de comida marítima y exótica, abriendo la hipótesis de una posible transmisión animal-humano en las primeras instancias de la investigación del mismo. Mediante el muestreo de los pacientes con neumonía se logró aislar una nueva cepa de betacoronavirus, encontrado en las células epiteliales de las vías aéreas de los pacientes, nombrado inicialmente como 2019-nCoV (1).

2. FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se conocen 6 coronavirus que afectan al ser humano, entre ellas las más comunes son los tipos 229E, OC43, NL63, HKU1, los cuales causan síntomas parecidos a un resfriado en individuos inmunocompetentes. Las otras 2 especies son conocidas por causar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), los cuales se conocen como SARS-COV y MERS-CoV (2). El nuevo SARS-COV-2 aislado en los pacientes, comparte una secuencia similar en un 80% con el coronavirus SARS-COV, compartiendo también el sitio de unión con el receptor de la ECA2 (3). Además, se ha detectado una similitud del 96% con el virus existente en murciélagos Bat- CoV-RaTG-13 (4), apoyando la hipótesis inicial de la posible transmisión por zoonosis, así mismo se ha visto que los síntomas se han asociado a órganos que tienen mayor expresión del receptor de ECA2, siendo estos los pulmones, el tracto gastrointestinal, glándulas tiroideas, músculo cardíaco y riñones (5). La infección viral provoca una reacción inmunológica exagerada desencadenando la llamada “tormenta de citocinas”, es decir la sobreproducción y liberación de citocinas proinflamatorias (6).

Se estima que el período de incubación del virus es de 5 días con un rango de 1 a 14 días (7, 8). La infección por SARS-COV-2 presenta una gran variabilidad en su presentación clínica, generando desde un cuadro totalmente asintomático o una sintomatología parecida a una infección por agente viral respiratorio, presentando síntomas inespecíficos como fiebre, tos no productiva, fatiga, disnea y mialgias, sin embargo se han encontrado síntomas que afectan otros órganos como ageusia, anosmia y síntomas gastrointestinales (9), llevando a complicaciones que comprometen una variedad de órganos como el SDRA, neumonía multifocal, falla renal,

sobreinfección bacteriana, sepsis, cambios en la coagulación promoviendo episodios tromboembólicos y la muerte (10) ; una de las diferencias más notables entre las cepas de virus comparados con el SARS-COV-2, es la velocidad para avanzar hacia un SDRA y consecuentemente la muerte, teniendo inicialmente un 3-4% de mortalidad (11), comparado con el SARS-COV y MERS-CoV, (~10% y ~36% respectivamente) (12). Hasta el mes de diciembre se han documentado más de 67 millones de casos activos a nivel mundial con una mortalidad total de 2.2% (alrededor de 1.5 millones de muertes) (13). Actualmente el diagnóstico de la infección por SARS-COV-2 se basa en criterios clínicos, detección del genoma viral por PCR en tiempo real, así como auxiliares diagnósticos como radiografías de tórax, tomografía axial computarizada de tórax y marcadores de inflamación (14).

3. COMPLICACIONES PULMONARES

Los pulmones son el principal sitio de afección de COVID-19, esto se debe al mecanismo de infección por vía aérea que presenta el virus; generalmente los pacientes con infección por SARS-COV-2 presentan compromiso del tejido pulmonar, notable en las tomografías de tórax con imagen en patrón de “vidrio despulido” o una imagen compuesta con vidrio despulido y consolidación (15), así como un aumento en el espacio muerto fisiológico comprometiendo el intercambio gaseoso y un estado de hipercoagulabilidad con ausencia de fibrinólisis (16), teniendo una imagen característica de predominio periférico, con imagen de vidrio despulido y engrosamiento vascular (17). Se han descrito dos tipos de neumonía por COVID-19, la neumonía tipo 1, sin SDRA, con una distensibilidad pulmonar normal a alta, baja elastancia pulmonar y baja capacidad de reclutamiento pulmonar, se cree que la hipoxemia se debe a la alteración del flujo sanguíneo y la vasoconstricción, pulmonar lo que conduce a un desajuste en la ventilación perfusión; la neumonía tipo 2, con SDRA típico, con hipoxemia severa y una marcada reducción de la distensibilidad pulmonar, elastancia pulmonar elevada y alta capacidad de reclutamiento pulmonar (18). Las células epiteliales y endoteliales promueven la segregación de citocinas proinflamatorias, la liberación de IL-6, IL-1 e IL7-A, e inician la respuesta inflamatoria que desencadena la lesión aguda pulmonar (19), aunado a esto se ha visto daño alveolar difuso y aumento en la permeabilidad vascular dando lugar a una hipoxemia, consecuentemente se ha encontrado que el 40% de los pacientes con infección viral desarrollan SDRA, de los cuales el 20% son SDRA grave (20).

Se ha asociado a los neumocitos tipo I y II como componentes críticos en la prevención de edema pulmonar (21), limitando el transporte iónico y proteico, sin embargo, los mismos pueden actuar como receptores o sitios de infección primarios del virus y así inicia una inflamación a nivel local y sistémico (22). La lesión aguda pulmonar y su consecuente evolución a SDRA se debe en gran parte a la inflamación y el edema pulmonar, jugando un papel importante en la falla multiorgánica. La interacción del SARS-COV-2 con el epitelio alveolar, en concreto la lesión a los neumocitos tipo II, aún no se conoce del todo, sin embargo, el daño que produce en estos tiene un gran impacto en la estructura pulmonar, asociado a la liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo al daño alveolar difuso. Esta característica se comparte entre el SARS-COV-2, MERS y SARS-COV, teniendo un daño alveolar difuso documentado en los estudios histopatológicos, el cual consta de dos fases: la fase aguda en la cual hay una formación de membrana hialina, edema e inflamación intersticial aguda, y la fase de organización en la cual existe una hiperplasia de los neumocitos tipo II y fibrosis (23). Las diferencias histopatológicas de importancia en el COVID-19 incluyen la presencia de infiltrados mononucleares inflamatorios, así como la presencia de hiperemia septal vascular y microtrombos intravasculares (24).

La rápida y persistente inflamación propiciada por la infección viral aguda condiciona un daño al epitelio, con activación de fibroblastos que aunado a otros factores predisponentes como la edad, el tabaquismo, comorbilidades como diabetes, hipertensión y predisposición genética que pueden propiciar al desarrollo de fibrosis pulmonar como una secuela permanente de la infección (25), caracterizado por la falla de la reconstrucción del parénquima pulmonar, así como la presencia persistente de fibroblastos condicionando el depósito de matriz extracelular y colágeno (26). El tratamiento del SDRA por COVID 19 y las complicaciones a nivel pulmonar, plantean importantes dilemas clínicos, logísticos y éticos, los esfuerzos deben dirigirse hacia la identificación de pacientes con dificultad respiratoria que requieren intubación y ventilación mecánica ya que el retraso puede estar relacionado con mal pronóstico y riesgo mayor de mortalidad. Los protocolos hospitalarios de manejo son herramientas útiles para mejorar los resultados (18).

4. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Al igual que las manifestaciones pulmonares, las complicaciones cardiovasculares se han visto asociadas a la presencia de comorbilidades, como hipertensión arterial, obesidad, enfermedad pulmonar crónica y diabetes mellitus (27), además se ha observado que puede existir una predisposición de las personas que presentan placas ateromatosas de causa multifactorial teniendo como factor principal la respuesta inflamatoria sistémica generada por la infección viral (28). El aumento de la demanda metabólica, aunado al bajo rendimiento cardiovascular puede precipitar una descompensación de los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica; también se puede observar una lesión subclínica ventricular derecha debido a la infección viral aguda incluso en pacientes previamente sanos (29). Los pacientes con COVID-19 tienen mayor probabilidad de presentar defectos vasculares pulmonares, que pueden llevar a desarrollar hipertensión pulmonar y de manera subsecuente disfunción ventricular derecha (30).

Al igual que el SARS-COV, la infección por SARS-COV-2 puede dañar los cardiomiocitos mediante diferentes mecanismos, probablemente de origen multifactorial, basándonos en los hallazgos en los laboratorios y en la sintomatología cardíaca (31). Se han identificado partículas virales de SARS-COV-2 mediante RT-PCR en tejido cardíaco, que sugiere cardiotoxicidad directa, la hiperinflamación con liberación de citocinas provoca inflamación vascular, inestabilidad de las placas de ateroma, inflamación del miocardio, estado de hipercoagulabilidad y supresión del miocardio, las manifestaciones clínicas cardiovasculares están caracterizados por elevación de biomarcadores cardíacos, arritmia cardíaca, tromboembolismo arterial y venoso, y choque cardiogénico, los posibles mecanismos principales de las manifestaciones cardiovasculares se muestran en la **figura 1** (32).

Existe una fuerte asociación con los síntomas cardíacos y la neumonía severa por COVID-19, esto se debe al cambio en la homeostasis de intercambio de gases favoreciendo la hipoxia, la oxidación y la liberación de radicales promoviendo la apoptosis de los cardiomiocitos (33).

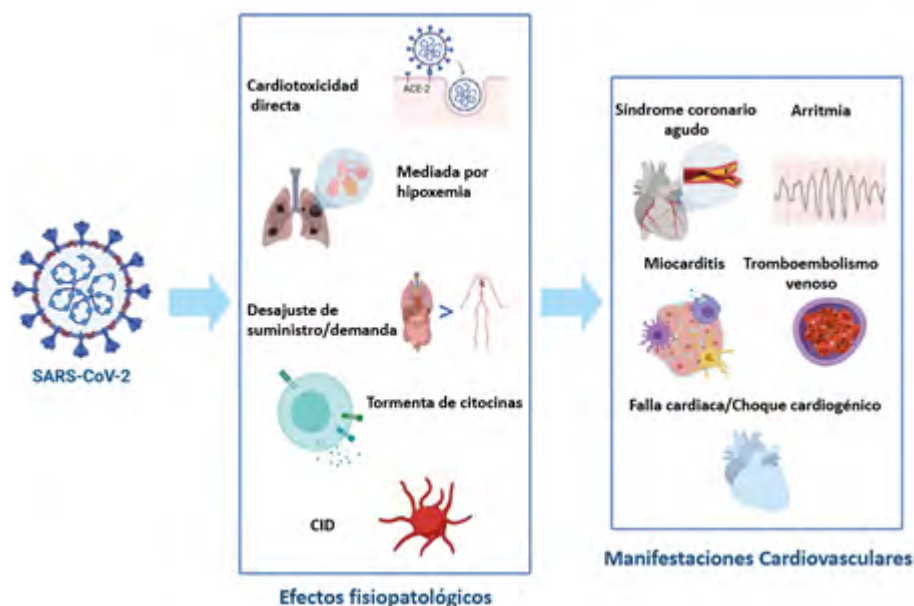


Figura 1. Posibles mecanismos de daño cardiovascular debido a COVID-19. CID, coagulación intravascular diseminada. Tomado y modificado de Kang *et al.* 2020.

5. COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

Durante el periodo de incubación y en la fase temprana de la enfermedad, el recuento leucocitario y linfocitario es normal con cambios mínimos, sin embargo, con el paso de los días, entre el día 7 a 14 de la enfermedad, conforme aumenta la sintomatología, ocurre también un aumento de mediadores inflamatorios y citocinas que se caracterizan como una “tormenta de citocinas” en este periodo de la enfermedad se observa una marcada linfopenia y trombocitopenia, los niveles de ambos marcadores se utilizan como factores pronósticos (41).

Los estudios de laboratorio seriados que miden la serie roja y el perfil de coagulación que incluye dímero D, tiempo de trombina y protrombina, recuento plaquetario y fibrinógeno, son de suma importancia en los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de la COVID-19, principalmente por la asociación con alteraciones en la hemostasia, particularmente la elevación del dímero D y trombocitopenia leve, sobre todo en casos de infección grave (42); la respuesta inmune activa la vía extrínseca de coagulación, lo cual es vital para la defensa del huésped, sin embargo, también es responsable de la falla orgánica múltiple. Durante la fase de

inflamación, la mayoría de los mecanismos de anticoagulación se encuentran alterados. Como resultado de la mala regulación de las sustancias coagulantes y protrombóticas, la homeostasis natural se inclina hacia el fenotipo procoagulante y proinflamatorio que predispone a la aparición de trombosis intravascular, coagulación intravascular diseminada y falla multiorgánica. La IL-6 estimula la producción de reactantes de fase aguda (43), aunado al incremento en los valores de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y fibrinógeno, así como al alto tropismo viral con los receptores ECA2 y daño de células endoteliales acentúa el cambio del mecanismo normal de coagulación (44). La sobreproducción temprana de sustancias proinflamatorias como el TNF- α , IL-6, IL1-B resulta en una tormenta de citosinas, llevando a un estado de hipercoagulabilidad, activación plaquetaria, infiltración leucocitaria y aumento en la permeabilidad vascular, sin embargo, no se ha podido demostrar si es una acción directa por la viremia o por la tormenta de citocinas (45).

Se ha visto un aumento en la coagulación y formación de microtrombos en diferentes órganos, incluyendo en el sistema circulatorio pulmonar (46), condición que afecta tanto la mortalidad como la tasa de recuperación de pacientes sin tratamiento antitrombótico (30), además de los daños vasculares específicos que inducen la hipertensión pulmonar, el cambio en la hemodinamia pulmonar que conlleva al SDRA se considera multifactorial, relacionado al estado inflamatorio persistente, la hipoxemia, el aumento en la viscosidad sanguínea y la falta de movilidad (47).

Los resultados en los marcadores hematológicos en el momento del diagnóstico pueden predecir la gravedad de la enfermedad. Los estudios muestran vínculos entre los marcadores hematológicos y un cuadro grave de SARS-COV-2. Un estudio realizado en China muestra que de 1099 pacientes con COVID-19, el 83,2% tenía linfopenia, el 26,2% trombocitopenia y el 33,7% leucopenia (41). El estudio de Wu *et al.*, demostró que un mayor nivel de neutrófilos y una disminución de los niveles de linfocitos están asociados con una mayor tasa de mortalidad para los pacientes con COVID-19 y SDRA (11). Estos cambios asociados a la coagulopatía desencadenan una mayor incidencia de eventos trombóticos, comparado contra eventos hemorrágicos, específicamente en la aparición de trombosis venosa profunda (6, 48), eventos vasculares cerebrales y tromboembolia pulmonar.

Debido al alto ingreso de pacientes a la unidad de cuidados intensivos, la poca sintomatología que podemos encontrar en las complicaciones hematológicas y consecuentemente un gran número de complicaciones, la tasa de complicaciones y secuelas hematológicas continúa siendo alta; así mismo falta información de estudios prospectivos que puedan señalar de manera concisa las complicaciones a largo plazo derivadas del estado inflamatorio persistente, así como la formación de microtrombos y alteración de mecanismo de coagulación (49).

6. CONCLUSIÓN

Al enfrentarnos a una enfermedad de etiología nueva, se ignoran muchos mecanismos fisiopatológicos, de infección y sus posibles implicaciones dentro del manejo integral de la enfermedad. La afección sistémica condiciona a una gran variedad de sintomatología posible, así mismo condiciona una gran cantidad de probables complicaciones multisistémicas como se enlistan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Complicaciones y secuelas más frecuentes por COVID-19		
Órgano	Complicación	Secuela
Pulmón	-Neumonía viral -SDRA -Hipoxemia -Acidosis respiratoria -Daño alveolar difuso -Neumonía asociada a ventilación	-Fibrosis pulmonar -Hipertensión pulmonar
Cardiovascular	-Falla ventricular derecha -Infarto agudo de miocardio -Daño Valvular -Hipocinesia ventricular -Disminución en fracción de eyección ventricular izquierda -Pericarditis	-Arritmias -Muerte Súbita
Hematológicas	-Trombocitopenia -Aumento del dímero D y fibrinógeno -Estado protrombótico -Choque séptico -Microtrombosis -Tromboembolia pulmonar -Evento vascular cerebral	-Coagulación intravascular diseminada -Hemafagocitosis

Tabla 1. Complicaciones y secuelas más frecuentes por COVID-19

Órgano	Complicación	Secuela
Renales	-Falla renal aguda -Azoemia -Anasarca	-Enfermedad renal crónica

Considerando la tasa de contagios, la necesidad creciente de ingresos a terapia intensiva y ventilación mecánica, así como las enfermedades crónico-degenerativas y la evidente falta de tratamiento para evitar las secuelas existentes; la complicación pulmonar continúa siendo una de las más importantes y alarmantes a las que se enfrenta actualmente la medicina (50). Se necesitan explorar vías de prevención y de regulación de la respuesta inmune intensa que presenta la enfermedad (51), probablemente representando una ventana de oportunidad para evitar las complicaciones y secuelas en los sistemas cardiovascular y respiratorio.

Se necesita una investigación más a fondo que ayude a clarificar los mecanismos responsables de las complicaciones extrapulmonares, teniendo un enfoque claro en la prevención de estos, así como un seguimiento estrecho a los sobrevivientes de los casos de infección grave, identificando las posibles secuelas a largo plazo, así como los posibles riesgos para desarrollar otras enfermedades agudas o crónicas.

REFERENCIAS

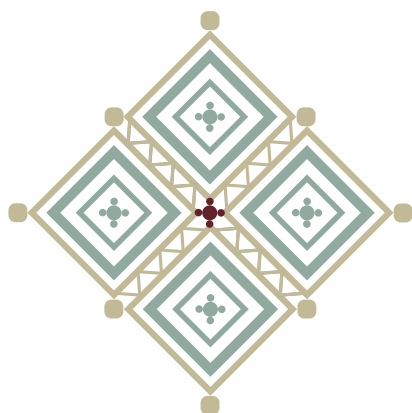
1. Zhu N;Zhang D;Wang W;Li X;Yang B;Song J;Zhao X;Huang B;Shi W;Lu R;Niu P;Zhan F;Ma X;Wang D;Xu W;Wu G;Gao GF;Tan W; ; A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [Internet]. The New England journal of medicine. U.S. National Library of Medicine; [cited 2020Nov18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses [Internet]. Trends in microbiology. Elsevier Ltd.; 2016 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125511/>
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [Internet]. Nature. Nature Publishing Group UK; 2003 [cited 2020Dec5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095016/>
4. Zhou P, Yang XL, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [Internet]. Nature. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020Nov20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>
5. J. Cui FL, N. Zhu DZ, L. Samavati BDU, D. Battle JW, AC. Mathewson AB, M. Letko AM, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-COV-2 [Internet]. Lung. Springer US; 1970 [cited 2020Nov20]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-020-00408-4>

6. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [Internet]. *Blood*. American Society of Hematology; 2020 [cited 2020Nov30]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2033/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and>
7. Kumar M, Thakur AK. Neurological manifestations and comorbidity associated with COVID-19 : an overview. 2020;(December 2019).
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [Internet]. *Annals of internal medicine*. American College of Physicians; 2020 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>
9. 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 [Internet]. *Lancet* (London, England). Elsevier Ltd.; 2020 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
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 [Internet]. *The Lancet. Respiratory medicine*. Elsevier Ltd.; 2020 [cited 2020Dec16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>
11. Wu Z, McGoogan J. 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 [Internet]. *JAMA*. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020Dec14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
12. de Wit E;van Doremalen N;Falzarano D;Munster VJ; SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [Internet]. *Nature reviews. Microbiology*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2020Nov18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344959/>
13. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
14. Zhu J;Zhong Z;ji P;Li H;Li B;Pang J;Zhang J;Zhao C; Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis [Internet]. *Family medicine and community health*. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020Dec8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371463/>
15. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing [Internet]. *Radiology*. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049601/>
16. Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, *et al.* Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations [Internet]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2020Dec14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462405/>
17. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, *et al.* Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT [Internet]. *Radiology*. Radiological Society of North America; 2020 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233414/>
18. Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):4–9.
19. Bhandary YP, Gouda MM, Shaikh SB. Inflammatory and Fibrinolytic System in Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. *Lung*. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2020Dec15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121847/>

20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [Internet]. *JAMA internal medicine*. American Medical Association; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/>
21. Folkesson HG, Matthay MA. Alveolar epithelial ion and fluid transport: recent progress [Internet]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. American Thoracic Society; 2006 [cited 2020Dec16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658691/>
22. Bai C, Wang X, Adler KB, Erjefalt J. Airway epithelial dysfunction in the development of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [Internet]. *Expert review of respiratory medicine*. U.S. National Library of Medicine; 2007 [cited 2020Dec15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20477274/>
23. Thille, A., Esteban, A., Fernández-Segoviano, P., Rodríguez, J., Aramburu, J., Vargas-Errázuriz, P., . . . Frutos-Vivar, F. (2013, May 15). Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. Retrieved December 16, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429204/>
24. General Office of the National Health Commission. 2020. Diagnostic and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). National Health Commission, Beijing, China. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml?s-pm=C73544894212.P59511941341.0.0>
25. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou Zhong W; Hao P; H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [Internet]. *Science China. Life sciences*. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2020Dec18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009228/>
26. Sime, P., & O'Reilly, K. (2001, June). Fibrosis of the lung and other tissues: New concepts in pathogenesis and treatment. Retrieved December 19, 2020, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11358425/>
27. 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 [Internet]. *Lancet (London, England)*. Elsevier Ltd.; 2020 [cited 2020Dec3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
28. Madjid M, Solomon SD, Vardeny O, Mullen B. Cardiac implications of novel coronavirus (COVID19). *ACC Clin Bull*. 2020.
29. Li SS-lung, Cheng C-wah, Fu C-lai, Chan Y-han, Lee M-po, Chan JW-man, et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome [Internet]. *Circulation*. American Heart Association; 2003 [cited 2020Dec20]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32?url_ver=Z39.88-2003
30. Potus F, Mai V, Lebreton M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, Lajoie AC, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19 [Internet]. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. American Physiological Society; 2020 [cited 2020Nov18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414237/>
31. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Butany J, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [Internet]. *European journal of clinical investigation*. U.S. National Library of Medicine; 2009 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453650/>
32. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106(15):1132–41.

33. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor [Internet]. Science. American Association for the Advancement of Science; 2005 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/309/5742/1864.long>
34. Geng Y-J, Wei Z-Y, Qian H-Y, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 [Internet]. Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2020Dec14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162778/>
35. Arentz M, Klaff L, Yim E. Characteristics and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [Internet]. JAMA. JAMA Network; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
36. Shaobo S, Mu Q, Bo S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [Internet]. JAMA Cardiology. JAMA Network; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
37. Asghar M, Nooreen H, Shoaib H, Minchul K, Lynch TJ. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Taylor & Francis. 2020 [cited 2020Dec3]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2020.1808360>
38. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis [Internet]. The Journal of infection. The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd.; 2020 [cited 2020Dec3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151373/>
39. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital [Internet]. Intensive care medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079823/>
40. Keihanian F, Bigdelu L. Cardiovascular Considerations in COVID19: A Comprehensive Review [Internet]. Therapeutics and clinical risk management. Dove; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7667183/>
41. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-47
42. Biscetti F, Rando MM, Nardella E, Cecchini AL, Bruno P, Landolfi R, et al. Cardiovascular Disease and SARS-COV-2: the Role of Host Immune Response Versus Direct Viral Injury [Internet]. MDPI. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020 [cited 2020Dec5]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8141>
43. 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 [Internet]. The Lancet. Respiratory medicine. Elsevier Ltd.; 2020 [cited 2020Dec14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/>
44. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [Internet]. Blood. American Society of Hematology; 2020 [cited 2020Nov30]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/135/23/2033/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and>
45. Biswas I, Khan GA. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors: JIR [Internet]. Journal of Inflammation Research. Dove Press; 2020 [cited 2020Nov30]. Available from: <https://www.dovepress.com/coagulation-disorders-in-covid-19-role-of-toll-like-receptors-peer-reviewed-article-JIR>

46. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, D'Agostino C, Srivastava NC, Bader AS, *et al.* Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications [Internet]. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. Radiological Society of North America; 2020 [cited 2020Nov20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534458/>
47. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, *et al.* Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis [Internet]. Critical care medicine. U.S. National Library of Medicine; 2001 [cited 2020Nov19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11505125/>
48. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [Internet]. Wiley Online Library. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>
49. Kreidieh F, Temraz S. SARS-COV-2 INFECTED PATIENTS: FROM A HEMATOLOGIST PERSPECTIVE. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2020 Nov 27];12(1):e2020078. Available from: [/pmc/articles/PMC7643802/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7643802/?report=abstract)
50. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? [Internet]. The Indian Journal of Tuberculosis. Tuberculosis Association of India. Published by Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020Dec20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7654356/>
51. Biscetti F, Rando MM, Nardella E, Cecchini AL, Bruno P, Landolfi R, *et al.* Cardiovascular Disease and SARS-COV-2: the Role of Host Immune Response Versus Direct Viral Injury [Internet]. *International journal of molecular sciences*. MDPI; 2020 [cited 2020Dec21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7663579/>



EFFECTOS PSICOLÓGICOS CAUSADOS POR LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Efectos psicológicos causados por la pandemia de la COVID-19

Cortés-Álvarez Nadia Yanet^{1*}, Vuelvas-Olmos César Rubén², Bautista-Rodríguez Elizabeth³.

⁽¹⁾ Departamento de Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato.

⁽²⁾ Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima.

⁽³⁾ Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla.

*Correspondencia: NYCA, ORCID: 0000-0002-0596-9107.

Correo: ny.cortes@ugto.mx

RESUMEN

La pandemia de la COVID-19 representa una enorme crisis de salud que ha afectado a varias naciones, con más de 88.8 millones de casos y 1.91 millones de muertes confirmadas hasta la fecha. La pandemia se ha configurado como una importante amenaza al bienestar físico y además ha provocado peligrosas afectaciones a la salud mental. La evidencia actual ha mostrado los diversos problemas psicológicos y consecuencias sufridas en la población general incluyendo ansiedad, estrés, depresión, trastorno de estrés postraumático y angustia psicológica. Así mismo se han identificado factores de riesgo asociados a un mayor impacto psicológico, destacando el confinamiento, la alteración a la economía, el desempleo y el futuro incierto. Debido a que el fin de la pandemia no es claro aún en el futuro cercano, las consecuencias negativas continuarán reflejando, por lo que resulta necesario aplicar un enfoque multidisciplinario que no se dirija exclusivamente a la salud física, sino también a la salud mental para mitigar los efectos negativos.

Palabras clave: Salud mental, efectos psicológicos, ansiedad, estrés, depresión, estrategias de afrontamiento.

1. INTRODUCCIÓN

La nueva cepa de la familia *Coronaviridae* se originó en la ciudad de Wuhan en China en diciembre de 2019. Este nuevo virus es altamente contagioso y en pocos meses se convirtió en una seria amenaza para la salud humana. La transmisión de persona a persona, así como el corto período de incubación previsto son probablemente los factores responsables de su rápida propagación alrededor de todo el mundo (1). La Organización Mundial de la Salud ha anunciado recientemente la COVID-19 como la sexta emergencia de salud pública de importancia internacional. La pandemia de la COVID-19 ha sido el causante del deceso de 1,901,510 personas en todo el mundo hasta el 31 de diciembre de 2020. Su impacto es tal que incluso los países desarrollados no están controlando el aumento de la tasa de mortalidad (2).

Dicha pandemia trajo consigo diferentes reacciones de ansiedad que desencadenaron comportamientos. Además, a medida que la situación empeoraba las personas se apresuraron a ir a las tiendas, los centros de salud y las farmacias, en busca de medicinas, paliativos y otras soluciones, dando como consecuencia que el suministro de los mismos se volviera escaso y la prestación de servicios clínicos del país se vió afectada (3). Diferentes estudios han mostrado que durante los brotes de enfermedades transmisibles, la gente suele experimentar síntomas de psicosis, ansiedad, trauma, ideación suicida y pánico; así mismo, reportes previos han mostrado que la ansiedad es un factor determinante en la disminución de la respuesta inmune, agravando el cuadro de infección y aumentando con ello la gravedad de los síntomas (4).

En situaciones de pandemia, el comportamiento de las personas y las reacciones psicológicas de los individuos se convierten en un factor clave tanto en la propagación de la enfermedad como en la aparición de angustia emocional y desorden social durante y después del brote. A pesar de este hecho, normalmente no se proporcionan recursos suficientes para gestionar o atenuar los efectos de dichas crisis en la salud mental y el bienestar (5–7). Si bien esto puede ser comprensible en la fase aguda de un brote, cuando los sistemas de salud priorizan las pruebas, la reducción de la transmisión y la atención crítica del paciente, las necesidades psicológicas y psiquiátricas no deben ignorarse. Se sabe que los factores psicológicos juegan un papel clave en el cumplimiento de las medidas de salud pública (como la vacunación) y en la forma en que las personas enfrentan

la amenaza de infección y las pérdidas consiguientes (8). Estos son temas claramente cruciales para considerarse en el manejo de cualquier enfermedad infecciosa, incluida la COVID-19. Las reacciones psicológicas durante la pandemia abarcan conductas de mala adaptación, angustia emocional y respuestas defensivas. Los seres humanos propensos a sufrir problemas psicológicos son especialmente vulnerables a enfermarse (9).

2. CONFINAMIENTO Y EFECTOS PSICOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN GENERAL

El confinamiento y las medidas de distanciamiento social que se aplicaron en diversos países como consecuencia de la rápida dispersión y de las distintas formas de contagio del virus, culminaron con la ruptura del funcionamiento normal de los individuos en la sociedad (10).

Estas medidas trajeron consigo la pérdida de puestos de trabajo, aumento de la tensión financiera, alza de precios de los bienes de consumo, incertidumbre con respecto a las sesiones académicas y miedo a la enfermedad, llevando al individuo hasta el límite de su bienestar psicológico. Se ha identificado en diferentes estudios que cuando la salud y la seguridad financiera se alteran, se elevan los niveles de ansiedad; lo que sumado a otros factores como el hecho de recibir educación en el hogar, la preocupación por el bienestar de la familia y amigos, la frustración de sentirse atrapados en casa, etc., provoca que los niveles de tolerancia al estrés se vuelven más bajos (11). Estudios han reportado que dada la falta de un protocolo de tratamiento estándar y específico para la COVID-19, la incertidumbre acongoja a los familiares de los individuos afectados. Todos estos factores han alimentado un estrés sin precedentes entre la población de los diversos países golpeados por la pandemia (12).

El aislamiento social producto del confinamiento fue diferente en cada país, acorde a las leyes vigentes o motivado por personas responsables.

El estrés de estar en confinamiento, así como otros factores angustiantes, pueden presentarse de manera diversa en los individuos, dependiendo de sus habilidades de afrontamiento, sus rasgos de personalidad y funcionamiento premórbido (13). Así mismo se ha reportado que la angustia de entrar en confinamiento puede conducir a un trastorno de estrés agudo, mientras que otros individuos pueden mostrar adaptación. En la

misma línea, estudios han mostrado que las principales reacciones que se presentan ante el encierro son sentirse exhausto, aburrido, desapegado, irritabilidad, ansiedad, trastornos del sueño y mal humor. Si bien estos síntomas pueden ser de corta duración, también podrían prolongarse y requerir tratamiento para aliviar trastornos psiquiátricos emergentes como estrés postraumático, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, entre otros. Incluso los reportes muestran que el período de confinamiento puede considerarse un evento traumático en donde los individuos podrían generar ideas suicidas, lo que necesita una consideración especial (14).

3. SALUD MENTAL EN TIEMPOS DE COVID-19 EN LA POBLACIÓN GENERAL

Como lo han sugerido diversas teorías, las emergencias de salud pública desencadenan emociones negativas, que pueden reducir la función inmunológica de las personas y destruir el equilibrio de sus mecanismos fisiológicos normales (15). La evidencia actual ha mostrado los diversos problemas psicológicos y consecuencias importantes en términos de salud mental en la población general debido a la COVID-19. Si bien, la pandemia ha dado lugar a alteraciones en la salud mental, también se han identificado factores de riesgo asociados a un mayor o menor impacto. La **tabla 1** resume las reacciones psicológicas y factores asociados más relevantes identificados en la población general.

Es probable que una de las principales consecuencias adversas de la pandemia sea el aumento del aislamiento social y la soledad, que están fuertemente ligadas a la ansiedad, depresión, las autolesiones e intentos de suicidio a lo largo de la vida (16). Al estar en cuarentena, las personas pierden conexiones cara a cara y las relaciones sociales tradicionales se ven interrumpidas, lo que resulta en un fenómeno estresante (17). No obstante, no podemos dejar de lado que la pandemia producida por la COVID-19 también ha causado temores de una inminente crisis económica y recesión. El distanciamiento social, el confinamiento y las restricciones de viaje han provocado una disminución de la población activa en todos los sectores económicos y la pérdida de empleos (18). En México, hasta el mes de noviembre, se estimaba un aumento masivo en el número de desempleados, el cual podría llegar a 47 millones de desempleados (19).

Si bien las medidas sanitarias adoptadas por los gobiernos están dirigidas a evitar la propagación del virus, persiste un gran riesgo de violencia doméstica asociada con el aislamiento social, la exposición a factores estresantes económicos y psicológicos, además de un aumento de los mecanismos de afrontamiento negativos (como el alcoholismo) y la imposibilidad de acceder a los mecanismos de apoyo habituales o escapar de hogares abusivos, debido a las medidas de cuarentena o restricciones de viaje (20). Por otro lado, si bien la población general se encuentra en riesgo de contraer COVID-19, la infección por SARS-COV-2 confiere una probabilidad más alta de muerte en los adultos mayores; dicha información se dio a conocer exhaustivamente con el fin de proteger a este sector de la población. En la misma línea, han surgido preocupaciones serias como el miedo a morir. Estos sentimientos de vulnerabilidad detonan un deterioro en la salud mental, alterando el estado de ánimo, la capacidad inmunológica del organismo y la calidad del sueño, entre otras (21).

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados	Factores asociados a mejores resultados
Wang et al., 2020 (22)	China	1210	El 16.5% mostraron síntomas depresivos moderados a graves; 28.8% síntomas de ansiedad moderados a graves; 8.1% estrés moderado a severo.	Sexo femenino, ser estudiante, manifestar síntomas físicos específicos de COVID-19 y un estado de salud autoevaluado como deficiente se asociaron significativamente con un mayor impacto psicológico del brote y niveles más altos de estrés, ansiedad y depresión.	Accesar a información de salud específica, actualizada, precisa y las medidas de precaución particulares como la higiene de manos y uso de un cubrebocas se asociaron con un menor impacto psicológico del brote y menores niveles de estrés, ansiedad y depresión
(Sherman et al., 2020)	Estados Unidos	591	El 21% informó niveles clínicamente elevados de síntomas depresivos, 16.58% informó síntomas elevados de ansiedad generalizada y 5.38% informó el uso indebido de alcohol.	Mayor interrupción en la vida diaria debido a la pandemia, y aquellas con antecedentes de problemas de salud mental, tenían más probabilidades de dar positivo en la detección de síntomas depresivos, de ansiedad y relacionados con el trauma.	N/A

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados	Factores asociados a mejores resultados
(Cortés-Álvarez et al., 2020)	México	1105	50.3% de la población general calificó la angustia psicológica como moderada-grave; 15.7% informó síntomas depresivos moderados a graves; 22.6% informó síntomas de ansiedad moderados a graves; y el 19.8% informó niveles de estrés moderado-severo.	Sexo femenino, mayor edad, estado de divorciado, falta de confianza relacionada con la seguridad de la prueba, menor satisfacción de la información de salud relacionada con COVID-19, historial de contacto directo o indirecto con un caso confirmado de COVID-19, convivir con una sola persona, pasar > 9 h al día en casa se asociaron con un mayor malestar psicológico y / o niveles más altos de estrés, ansiedad y depresión.	Las medidas de precaución como la higiene de las manos y el uso de mascarillas se asociaron con niveles más bajos de angustia psicológica, depresión, ansiedad y estrés.
(Ahmed et al., 2020)	China	1074	El 29% de los encuestados sufren diferentes formas de ansiedad (leve 10.1%, moderada 6.0% y severa 12.9%). Más de un tercio de los encuestados (37.1%) tenían diferentes formas de depresión (leve 10.2%, moderada 17.8% y grave 9.1%). Aproximadamente un tercio de las personas (32.1%) tenían un bienestar mental más bajo.	Las personas de 21 a 40 años se encuentran en una posición más vulnerable en términos de sus condiciones de salud mental y consumo de alcohol.	N/A
(Gao et al., 2020)	China	4872	El 48.3% mostró depresión, 22.6% evidenció ansiedad y 19.4% mostró una combinación de depresión y ansiedad.	La mayor frecuencia de uso de redes sociales se asoció con mayor probabilidad de ansiedad.	N/A

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados	Factores asociados a mejores resultados
(González-Sanguino <i>et al.</i> , 2020)	España	3480	El 18.7% de la muestra presentó síntomas depresivos, 21.6% de ansiedad y 15.8% de trastorno de estrés postraumático.	Sexo femenino, los diagnósticos previos de problemas de salud mental o trastornos neurológicos, tener síntomas asociados al virus, o aquellos con un familiar cercano infectado y la soledad se asociaron con mayor sintomatología de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático.	El mayor factor protector de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático fue el bienestar espiritual.
(Hwang <i>et al.</i> , 2020)	China	7236	El 35.1% presentó síntomas de ansiedad, mientras que el 20.1% mostró síntomas depresivos.	El 35.1% presentó síntomas de ansiedad, mientras que el 20.1% mostró síntomas depresivos.	N/A
(Lei <i>et al.</i> , 2020)	China	1593	La prevalencia en general fue de 8.3% en ansiedad y 14.6% respecto a depresión. Entre los participantes no infectados, 6.7% mostró ansiedad y 11.9% depresión. Mientras que en los participantes contagiados de COVID-19, 12.9% mostró ansiedad y 22.4% evidenció depresión. La prevalencia de ansiedad y depresión fue significativamente mayor en el grupo infectado.	Un ingreso familiar promedio más bajo, un nivel educativo más bajo, tener un nivel de conocimiento autoevaluado más alto, estar más preocupado por estar infectado, no tener apoyo psicológico y una condición de salud autopercebida más baja fueron significativamente asociados con puntajes más altos en ansiedad y depresión.	N/A

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados	Factores asociados a mejores resultados
(Moghaniabas-hi-Man-sourieh, 2020)	Irán	10,754	La prevalencia de ansiedad fue del 50.9%. En donde 31.8% mostró síntomas leves de ansiedad, mientras que el 19.1% evidenció síntomas de severos-graves.	Sexo femenino, las personas que más consultaban noticias relacionadas con el virus, el grupo de edad de 21 a 40 años y las personas que tenían al menos un familiar, pariente o amigo que contrajo la enfermedad de COVID-19 se asoció con niveles mayores de ansiedad.	N/A
(Özdin & Bayrak Özdin, 2020)	Turquía	343	45.1% mostró síntomas de ansiedad y 23.6% evidenció síntomas de depresión.	La ansiedad se correlacionó con el sexo femenino, vivir en zonas urbanas y tener antecedentes de enfermedades psiquiátricas previas. Mientras que la depresión se correlacionó únicamente con vivir en áreas urbanas.	N/A
(Samar-darshi et al., 2020)	Nepal	374	82% mostró síntomas de estrés moderado a alto.	Mayores niveles de estrés se correlacionaron con ser estudiante y con la edad <30 años.	N/A
(Søn-derskov et al., 2020)	Dinamarca	2458	25.4% mostró síntomas depresivos.	La depresión se correlacionó con el sexo femenino y ansiedad autopercebida.	N/A

Tabla 1. Principales afectaciones psicológicas durante la pandemia de COVID-19. Resumen de las reacciones psicológicas más relevantes identificadas en la población general, así como los factores asociados.

4. SALUD MENTAL EN TIEMPOS DE COVID-19 EN EL PERSONAL DE SALUD

Frente a una crisis de salud, no vista en varios años en México, la COVID-19 está poniendo a los trabajadores de la salud bajo una intensa presión, en donde resulta preocupante que los profesionales de la salud no solo están combatiendo el virus, sino que también combaten la crisis humanitaria con suministros de protección limitados, así como jornadas de trabajo más extensas que lo habitual, en donde están expuestas al mayor riesgo de infección debido a su contacto cercano y frecuente con los pacientes contagiados del virus.

La falta de suministros de protección dificulta el cumplimiento de las pautas para la protección de los trabajadores de la salud de primera línea, provistas por la Organización Mundial de la Salud, poniendo en peligro sus propias vidas. Además, se ha demostrado que los equipos de protección personal, como las máscarillas, brindan protección a la salud mental (34–36). En México, hasta el momento, la pandemia de COVID-19 ya contabiliza la vida de 1.320 profesionales de la salud (37) y 46.000 estaban infectados (37), situándose como el país que registra más muertes de trabajadores de la salud por la COVID-19 (38).

Cuando el personal de salud está expuesto a entornos con altas exigencias laborales y bajos recursos, un mayor estrés laboral y mayores síntomas de estrés físico y psicológico pueden afectar negativamente la salud y el bienestar (39, 40). Lamentablemente, a pesar de los esfuerzos del personal de salud por salvaguardar la vida de la población, han sido estigmatizados como vectores de contagio y han sido agredidos, maltratados y marginados. Incluso se les ha impedido utilizar el transporte público debido a su ocupación. Gran parte del personal de salud ya no usa su uniforme cuando viajan hacia o desde el trabajo por temor a sufrir lesiones (41, 42). Esta situación requiere una atención especial debido a que los colapsos emocionales que siguen a estos vergonzosos episodios podrían desencadenar enfermedades psiquiátricas a corto y largo plazo (43).

Además, el personal de salud se ha encontrado en un dilema considerable, entre el cuidado laboral y familiar y entre el cuidado familiar y la evitación del contacto con los familiares (44). En consecuencia, dado el carácter traumático de la situación, incluyendo la deficiencia de insumos

de protección, largas cargas de trabajo, exposición al virus, contacto con personas infectadas por COVID-19 y estigmatización social, a las que está expuesto el personal de salud en su trabajo diario durante el brote de COVID-19, diversos problemas psicológicos y consecuencias importantes en términos de salud mental como ansiedad, estrés, depresión, trastorno de estrés postraumático, angustia psicológica y agotamiento emocional, han surgido. La **tabla 2** resume las reacciones psicológicas más relevantes identificadas en el personal de salud, así como los factores asociados a un mayor impacto.

Las enfermeras y médicos son el grupo de mayor riesgo entre los trabajadores de la salud en términos de *burnout* (52). En México, la gran mayoría de las muertes documentadas han ocurrido dentro de los hospitales y las investigaciones han demostrado que los trabajadores de atención médica de primera línea pueden experimentar agotamiento emocional cuando comunican notificaciones de muerte (53, 54). Este resultado requiere una atención especial dado que el desgaste emocional se asocia con frecuencia con una atención subóptima del paciente e ineficiencias profesionales, junto con un efecto duradero en el estado de salud de los profesionales de la salud (55). Por lo que, mantener la salud mental del personal de salud es fundamental para controlar las enfermedades infecciosas (56).

Juntos, estos hallazgos demuestran que el personal de salud está sufriendo alteraciones en su salud emocional debido al brote de la COVID-19. Frente a una crisis de salud, no vista en varios años en México, el adecuado bienestar psicológico del personal de salud en este momento vulnerable es fundamental. El personal de salud se beneficiaría de una mayor disponibilidad de atención de salud mental personalizada por parte de psicoterapeutas y psiquiatras para guiar estilos de afrontamiento positivos. Por lo tanto, vale la pena contemplar la introducción de intervenciones psicológicas en línea o por teléfono como la Terapia Cognitiva Conductual (TCC) y la Terapia Cognitiva Basada en *Mindfulness* (MBCT). Además, a medida que la pandemia continúa, se sugiere la implementación de importantes estrategias clínicas y políticas que incluyan una asignación razonable de recursos humanos, horas de trabajo más cortas, períodos de descanso regulares y turnos rotativos, así como servicios de cuidado infantil para sus familias y suministro adecuado de materiales de protección para el personal de salud que labora en puestos de alto riesgo, para facilitar su adaptación a las tareas antiepidémicas.

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados
(Cortés Álvarez & Vuelvas Olmos, 2020)	México	500 enfermeras y enfermeros	El 46.72% reportó una respuesta de angustia traumática moderada-severa, el 42.40% evidenció un alto nivel de agotamiento emocional y el 41.78% mostró angustia psicológica moderada-severa.	El personal de enfermería que tiene >2 hijos, un aumento de la jornada laboral por COVID-19, el consumo de tabaco y alcohol y el aumento del consumo de ambos y la presencia de un caso confirmado y sospechoso de COVID-19 en su lugar de trabajo mostraron peores resultados.
(Lai et al., 2020)	China	1257 personal médico y de enfermería	El 50.4% informó síntomas de depresión, 44.6% mostró síntomas de ansiedad, 34% reportó insomnio.	El personal de enfermería, las mujeres, los trabajadores de atención médica de primera línea y los que trabajaban en Wuhan, China, informaron grados más severos de todas las mediciones de los síntomas de salud mental que otros trabajadores de la salud. Los trabajadores de la salud de primera línea que participan en el diagnóstico, tratamiento y cuidado directo de pacientes con COVID-19 se asociaron con un mayor riesgo de síntomas de depresión, ansiedad, insomnio y angustia.
(Kang et al., 2020)	China	994 personal médico y de enfermería	El 36.9% mostró niveles de depresión por debajo del umbral, 34.4% leves, 22.4% moderadas y 6.2% presentó alteraciones graves.	Ser mujer.
(Lu et al., 2020)	China	2042 médicos	El 70.6% reportó miedo, 25.5% ansiedad y 12.2% depresión.	El personal médico de primera línea con contacto cercano con pacientes infectados, incluido el que trabaja en los departamentos de respiración, emergencia, enfermedades infecciosas y UCI, mostró puntuaciones más altas en la escala de miedo y tenían 1, 4 veces más probabilidad de sentir miedo y el doble de probabilidades de sufrir ansiedad y depresión.

Autor	País de origen	n	Resultados	Factores asociados a peores resultados
(Khanal <i>et al.</i> , 2020)	Nepal	475 trabajadores de la salud	El 41.9% tenía síntomas de ansiedad, 37.5% mostró síntomas de depresión y 33.9% tenía síntomas de insomnio.	El estigma que enfrentan los trabajadores de la salud y el antecedente de medicación por problemas de salud mental se asociaron significativamente con mayores probabilidades de experimentar síntomas de ansiedad, depresión e insomnio. Las medidas de precaución inadecuadas en el lugar de trabajo se asociaron significativamente con mayores probabilidades de presentar síntomas de ansiedad y depresión. El personal de enfermería tenía una probabilidad significativamente mayor de experimentar síntomas de ansiedad que otros trabajadores de la salud.
(Elkholy <i>et al.</i> , 2020)	Egipto	502 trabajadores de la salud	El 40.3% mostró ansiedad moderada-grave, 26.5% sufría de insomnio moderado-grave, mientras que el 42.3% tenía síntomas depresivos moderados-graves. Finalmente, 80.9% mostró niveles de estrés moderados-altos.	Las mujeres tenían un mayor riesgo de experimentar síntomas de ansiedad y estrés grave.
(Alonso <i>et al.</i> , 2020)	España	9138 trabajadores de la salud	28.1% presentaron trastorno depresivo mayor, 22.5% trastorno de ansiedad generalizada, 24% pánico, 22.2% trastorno de estrés postraumático y 6.2% trastorno por consumo de sustancias. El 45,7% presentaba algún trastorno mental actual y el 14,5% algún trastorno mental discapacitante actual.	Cuidar “todo el tiempo” a los pacientes con COVID-19, el sexo femenino y estar en cuarentena o aislado se asociaron con mayores efectos.

Tabla 2. Principales afectaciones psicológicas en personal de salud durante la pandemia de COVID-19. Resumen de las reacciones psicológicas más relevantes identificadas en los trabajadores de salud, así como los factores asociados.

5. ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO PARA LA SALUD MENTAL ANTE LA COVID-19

Los principales esfuerzos del sector salud y los gobiernos de todo el mundo se están enfocando en el control de la pandemia adoptando diversas estrategias preventivas, no obstante se ha prestado poca atención al estado de salud mental (57). Investigaciones han mostrado diferentes estrategias de afrontamiento que se pueden usar, incluyendo: Evitar exponerse demasiado a la cobertura de los medios, mantener una relación saludable, ponerse en contacto con amigos y familiares en intervalos regulares utilizando las redes sociales y comenzar a pensar de manera positiva (58). Otros estudios han mostrado que las estrategias relacionadas con el uso de la tecnología pueden utilizarse para que los servicios de salud pueden introducir la prestación de servicios de apoyo psicológico en línea para aquellas personas que perdieron a sus familiares cercanos debido a la COVID-19 (59). Así mismo se han identificado que las estrategias de afrontamiento que están centradas en el apoyo moral, el reforzamiento del bienestar mental de los profesionales sanitarios de primera línea son básicas para mantener una estabilidad mental (60). Resulta muy benéfica la sugerencia de que las organizaciones sanitarias introduzcan períodos de trabajo más cortos, descansos regulares y turnos rotativos (61). En esta misma línea, se han planteado diversas estrategias de afrontamiento para hacer mitigar los problemas de salud mental y afecciones psicológicas producidas por la COVID-19 y los consecuentes cambios en el estilo de vida que se producen en las personas (**Figura 1**) (62).



Figura 1. Estrategias de afrontamiento durante el COVID-19. Principales estrategias de afrontamiento para mitigar los efectos psicológicos durante la pandemia.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, 2020.

6. CONCLUSIÓN

El impacto en la salud mental provocado por la pandemia y las medidas adoptadas para evitar o controlar la propagación del virus son evidentes, por lo tanto, existe un llamado urgente a que se preste más atención a la salud mental y se incluya en las políticas establecidas para ayudar a la sociedad, especialmente las que se ofrecen a los grupos más vulnerables, en este momento difícil. Para abordar los trastornos mentales que se han incrementado durante la pandemia, el sistema de salud debe proponer un paquete de intervenciones psicosociales, desde un enfoque multifacético, mediante la conformación de un equipo multidisciplinario de especialistas que proporcionen tratamientos psiquiátricos y otros servicios, utilizando plataformas de asesoramiento en línea y programas de rehabilitación, pues siguiendo estas pautas se lograrán reducir los efectos nocivos sobre el bienestar mental, causados por la pandemia.

REFERENCIAS

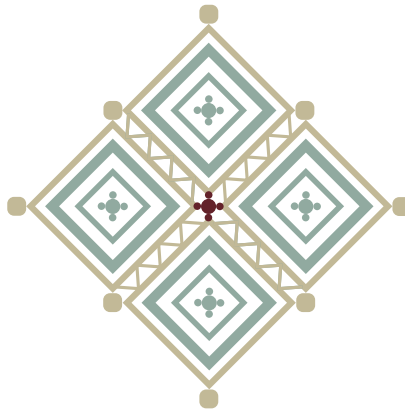
1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020.
2. Oldekop JA, Horner R, Hulme D, Adhikari R, Agarwal B, Alford M, *et al*. COVID-19 and the case for global development. *World Dev*. 2020;
3. Islam T, Pitafi AH, Arya V, Wang Y, Akhtar N, Mubarik S, *et al*. Panic buying in the COVID-19 pandemic: A multi-country examination. *J Retail Consum Serv*. 2020;
4. Moccia L, Janiri D, Pepe M, Dattoli L, Molinaro M, De Martin V, *et al*. Affective temperament, attachment style, and the psychological impact of the COVID-19 outbreak: an early report on the Italian general population. *Brain Behav Immun*. 2020;
5. Restubog SLD, Ocampo ACG, Wang L. Taking control amidst the chaos: Emotion regulation during the COVID-19 pandemic. *Journal of Vocational Behavior*. 2020.
6. Yan Z. Unprecedented pandemic, unprecedented shift, and unprecedented opportunity. *Hum Behav Emerg Technol*. 2020;
7. Harper CA, Satchell LP, Fido D, Latzman RD. Functional Fear Predicts Public Health Compliance in the COVID-19 Pandemic. *Int J Ment Health Addict*. 2020;
8. Karki U, Dhonju G, Kunwar AR. Parenting during the COVID-19 pandemic. *J Nepal Med Assoc*. 2020;
9. Serafini G, Parmigiani B, Amerio A, Aguglia A, Sher L, Amore M. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population [Internet]. Vol. 113, QJM. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Jan 7]. p. 229–35. Available from: [/pmc/articles/PMC7337855/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3337855/)
10. Atalan A. Is the lockdown important to prevent the COVID-9 pandemic? Effects on psychology, environment and economy-perspective. *Ann Med Surg*. 2020;
11. Fernandes N. Economic Effects of Coronavirus Outbreak (COVID-19) on the World Economy. *SSRN Electron J*. 2020;

12. Shuja KH, Aqeel M, Jaffar A, Ahmed A. COVID-19 pandemic and impending global mental health implications. *Psychiatra Danubina*. 2020.
13. Mengin A, Allé MC, Rolling J, Ligier F, Schroder C, Lalanne L, *et al.* Psychopathological consequences of confinement. *Encephale*. 2020;
14. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;
15. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, Morbidity, and Mortality: New Perspectives from Psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol*. 2002 Feb;53(1):83–107.
16. Holmes EA, O'Connor RC, Perry H, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, *et al.* Paper Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 27];1–14. Available from: www.thelancet.com/
17. Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. Vol. 51, *Asian Journal of Psychiatry*. Elsevier B.V.; 2020. p. 101990.
18. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review [Internet]. Vol. 277, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Nov 25]. p. 55–64. Available from: [/pmc/articles/PMC7413844/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768101/)
19. La Jornada. 47 millones de personas perderán sus empleos por COVID-19: Cepal [Internet]. La Jornada. 2020 [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://www.jornada.com.mx/ultimas/economia/2020/11/10/llegara-a-47-millones-de-personas-201cperdida-de-empleos201d-por-covid-19-cepal-3777.html>
20. Gulati G, Kelly BD. Domestic violence against women and the COVID-19 pandemic: What is the role of psychiatry? *Int J Law Psychiatry* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 7];71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768101/>
21. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912–20.
22. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 1;17(5).
23. Sherman AC, Williams ML, Amick BC, Hudson TJ, Messias EL. Mental health outcomes associated with the COVID-19 pandemic: Prevalence and risk factors in a southern US state. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jan 7];293:113476. Available from: [/pmc/articles/PMC7513769/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576317/)
24. Cortés-Álvarez NY, Piñeiro-Lamas R, Vuelvas-Olmos CR. Psychological effects and associated factors of COVID-19 in a Mexican sample. *Disaster Med Public Health Prep* [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2020 Jun 25];1–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32576317>
25. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, Hanbin S, Siyu L, Ahmad A. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun 1;51(1):102092.
26. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, *et al.* Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jan 8];15(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7162477/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405150/)
27. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C, *et al.* Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 8];87:172–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405150/>

28. Hwang TJ, Rabheru K, Peisah C, Reichman W, Ikeda M. Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 32, *International Psychogeriatrics*. Cambridge University Press; 2020 [cited 2021 Jan 8]. p. 1217–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450943/>
29. Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine during the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8];26:e924609-1. Available from: [/pmc/articles/PMC7199435/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334409/)
30. Moghanibashi-Mansourieh A. Assessing the anxiety level of Iranian general population during COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jan 8];51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334409/>
31. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 8];66(5):504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380879/>
32. Samadarshi S, Sharma S, Bhatta J. An online survey of factors associated with self-perceived stress during the initial stage of the COVID-19 outbreak in Nepal. *Ethiop J Heal Dev* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8];34(2):84–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/345664234_An_online_survey_of_factors_associated_with_self-perceived_stress_during_the_initial_stage_of_the_COVID-19_outbreak_in_Nepal
33. Sønderskov KM, Dinesen PT, Santini ZI, Østergaard SD. The depressive state of Denmark during the COVID-19 pandemic. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176490/>
34. Tan W, Hao F, McIntyre RS, Jiang L, Jiang X, Zhang L, et al. Is returning to work during the COVID-19 pandemic stressful? A study on immediate mental health status and psychoneuroimmunology prevention measures of Chinese workforce. *Brain Behav Immun*. 2020;87:84.
35. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Nov 24];87:40–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7153528/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334409/)
36. Wang C, Chudzicka-Czupala A, Grabowski D, Pan R, Adamus K, Wan X, et al. The Association Between Physical and Mental Health and Face Mask Use During the COVID-19 Pandemic: A Comparison of Two Countries With Different Views and Practices. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2020 Nov 25];11:569981. Available from: [/pmc/articles/PMC7510452/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334409/)
37. Amnesty International. Global: Health workers silenced, exposed and attacked [Internet]. Amnesty International. 2020 [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://www.amnesty.org/en/latest/news/2020/07/health-workers-rights-covid-report/?fbclid=IwAR2gsgogGI_hgYv8mePGAdKPA5yfud1kc8q5jI3BG7zmvfVtyPXEkNkKKS0
38. El Economista. México es el país que registra más muertes de trabajadores de salud por COVID-19 | El Economista [Internet]. Diario El Economista. 2020 [cited 2020 Sep 10]. Available from: <https://www.eleconomista.com.mx/politica/Mexico-es-el-pais-que-registra-mas-muertes-de-trabajadores-de-salud-por-COVID-19--20200903-0037.html>
39. Khamisa N, Oldenburg B, Peltzer K, Illic D. Work related stress, burnout, job satisfaction and general health of nurses. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Jan 12;12(1):652–66.
40. Lin SH, Liao WC, Chen MY, Fan JY. The impact of shift work on nurses' job stress, sleep quality and self-perceived health status. *J Nurs Manag*. 2014;22(5):604–12.

41. Semple K. 'Miedo de ser enfermera': Los trabajadores de la salud están bajo ataque - The New York Times [Internet]. The New York Times. México; 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.nytimes.com/es/2020/04/28/espanol/mundo/ataques-enfermeras-medicos-virus.html>
42. Poy Solano L. En México se han multiplicado ataques contra personal de salud: experto [Internet]. La Jornada. 2020 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.jornada.com.mx/ultimas/sociedad/2020/04/30/en-mexico-se-han-multiplicado-ataques-contra-personal-de-salud-experto-5072.html>
43. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society [Internet]. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Apr 24]. p. e37–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043982>
44. Guo, Miao J, Wang H, Xu S, Sun W, Fan Y, et al. Psychological impact on women health workers involved in COVID-19 outbreak in Wuhan: a cross-sectional study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 Jul 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366684>
45. Cortés-Álvarez NY, Vuelvas-Olmos CR. COVID 19: Psychological effects and associated factors in Mexican nurses. Disaster Med Public Health Prep [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2021 Jan 8];1–23. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1935789320004954/type/journal_article
46. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw open. 2020 Mar 2;3(3):e203976.
47. Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. Brain Behav Immun [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 8];87:11–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276196/>
48. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. Psychiatry Res [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Jul 12];288. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276196/>
49. Khanal P, Devkota N, Dahal M, Paudel K, Joshi D. Mental health impacts among health workers during COVID-19 in a low resource setting: A cross-sectional survey from Nepal. Global Health [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2021 Jan 8];16(1):89. Available from: <https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-020-00621-z>
50. Elkholy H, Tawfik F, Ibrahim I, Salah El-din W, Sabry M, Mohammed S, et al. Mental health of frontline healthcare workers exposed to COVID-19 in Egypt: A call for action. Int J Soc Psychiatry [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2021 Jan 8];002076402096019. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020764020960192>
51. Alonso J, Vilagut G, Mortier P, Ferrer M, Alayo I, Aragón-Peña A, et al. Mental health impact of the first wave of COVID-19 pandemic on Spanish healthcare workers: A large cross-sectional survey. Rev Psiquiatr y Salud Ment [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 8]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888989120301282>
52. Qiao Z, Chen L, Chen M, Guan X, Wang L, Jiao Y, et al. Prevalence and factors associated with occupational burnout among HIV/AIDS healthcare workers in China: A cross-sectional study. BMC Public Health [Internet]. 2016 Apr 14 [cited 2020 Jul 13];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079376/>
53. Shoenberger JM, Yeghiazarian S, Rios C, Henderson SO. Death notification in the emergency department: Survivors and physicians [Internet]. Vol. 14, Western Journal of Emergency Medicine. California Chapter of the American Academy of Emergency Medicine (Cal/AAEM); 2013

- [cited 2020 Jul 13]. p. 181–5. Available from: [/pmc/articles/PMC3628479/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193239/)
54. Wakam GK, Montgomery JR, Biesterveld BE, Brown CS. Not dying alone — Modern compassionate care in the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jul 13]. p. e88. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2007781>
 55. Panagioti M, Geraghty K, Johnson J, Zhou A, Panagopoulou E, Chew-Graham C, *et al.* Association between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 178, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2018 [cited 2020 Jul 13]. p. 1317–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193239/>
 56. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. Vol. 7, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2020. p. 228–9.
 57. McKibbin W, Fernando R. The Global Macroeconomic Impacts of COVID-19: Seven Scenarios. *Asian Econ Pap*. 2020;
 58. Bavel JJV, Baicker K, Boggio PS, Capraro V, Cichocka A, Cikara M, *et al.* Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nature Human Behaviour*. 2020.
 59. Hagge D, Knopf A, Hofauer B. Telemedicine in the fight against SARS-COV-2—opportunities and possible applications in otorhinolaryngology: Narrative review. *HNO*. 2020.
 60. Selman LE, Chao D, Sowden R, Marshall S, Chamberlain C, Koffman J. Bereavement Support on the Frontline of COVID-19: Recommendations for Hospital Clinicians. *J Pain Symptom Manage*. 2020;
 61. Li R, Chen Y, Lv J, Liu L, Zong S, Li H, *et al.* Anxiety and related factors in frontline clinical nurses fighting COVID-19 in Wuhan. *Medicine (Baltimore)*. 2020;
 62. Polizzi C, Lynn SJ, Perry A. Stress and coping in the time of COVID-19: Pathways to resilience and recovery. *Clin Neuropsychiatry*. 2020;



COVID 19: IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN MÉXICO

COVID 19: importancia de la nutrición en México

Huezo-Sánchez, Ana Rosa¹; Pérez-Armendáriz, Beatriz¹; Meza-Jiménez, María de Lourdes^{2*}.

⁽¹⁾ Facultad de Biotecnología, Decanato de Ciencias Biológicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽²⁾ Facultad de Nutrición, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

*Correspondencia: Meza-Jiménez; 0000-0001-6560-0929; marialourdes.meza@upaep.mx; Tel. 5546542114

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 ha afectado a todo el mundo, generando una merma importante en la salud de las poblaciones. En particular a México, donde desde antes del inicio de la pandemia se daba un incremento en patologías crónicas no transmisibles, entre las cuales destaca la obesidad. Esta afectación genera cambios metabólicos importantes que impactan al estado inmunológico de los individuos, generando susceptibilidad para padecer COVID-19 agravando el estado del paciente hasta producir severas complicaciones. Como estrategia para el manejo de la pandemia se ha analizado la relación entre sistema inmunológico y nutrición. En esta dupla se han identificado asociaciones entre la microbiota intestinal, alimentos funcionales, componentes nutricionales y algunos alimentos que tienen el potencial de mejorar el estado de salud de los pacientes con COVID-19. El propósito de este capítulo es analizar el efecto de la nutrición como potencial protector contra la enfermedad.

Se ha observado la implicación de componentes bioactivos para la mejora de la salud, también la posible asociación entre pulmón y microbiota, así como, los componentes nutricionales y alimenticios que protegen y fortalecen al sistema inmunológico, contrarrestando el proceso inflamatorio generado por la obesidad. También se destaca la importancia de una alimentación adecuada en la salud de pacientes infectados por COVID-19 en México. Por último, se presenta una revisión extensa acerca de los nutrientes y compuestos funcionales que podrían potenciar el sistema inmune y contrarrestar el proceso inflamatorio generado por la combinación COVID-19- obesidad. Destacando la importancia de la adecuada alimentación para enfrentar de la mejor manera una infección tan agresiva como el COVID 19.

Palabras clave: Alimentos funcionales, COVID-19, microbiota, nutrición, obesidad.

1. INTRODUCCIÓN

Los efectos de la globalización y transición en la alimentación han modificado la dieta en México, con alimentos ricos en calorías y alimentos procesados. Esto ha desencadenado dos efectos: 1) Favorecer el abandono a los alimentos tradicionales, 2) Cambiar la economía por los elevados costos en la salud (1). La modernización también ha promovido que la dieta rural basada en maíz, frijol y calabaza, entre otros, se transforme en una alimentación más variada y comercial, con alto contenido de grasas saturadas y azúcares simples, acarreando una incapacidad para afrontar en las mejores condiciones la pandemia del virus SARS-COV-2. En este sentido, varias investigaciones han concluido que las comorbilidades como diabetes, hipertensión y sobrepeso u obesidad son determinantes en los altos índices de mortalidad que se presentan en México. En el ámbito nacional, para 2018 la prevalencia de sobrepeso y obesidad ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$) era de 75.2% (73.0% hombres y 76.8% mujeres) con incrementos de obesidad en el periodo 2012-2018 de 10.1% en hombres y 6.9% en mujeres.

Se ha responsabilizado a empresas trasnacionales de ofrecer únicamente alimentos procesados altos en endulzantes, azúcares, sodio y grasas saturadas, por lo que a partir de 2020 es obligatorio el etiquetado frontal en alimentos y bebidas que advierte a los consumidores acerca del contenido excesivo de azúcares, grasas saturadas, sal y aporte energético (2).

La obesidad se asocia con inflamación crónica de bajo grado, disbiosis e incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias. En particular, la liberación de IL-6 y ferritina, se han identificado como predictores de desenlace fatal en COVID-19 (3).

Para el funcionamiento óptimo del sistema inmune, se requiere un adecuado estado de nutrición (4). En este sentido, los alimentos funcionales podrían desarrollar un importante papel para eficientar el desempeño del sistema inmune, pues algunos contienen compuestos bioactivos capaces de actuar contra bacterias patógenas, prevenir la proliferación viral (5) o aportar compuestos antioxidantes y antiinflamatorios como los compuestos fenólicos (6). En resumen, este tipo de alimentos funcionales además de aportar nutrientes brindan componentes que pueden ayudar a mejorar la salud, razón por la cual han cobrado una gran importancia, sobre todo, en el manejo de la obesidad.

2. IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN COVID-19

La adecuada nutrición constituye una alternativa de manejo que influye en la regulación del sueño, estado de ánimo, previsión de la fatiga (5), prevención y control de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, sobrepeso y obesidad. El incremento de peso corporal genera la presencia de tejido adiposo (en exceso) y propicia el desarrollo de obesidad.

Esta enfermedad se encuentra entre los factores que predisponen a padecer complicaciones por COVID-19, al identificarse que tiene posibles implicaciones como reservorio viral (6). Las personas con obesidad pierden competencia inmunológica generando mayor susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas, fúngicas y virales (7) lo cual incrementa la severidad de los síntomas y la posibilidad de muerte en aquellos sujetos que padecen COVID-19 (8).

En estos pacientes, la deficiencia de nutrientes se desarrolla progresivamente y varias etapas subclínicas ocurren antes de que aparezcan los síntomas clínicos de deficiencia, incluyendo agotamiento de las reservas de nutrientes, adaptaciones bioquímicas y alteraciones de las vías y funciones metabólicas (9).

Las alteraciones nutricionales también se manifiestan como un deterioro relacionado con la sintomatología gastrointestinal de la infección: anorexia, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal e ingresos dietéticos disminuidos. Estos eventos atentan contra el estado nutricional del enfermo (10), generando un incremento en el gasto energético debido a la situación de inflamación (11). Por otro lado, la fiebre y la inflamación asociada a la infección retroviral pueden aumentar el gasto energético del sujeto, provocando inapetencia alimentaria, lo cual aumenta el riesgo de sufrir deterioro nutricional (10).

Por ello, el tratamiento nutricional para el paciente con COVID 19 se ha abordado por diversas sociedades científicas regionales, nacionales e internacionales adaptándolas a la nueva realidad (12). Destaca la gran importancia de una intervención nutricional en esta patología, que implica; la detección temprana, prevención y tratamiento para evitar el exceso de la supresión inmune post inflamatoria, y la disminución de la respuesta inflamatoria (4, 13). Así pues, el funcionamiento del sistema inmunológico

se relaciona con la alimentación e ingesta adecuada de nutrientes. Esto se genera a través de la expresión de genes, activación de células y modificación de moléculas de señalización (14). Aunado a lo anterior, se ha determinado que todos los pacientes afectados de manera severa por COVID-19 presentan deficiencias en más de un nutriente, en otras palabras, las carencias nutricionales pueden favorecer la aparición de COVID-19 y aumentar la gravedad de la enfermedad (15).

La ingesta alimentaria inadecuada, pérdida de peso, alteración en el crecimiento (en caso de que el sujeto se encuentre en esta etapa), reducción en la respuesta inmune y daño en la mucosa pueden generar mayor incidencia, severidad, y mayor duración en las infecciones, cuyos resultados son pérdida de apetito, pérdida de nutrientes, malabsorción y metabolismo alterado (16).

Como se ha enfatizado a lo largo de esta investigación la inmunidad a las enfermedades y la nutrición están estrechamente relacionadas. Entre los componentes nutricionales que son esenciales para el mantenimiento de la función inmunológica destacan vitaminas A, B12, B6, C, D y E (17), además de algunos elementos traza. En la **Tabla 1** se aborda cada uno de estos nutrimentos y su influencia en el sistema inmunológico:

Vitamina	Efectos	Referencia
A	Mejora la respuesta a las vacunas e incrementa la inmunidad humoral y celular. Promueve y regula la respuesta inmune innata y adaptativa.	(17, 18)
B12	Modulador de la microbiota intestinal. Los niveles bajos de esta vitamina incrementa los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína, dando como resultado el fortalecimiento de la inmunidad adaptativa. Regula la inmunidad a nivel celular.	(19, 20)
B6	Actúa como cofactor en las rutas, produciendo metabolitos con efecto inmunomodulador.	(21, 22)
C	Función en la respuesta innata y adaptativa. Antioxidante con potencial reductor de la severidad del resfriado común, reduce la incidencia de neumonía e infecciones respiratorias virales, tiene efecto antihistamínico débil. En la infección por COVID-19 el tracto respiratorio inferior se encuentra susceptible, por ello se recomiendan fuentes de vitamina C como frutas cítricas y verduras de hoja verde o suplementos.	(18, 23, 24)

Vitamina	Efectos	Referencia
D	Importante en la inmunidad innata y en la inmunidad adquirida. Muchas células inmunes contienen al receptor de la vitamina D y también expresan al 1 alfa hidroxilasa, la enzima que promueve la hidroxilación de 25 (OH)D a su forma activa de 1,25 (OH) ₂ D. En pacientes con COVID-19 se observa deficiencia de vitamina D.	(14, 25, 26)
E	Reducción en citocinas inflamatorias y mejora en la proliferación de células T.	(23, 24)

Tabla 1. Vitaminas implicadas en la modulación del sistema inmunológico.

Fuente: Elaboración propia.

Por su parte, los elementos traza que son parte de las funciones inmunes incluyen al Zn, Cu, y Mg. Los niveles deficientes de Zn se asocian con la susceptibilidad a infecciones. El selenio tiene efectos pleiotrópicos por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. El Cu participa en la diferenciación de las células inmunes, mientras que el Mg influye en la síntesis de inmunoglobulinas como inmunoglobulina M. La presencia de inmunoglobulinas es un objetivo de las pruebas de anticuerpos durante la exposición a COVID-19 (25).

Otros componentes nutricionales (calorías, macronutrientes, frutas y vegetales y fibra) forman parte del tratamiento del paciente no grave, con capacidad de consumir alimentación oral. Para ello, resulta importante iniciar con una dieta energizante, alta en proteínas (considerando la nutrición por medio de suplementación) y utilizar un diario de registro de comestibles. Lo anterior para garantizar el acceso a los alimentos para el paciente (26). Como parte del tratamiento en COVID 19 resulta importante establecer los criterios para el consumo de las calorías ingeridas y macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas) (Tabla 2).

Cabe resaltar que, la deficiencia de proteínas daña la función del sistema inmune, especialmente por los efectos negativos en la cantidad de inmunoglobulinas funcionales y el tejido linfoide asociado al intestino. La inclusión de proteínas de alto valor biológico (presentes en huevo, carne magra, pescado y productos lácteos) que contienen todos los aminoácidos esenciales pueden ejercer efecto antiinflamatorio. Aminoácidos como la arginina y la glutamina son muy conocidos como moduladores del sistema

inmune (15). El consumo alto de proteínas es importante para mantener la masa muscular. Se recomienda el consumo de 75 – 100 g de proteína para pacientes que se recuperan en casa (27).

Macronutriente	Recomendación /24 h	Estado del paciente/vía de administración	Referencia
Carbohidratos	5-6 g/kg 55-70% del CVT	-	(28)
Lípidos	1-2 g/kg 25-30% del CVT	-	
Proteínas	1-1.5 g/kg Máximo 2.0 g/kg	Con y sin riesgo nutricional/oral.	(31, 32, 33)
Calorías	25-30 g/kg 2530 Kcal	Puntuación < 3 puntos del Nutritional Risk Screening (NRS 2002, por sus siglas en inglés)/oral o artificial.	

*VCT=Valor calórico total

-No se menciona

Tabla 2. Indicaciones de macronutrientes para pacientes que cursan con COVID-19.

Fuente: Elaboración propia.

El consumo de frutas y vegetales también ha sido investigado por sus beneficios potenciales asociados con las condiciones respiratoria e inflamatoria, debido a su perfil de nutrientes constituido por antioxidantes, vitaminas, minerales y fitoquímicos que incluyen compuestos fenólicos que ejercen efectos benéficos pues resultan antioxidantes y antiinflamatorios. Consumir 4 o más porciones por día de estos alimentos es la recomendación diaria (29). Resultan particularmente benéficas las cerezas y frutos cítricos como limón y naranja dulce, por sus efectos contra la infección por virus. Los alimentos antisépticos como el ajo, la cebolla, el puerro y cebollín se han utilizado en la medicina tradicional para combatir los virus (30).

Ahora bien, la fibra dietética (digerible y carbohidratos no digeribles) actúa como factor preventivo de diversas patologías, mejora la salud intestinal y mantiene la ecología de la microbiota intestinal en la salud humana. Usualmente 25 a 30 g de fibra dietética constituida por la mezcla de fibra soluble (hemicelulosa) e insoluble (celulosa y lignina). La fibra dietética se somete a fermentación por la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta, como ácido butírico, el cual protege contra alergia

e inflamación intestinal. Al mejorar la función de la microbiota intestinal se puede prevenir la inflamación causada por COVID-19 (22).

3. MICROBIOTA-NUTRICIÓN Y COVID-19

La pandemia de COVID-19 puso en evidencia la fragilidad económica, social y sanitaria de casi todos los países del mundo, especialmente de aquellos como México, donde, desde hace varias décadas el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades asociadas han sido identificadas como un importante problema de salud pública.

Las afectaciones por el sobrepeso y la obesidad son conocidas, sin embargo, existen evidencias recientes (en los últimos 10 años) donde se integra la comunidad microbiana que vive en el intestino, conocida como microbiota (31, 32) y su interacción con el huésped a través de intercambio de material genético con virus, su estudio: microbioma. Las investigaciones han mostrado la relación existente entre obesidad y microbiota intestinal (33) la evidencia de la disminución de la proporción de *Bacteroidetes* en sujetos con sobrepeso u obesidad es cada vez más robusta, en contraste, la abundancia de bacterias pertenecientes al *phylum Firmicutes* está aumentada (34). En un estudio experimental en ratones obesos, se observó que éstos hospedaban más *Firmicutes* y menor cantidad de *Bacteroidetes* que los ratones delgados y encontraron que el microbioma intestinal de los ratones con obesidad presentó una capacidad incrementada para extraer energía de la dieta, de donde se concluye que el microbioma intestinal es tan importante, como lo es el genotipo del hospedero y estilo de vida, que contribuye a la patogénesis de la obesidad.

Algunas anormalidades en el desarrollo del sistema inmunitario podrían deberse a fallas en la interacción de la microbiota con las diversas estructuras inmuno competentes de la mucosa intestinal. En las sociedades se considera la incidencia cada vez mayor de atopias (eczema, asma, rinitis, alergias), enfermedades que son inflamatorias en la mucosa intestinal y trastornos autoinmunes (esclerosis múltiple, diabetes tipo I) que podrían explicarse por un descenso en la carga microbiana, dentro de los primeros meses de vida. Hay estudios que proponen que la exposición a microorganismos no patógenos ingeridos mediante alimentos, ejercen un impacto benéfico para el anfitrión (35).

Respecto a la pandemia por COVID-19, se han realizado numerosos estudios para determinar la letalidad con las enfermedades crónicas. Entre estos estudios Wang *et al.* (2020) realizó una investigación con el método PRISMA y meta-análisis mostrando que las enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y enfermedades cerebro-vasculares son las que presentan mayor riesgo para agravar la enfermedad de COVID-19. A pesar de ser estudios tempranos, los datos siguen siendo determinantes.

Las investigaciones en los casos de estudio, de diferentes partes del mundo, mostraron que la obesidad es una condición de riesgo para esta nueva enfermedad. Por ejemplo, en Francia se señaló que un $IMC \geq 35$ kg/m² en los pacientes representa un riesgo respiratorio, necesitando ventilación mecánica invasiva (36); otro estudio realizado en la ciudad de Nueva York mostró que los pacientes con una condición de $IMC \geq 35$ kg/m² y con edades mayores a 65 años presentaban 1.8 veces más riesgo que otros (37). En China se realizó una investigación (de febrero a junio 2020), en la que se observó que el $IMC \geq 25$ kg/m² en los pacientes fue la primera causa de gravedad en tres hospitales de este país. Esta investigación mostró que a mayor IMC, los riesgos de severidad en la enfermedad también se incrementan (38).

Según estadísticas mundiales reportadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en Italia, entre los sujetos que murieron de COVID-19 en hospitales, el 68% tenían hipertensión y el 31% tenía diabetes tipo 2. En España entre los pacientes con enfermedad grave por COVID-19, el 43% tenía enfermedades cardiovasculares. Para México, el 17.4% de los mexicanos con COVID-19 tenían obesidad, el 14.5% diabetes, el 18.9% hipertensión y el 2.8% tenía enfermedad cardiovascular. Además, una mayor proporción de pacientes con obesidad requirió apoyo en la UCI y ventilación mecánica asistida (39).

Las investigaciones sobre los mecanismos de acción aún no están del todo dilucidadas, sin embargo, algunos autores señalan que el virus puede infectar adipocitos y permanecer por largos periodos de tiempo, también, se describe que el virus puede regular la expresión de los genes asociados con el metabolismo, incrementando los lípidos en las células epiteliales del pulmón (40).

En un estudio realizado por Kwork *et al.*, (2020) (41), se mostró por micrografía electrónica, que el tamaño del virión de SARS-COV-2 depende de la condición del huésped. Las causas asociadas de la condición de obesidad y los factores de riesgo, se muestran en la **Figura 1**, estos incluyen inflamación crónica, dificultad en la función respiratoria, desregulación inmunológica, complicaciones metabólicas y vasculares, relativa reducción de hormonas claves, entre otros, (41).

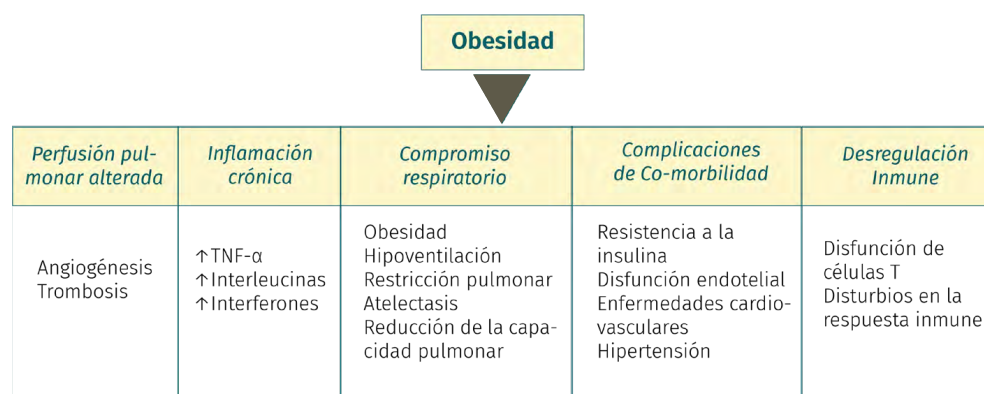


Figura 1. Mecanismos que afectan a los pacientes con COVID 19 en una condición de obesidad, a un estado de gravedad y muerte. Adaptado (41).

En relación con la microbiota, se conoce que un desbalance en la comunidad bacteriana, término conocido como disbiosis, puede actuar como fuente de infección, inflamación crónica y estar involucrado en enfermedades gastrointestinales y otros desórdenes extra intestinales. Diversas enfermedades como diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, asma, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y obesidad se han asociado con la participación de la microbiota intestinal (31, 42–44).

Se ha sugerido que, las repercusiones de la nueva enfermedad afectan la microbiota intestinal. En los casos de pacientes infectados se ha mostrado la presencia del virus en las heces, encontrando que puede estar con actividad viral hasta 11 días (45). Estos hallazgos indican microbiota intestinal alterada. Uno de los síntomas que la población afectada con COVID-19 presenta es la diarrea que en la mayoría de los casos es previa a las afectaciones pulmonares. Pan *et al* (2020), mostró que en 200 pacientes el 50% de ellos tuvieron afecciones gástricas (46).

Las repercusiones en el sistema gastrointestinal y las afectaciones pulmonares, sugieren que hay un eje intestino pulmones, asociando el papel de la disbiosis y su consecuente permeabilidad de la membrana intestinal con sus posteriores afectaciones por inflamaciones en otros sistemas. El hígado puede estar afectado por esta translocación de microorganismos y posiblemente agrava la inflamación pulmonar (45).

La nutrición se ha convertido en un factor preponderante en la modulación de la microbiota intestinal, es decir, la dieta recobra un papel básico para la determinación de la microbiota y por ende en situaciones de riesgo en la salud, al estar enfermos de COVID-19. La ingesta adecuada de alimentos, el tipo de alimentos funcionales y el ejercicio son factores clave que pueden disminuir el riesgo de muerte por infecciones de SARS-COV-2.

4. ALIMENTOS FUNCIONALES Y COVID 19

La pandemia por COVID-19 nos ha recordado lo importante que es llevar una vida activa combinada con alimentación saludable, en esta, los alimentos funcionales tienen un papel protagónico. Se definen, según la FU-FOSE (*Functional Food Science in Europe*), como aquellos que demuestran tener un efecto benéfico sobre funciones específicas del organismo para mejorar la salud, el bienestar y/o reducir el riesgo de enfermar. Además, estos deben ser consumidos en las raciones adecuadas (47). Los alimentos funcionales pueden ser naturales, modificados y procesados. Diversos alimentos funcionales de origen animal o de plantas cuentan con compuestos bioactivos que poseen efectos farmacológicos terapéuticos (48).

Actualmente, los alimentos funcionales poseen diversas aplicaciones como la regulación de los procesos metabólicos básicos; aspecto importante en las enfermedades crónicas: como la obesidad y diabetes tipo 2, las cuales se asocian con padecimientos cardiovasculares e hipertensión arterial. Ningún alimento o suplemento dietético pueden curar el COVID-19, pero una alimentación saludable es importante para el buen funcionamiento del sistema inmunitario y para evitar que el impacto de las enfermedades sea grave, reduciendo la probabilidad de otros problemas de salud (49, 50). Dentro de los efectos de los alimentos funcionales con compuestos bioactivos están los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina/hipotensores, inmunomoduladores, cito-moduladores, antimicrobianos, antitrombóticos, antioxidantes, entre otros (51).

Alimentos como la cebolla y el ajo, son ampliamente utilizados como condimentos y estos proveen un alto aporte de flavonoides, compuestos polifenólicos con propiedades antioxidantes y compuestos organoazufrados que demuestran disminución de riesgos de enfermedad cardiovascular, estrés oxidativo y además poseen un efecto anticancerígeno. La cebolla es rica en inulina, un fructooligosacárido que promueve el desarrollo de la microbiota benéfica (52). Otro ejemplo es el té, el que aporta polifenoles y en forma específica flavonoides, que se correlacionan con la disminución de enfermedades crónicas no transmisibles. Se ha comunicado que una ingesta de flavonoides de 30 mg diarios o más (5 a 6 tazas de té) disminuye la mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular. Además, las catequinas son fuertes antioxidantes que actúan como anti-inicio, anti-promoción y anti-progresión de la carcinogénesis (53).

Las semillas de linaza y chía son alimentos que se consumen habitualmente en la dieta, estos contienen porcentajes elevados del ácido graso esencial alfa linolénico. Su consumo contribuye a disminuir los riesgos de enfermedades crónicas no transmisibles. Además, estas semillas presentan concentraciones importantes de antioxidantes, tales como flavonoides y lignanos, ácido fítico, tocoferoles y aportan mucílagos hidrosolubles (54).

Las legumbres como el frijol, además de un alto valor nutricional, son de fácil acceso y presentan un alto contenido de proteínas, ácido fólico, magnesio, almidones, fibra dietética, fitatos, taninos y oligosacáridos no digeribles que constituyen elementos de prevención y tratamiento de enfermedades derivadas del sobrepeso y obesidad (cardiovasculares y la diabetes) y el cáncer (55).

Por su parte, los alimentos fermentados brindan un alto aporte de proteínas de buena calidad, alto contenido de riboflavina y aporte de probióticos. Para el continente africano destacan alimentos como el *kawal*, *ukpapa*, *ugba*, *cerveza de banana*, *pitoo*, *injera*, *fufú*, *ogi*, *uri*, *gari*, *mahewu*, *amasi*, *incawanwa*, *umqombothi*, *borde* y *shamita*, en su mayoría estos alimentos son fermentados por bacterias pertenecientes a los géneros *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* (56–60). Estudios demuestran que los mismos alimentos contribuyen a la reducción del colesterol, riesgo de caries, modulación del sistema inmune, salud mental y poseen acción antimicrobiana y antifúngica.

Alimentos como *miso*, *kimchi*, *nato*, *catechin-rich*, *tempeh*, *kalp* *tepuerh*, *umeboshi*, *koji*, *salsa de soya*, *khalpi*, *chungkookjand sake*, *mirin*, *amazake* y encurtidos son los más consumidos en Asia. Son fermentados por organismos como *Aspergillus sp.*, *Rhizopus sp.*, *Mucor sp.*, *Amylomyces sp.* y *Bacillus sp.* Evidencia demuestra su efecto en el control de peso, desintoxicación, antioxidación, energizante, sistema inmune, microbiota, ayuda a la disminución de la presión arterial, niveles de glucosa y de colesterol (61–64).

Para el continente europeo los alimentos como quesos, yogur, embutidos, cervezas, vinos, vinagres, chucrut y encurtidos son los más consumidos siendo *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* y fibra dietética los protagonistas de estos alimentos fermentados, los cuales actúan como antioxidante, disminución de colesterol, mejoramiento del sistema inmune y salud mental (61, 65–67).

En América, los alimentos fermentados reportan su contribución a la moderación de la homeostasis intestinal, previenen la incidencia de enfermedades gastrointestinales, disminución del índice de masa corporal y colesterol. Además, ayudan al control del apetito, mejoran la respuesta inmune y la presión arterial. Los microorganismos probióticos más utilizados son *Lactobacillus sp.*, *Bifidobacterium*, *Bacillus sp.*, *Lactococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia*, *Metschnikowia sp.*, *Yarrowia sp.*, *Candida sp.* y *Debaryomyces sp.* Para América destacan productos como el champuz, chicha, chucho, chucrut, axokot, tepache, tesguino, tuba, pozol, colonche y pulque (68–72).

Para finalizar, México posee una amplia diversidad de alimentos funcionales de origen nacional y con acceso a aquellos producidos en otros países, que provienen de plantas nativas o de microorganismos. Sin embargo, es necesario utilizarlos como parte del diseño de menús y proyectos gastronómicos que den paso a la nutriología y la dietética (73) ya que más allá de satisfacer una necesidad, estos pueden mejorar la calidad de vida del consumidor.

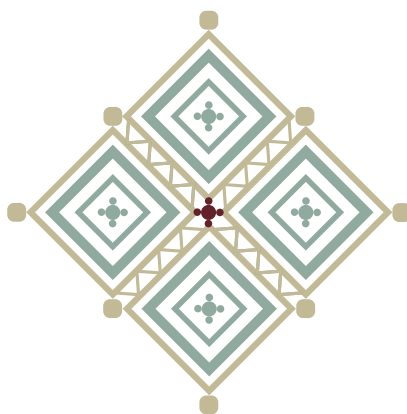
REFERENCIAS

1. Pérez O, Nazar A, Salvatierra B, Pérez SE, Rodríguez L, Castillo M, *et al.* Frecuencia del consumo de alimentos industrializados modernos en la dieta habitual de comunidades mayas de Yucatán, México. 2012;20(39):155-84.
2. NORMA Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados-Información comercial y sanitaria [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4010/seeco11_C/seeco11_C.htm
3. López J, Rodríguez M, Salcedo J. Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Arch Med. 2020;16(2):6.
4. Cena H, Chieppa M. Coronavirus Disease (COVID-19–SARS-COV-2) and Nutrition: Is Infection in Italy Suggesting a Connection? Front Immunol. 2020;11.
5. de Faria C, Corgosinho F, Sanches F, Prado C, Laviano A, Mota J. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. Nutr Rev. 2020;
6. Angelidi A, Kokkinos A, Katechaki E, Ros E, Mantzoros C. Mediterranean diet as a nutritional approach for COVID-19. Metabolism. 2021;114:154407.
7. Calder P. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutr Prev Health. 2020;
8. Silverio R, Gonçalves D, Andrade M, Seelaender M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and nutritional status: The missing link? Adv Nutr Bethesda Md. 2020;
9. Richardson D, Lovegrove J. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. Br J Nutr. 2020;1-7.
10. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-COV-2 (COVID-19). Nutrition. 2020;74:110834.
11. López J, de Luis D. Verdades y mitos sobre el tratamiento nutricional en el COVID-19 (La nutrición y la evidencia científica en el COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.nutricionclinicaenmedicina.com/index.php/19-revista/185-5091>
12. Remón P, García P. La infección por coronavirus SARS-COV-2 y su relación con el estado nutricional. Nutr Hosp. 2020;37(3):411-4113.
13. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano's, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. Eur J Clin Nutr. 2020;1-2.
14. Aman F, Masood S. How nutrition can help to fight against COVID-19 pandemic. Pak J Med Sci. 2020;36(COVID19-S4):S121-3.
15. Fernández A, Milton I, Trepiana J, Gómez S, Kajarabille N, Léniz A, *et al.* Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients. J Clin Med. 2020;9(8).
16. Ong M, Ong R, Reyes G, Sumpaico L. Addressing the COVID-19 nutrition crisis in vulnerable communities: applying a primary care perspective. J Prim Care Community Health. 2020;11.
17. Yousafzai A, Rasheed M, Bhutta Z. Annual research review: Improved nutrition - pathway to resilience. J Child Psychol Psychiatry. 2013;54(4):367-77.
18. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. J Clin Med. 2018;7(9):258.
19. Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, Al Dhaheri A, Ali HI, Platat C, *et al.* Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. Maturitas. 2020;
20. Ueland P, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. Mol Aspects Med. 2017;53:10-27.

21. Carr A, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11).
22. Khoramipour K, Basereh A, Hekmatikar AA, Castell L, Ruhee R, Suzuki K. Physical activity and nutrition guidelines to help with the fight against COVID-19. *J Sports Sci*. 2020;1-7.
23. Lewis E, Meydani S, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*. 2019;71(4):487-94.
24. Lee G, Han S. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*. 2018;10(11).
25. Jagers G, Watkins B, Rodriguez R. COVID-19: repositioning nutrition research for the next pandemic. *Nutr Res N Y N*. 2020;81:1-6.
26. Chapple L, Fetterplace K, Asrani V, Burrell A, Cheng AC, Collins P, *et al*. Nutrition management for critically and acutely unwell hospitalised patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Australia and New Zealand. *Nutr Diet*. 2020;77(4).
27. ASPEN. Nutrition and hydration: Key weapons in the fight against COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/COVID19%20Patient%20Nutrition%20Paper.pdf
28. Santana M. Sobre la alimentación y la nutrición en la COVID-19. *Rev Cuba Aliment Nutr*. 2020;30(2):37.
29. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020;12(5):1466.
30. Polamarasetti P, Martirosyan D. Nutrition planning during the COVID-19 pandemic for aging immunity. *Bioact Compd Health Dis*. 2020;3(7):109-123-123.
31. Tojo R, Rez M, N A. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163-76.
32. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E, *et al*. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J*. 2015;9(1):1-15.
33. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
34. Turnbaugh P, Ley R, Mahowald M, Magrini V, Mardis E, Gordon J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2007;444:1027-31.
35. Rook G, Brunet L. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005;54(3):317-20.
36. Petrova D, Salamanca E, Rodríguez M, Navarro P, Jiménez J, Sánchez M. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria*. 2020;52(7):496-500.
37. Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6.
38. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, Sun Q-F, Pan K-H, Wang T-Y, *et al*. Letter to the editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244.
39. Denova E, López H, Alomia J, López R. The association of obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe coronavirus disease 2019 on admission among mexican patients. *Obesity*. 2020;28(10):1826-32.
40. Kruglikov I, Shah M, Pe S. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *eLife*. 2020;9(6).
41. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, *et al*. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;

42. Ariza R, García M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cir Cir.* 2016;84(Supl.1):31-5.
43. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(4):249-64.
44. Węgielska I, Suliburska J. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.,* 2016;15(2):201-11.
45. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265-72.
46. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al.* Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.
47. Scientific concepts of functional foods in Europe consensus document. *Br J Nutr.* 1999;81(4):S1-27.
48. Serrano M, López M. Componentes bioactivos de alimentos funcionales de origen vegetal. 2006;(4):12.
49. OMS. #HealthyAtHome [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/healthyathome/healthyathome---healthy-diet>
50. UNICEF. Una buena nutrición durante la pandemia [Internet]. 2020 [citado 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/mexico/una-buena-nutrici%C3%B3n-durante-la-pandemia>
51. Hartmann R, Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol.* 2007;18(2):163-9.
52. Nagourney R. Garlic: medicinal food or nutritious medicine? *J Med Food.* 1998;1(1):13-28.
53. Valenzuela A. El consumo de té y la salud: Características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. *Rev Chil Nutr.* 2004;31(2):72-82.
54. Araya H, Lutz M. Alimentos funcionales y saludables. *Rev Chil Nutr.* 2003;30(1):8-14.
55. Rodríguez L, Fernández X. Los frijoles (*Phaseolus Vulgaris*): su aporte a la dieta del costarricense. *Acta Médica Costarric.* 2003;45(3):120-5.
56. Afolayan A, Ayeni F, Ruppitsch W. Antagonistic and Quantitative Assessment of Indigenous Lactic acid Bacteria in Different Varieties of Ogi against Gastrointestinal Pathogens. *Pan Afr Med J.* 2017;27.
57. Mokoena MP, Mutanda T, Olaniran AO. Perspectives on the probiotic potential of lactic acid bacteria from African traditional fermented foods and beverages. *Food Nutr Res.* 2016;60:29630.
58. Pswarayi F, Gänzle M. Composition and origin of the fermentation microbiota of Mahewu, a Zimbabwean fermented cereal beverage. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85(11).
59. Nyambane B, Thari W, Wangoh J, Njage P. Lactic acid bacteria and yeasts involved in the fermentation of amabere amaruranu, a Kenyan fermented milk. *Food Sci Nutr.* 2014;2(6):692-9.
60. Attchelouwa CK, Aka-Gbézo S, N'guessan F, Kouakou C, Djè M. Biochemical and microbiological changes during the ivoirien sorghum beer deterioration at different storage temperatures. *Beverages.* 2017;3(3):43.
61. Dimidi E, Cox S, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients.* 2019;11(8).
62. Nikkuni S, Karki T, Terao T, Suzuki C. Microflora of Mana, a Nepalese rice koji. *J Ferment Bioeng.* 1996;81(2):168-70.
63. Yang J, Ding M-Z, Li B-Z, Liu Z, Wang X, Yuan Y-J. Integrated phospholipidomics and transcriptomics analysis of *Saccharomyces cerevisiae* with enhanced tolerance to a mixture of acetic acid, furfural, and phenol. *Omics J Integr Biol.* 2012;16(7-8):374-86.

64. Tamang J, Watanabe K, Holzapfel W. Diversity of microorganisms in global fermented foods and beverages. Review. Front Microbiol. 2016;7:377.
65. Chilton S, Burton J, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. Nutrients. 2015;7(1):390-404.
66. Rosa D, Dias M, Grześkowiak Ł, Reis S, Conceição L, Peluzio M. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. Nutr Res Rev. 2017;30(1):82-96.
67. Soni S, Dey G. Perspectives on global fermented foods. Renko S, editor. Br Food J. 2014;116(11):1767-87.
68. Rizo J, Guillén D, Farrés A, Díaz-Ruiz G, Sánchez S, Wachter C, *et al.* Omics in traditional vegetable fermented foods and beverages. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(5):791-809.
69. Perez R, Zendo T, Sonomoto K. Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. Microb Cell Factories. 2014;13(Suppl 1):S3.
70. Leite A, Miguel M, Peixoto R, Ruas P, Paschoalin V, Mayo B, *et al.* Probiotic potential of selected lactic acid bacteria strains isolated from Brazilian kefir grains. J Dairy Sci. 2015;98(6):3622-32.
71. Ramírez K, Torres C, Martínez G, De la Rosa O, H Almanza A, Alvarez O, *et al.* Traditional fermented beverages in Mexico. En 2019. p. 605-35.
72. Escalante A, Rodríguez M, Martínez A, López A, Bolívar F, Gosset G. Characterization of bacterial diversity in pulque, a traditional Mexican alcoholic fermented beverage, as determined by 16S rDNA analysis. FEMS Microbiol Lett. 2004;235(2):273-9.
73. Beltrán M, Romero Y. Alimentación saludable y oferta de restaurantes. Una revisión de la evidencia reciente en la literatura. Ciência & Saúde Coletiva. 2019;24(3):853-64.



LA ATENCIÓN DE LOS NIÑOS CON CÁNCER DURANTE LA PANDEMIA POR COVID-19.

**LA EXPERIENCIA DE UNA NUEVA
ESPERANZA**

La atención de los niños con cáncer durante la pandemia por COVID-19.

La experiencia de Una Nueva Esperanza

Baños-Lara, Ma. del Rocío^{1,2,3*}; Sánchez-Berber, Rosaura⁴; Garza-González, María del Carmen^{1,4}; Terán-Cerqueda, Vanessa⁵; Rocha-Rocha, Valeria Magali⁶.

⁽¹⁾ Centro de Investigación Oncológica Una Nueva Esperanza-Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽²⁾ Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽³⁾ Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽⁴⁾ Una Nueva Esperanza A.B.P., Puebla, México.

⁽⁵⁾ Hospital de Especialidades Manuel Ávila Camacho Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

⁽⁶⁾ Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

*Correspondencia. B-L,M.R. ORCID ID: 0000-0002-8455-867; marocio.banos@upaep.mx; Tel. (+521) 222-577-2596.

RESUMEN

La COVID-19, enfermedad causada por el SARS-COV-2, ha afectado a más de 106 mil personas y ha cobrado más de 2.3 millones de muertes en todo el mundo. En el principio de la epidemia había preocupación por los pacientes oncológico pediátricos debido a que no se conocía el impacto que tendría la enfermedad sobre estos individuos. Tempranamente diferentes organismos internacionales establecieron lineamientos para el manejo del paciente oncológico pediátrico con COVID-19 y se pusieron en marcha en los hospitales. A casi un año de la pandemia la evidencia apunta a que los pacientes oncológico pediátricos no se ven más afectados por padecer COVID-19. Sin embargo, habría que valorar la salud de estos individuos en el mediano y largo plazo para asegurar que la infección viral no los hace más susceptibles a padecer otra condición. En la experiencia de Una Nueva Esperanza, el número total de pacientes atendidos en 2020 fue mayor que los atendidos en 2019. No obstante, en algunos servicios, se observó una caída en los meses de abril y mayo, justo después del inicio de la epidemia en Puebla. Esto puede ser un reflejo de la situación del paciente oncológico pediátrico en nuestro estado.

Palabras clave: Cáncer infantil, COVID-19, leucemia, pacientes oncológico pediátricos.

1. SARS-COV-2 Y COVID-19

SITUACIÓN ACTUAL

Los coronavirus son virus envueltos con genoma de ARN, pertenecen al orden *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae*, y a la subfamilia *Coronavirinae*; se dividen en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Estos agentes biológicos causan enfermedades de leves a graves en humanos y animales (1). Existen coronavirus humanos endémicos como los alfa coronavirus 229E (HCoV-229E) y NL63, y los beta coronavirus OC43 (HCoV-OC43) y HKU1. Las enfermedades por estos virus se manifiestan con síntomas leves como el resfriado común en adultos y son más graves en niños, ancianos y personas inmunodeprimidas (2).

En noviembre-diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, se presentaron casos de pacientes con neumonía atípica (3). En las primeras etapas de esta neumonía, se presentaron síntomas graves de infección respiratoria aguda, y algunos pacientes desarrollaron rápidamente insuficiencia respiratoria aguda y otras complicaciones graves. En enero de 2020, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de China, y la Organización Mundial de la Salud (OMS), nombraron como 2019-nCoV al virus causante de esta enfermedad (4). Actualmente es llamado SARS-COV-2, y COVID-19 a la enfermedad que este virus causa (5).

Hasta el momento de escribir este capítulo (8 de febrero de 2021) 106,428,655 casos de COVID-19, y 2,323,761 muertes han ocurrido globalmente (6). En México se reportó el primer caso el 27 de febrero del 2020 (7) y desde entonces se han confirmado 1,936,013 casos y 166,731 muertes; el número de casos activos en este momento es de 59,141, lo cual representa el 3.1% de la epidemia (8). La tasa de letalidad hasta el momento en nuestro país es de 8.8%; con 1,289 muertes por millón de habitantes; México ocupa la posición 17 entre los países con más alta tasa de mortalidad (9).

En la mayoría de los pacientes, la COVID-19 se manifiesta con fiebre, tos y fatiga; frecuentemente se presenta dificultad para respirar, siendo éste un signo de alarma. La enfermedad se ha presentado también con dolor muscular, dolor de cabeza, escurrimiento nasal y dolor de garganta; En un menor número de casos, los pacientes presentan diarrea y vómito (10-12). La pérdida o disminución del olfato y del gusto son también síntomas conocidos de la enfermedad (13, 14); con menos frecuencia se han reportado

manifestaciones cutáneas como *rash*, urticaria y vesículas parecidas a las causadas por varicela (15, 16). Los síntomas de la COVID-19 aparecen después de un periodo de incubación de 5 días aproximadamente; el tiempo que transcurre desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte es de 6 a 41 días, con una media de 14 días (17).

La infección se ha presentado más en hombres que en mujeres, y con frecuencia los pacientes con fatales desenlaces presentan un padecimiento basal como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras. Los adultos mayores y pacientes con tabaquismo son pacientes de mal pronóstico (18-20). Adicionalmente, los pacientes de COVID-19 con cáncer han tenido más complicaciones que los pacientes sin enfermedad subyacente (21).

El diagnóstico molecular ha sido fundamental en el monitoreo de la evolución de la pandemia y hoy en día diversos laboratorios utilizan diferentes estuches o *kits* para la determinación de la presencia del ARN o de proteínas del SARS-COV-2. La prueba molecular más utilizada para identificar el material genético del virus es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real time-polymerase chain reaction*, RT-PCR). Para profundizar en el conocimiento de los métodos moleculares comercialmente existentes, consultar el trabajo de Smithgall y colaboradores (22). Aunque menos confiables para el diagnóstico, también se han utilizado las pruebas de detección de anticuerpos contra las proteínas del virus; estas pruebas han resultado particularmente útiles en la vigilancia seroepidemiológica; Schnurra y colaboradores hacen una revisión detallada de las pruebas serológicas disponibles hasta este momento (23). Desafortunadamente en México, como en muchos otros países, las pruebas diagnósticas se destinan mayoritariamente a los pacientes que muestran sintomatología; hoy en día se aplican 100 pruebas por cada millón de habitantes (24).

2. COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER

Los desenlaces fatales y las versiones más adversas de la enfermedad ocurren en pacientes que están en algún grupo de riesgo (18-21). El desarrollo del cáncer por sí mismo lleva a los pacientes a un estado de inmunosupresión (25). Además, la desventaja inmunológica de los pacientes con cáncer se hace más aguda en los procesos de quimioterapia (26).

En un estudio hecho en China, se analizaron 1,590 casos de COVID-19 ocurridos en 575 hospitales, de estos casos, 18 individuos tenían cáncer (1.13%). La mayoría de ellos padecían cáncer de pulmón. El análisis mostró que los pacientes con cáncer tenían más riesgo de padecer COVID-19, más necesidad de ventilación invasiva, y mayor riesgo de muerte (27). En otro estudio hecho en Nueva York, de 5,688 pacientes con COVID-19, 334 (6%) tenían cáncer (de mama, pulmón, próstata, urotelial, y colon). Entre los principales hallazgos del estudio, destaca que los pacientes con esta malignidad necesitaron intubación con más frecuencia que el resto de los pacientes (21).

También en China se estudiaron 128 casos de cáncer hematológico en adultos, de los cuales 13 (10.1%) desarrollaron COVID-19. En este estudio también se compararon los casos de COVID-19 en pacientes con cáncer hematológico tomando como referencia los casos de COVID-19 ocurridos en el personal de salud. Los pacientes con cáncer padecieron la enfermedad más severamente y el 38% fallecieron, mientras que en los pacientes COVID-19 sin cáncer, la enfermedad fue más leve y no se registraron muertes (28). Otro paciente con enfermedad hematológica (linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica) y positivo al SARS-COV-2 se reportó también en China; el caso es interesante porque los autores reportan un inusual periodo de incubación del virus de 25 días (29).

De importancia particular, en pacientes con cáncer, que recibieron trasplante de médula ósea, o en terapia con células T-de receptor de antígeno quimérico (*Chimeric antigen receptor-T, Car-T*), se ha demostrado que la diseminación de partículas virales potencialmente infecciosas puede prolongarse hasta por dos meses (30); en otros reportes de pacientes con leucemia linfocítica crónica, se ha mostrado diseminación viral durante 70 días (31).

3. COVID-19 EN CÁNCER PEDIÁTRICO

A nivel mundial el cáncer infantil representa apenas el 1% del total de los casos de cáncer, sin embargo, el impacto es dramático. Con base en registros mundiales del 2017 y tomando en cuenta sólo las pérdidas por cáncer en individuos de 0-19 años, se calculó que los años de vida perdidos debido al cáncer infantil son más de 11 millones (32).

En México, entre los años 2016 y 2020, se han reportado 1,046 casos de cáncer en menores de 19 años. De estos casos 468 (44.7%) son mujeres y 578 (55.3%) son hombres; mientras que 816 (78.0%) continúan con vida, 162 (15.5%) han fallecido y de 68 (6.50%) casos no se conoce el estatus (33).

Relativamente pocos casos de COVID-19 en cáncer pediátrico se han informado en todo el mundo; uno de los primeros es el de un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo, en quimioterapia de mantenimiento, quien presentó fiebre neutropénica y tos; el paciente resultó inicialmente positivo a Influenza A, fue tratado con oseltamivir y antibióticos de amplio espectro sin mejora, y tiempo después resultó positivo para SARS-COV-2 (34, 35).

En Lombardía, Italia; se documentaron por lo menos cinco casos de COVID-19 en pacientes con cáncer pediátrico: un adulto joven con fiebre, con LLA en tratamiento de mantenimiento por segunda remisión; un adolescente febril a quién se administró radioterapia mediastinal por osteosarcoma; un caso de hepatoblastoma febril, un tumor rabdoide febril y un hepatoblastoma asintomático. En todos los casos la infección fue autolimitante, no se prescribió ningún medicamento y los pacientes se recuperaron favorablemente (36). Para abril del 2020, Lombardía reportaba resultados de pruebas para identificación de COVID-19 de pacientes provenientes de seis centros oncológico pediátricos. De 286 pacientes (74 sintomáticos y 212 asintomáticos), 21 resultaron positivos. Los padecimientos basales fueron 10 casos de leucemia, cinco casos de sarcomas de hueso o sarcomas de partes blandas, dos linfomas, dos hepatoblastomas, un tumor de sistema nervioso central y un carcinoma de colon. Para los pacientes que resultaron positivos, las quimioterapias se pospusieron dos semanas o hasta que mostraron resultados de RT-PCR negativos (37).

En una revisión de la evidencia publicada hasta el momento, se analizó la sobrevivencia de los pacientes oncológico pediátricos con COVID-19, diagnosticados de diciembre del 2019 hasta junio del 2020, considerando 110 pacientes de Italia, Francia, España, los Estados Unidos de América y México. Los resultados de este análisis exploratorio revelan el 100% de sobrevivencia, lo que sugiere por lo menos en el corto plazo, que la condición de salud de estos pacientes no se ve más comprometida por la infección con el SARS-COV-2 (38). Sin embargo, los efectos de la infección a largo plazo son desconocidos.

En México, muy pocos reportes de COVID-19 en pacientes oncológico pediátricos se conocen. En mayo del 2020 se reportaron tres casos de COVID-19 en pacientes con LLA, quienes presentaron fiebre y neutropenia. Se trató de tres niñas entre 4 y 9 años de edad, dos de ellas en terapia de consolidación, y la tercera fue receptora de trasplante de células madre (39).

Posteriormente, se reportó un estudio de 24 pacientes oncológico pediátricos mexicanos con síntomas de COVID-19, atendidos entre mayo y junio del 2020. Los diagnósticos fueron nueve leucemias, dos hepatoblastomas, un linfoma, un osteosarcoma y un tumor de sistema nervioso central. El 58.3% (14 de 24) resultaron positivos al SARS-Co-V-2 por pruebas de RT-PCR; uno de ellos falleció por hemorragia pulmonar, mientras que ocho requirieron oxígeno (40).

Un estudio más reporta 38 casos de niños y adolescentes mexicanos que entre marzo y septiembre del 2020 resultaron positivos a SARS-Co-V-2, y que tenían como condición subyacente, algún padecimiento oncológico pediátrico (LLA, leucemia mieloide aguda, histiocitosis, meduloblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial, neuroblastoma, tumor de Wilms, y hepatoblastoma) (41).

Los Coronavirus 63, 229, 43 y HKU se han encontrado en muestras nasales de pacientes oncológico pediátricos, con una distribución hasta del 7% entre otros virus respiratorios (42), esto hace suponer que los pacientes infectados con el nuevo SARS-COV-2 podrían ser más de los que se han reportado. Una de las preocupaciones de la COVID-19 en estos pacientes es que los signos como tos o fiebre de un cuadro respiratorio, pasen desapercibidos ya que son frecuentes en el cáncer infantil; esto podría retrasar el diagnóstico de la posible la infección viral y tener consecuencias lamentables (43).

De relevancia resulta la posibilidad de la reactivación de la infección por el SARS-COV-2 en pacientes con LLA, que después de haberse recuperado retoman la quimioterapia, de acuerdo con la evidencia presentada por Lancman y colaboradores (44).

El distanciamiento físico, la higiene de manos y el uso de cubrebocas, son las principales medidas para evitar el contagio de SARS-COV-2. Estas deben obedecerse rigurosamente mientras que las vacunas con autorización

de emergencia llegan al total de la población mexicana, lo que se calcula, puede ser en marzo del 2022 (45). Sin embargo, las vacunas autorizadas por el momento (Astra-Zeneca, Pfizer-BioNTech y Gamaleya) serán aplicadas solo a mayores de 16 años (46-52), por tanto, los pacientes pediátricos por el momento no contarán con la protección de la vacuna. En este escenario, los pacientes oncológico pediátricos seguirán en la mayoría de los casos asistiendo a las quimioterapias programadas. Como se mencionó antes, un caso de cáncer pediátrico positivo a SARS-COV-2 y asintomático, se reportó en Italia (36), por lo que otros pacientes de cáncer pediátrico pudieran encontrarse en la misma situación. Además, con frecuencia los pacientes pediátricos con cáncer conviven con otros niños y niñas; esto hace suponer un riesgo de contagio difícil de advertir, ya que en el 90 % de los niños sin condición subyacente, la COVID-19 puede ocurrir de forma asintomática o de manera leve (12).

Aunque al principio de la pandemia se reportaban casos aislados de transmisión del virus desde personas asintomáticas (53), hoy en día se conoce que hasta el 21-36% de los casos son transmitidos por personas asintomáticas (54, 55) y el 35% por pacientes en periodo presintomático (55); se sabe además que los individuos sin síntomas pueden diseminar virus potencialmente infeccioso hasta por 22 días (56). Los resultados preliminares de las encuestas serológicas aplicadas en México, el 25% de la población es positiva a anticuerpos contra el SARS-COV-2, y de estos individuos, el 70% no presentaron síntomas (57). Este contexto de transmisión del virus desde personas asintomáticas pone en riesgo a los niños con cáncer frente al SARS-COV-2.

4. LINEAMIENTOS DE ATENCIÓN EN SERVICIOS HOSPITALARIOS PARA EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO DURANTE LA PANDEMIA CAUSADA POR EL SARS-COV-2

La reconversión de hospitales para atención de pacientes con COVID-19, más el confinamiento como medida de mitigación comunitaria para disminuir la diseminación del SARS-COV-2, trajeron como consecuencia que se modificara la atención, y la asistencia a algunos servicios de pacientes con padecimientos diferentes a la COVID-19; entre ellos los oncológicos, tal es el caso de los pacientes con LLA (58). El paciente con LLA en el contexto de COVID-19, corre el riesgo de ser mal diagnosticado o diagnosticado tardíamente, ya que algunos signos y síntomas del cáncer, por ejemplo,

la fiebre y el malestar generalizado, podrían confundirse con aquellos de COVID-19. Por otra parte, la falta de productos sanguíneos necesarios para soportar la quimioterapia, el retraso en la quimioterapia, y el retraso en el hallazgo de donadores compatibles para trasplante de médula ósea, son otros problemas que podría enfrentar el paciente con LLA (43).

Diferentes comités alrededor del mundo se reunieron desde principios del 2020 para establecer los lineamientos para atención del paciente oncológico pediátrico. La Organización Panamericana de la Salud, en su documento *Consideraciones para la reorganización de los servicios de oncología durante la pandemia de COVID-19*, estableció en mayo del 2020, que las neoplasias como leucemias agudas, linfomas agresivos y tumores metastáticos de células germinales, deben tener la más alta prioridad de tratamiento. Establecieron también que el diagnóstico y tratamiento oportuno de niños, niñas y adolescentes con cáncer es altamente prioritario, y que los servicios de oncología para esta población no requieren criterios de priorización, por tanto, los pacientes pueden continuar con el tratamiento programado (59).

El grupo del *Programa Español de tratamientos en Hematología* (PE-THEMA) de la *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*, también emitió sus recomendaciones para el tratamiento de LLA, linfoma linfoblástico y leucemia de Burkitt (60). Éstas se mencionan de manera sucinta a continuación:

1. Antes de iniciar cualquier tratamiento, asegurarse que el paciente sea COVID-19-negativo. Si el paciente es positivo, no iniciar tratamiento hasta que el paciente se recupere y después de que la prueba de laboratorio resulte negativa.
2. Tratar a los pacientes en unidades libres de COVID-19, siempre que sea posible.
3. No existe restricción para ningún fármaco de los administrados para la LLA, pero debe tenerse precaución con la asparaginasa en pacientes con hipercoagulabilidad ligada a la COVID-19.
4. Si el paciente está neutropénico, puede administrarse *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). Si el paciente presenta fiebre neutropénica, someterlo a pruebas de laboratorio para la identificación del SARS-COV-2, y solicitar radiografía de tórax, además de los procedimientos diagnósticos habituales de la neutropenia febril.

5. Ingresar directamente al paciente, para evitar su estancia en las unidades de urgencias.
6. Restringir el soporte hemoterápico a los casos en que esté plenamente indicado, debido a que las existencias de hemoderivados en los bancos de sangres puede ser limitada.
7. Practicar la telemedicina y la hospitalización a domicilio siempre que sea posible.
8. Emplear en lo posible accesos venosos que no requieran visitas frecuentes para revisión.
9. Programar el trasplante de progenitores hematopoyéticos o la terapia celular de acuerdo a la situación de la epidemia por COVID-19 y a la realidad de cada hospital, en especial en lo que respecta a disponibilidad de camas en la unidad de cuidados intensivos.
10. Suspender la quimioterapia si el paciente presenta COVID-19. Si aquella fuera indispensable, administrar metotrexato y mercaptopurina con la pauta empleada en el tratamiento de mantenimiento, hasta que la infección viral se resuelva. Además tratar la infección por COVID-19 como lo recomienden los especialistas de enfermedades infecciosas del hospital.
11. No reiniciar la quimioterapia hasta que los síntomas hayan desaparecido y dos pruebas de laboratorio (para identificación del SARS-COV-2) ejecutadas con 48 horas de diferencia, resulten negativas.
12. Retrasar en lo posible la administración de asparaginasa tras la resolución de la infección, especialmente si ésta ha sido grave y se ha acompañado de marcadores de trombofilia, por el mayor riesgo trombótico asociado a la infección COVID-19.
13. Seguir las recomendaciones de profilaxis o tratamiento antitrombótico a los pacientes con infección COVID-19.

Por otra parte, el *Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos* (GELL) emitió también recomendaciones para el manejo de linfoma en la pandemia; algunos aspectos coinciden con los anteriores criterios, sobre todo el aplazar el tratamiento si se detecta COVID-19 en el paciente, y hasta que la infección esté controlada y sin riesgo de complicarse. Igual se recomienda que la quimioterapia se aplase en aquellos individuos que han tenido contacto con un caso positivo de COVID-19, aún sin mostrar síntomas. Sugieren además que en pacientes bajo inmunoterapia y asintomáticos, con registro de contacto cercano con un paciente confirmado COVID-19, se

debe aplazar 14 días la siguiente dosis de medicación; la cual procederá si el paciente no presenta sintomatología de infección viral y de preferencia con una prueba molecular de laboratorio que resulte negativa (61).

5. LA EXPERIENCIA DE UNA NUEVA ESPERANZA EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO.

Una Nueva Esperanza (UNE) es una asociación localizada en Puebla, Pue., México que ayuda a niños y adolescentes de escasos recursos que padecen cáncer. Estos pacientes llegan a UNE canalizados por el Hospital Infantil de Tlaxcala, el Hospital del Niño Poblano y el Hospital General Zona Sur Eduardo Vázquez Navarro. UNE provee entre otros servicios: hospedaje, alimentación, vestido, transporte, y ayuda de gastos funerarios; también ofrece a los beneficiarios atención psicológica, nutricional, estomatológica y consulta oncológica; La asociación cuenta además con un programa de abastecimiento de medicamentos a algunos pacientes. Para más información consultar <https://unanuevaesperanza.mx/>.

Desde su fundación en 1998, UNE ha atendido a 1,200 niños y adolescentes diagnosticados con cáncer; de los cuales el 78% de los casos son del estado de Puebla, el 12% de Tlaxcala y el 5% restante de otros estados cercanos. Entre los tipos de cáncer infantil atendidos con mayor frecuencia destacan la leucemia linfoblástica con 56.4%, y la leucemia mieloblástica con 7.8% (datos no publicados).

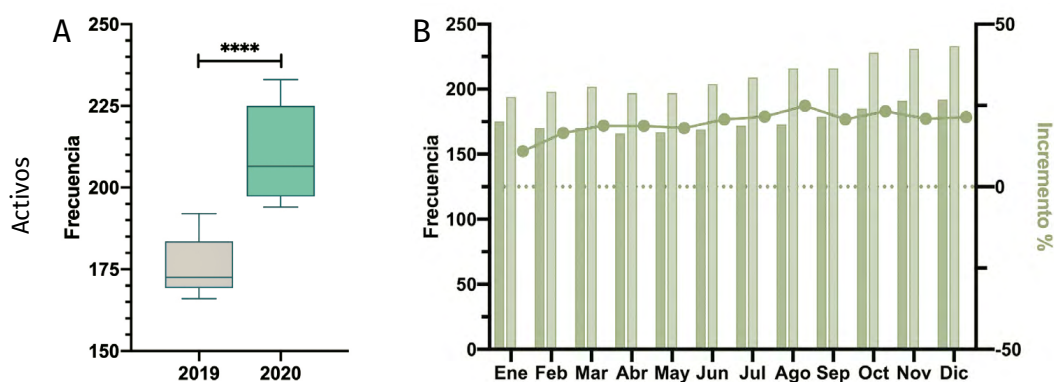
Esta institución no ha dejado de laborar durante la contingencia por la COVID-19, puesto que los servicios para los pacientes oncológico pediátricos no se han suspendido en los hospitales. Durante 2020 se atendieron a 114 pacientes (85.7 %) del Hospital del Niño Poblano; 14 (10.5 %) del Hospital Infantil de Tlaxcala; 4 (3.0 %) del Instituto Mexicano del Seguro Social; y 1 (0.8 %) del Instituto Nacional de Cancerología. Comparar la afluencia de pacientes que buscaron albergue u otro servicio en UNE, durante 2019 y 2020 podría ser un indicador de la atención que los pacientes oncológico pediátricos del estado de Puebla, buscaron en los hospitales.

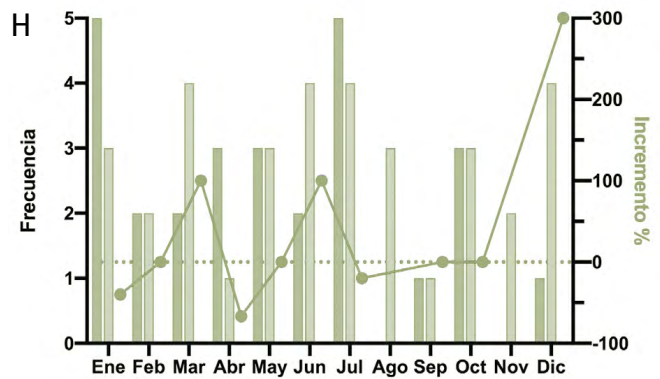
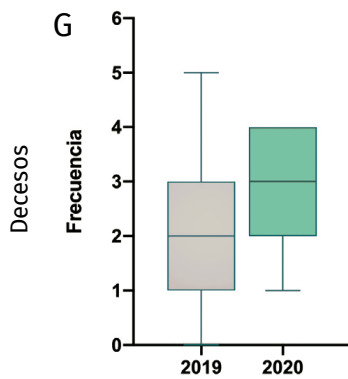
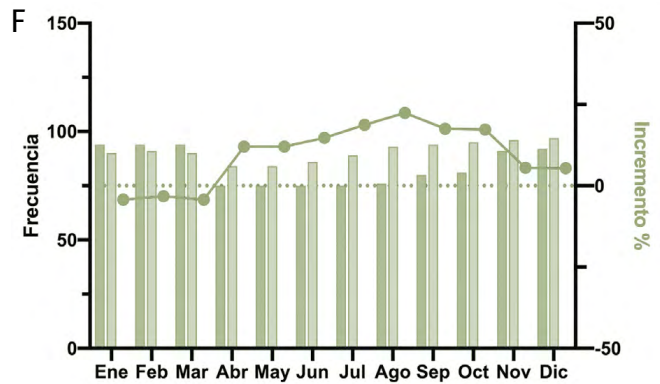
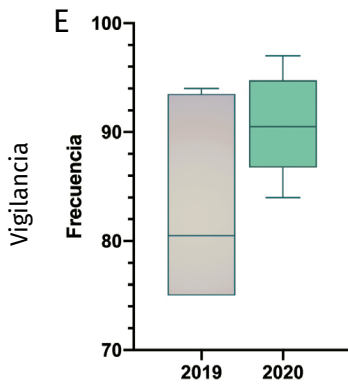
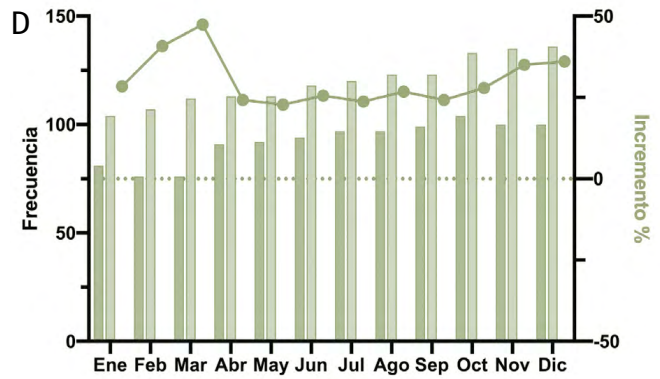
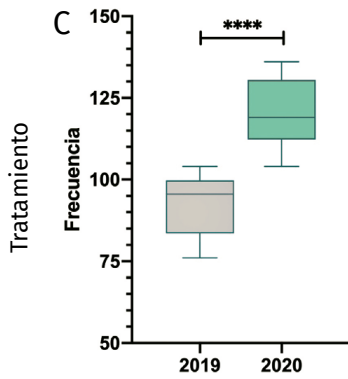
El número total de pacientes activos en el 2019 fue de 2,109; mientras que en el 2020 fue de 2,525. En la **Figura 1A**, se muestra la comparación del grupo de pacientes activos, es decir que están en tratamiento o en vigilancia, y que recibieron por lo menos un servicio en UNE; el número de

pacientes activos es significativamente mayor en 2020 (mediana de 206.5) comparando con 2019 (mediana de 172.5). Además, el incremento se observa en cada mes, siendo mayor el registrado en agosto (24.9%) (**Figura 1B**).

En la **Figura 1C**, se observa que los pacientes en tratamiento fueron significativamente más en el 2020 (mediana de 119.0) con respecto a los del 2019 (mediana de 95.5); y la tendencia mensual al incremento se observó desde enero y febrero, alcanzando el máximo en marzo (47.5%), mismo mes en que se confirmara el primer caso de COVID-19 en Puebla (**Figura 1D**).

No se encontraron diferencias significativas en el número de pacientes en vigilancia comparando los dos años (**Figura 1E**). No obstante, de enero a marzo del 2020 los pacientes en vigilancia fueron menos comparados con los atendidos en los mismos meses del 2019 (alrededor de -4%); a partir de abril, se detectaron más casos en el 2020 que en el 2019, alcanzando el máximo incremento de 22.45% en agosto (**Figura 1F**). El número de decesos no es diferente entre los años comparados (**Figura 1G**) y no hay una marcada tendencia cuando se hace el análisis por mes, pero en diciembre del 2020 se observa un incremento de tres veces más decesos que en el 2019 (**Figura 1H**). Interesantemente en la **Figura 1I**, se aprecia que el número total de ingresos a UNE en el 2020 fue significativamente mayor que el del 2019 (mediana 7.5 y 4.5 respectivamente). El mayor incremento de ingresos fue de 400%, observado en el mes de febrero; mientras que el número de ingresos mensuales disminuyó para marzo, abril y mayo (-60 y -50%), justo en el mes de registro del primer caso de COVID-19 en México; aunque no es posible saber si estos eventos están relacionados (**Figura 1J**).





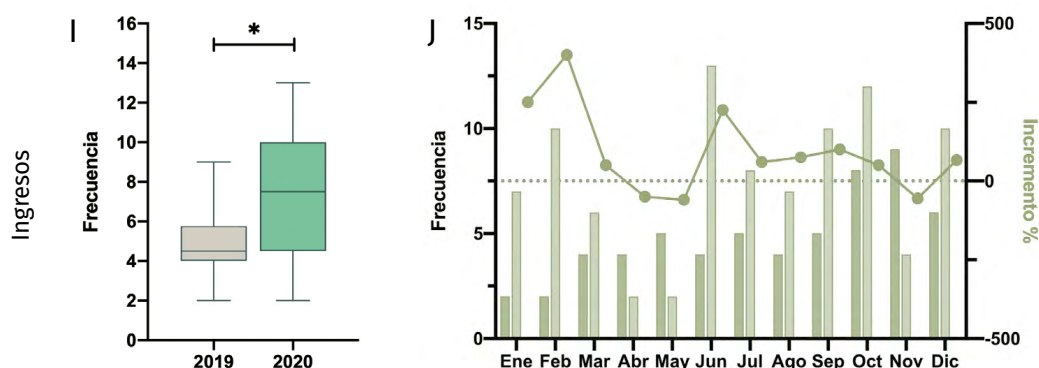
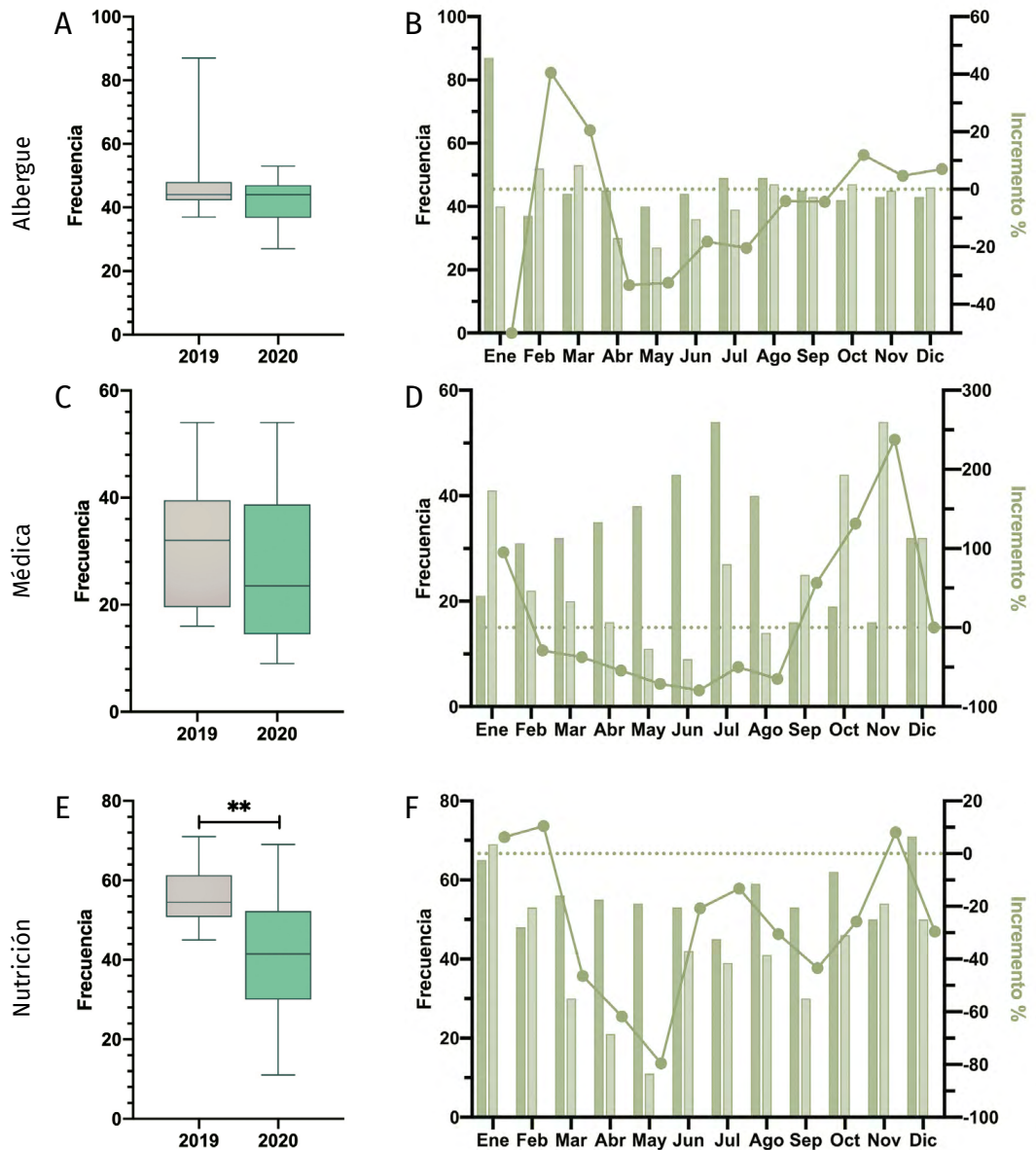


Figura 1. Pacientes atendidos en Una Nueva Esperanza durante 2019 y 2020. Número de pacientes activos (A, B), en tratamiento (C, D), en vigilancia (E, F), decesos (G, H) e ingresos (I, J) registrados en 2019 (gris) y en 2020 (verde). Las cajas en A, C, E, G, e I, muestran medianas y rangos intercuartiles, y las barras representan mínimos y máximos de todos los casos registrados de enero a diciembre. En B, D, F, H y J se observan los casos por mes; en el eje izquierdo se observa la frecuencia de los casos y en el eje derecho el porcentaje del incremento de casos registrados en 2020 con respecto a 2019. La diferencia de medianas se analizó con la prueba Mann-Whitney. * $p < 0.05$; **** $p < 0.0001$. Los datos se obtuvieron de UNE con autorización de la asociación.

Los pacientes activos tuvieron acceso a uno o más servicios; para conocer si hubo cambio en el número de servicios particulares solicitados, y corroborar que la cantidad de pacientes atendidos fue mayor en 2020, se contabilizaron los pacientes que se albergaron, y que recibieron consulta médica, nutricional y psicológica. No hubo diferencia significativa en el número de pacientes hospedados (mediana de 44.0 versus 44.0) ni de consulta médica (mediana de 32.0 versus 23.9), o psicológica (mediana de 61.5 versus 55.5), al comparar 2019 con 2020 (Figuras 2A, C y G); sin embargo, el número de consultas nutricionales fue significativamente menor (mediana de 32.0 versus 23.5) (Figura 2E). Por otro lado, en el análisis por mes, se observó una caída en la consulta médica desde febrero, así como en la consulta nutricional, y en el servicio del albergue desde marzo. (Figuras 2D, F, B respectivamente). Los máximos incrementos por servicio se registraron en febrero para albergue (40.5%), noviembre para consultas médicas (237.5%), y enero para las nutricionales (10.4%) (Figura 2B, D, y F, respectivamente). Notablemente, las consultas psicológicas se mantuvieron prácticamente sin cambio, pero se observó un incremento en el mes de septiembre, atribuible más bien, a que, en el 2019, el servicio se quedó sin titular (Figura 2H).

Finalmente es importante comentar que en UNE, se ha tenido conocimiento solo de tres casos de infección con el SARS-COV-2; dos pacientes ingresaron ya recuperados, y al tercer paciente se le identificó como positivo en un monitoreo previo a procedimiento en el hospital donde recibe tratamiento. En el último caso, se ejecutaron los protocolos de rastreo de contactos y pruebas de diagnóstico por laboratorio, sin encontrar entre ellos casos positivos.



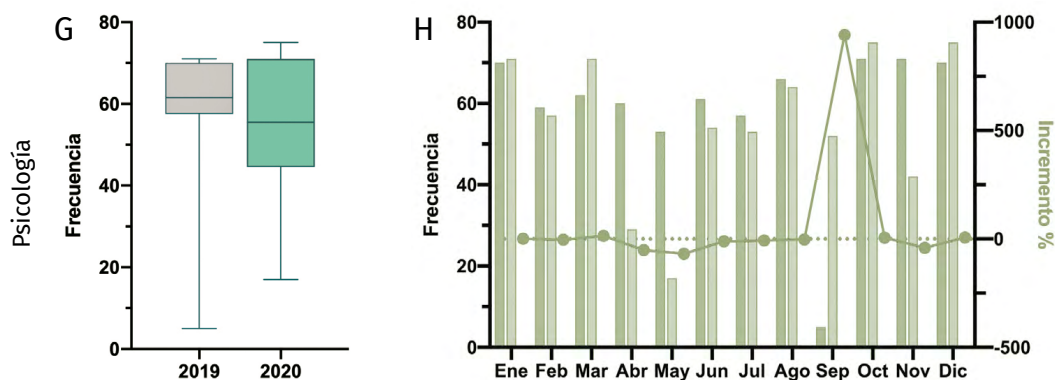


Figura 2. Servicios otorgados en Una Nueva Esperanza durante 2019 y 2020. Número de pacientes que se albergaron (A,B), y de consultas médicas (C, D), de nutrición (E, F), y psicología (G, H) registrados en 2019 (gris) y en 2020 (verde). Las cajas en A, C, E, y G, muestran medianas y rangos intercuartiles, y las barras representan mínimos y máximos de todos los eventos registrados de enero a diciembre. En B, D, F, y H se observan los casos por mes; en el eje izquierdo se observa la frecuencia de los eventos y en el eje derecho el porcentaje del incremento de casos registrados en 2020 con respecto a 2019. La diferencia de medianas se analizó con la prueba Mann-Whitney. $** p < 0.01$. Los datos se obtuvieron de UNE con autorización de la asociación.

6. CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha afectado severamente a toda la humanidad. Ningún individuo queda a salvo de la infección por el SARS-COV-2; hoy se sabe que la enfermedad en pacientes pediátricos es generalmente menos severa, y que algunos individuos sufren la infección sin desarrollar la enfermedad y por lo tanto no manifiestan síntomas. Por otro lado, se ha demostrado que el cáncer es una condición subyacente que predispone a un resultado fatal en la infección por el SARS-COV-2. Al principio de la pandemia, había una preocupación alrededor del mundo por los pacientes oncológico pediátricos, dada su condición de inmunosupresión. Hoy día, a más de un año del inicio de la pandemia por COVID-19, el balance es alentador, los pacientes oncológico pediátricos no parecen agravar su condición de salud al contraer COVID-19. Esto es hasta cierto punto sorprendente porque las infecciones virales son frecuente causa de deceso en estos pacientes. Es necesario seguir vigilando la evolución de los pacientes que han superado la infección por este virus, ya que existen varias interrogantes cuyas respuestas se desconocen por ahora, entre ellas están:

- ¿La infección por el SARS-COV-2 podría predisponer a los pacientes a otras infecciones virales o de otra etiología patogénica?
- ¿La infección por el SARS-COV-2 podría predisponer alguna enfermedad inmunológica?
- ¿La infección por el SARS-COV-2 podría disparar alguna respuesta neurológica?
- ¿La infección por el SARS-COV-2 podría detonar enfermedades metabólicas o neoplásicas?

Finalmente, compartir la experiencia de hospitales y organizaciones civiles de ayuda para pacientes oncológico pediátricos, es fundamental para entender las peculiaridades de la COVID-19 en este sector. UNE atendió a más pacientes en total, en tratamiento y vigilancia en 2020 con respecto al 2019, aunque en los recuentos mensuales, la mayoría de las consultas específicas disminuyó en los meses de abril y mayo. Los servicios que UNE ofrece a los niños, niñas y adolescentes con cáncer indican que la atención a este grupo se mantuvo en niveles similares en 2020 comparado con 2019, reflejando la atención prioritaria durante la epidemia por COVID-19 en nuestro estado.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a Una Nueva Esperanza A.B.P. , por las facilidades otorgadas para el acceso a los datos presentados en este trabajo.

FINANCIAMIENTO

B-L, M.R., cuenta con financiamiento del CONACYT MACROPRONAI-SALUD-2019, (Convenio 303083) y del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla (Convenios 1.019/2/2019 y 153/2020), para desarrollar trabajos de investigación relacionados con los temas expuestos en este capítulo.

REFERENCIAS

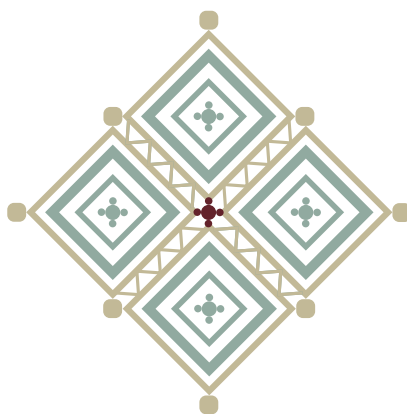
1. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-47.
2. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, *et al.* Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 8):715-20.
3. World_Health_Organization. Novel Coronavirus – China 2020 [Available from: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>].

4. World_Health_Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Interim guidance 13 March 2020. 1.2 ed: Organización Mundial de la Salud; 2020 January 2020.
5. World_Health_Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it 2020 [cited 2020 March 30]; 2020 (March, 31). 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).
6. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020.
7. Secretaría_de_Salud. 077. Se confirma en México caso importado de coronavirus COVID-19: Secretaría de Salud. Prensa; 2020 [Available from: <https://www.gob.mx/salud/prensa/077-se-confirma-en-mexico-caso-importado-de-coronavirus-covid-19>].
8. Dirección_General_de_Epidemiología. COVID-19 México Datos Abiertos. Dirección General de Epidemiología. <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView> [Available from: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>].
9. Our_world_in_data. Our_world_in_data <https://ourworldindata.org/coronavirus-data2020> [Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>].
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
11. 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.
12. 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(10223):507-13.
13. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020.
14. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol*. 2020;102474.
15. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
16. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
17. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
18. 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.
19. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. 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:m606.
20. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-8.
21. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020.
22. Smithgall MC, Dowlathshahi M, Spitalnik SL, Hod EA, Rai AJ. Types of Assays for SARS-COV-2 Testing: A Review. *Lab Med*. 2020;51(5):e59-e65.

23. Schnurra C, Reiners N, Biemann R, Kaiser T, Trawinski H, Jassey C. Comparison of the diagnostic sensitivity of SARS-COV-2 nucleoprotein and glycoprotein-based antibody tests. *J Clin Virol*. 2020;129:104544.
24. Our_world_in_data. Coronavirus Pandemic (COVID-19) – Daily tests per thousand people 2020 [Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/seven-day-daily-tests-per-thousand-since-1-per-mil-confirmed-cases?tab=table&stackMode=absolute&time=2020-02-20..latest&country=®ion=World>].
25. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
26. Wargo JA, Reuben A, Cooper ZA, Oh KS, Sullivan RJ. Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination With Immunotherapy. *Semin Oncol*. 2015;42(4):601-16.
27. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al*. Cancer patients in SARS-COV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
28. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, *et al*. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020.
29. Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol*. 2020;7(4):e351-e2.
30. Aydililo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, *et al*. Shedding of Viable SARS-COV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586-8.
31. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, *et al*. Case Study: Prolonged Infectious SARS-COV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020;183(7):1901-12 e9.
32. Collaborators GBDCC. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1211-25.
33. Red_Nacional_de_Registros_de_Cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Actualización al 26 de noviembre de 2020. 2020 [Available from: <https://www.redcancer.mx/resultados>].
34. Chen Z, Xiong H, Li JX, Li H, Tao F, Yang YT, *et al*. [COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(0):E004.
35. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer*. 2020:e28327.
36. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, Rizzari C, Gasperini S, Melzi ML, *et al*. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati. Bone Marrow Transplant*. 2020.
37. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, *et al*. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8):e28410.
38. Dorantes-Acosta E, Avila-Montiel D, Klunder-Klunder M, Juarez-Villegas L, Marquez-Gonzalez H. Survival in pediatric patients with cancer during the COVID-19 pandemic: scoping systematic review. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(5):234-41.
39. Flores V, Miranda R, Merino L, Gonzalez C, Serrano C, Solano M, *et al*. SARS-COV-2 infection in children with febrile neutropenia. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1941-2.
40. Lopez-Aguilar E, Cardenas-Navarrete R, Simental-Toba A, Pacheco-Rosas D, Thome-Ortiz P, Soto-Perez G, *et al*. Children with cancer during COVID-19 pandemic: Early experience in Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):e28660.

41. Palomo-Colli MA, Fuentes-Lugo AD, Cobo-Ovando SR, Juárez-Villegas L. COVID-19 in Children and Adolescents With Cancer From a Single Center in Mexico City. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020.
42. Martínez-Rodríguez C, Banos-Lara MDR. HMPV in Immunocompromised Patients: Frequency and Severity in Pediatric Oncology Patients. *Pathogens*. 2020;9(1).
43. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, Blum S. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res*. 2020;92:106353.
44. Lancman G, Mascarenhas J, Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):131.
45. Cortés Alcalá R, López-Gatell Ramírez H, López Ridaura R, Gómez Torres R, Ricaño Miriam XA, Veras Godoy E, *et al*. Política nacional rectora de vacunación contra el SARS-COV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Documento rector. Versión 3.0. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/12/PolVx_COVID.pdf2020.
46. 46.Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-COV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
47. 47.Sanitarios CFpIpcR. Autorización para uso de emergencia a vacuna astrazeneca covid-19 2021 [Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-astrazeneca-covid-19?idiom=es>].
48. 48.Gobierno_de_México. Otorga Cofepris autorización para uso de emergencia de vacuna Sputnik V 2021 [Available from: <https://www.gob.mx/salud/prensa/046-otorga-cofepris-autorizacion-para-uso-de-emergencia-de-vacuna-sputnik-v>].
49. 49.Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, *et al*. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021.
50. 50.Gobierno_de_México. La cofepris otorga autorización para uso de emergencia a vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus (covid 19) 2020 [Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/la-cofepris-otorga-autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-para-prevenir-la-enfermedad-por-coronavirus-covid-19?idiom=es>].
51. 51.FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/media/144245/download2020>.
52. 52.Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al*. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-93.
53. 53.Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, *et al*. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
54. 54.Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, *et al*. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-COV-2 infections. *Nat Med*. 2020.
55. 55.Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, *et al*. SARS-COV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Network Open*. 2021;4(1):e2035057-e.
56. 56.Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, *et al*. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration. *J Infect*. 2020;81(5):816-46.
57. 57.Secretaría_de_Salud. 255. Secretaría de Salud presenta resultados preliminares de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición COVID-19 2020 [Available from: <https://www.gob.mx/sa>].

- lud/prensa/255-secretaria-de-salud-presenta-resultados-preliminares-de-la-encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-covid-19?idiom=es.
58. 58.Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, Martínez-Ávalos A, Meza-Coria C, Navarro-Alegría I, *et al.* A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 1996;53(12):598-605.
 59. 59.Organización_Panamericana_de_la_Salud. Consideraciones para la reorganización de los servicios de oncología durante la pandemia de COVID-19 2020 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52218>].
 60. 60.Sociedad_Española_de_Hematología_y_Hemoterapia. Recomendaciones para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica, linfoma linfoblástico y leucemia de Burkitt . 2020 [Available from: <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123986-recomendaciones-para-el-tratamiento-de-la-leucemia-aguda-linfoblastica-linfoma-linfoblastico-y-leucemia-de-burkitt>].
 61. 61._GELL) GdELdL. Consenso-Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del Linfoma en estado de Pandemia
 62. SARS CoV-2 / COVID 19 2020 [Available from: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Consenso_GELL_Manejo_Linfoma_Estado_Pandemia_SARS_CoV-2_COVID-19.pdf].



METABOLITOS SECUNDARIOS DE PLANTAS MEDICINALES CON POTENCIAL UTILIDAD EN COVID-19 Y SÍNDROME POST COVID

Metabolitos secundarios de plantas medicinales con potencial utilidad en COVID-19 y síndrome post-COVID

Gálvez Romero José Luis^{1*}, Juárez Zaida Nelly².

⁽¹⁾ Departamento del Departamento de investigación. Hospital Regional ISSSTE Puebla. Avda. 14 Sur 4336, Colonia Jardines de San Manuel. C.P. 72570, Puebla, México.

⁽²⁾ Catedrática-Investigadora, Área de química. Decanato de Ciencias Biológicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. 15 Poniente #1910, Barrio de Santiago. C.P. 72410, Puebla, México.

RESUMEN

En diciembre de 2019, en Wuhan, China se identificó un nuevo coronavirus al cual fue denominado SARS-COV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave). En el comportamiento clínico de la mayoría de los pacientes se desarrolla un cuadro clínico leve, sin embargo, en personas que padecen comorbilidades y que son de edad avanzada, la enfermedad puede ser letal. Hasta el momento, no existe remedio efectivo contra este virus y la mayoría de los tratamientos empleados son controversiales. Se ha empleado Caco-fonía, las cuales son una fuente de biocompuestos que podrían combatir enfermedades infecciosas, por ejemplo, la ocasionada por el SARS-COV-2. La OMS (Organización Mundial de la Salud) reporta que el 65% de la población mundial emplea las plantas como parte del tratamiento de COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019). Como antecedente, la medicina tradicional china, ha elaborado con buenos resultados, un compuesto a base de cuatro fórmulas clásicas que contiene 21 ingredientes. En África, Europa y México, existen diversas plantas tradicionales que pueden ser útiles para estos fines. Diversos metabolitos secundarios pueden ser adecuados en las fases de la enfermedad, algunos probablemente puedan inhibir la replicación viral, otros disminuir la producción de citocinas inflamatorias o bien disminuir los síntomas relacionados con el daño pulmonar. A pesar de que la mayoría de las plantas medicinales presentan un gran espectro de seguridad, no todas son inocuas, por lo cual, es necesario caracterizar y purificar metabolitos secundarios provenientes de plantas medicinales para elucidar mecanismos de acción contra SARS-COV-2 a través de

estudios *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos controlados que nos permitan demostrar sus efectos.

Palabras clave: COVID-19, metabolitos secundarios, plantas medicinales.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE COVID-19

SARS-COV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, a la subfamilia *Coronavirinae* y orden *Nidovirales*. La subfamilia *Coronavirinae* se divide de acuerdo con su estructura genómica en alfa CoV, beta CoV, gamma CoV y delta CoV. Estos virus observados a través del microscopio electrónico, se aprecian en forma de corona, su genoma está constituido por ARN de una sola cadena en sentido positivo y de aproximadamente 30 kb (el genoma no segmentado más grande conocido entre los virus RNA). El extremo 5' contiene los genes que expresan las proteínas para la replicación viral. El extremo 3' contiene cinco proteínas estructurales: proteína espícula (S), proteína de la membrana (M), proteína de la nucleocápside (N) y proteína de la envoltura (E). La proteína S se une con diversos receptores en las membranas de las células, la proteína N forma los complejos de RNA que permiten la transcripción del virus, la proteína M define la envoltura viral; la proteína E es la más pequeña y se expresa durante la replicación del virus, mientras que la proteína HE es responsable de la especificidad del hospedero (1). La proteína S (espícula) se une a al receptor ACE-2 (enzima 2 convertidora de angiotensina) y la membrana del virus se fusiona con el endosoma de la célula. En distintas células se ha identificado una alta expresión de ACE-2: neumocitos tipo 2, esófago, íleon, colon, riñón, miocardio, vejiga y mucosa oral. En diversos coronavirus y principalmente en SARS-COV-2, se expresan proteínas accesorias que contribuyen a una rápida evolución de la infección, por ejemplo el gen ORF8 (*Open Reading Frame gene-8*) que durante la infección puede codificar dos proteínas diferentes ORF8a y ORF8b, lo que permite incrementar su transmisión entre humanos ya que se une al complejo principal de histocompatibilidad clase I, disminuye la expresión del antígeno HEK293T y por lo tanto evade la presentación a los linfocitos T; esto contribuye a que el virus mantenga su capacidad infectiva (2-5). Causa enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso central tanto en animales como en seres humanos (4, 6). Las manifestaciones clínicas

pueden ser desde muy leves hasta manifestaciones de enfermedad letal, los síntomas incluyen odinofagia, inyección conjuntival, cefalea, rinorrea, náusea, vómito, diarrea, congestión nasal, anosmia, disgeusia, y en los casos graves disnea grave con desaturación de oxígeno y falla respiratoria (1).

2. DISEMINACIÓN DE LA INFECCIÓN VIRAL E IMPORTANCIA DE LA RESPUESTA INMUNE EN LAS DIFERENTES FASES DE LA INFECCIÓN

Tanto el SARS-COV-1 como el SARS-COV-2, se unen a receptores ACE-2 a través de la proteína S, estos receptores en el ser humano se encuentran distribuidos en todo el tracto respiratorio, en el endotelio vascular, miocardio, hepatocito y en el riñón; razón por la cual parece que ejercen una respuesta inflamatoria generalizada y una tormenta de citocinas que generan insuficiencia respiratoria, choque séptico y falla orgánica múltiple (7).

El virus entra a las células susceptibles a través de la unión de la proteína S con el receptor ACE-2, generando un proceso infeccioso y diseminación viral por todo el torrente sanguíneo (8). Las principales causas de insuficiencia respiratoria y daño orgánico se asocian a la súbita e intensa liberación de citocinas (tormenta de citocinas) por parte de las células inmunes e inducidas por el virus; dentro de las cuales se encuentran IL-2, IL-6, IL-7 (Interleucinas 2, 6 y 7), IFN- γ (Interferón gamma) y TNF- $\alpha\beta$ (Factor de necrosis tumoral alfa/beta). Como resultado se presentan edema del intersticio pulmonar, SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Adulto), daño cardíaco agudo, sobreinfección bacteriana y en última instancia, la muerte (9, 10). A pesar de que la respuesta inflamatoria es distinta en los diferentes casos clínicos, se han determinado marcadores paraclínicos sugestivos de daño dentro de los cuales se encuentran: neutrofilia en el 38% de los casos, linfopenia en el 35%, incremento en la concentración de la proteína C reactiva en el 84% e incremento de la IL-6 en el 52% (11, 12).

Al igual que en los alvéolos, los macrófagos y los linfocitos T, también son invadidos directamente por lo que es muy probable que exista otro receptor independiente del ACE-2 (13). Los PRR (Receptores de Reconocimiento de Patrones), TLR3 (Receptores tipo *Toll*), TLR7 y sensores citosólicos, son capaces de reconocer RNA viral y en consecuencia activan al factor de transcripción NF- κ B (Factor nuclear- kappa α B), para dar como resultado la expresión de citocinas proinflamatorias, habitualmente IFN (interferones), IL-2, IL-3 e IL-6 (14). Tanto SARS-COV como MERS-CoV (Coronavirus

del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) son capaces de inhibir en los macrófagos la producción de IFN tipo I, bloquean la fosforilación de STAT1 (Transductor de señal y activador de transcripción) y la modificación represiva de histonas (14, 15).

Por otro lado, la producción de anticuerpos de tipo IgM e IgG parecen expresarse a los 9 y 14 días respectivamente (11). En relación a la respuesta inmune celular dependiente de linfocitos T, predomina la cantidad de linfocitos TCD8+ sobre linfocitos TCD4+, incluso el perfil de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) se asocia con incremento en la mortalidad y el perfil de citocinas Th1 (IFN- γ , TNF- α y un estado de desgranulación) se asocia con mejor pronóstico (16, 17).

Se puede destacar que la infección por COVID-19 se ha relacionado con un estado de hiperferritinemia (marcador sensible de la inflamación), el cual se ha asociado con la activación del macrófago (síndrome macrofágico) para la producción de citocinas proinflamatorias, inhibición de la actividad de la célula T, estimulación de la producción de anticuerpos y además, del endotelio vascular. (18). En este sentido, destaca que los metabolitos secundarios de plantas medicinales para contrarrestar estas vías inflamatorias, pueden actuar inhibiendo mecanismos de activación en la mayoría de las células comprometidas.

Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de leves a moderados; un gran porcentaje presenta manifestaciones graves que evolucionan a la insuficiencia respiratoria grave, a la falla orgánica múltiple y finalmente a la muerte (19).

El inicio temprano del tratamiento es indispensable para una adecuada respuesta terapéutica, para ello es importante determinar la fase de la enfermedad en la cual se encuentra la persona infectada. Es crucial identificar el primer día de síntomas, ya que de ello dependerá la indicación tanto del medicamento como de las plantas adyuvantes.

Las fases de la infección son (20, 21):

1. Fase de incubación: inicia una vez que la persona tiene contacto con otra portadora del virus y se contagia, en promedio dura de 4 a 7 días en los cuales la nueva persona infectada no presenta síntomas.

2. Fase virémica: inicia desde el primer día de síntomas, los cuales generalmente son leves (febrícula, discreta cefalea, náusea, diarrea, dolor muscular y malestar general), dura en promedio de 5 a 7 días y es el momento en el que el virus se disemina.
3. Fase inflamatoria: inicia en promedio a los 7 días de los primeros síntomas, indica que la persona no ha podido controlar la infección y que por lo tanto se empiezan a activar macrófagos y células inmunes innatas. Los síntomas se pueden acentuar, aparece la tos, la fatiga y la disnea.
4. Fase hiper-inflamatoria: se manifiesta en promedio a los 14 días de los primeros síntomas, es la fase más agresiva de la inflamación, se presenta tormenta de citocinas y tormenta trombótica, puede llevar a la muerte a la persona infectada en pocas horas. Generalmente se manifiesta por fiebre intensa que no responde a antipiréticos, así como disnea importante y disminución de la saturación de oxígeno, puede requerir intubación y en la mayoría de las ocasiones puede ser letal, se relaciona con tormenta de citocinas, a expensas de IL-6 e IFN- γ . Esta fase es una de las más estudiadas y en la cual se trata de bloquear el daño a varios niveles a través de esteroides, ciclosporina, tocilizumab, baricitinib e incluso la posibilidad de *Cannabis sativa* (22).
5. Fase de convalecencia: esta se encuentra alrededor de los 21 días, en esta fase las personas con enfermedad leve a moderada presentan algunos síntomas persistentes como fatiga, disnea y depresión. Los individuos con enfermedad grave que sobrevivieron, presentan secuelas importantes como debilidad muscular, fibrosis pulmonar, requerimientos de oxígeno y los mismos síntomas que en la enfermedad leve, pero con mayor intensidad.

En la **Figura 1**, se proponen las diferentes plantas que pueden tener un uso potencial como adyuvantes en el manejo terapéutico y de acuerdo con cada una de las fases infecciosas.

3. EVIDENCIA DE UTILIDAD DE PLANTAS MEDICINALES EN COVID-19

El tratamiento de COVID-19 ha representado todo un reto, actualmente existen múltiples fármacos tales como remdesivir, hidroxycloquina, esteroides, macrólidos, esteroides, tocilizumab, ciclosporina, inhibidores de

Janus cinasa, colchicina, montelukast, aspirina, y anticoagulantes, todos con resultados controversiales y múltiples reacciones adversas (23-27).

De acuerdo con la OMS, el 65% de la población mundial se encuentra empleando algún tipo de planta para tratar los síntomas de la infección por COVID-19 (28).

Dentro de la medicina alternativa, los remedios tradicionales chinos han participado directamente en la batalla contra COVID-19. Con base en los síntomas de la enfermedad, desarrollaron la formulación LCDD (*Lung Cleansing and Detoxifying Decoction*), compuesta por 21 plantas medicinales: *Ephedra sinica*, *Cinnamomum cassia*, *Alisma plantago-aquatica*, *Atractylodes macrocephala*, *Bupleurum chinise*, *Scutellaria baicalensis*, *Pinellia ternata*, *Aster tataricus*, *Tussilago farfara*, *Iris domestica*, *Asarum sieboldii*, *Dioscorea polystachya*, *Agastache rugosa*, *Citrus aurantium*, *Prunus armeniaca*, jengibre, *Glycyrrhiza*, cáscara de naranja, *Wolfiporia extensa*, y *Polyporus umbellatus* (29). De estas 21 plantas, son 10 las más importantes y las cuales parecen contener la mayoría de los metabolitos secundarios con potencial uso terapéutico: *Astragalus membranaceus*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Saposhnikovia divaricata*, rizoma de *Atractylodis macrocephalae*, *Lonicerae japonicae flos*, *Fructus forsythia*, rizoma de *Atractylodes*, *Radix platycodonis*, *Agastache rugosa*, y *Cyrtomium fortunei* J.Sm (30).

En un estudio observacional retrospectivo realizado por Hu y colaboradores (2020), emplearon preparados medicinales en 361 pacientes hospitalizados por COVID-19, sus resultados mostraron utilidad para controlar tos, fiebre, expectoración, disnea y diaforesis (31).

En un ensayo clínico compararon la eficacia de la combinación de plantas chinas medicinales (regaliz, jengibre, poa, pericarpio y hojas de loto) con el tratamiento habitual (grupo experimental) en contraste sólo con tratamiento habitual (grupo control). Después del tratamiento, los pacientes en el grupo experimental presentaron menor daño, mayor rapidez en el manejo de la fiebre, menor tiempo de hospitalización, disminución de los reactantes de fase aguda tales como proteína C reactiva, dímero D, enzimas hepáticas y mayor tasa de recuperación con valor de $p < 0.005$ (32).

Un aspecto importante para considerar en el tratamiento de cualquier enfermedad y principalmente en COVID-19, es la interacción entre fármacos

(33) y plantas medicinales. La mayoría de los compuestos secundarios de los fármacos pueden interferir a nivel del citocromo P450 y glucoproteína P. Las plantas más estudiadas son *Hypercurium perforatum*, *Gingko biloba*, *Zingiber officinale*, *Panax ginseng* y *Allium sativum*, las cuales pueden modificar las concentraciones séricas de warfarina, ciclosporina, tacrolimus, midazolam, digoxina, amitriptilina, indinavir e irinotecan (34).

El considerar una planta medicinal como tratamiento alternativo, no significa que sea inocuo, es bien conocida la toxicidad de varias plantas cuando son empleadas en concentraciones inadecuadas. Sin embargo, también hay plantas que no son tóxicas y que además no interactúan con medicamentos. Dentro de las plantas que carecen de interacción con medicamentos se encuentran: *Thymus vulgaris*, *Sambucus nigra* y *Taraxacum officinalis* (35). En el caso de COVID-19, la furoxumarina obtenida de las semillas de *Angelica archangelica* en modelos *in vitro* e *in vivo* (modelos celulares y células humanas) muestra actividad citoprotectora de macrófagos, linfocitos y de células Vero infectadas por SARS-COV-2, ya que en estos modelos, disminuye la replicación viral y evita la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α (36).

Cada una de estas plantas produce muchos metabolitos secundarios, algunos de ellos muestran actividad para proteger al sistema respiratorio de síndromes de insuficiencia respiratoria causados por infecciones virales (37,38).

Por analogía con otros virus, se sabe de la actividad antiviral y antiinflamatoria de algunos metabolitos secundarios extraídos de plantas medicinales, entre los cuales se encuentran:

1. Sesquiterpenos y sus análogos (obtenidos de la raíz de *Atracylodes lancea*): disminuyen el daño pulmonar y presentan actividad contra el virus de la influenza (H1N1 y H3N2) (39).
2. Efedrina y pseudoefedrina: son los principales compuestos bioactivos de *Ephedra sinica*, tienen utilidad como descongestivos y broncodilatadores (40).
3. Baicaleina y diversos flavonoides obtenidos de *Scutellaria baicalensis*: tienen propiedades antiinflamatorias al bloquear el gen transductor de inflamación NF- $\kappa\beta$ (41). La baicaleina *in vitro* puede inhibir proteasas de SARS-COV-2 y la replicación de SARS-COV-2 en el modelo de células Vero (42).

4. El ciclopéptido “Astin C” de *Aster tataricus*: puede modular la actividad de las células inmunes innatas a través de sensores en el ADN (43).
5. Diversos triterpenos: obtenidos principalmente de *Glycyrrhiza glabra*, *Dioscorea polystachya*, *Wolfiporia extensa* y *Polyporus umbellatus*, muestran propiedades antivirales (44).
6. Las plantas empleadas con potencial utilidad en todas las fases de la enfermedad causada por COVID-19 son: raíz de *Glycyrrhiza*, semillas de *Armeniaceae amarum*, hierba de *Ephedra*, raíz de *Scutellariae*, rizoma de *Atractylodis*, esclerosio de *Porla*, *Citri reticulatae*, *Zingiber officinale*, frutos de *Forsithiae*, *Magnoliae officinalis* y la hierba de agastache (45).

Actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico relacionado con la eficacia y seguridad de los extractos de plantas medicinales en pacientes con neumonía moderada a severa por SARS-COV-2 (No. registro CTRI/2020/07/026570). Al grupo experimental se le proporciona una cápsula de 450 mg con *Zingiber officinale*, *Embelia ribes*, *Glycyrrhiza glabra*, *Terminalia chebula*, *Tinospora cordifolia*, *Asparagus racemosus*, *Embllica officinalis*, *Piper longum* y zinc calcinado. Se comparará contra placebo y se medirán reacciones adversas y mejoría (46).

4. PROPIEDADES ANTIVIRALES DE ALGUNAS PLANTAS MEDICINALES CONTRA SARS-COV-2

El virus SARS-COV-2 se une a las células a través de receptores tales como ACE-2 y PRR tales como los TLR. El complejo SARS-COV-2-ACE-2, permite que el virus se disemine por todos los órganos (pulmón, cerebro, aparato cardiovascular, aparato gastrointestinal, riñón, sistema endotelial y sistema nervioso), ya que estos receptores son expresados en las células bronquiales, neumocitos, células endoteliales, cardiomiocitos, células gastrointestinales, hepatocitos, sistema nervioso e incluso en las células renales; esto explica el daño y las manifestaciones clínicas tan variadas de esta enfermedad (47).

Uno de los objetivos del tratamiento de SARS-COV-2, es bloquear su unión con el receptor ACE-2. Para ello, se han estudiado modelos *in silico* a través de acoplamiento molecular, plantas (raíces de *Bupleuri* y *Codonopsis*, rizoma de *Anemarrhenae asphodeloides*, además de la raíz y rizoma de *Glycyrrhiza*) y sus respectivos metabolitos secundarios (saponinas,

ácido glicirrónico y anemarsaponina). Estos biocompuestos muestran una adecuada interacción con el complejo SARS-COV-2- ACE2 y por lo tanto es muy probable que al administrarse durante la fase de la viremia, puedan inhibir la fusión del virus con la membrana celular, para ello, se requieren de estudios más profundos y ensayos clínicos que permitan demostrar dicho efecto (48, 49).

En modelos *in silico*, otros inhibidores potenciales del acoplamiento entre SARS-COV-2 y ACE-2, son los frutos de *Trichosanthes*, *Fritillaria verticillata*, *Sangbei*, *Zhisou* y *Xiaoxianxiong*. Además, otra de sus propiedades es que puede aliviar la tos y la sensación de disnea (50).

Platicodina D (triterpeno) obtenido de *Platycodon grandiflorum*, en un estudio *in vitro*, muestra actividad contra SARS-COV-2 a través del bloqueo entre las proteínas de fusión con la serin proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) (51).

5. METABOLITOS SECUNDARIOS CON USO POTENCIAL EN SÍNTOMAS DE COVID-19

La actividad de los metabolitos secundarios de plantas medicinales en la COVID-19 parece estar relacionada con mecanismos antivirales, con procesos antiinflamatorios y con el control de los síntomas sistémicos. Los efectos terapéuticos observados *in vivo*, parecen corroborar esta hipótesis ya que regulan la replicación viral, la infección microbiana, la respuesta inflamatoria mediada por citocinas y además protegen del daño pulmonar (52).

Zhang y colaboradores (2020), identificaron al menos 207 diferentes compuestos químicos con propiedades antiinflamatorias y antivirales en la formulación china LCDD (ver párrafo 1), 27 de estos compuestos se encuentran presentes en por lo menos dos plantas, 19 de los mismos presentan propiedades antiinflamatorias y 5 compuestos son los que mayormente se expresan en 6 o más plantas. Dichos biocompuestos son: estigmasterol, luteína, beta-sitosterol, quercetina y kaempferol; destaca que los dos últimos también muestran potencial inhibición de la replicación de SARS-COV-2 en estudios *in silico* (53, 54). En México, de 100 biocompuestos provenientes de plantas medicinales, se identificaron 9 metabolitos secundarios que presentan potencial utilidad para combatir la infección por SARS-COV-2. Estos metabolitos son: emodin antrona, kaempferol, quercetina, aesculina,

cichorin, luteolina, matricina, riolozatriona, ácido tartárico, monocafeoil y aucubina. Estos biocompuestos al estudiarse a través de modelos in silico sugieren la potencial inhibición de diversas proteínas necesarias para la replicación de SARS-COV-2; sin embargo, se requieren de estudios experimentales que lo confirmen (55).

Una vez que el virus infecta a los pacientes sintomáticos, inician una serie de manifestaciones clínicas, las cuales se asocian con la expresión de diversas proteínas inflamatorias, por lo tanto, si contrarrestamos su acción, podríamos disminuir el daño y los síntomas que le acompañan. En la base de datos DisGeNET, Zhang y colaboradores (2020), realizaron un estudio de probabilidad de unión de metabolitos secundarios y su capacidad de unión y al mismo tiempo de inhibición de proteínas relacionadas con la expresión de los síntomas (Ver **tabla 1**).

Se sabe que la infección es más agresiva en los adultos y que los factores de riesgo de gravedad son: sexo masculino, edad mayor a 60 años, obesidad, padecer alguna enfermedad crónico degenerativa como diabetes e hipertensión o bien alguna comorbilidad del sistema respiratorio o del sistema inmune (56).

En la **Tabla 1**, se muestra una lista de metabolitos secundarios con potencial uso adyuvante en el tratamiento de la infección por SARS-COV-2 y síndrome post-COVID-19.

Plantas chinas (Pinyin)	Nombre científico	Nombre común	Metabolito secundario	Planta mexicana con mismos metabolitos	Proteína relacionada con el síntoma	Síntoma que controla
<i>Gan Cao, Huang Qin</i>	Glycyrrhiza radix et rizoma, Scutellariae radix	Raíz y rizoma de regaliz, raíz de escutellaria	Luteolina, quercetina, estigmasterol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L.	PRSS1(Serin Proteasa 1), PTGS2 (Sintasa 2 de Prostaglandina-endoperoxidasa).	Fiebre
<i>Gan Cao, Huang Qin</i>	Glycyrrhiza radix et rizoma, Scutellariae radix	Raíz y rizoma de regaliz, raíz de escutellaria	Quercetina, luteolina, beta-sitosterol, estigmasterol, kaempferol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L.	ADRB2 (Adreno-receptor beta 2), TOP2B (ADN Topoisomerasa 2- beta).	Tos
<i>Ma Huang, Zhi Shi, Zi Wan</i>	Ephedra herba, Asari rhizome et radix, Asteris radix	Efedra, jengibre salvaje (raíz y rizoma), aster tártaro	Luteolina, quercetina, kaempferol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L., <i>Taraxacum officinale</i> , <i>Pasiflora incarnata</i>	IL-10, TNF (Factor de Necrosis Tumoral).	Mialgias
<i>Zhi Shi, Gan Cao, Huang Qin, Ma Huang, Dong Hua</i>	Asari radix, Glycyrrhiza radix et rhizome, Scutellariae radix, Ephedra herba, Tussilago farfara L.	Raíz de aster tártaro (aster margarita), jengibre salvaje, regaliz, escutellaria, efedra, uña de caballo	Beta-sitosterol, quercetina, luteolina, kaempferol	<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L., <i>Artemisia absintium</i> , <i>Artemisia ludoviciana</i>	NOS2 (Sintasa 2 de Óxido Nítrico), SCL64A (Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4), MAPK14 (Proteincinasa 14 de mitógeno-activado), PTGS2(Sintasa 2 de Prostaglandina-endoperoxidasa), ACHE (Acetilcolinesterasa).	Fatiga

Plantas chinas (Pinyin)	Nombre científico	Nombre común	Metabolito secundario	Planta mexicana con mismos metabolitos	Proteína relacionada con el síntoma	Síntoma que controla
Zhi Shi, Gan Cao, Huang Qin	Asaria rhizome, Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix	Jengibre salvaje, regaliz, escutellaria	estigmasterol, beta-sitosterol, quercetina	Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	ADRB2 (Adreno-receptor beta 2), SLC64A (Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4), SCN5A (Subunidad alfa-5 de canal de sodio unido a voltage).	Disnea
Zi Wan, Ma Huang	Asteris radix, Ephedra herba	Raíz de aster tártaro, efedra	Kaempferol, quercetina, luteolina	Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	TNF (Factor de Necrosis Tumoral).	Tos seca
Gan Cao, Huang Qin	Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix	Regaliz, escutellaria	Luteolina, quercetina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	SLC64A (Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4), HTR2A (Receptor 2 A de 5-hidroxitriptamina).	Anorexia
Ma Huang, Zi Wan	Ephedra herba, Asteris radix	Efedra, raíz de aster tártaro	Kaempferol, quercetina, luteolina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	TNF (Factor de Necrosis Tumoral).	Odinofagia
Gan Cao, Huang Qin, Zhi Shi, Ma Huang	Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix, Asaria rhizoma et radix, Ephedra herba	Regaliz, escutellaria, jengibre salvaje, efedra	Luteolina, beta-sitosterol estigmasterol, kaempferol, wogonin, naringenina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	SCN5A (Subunidad 5 alfa de canal de sodio unido a voltage), NOS2 (Sintasa 2 de Óxido Nítrico), PTGS2 (Sintasa 2 de Prostaglandina-endoperoxidasa).	Diarrea

Plantas chinas (Pinyin)	Nombre científico	Nombre común	Metabolito secundario	Planta mexicana con mismos metabolitos	Proteína relacionada con el síntoma	Síntoma que controla
Huang Qin, Ban Xia, Gan Cao, Ma Huang	Scutellariae radix, Pinelliae rhizoma, Glycyrrhiza radix, Ephedra herba	Escutellaria, pinelia, regaliz, efedra	Beta-sitosterol, estigmasreol, kaempferol, quercetina, luteolina, naringenina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	TP53 (Proteína tumoral p53), SCL64A (Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4), OPRM1(Receptor Opiode mu 1).	Náusea
Gan Cao, Huang Qin	Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix	Regaliz, escutellaria	Kaempferol, quercetina, isorhamnentina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	CALM3 (calmomodulina 3).	Mareo
Gan Cao, Huang Qin	Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix	Regaliz, escutellaria	Luteoilina, beta-sitosterol, estigmasterol, kaempferol, quercetina	Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	SCL64A (Transportador Soluble de la familia 6, miembro 4), NOS2 (Sintasa 2 de Oxido Nitríco), PTGS2 (Sintasa 2 de Protaglandina-endoperoxidasa).	Cefalea
Shan Yao, Dong Hua, Zi Wan, Ban Xia, Gan Cao	Dioscoreae rhizome, Tussilago fasfara, Asteris radix, Pinelliae rhizoma, Glycyrrhizae radix	Camote chino, uña de caballo, multitudinaria, regaliz	Beta-sitosterol, stigmasterol, kaempferol, luteoilina, naringenina, quercetina	Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	NR3C2 (Subfamilia de receptor Nuclear 3, grupo C miembro 2), OPRM1 (Receptor Opiode Mu 1), CASP3 (Caspasa 3).	Vómito
Gan Cao, Huang Qin	Glycyrrhiza radix, Scutellariae radix	Regaliz, escutellaria	Beta-sitosterol, estigmasterol, luteolina	Taraxacum officinale, Thymus vulgaris, Sambucus nigra L.	SCN5A (Subunidad 5 alfa de canal de sodio unido a voltage), PPRSS1 (Serin Proteasa 1).	Dolor abdominal

Plantas chinas (Pinyin)	Nombre científico	Nombre común	Metabolito secundario	Planta mexicana con mismos metabolitos	Proteína relacionada con el síntoma	Síntoma que controla
Zi Wan, Huang Qin, Dong Hua, Ban Xia, Gan Cao, Chai Hu, Ma Huang	Asterix radix, Scutellariae radix, Tussilago farfara, Pinelliae rhizoma, Glycyrrhiza radix, Ephedra herba	Raíz de aster tártaro, escutelaria, uña de caballo, multitudinaria, regaliz, efedra.	Quercetina	<i>Taraxacum officinale</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L., <i>Tilia vulgaris</i> , <i>Artemisia</i> spp.	COL3A1 (Colágeno tipo III, cadena alfa 1).	Expectoración
Ma Huang, Zi Wan	Ephedra herba, Asteris radix	Efedra, aster tártaro	Quercetina, kaempferol, luteolina	<i>Taraxacum officinale</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Sambucus nigra</i> L.	TNF, IL-10, IL6 (Factor de Necrosis Tumoral).	Inflamación viral

Adaptado de (50, 52).

Tabla 1. Metabolitos secundarios derivados de plantas medicinales con potencial adyuvancia terapéutica en infección por SARS-COV-2 y síndrome post-COVID-19.

6. PLANTAS MEXICANAS CON METABOLITOS SECUNDARIOS POTENCIALMENTE ÚTILES EN COVID-19

Los metabolitos secundarios más estudiados en la COVID-19 son de origen chino y en nuestro medio contamos con plantas que expresan los mismos metabolitos secundarios.

Aunque en México existen muchas plantas con uso potencial en COVID-19, entre ellas, las más conocidas y que además cuentan con reportes de sus metabolitos mayoritarios son: tomillo, saúco, diente de león, pasiflora, tila, ajeno y estafiate.

- Tomillo (*Thymus vulgaris*): quercetina, luteolina, kaempferol, naringenina (57, 58), estigmasterol y beta-sitosterol (59);
- Saúco (*Sambucus nigra* L.): quercetina (60), kaempferol (61),

beta-sitosterol, naringenina (62), wogonin y lingnanos con actividad anti-IL-6 (63);

- Diente de león (*Taraxacum officinale*, *Taraxacum vulgare*): quercetina y luteolina (64);
- Pasiflora (*Pasiflora incarnata*): luteolina, quercetina y kaempferol (64);
- Tila (*Tilia vulgaris*): quercetina y kaempferol (64);
- Ajenjo y estafiate: (*Artemisia absintium* y *Artemisia ludoviciana*): quercetina, luteolina y kaempferol (65, 66). Por otro lado, el metabolito secundario aislado de estas especies, artemisina, presenta propiedades curativas en otras enfermedades infecciosas, por lo cual es motivo de estudio en ensayos clínicos para combatir SARS-COV-2 (67).

7. SÍNDROME POST-COVID Y SU TRATAMIENTO CON PLANTAS MEDICINALES

Los pacientes con padecimiento grave presentan secuelas pulmonares y cardiovasculares que los limitarán y aquellos que presenten enfermedad leve pueden presentar una variedad de síntomas englobados en un espectro de manifestaciones de las cuales aún desconocemos su duración; es decir, la mayoría de los pacientes que presentan infección por COVID-19, manifiestan síntomas residuales independientemente de la intensidad de la infección.

Los síntomas más frecuentes son: cefalea, disnea, ansiedad, fatiga, debilidad, dolor muscular, tos seca, mareos, depresión, náusea y malestares gastrointestinales. En el caso de los pacientes con enfermedad de moderada a grave, se puede deteriorar el funcionamiento del sistema respiratorio y aparato cardiovascular. La prevalencia de estas secuelas es variable, en promedio el 35% de los pacientes presentan alguna manifestación residual, principalmente disnea, fatiga y síntomas neuropsicológicos (68-70).

La caracterización de metabolitos secundarios obtenidos de plantas medicinales, constituye una opción de tratamiento para ayudar a la recuperación de los síntomas residuales, por ejemplo: el ginseng se emplea para aliviar la fatiga y la depresión, mejora la actividad cardiovascular, presenta una actividad antioxidante e inmunomoduladora (71). El regaliz posee propiedades antiinflamatorias, antivirales, antibacterianas, antidepresivas y relajantes (72).

8. POTENCIAL USO DE PLANTAS MEDICINALES EN LAS DISTINTAS FASES DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

De acuerdo con cada fase de la enfermedad, las plantas pueden asociarse con los medicamentos recomendados habitualmente, tales como: paracetamol, dexametasona y anticoagulantes, sabemos que no presentan propiedades curativas, pero pueden contribuir a disminuir los síntomas relacionados con la enfermedad.

A pesar de que la mayoría de los metabolitos secundarios de las plantas descritas, pueden ser útiles en todas las fases de la enfermedad, algunos pueden ser más adecuados en casos específicos.

En el caso de los primeros días de la infección (fase de replicación viral), podrían estudiarse los metabolitos secundarios de plantas que muestren propiedades antivirales tales como: raíz de escutelaria, raíz y rizoma de regaliz, arter tártaro, diente de león, saúco, o tomillo.

En la fase inflamatoria, las plantas que podrían contener metabolitos secundarios para disminuir citocinas inflamatorias y para aliviar síntomas de dolor, fiebre y diarrea; además de las plantas ya mencionadas, se podrían estudiar los metabolitos secundarios de hierba de efedra y en caso de diarrea, jengibre.

En la fase hiperinflamatoria, las plantas con metabolitos secundarios con actividad potencial para disminuir la tormenta de citocinas son: tomillo, saúco, escutelaria, hierba de efedra, aster tártaro y diente de león.

En la fase de convalecencia, las plantas con metabolitos secundarios potenciales para contrarrestar la debilidad muscular, la disnea, la fatiga y los estados de ansiedad son: raíz de ginseng, regaliz, tila, pasiflora, tomillo, saúco, ajeno y estafiate.

En la **Figura 1** se proponen las plantas con potenciales metabolitos secundarios que podrían ser susceptibles de estudiar de acuerdo con la fase de COVID-19.

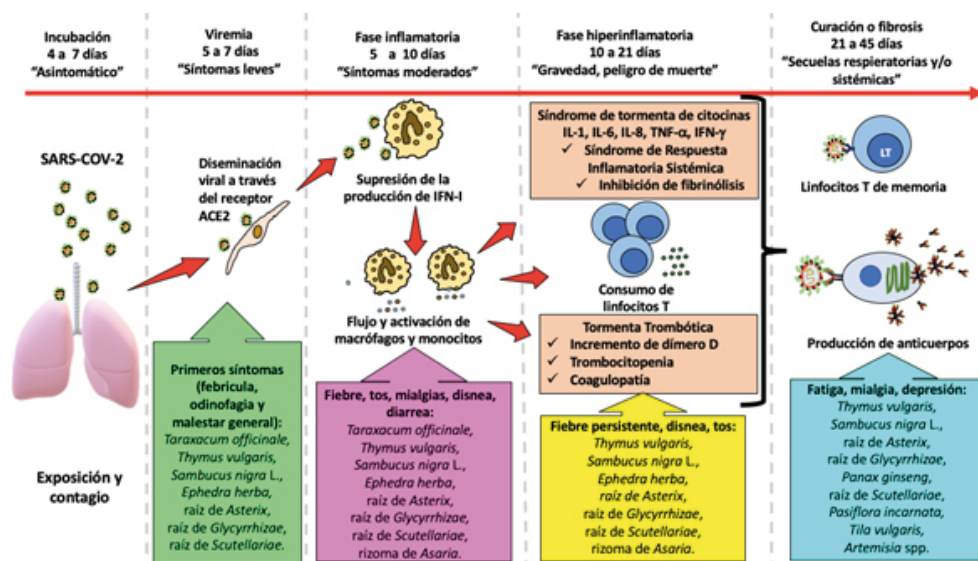


Figura 1. Plantas medicinales con metabolitos secundarios que pueden ser adyuvantes en las distintas fases de la infección por SARS-CoV-2.

9. CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 tiene un impacto no sólo en la morbimortalidad, sino también en las secuelas que dependen de la intensidad de la enfermedad de COVID-19, así como de los múltiples tratamientos empleados. Las plantas medicinales, presentan un margen de seguridad grande, pero no en todos los casos, de ahí la importancia de identificar y purificar metabolitos secundarios que contribuyan a mejorar la evolución de los pacientes con COVID-19.

En nuestro país, contamos con una gran variedad de plantas que contienen 5 de los metabolitos secundarios (quercetina, kaempferol, luteolina, beta-sitosterol y estigmasterol) con potencial actividad antiviral, antiinflamatoria, protección pulmonar y actividad para aliviar los síntomas de la infección. Podrían emplearse como adyuvantes al manejo convencional y ayudar a disminuir los daños, efectos secundarios y secuelas de la infección y del tratamiento. Algunas de las plantas medicinales que, por presentar el espectro de biocompuestos mencionados, se sugieren como una opción para estudiarse y que podrían mejorar el pronóstico y la recuperación de los pacientes con COVID-19, son: regaliz, ginseng, tomillo, saúco, diente de león, escutelaria, pasiflora, tila y efedra.

Es recomendable estudiar dichas plantas de manera formal, a través de purificación e identificación de sus metabolitos secundarios, de sus efectos en diferentes modelos biológicos y ensayos clínicos bien controlados para demostrar sus efectos sobre el SARS-COV-2 y sobre la COVID-19.

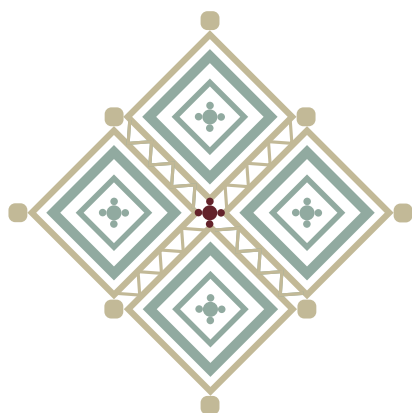
REFERENCIAS

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):753-8.
2. Muth D, Corman VM, Roth H, Binger T, Dijkman R, Gottula LT, *et al.* Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. *Sci Rep.* 2018;8(1):15177.
3. Oostra M, de Haan CA, Rottier PJ. The 29-nucleotide deletion present in human but not in animal severe acute respiratory syndrome coronaviruses disrupts the functional expression of open reading frame 8. *J Virol.* 2007;81(24):13876-88.
4. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* 2013;100(1):286-95.
5. Park MD. Immune evasion via SARS-COV-2 ORF8 protein? *Nature Reviews Immunology.* 2020;20(7):408-.
6. Li J, Liu W. Puzzle of highly pathogenic human coronaviruses (2019-nCoV). *Protein Cell.* 2020;11(4):235-8.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
9. Leng Z ZR, Hou W. Transplantation of ACE-2 Mesenchymal stem cells improves the outcomes of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11:216-28.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
11. Zhou P YX, Wang XG. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020.
12. Wu F ZS, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
13. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):917-27.
14. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34.
15. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43.
16. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol.* 2008;181(8):5490-500.
17. Shin HS, Kim Y, Kim G, Lee JY, Jeong I, Joh JS. Immune Responses to Middle East Respiratory

- Syndrome Coronavirus During the Acute and Convalescent Phases of Human Infection. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):984-92.
18. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185.
19. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10229):1014-5.
20. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The immune response and immunopathology of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
21. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):1-8.
22. Dzobo K, Chiririwa H, Dandara C, Dzobo W. Coronavirus Disease-2019 Treatment Strategies Targeting Interleukin-6 Signaling and Herbal Medicine. *OMICS*. 2021;25(1):13-22.
23. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*. 2020:108448.
24. YAVUZ S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(SI-1):611-9.
25. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of infection*. 2020;80(6):607-13.
26. Schuurmans MM, Hage R. Cyclosporine A and COVID-19—The COQUIMA cohort. *EclinicalMedicine*. 2021;31.
27. Galvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, Sánchez-Romero S, Tome-Maxil R, Ramírez-Sandoval MP. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease. A pilot study. *Journal of internal medicine*. 2020.
28. Mohan S, Elhassan Taha MM, Makeen HA, Alhazmi HA, Al Bratty M, Sultana S. Bioactive Natural Antivirals: An Updated Review of the Available Plants and Isolated Molecules. *Molecules*. 2020;25(21).
29. Weng JK. Plant Solutions for the COVID-19 Pandemic and Beyond: Historical Reflections and Future Perspectives. *Mol Plant*. 2020;13(6):803-7.
30. Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N. Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs. *Chin J Integr Med*. 2020;26(4):243-50.
31. Hu J, Zhang H, Chen H, Zhu Y, Huang M, Xie Z. Analysis on medication rules of 361 patients of COVID-19 treated by Traditional Chinese Medicine. *Open Access (OA) Online-First Publ Res Pap COVID-19*. 2020:1-8.
32. Hu Y, Lu J, Huang J, Huang Q, Jin H, Ma Y. Clinical observation of 31 cases with coronavirus disease 2019 treated with Guizhi Erchen Decoction based on Triple-Jiao sequential therapy. *Open Access (OA) Online-First Publ Res Pap COVID-19*. 2020:1-12.
33. Hodge C, Marra F, Marzolini C, Boyle A, Gibbons S, Siccardi M, et al. Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3417-24.
34. Liang H-y, Xie Y-j, Yuan J, Xiao W-b, Ji B. The herb-drug interaction between regular medicine and cipher prescription for COVID-19 and pharmaceutical care practice. *Open Access (OA) Online-First Publ Res Pap COVID-19*. 2020:1-5.
35. Vanaclocha BV, Folcara SC. *Fitoterapia: vademécum de prescripción*: Masson Barcelona; 2003.

36. Galindo-Cardiel JJ, Nunez AT, Fernandez MC, Labrada AR, Uranga-Murillo I, Cabrero MA. First-described recently discovered non-toxic vegetal-derived furocoumarin preclinical efficacy against SARS-COV-2: a promising antiviral herbal drug. *bioRxiv*. 2020:1-29.
37. Liu J, Manheimer E, Shi Y, Gluud C. Chinese herbal medicine for severe acute respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2004;10(6):1041-51.
38. Li T, Peng T. Traditional Chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity. *Antiviral Res*. 2013;97(1):1-9.
39. Cheng Y, Mai JY, Hou TL, Ping J, Chen JJ. Antiviral activities of atractylon from *Atractylodis Rhizoma*. *Mol Med Rep*. 2016;14(4):3704-10.
40. Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA, Walker L. Ephedra in perspective a current review. *Phytother Res*. 2003;17(7):703-12.
41. Hsieh CJ, Hall K, Ha T, Li C, Krishnaswamy G, Chi DS. Baicalein inhibits IL-1 beta and TNF-alpha induced inflammatory cytokine production from human mast cells via regulation of the NF-kappa B pathway. *Clin Mol Allergy*. 2007;5:5.
42. Liu H, Ye, F., Sun, Q., Liang, H., Li, C., Lu, R., Huang, B., Tan, W., and Lai, L. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-COV-2 and its 3C-like protease *in vitro*. *bioRxiv*. 2020.
43. Li S, Hong Z, Wang Z, Li F, Mei J, Huang L. The Cyclopeptide Astin C Specifically Inhibits the Innate Immune CDN Sensor STING. *Cell Rep*. 2018;25(12):3405-21 e7.
44. Rios JL. Effects of triterpenes on the immune system. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(1):1-14.
45. Ang L, Lee HW, Choi JY, Zhang J, Soo Lee M. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integr Med Res*. 2020;9(2):100407.
46. Rangnekar H, Patankar S, Suryawanshi K, Soni P. Safety and efficacy of herbal extracts to restore respiratory health and improve innate immunity in COVID-19 positive patients with mild to moderate severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):943.
47. Albini A, Noonan DM, Pelosi G, Di Guardo G, Lombardo M. The SARS-COV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor-and angiotensin II receptor blocker-based antihypertensive therapies reply. *Internal and emergency medicine*. 2020;15(8):1583-4.
48. Zhou S LW, Ai Z, Wang L, Ba Y. Investigating mechanism of Qingfei Dayuan granules for treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking. *Chin Tradit Herb Drugs*. 2020;51:1804-13.
49. Benarba B, Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020;11:1189.
50. Ma J HX, Chen X, Zhu WX, Yao MC, Qiao YJ. Study on screening potential traditional Chinese medicines against 2019- nCoV based on Mpro and PLP. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2020;2020(45(6)):1219-24.
51. Kim TY, Jeon S, Jang Y, Gotina L, Won J, Ju YH. Platycodin D prevents both lysosome- and TM-PRSS2-driven SARS-COV-2 infection *in vitro* by hindering membrane fusion. *bioRxiv*. 2020:1.48.
52. Zhang DH, Zhang X, Peng B, Deng SQ, Wang YF, Yang L. Network pharmacology suggests biochemical rationale for treating COVID-19 symptoms with a Traditional Chinese Medicine. *Commun Biol*. 2020;3(1):466.
53. Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *J Integr Med*. 2020;18(2):152-8.
54. Mani JS, Johnson JB, Steel JC, Broszczak DA, Neilsen PM, Walsh KB. Natural product-derived

- phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020;284:197989.
55. Gomez-Verjan JC, Rivero-Segura NA. In silico screening of natural products isolated from Mexican herbal medicines against COVID-19. *ChemRxiv.* 2020:1-20.
56. Coutiño B, Martínez-Martínez OA. Comorbilidades en salud y sus efectos en personas con SARS-CoV-2 en México. *PANORAMA ECONÓMICO.* 2020;16(32):183-98.
57. Reina FD, Roche LA, Bianchi MA, Languasco JM, Della Rocca P. Análisis químico de las especias: tomillo y salvia. 2016.
58. Pérez Pérez MA. Efecto antibacteriano del extracto de cuatro plantas cultivadas en el estado de Chiapas: Facultad en Ciencias de la Nutrición y Alimentos-Licenciatura en Ciencia, 2017.
59. Jiménez-Arellanes A, Martinez R, García R, León-Díaz R, Luna-Herrera J, Molina-Salinas G. *Thymus vulgaris* as a potencial source of antituberculous compounds. *Pharmacologyonline.* 2006;3:569-74.
60. Scopel M. Análise botânica, química e biológica comparativa entre flores das espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham. & Schltdt. e avaliação preliminar da estabilidade. 2005.
61. Vankova DV, Todorova MN, Kisselova-Kaneva YD, Galunska BT. Development of new and robust LC-MS method for simultaneous quantification of polyphenols from *Sambucus ebulus* fruits. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* 2019;42(13-14):408-16.
62. Christensen KB, Petersen RK, Kristiansen K, Christensen LP. Identification of bioactive compounds from flowers of black elder (*Sambucus nigra* L.) that activate the human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ . *Phytotherapy Research.* 2010;24(S2):S129-S32.
63. QINGHE L, EunRhan W. Inhibitory Activity of IL (interleukin)-6 by Lignans Isolated from *Sambucus williamsii*. *Phytochemistry.* 2008;8:297-.
64. Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and applied pharmacology.* 2008;227(1):125-35.
65. Lee S-J, Chung H-Y, Lee I-K, Yoo I-D. Isolation and identification of flavonoids from ethanol extracts of *Artemisia vulgaris* and their antioxidant activity. *Korean Journal of Food Science and Technology.* 1999;31(3):815-22.
66. Liu Y-L, Mabry T. Flavonoids from *Artemisia ludoviciana* var. *ludoviciana*. *Phytochemistry.* 1982;21(1):209-14.
67. Kapepula PM, Kabengele JK, Kingombe M, Van BF, Tulkens PM, Sadiki KA. *Artemisia* Spp. Derivatives for COVID-19 Treatment: Anecdotal Use, Political Hype, Treatment Potential, Challenges, and Road Map to Randomized Clinical Trials. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):960-4.
68. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *Journal of Medical Virology.* 2020.
69. Goertz YM, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FV. Persistent symptoms 3 months after a SARS-COV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research.* 2020;6(4).
70. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the post-COVID syndrome: how payers can mitigate long-term complications of the pandemic. *Journal of general internal medicine.* 2020;35(10):3036-9.
71. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Ginseng as a Treatment for Fatigue: A Systematic Review. *J Altern Complement Med.* 2018;24(7):624-33.
72. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother Res.* 2015;29(12):1868-86.



SECUELAS DE LA PANDEMIA EN LOS SERVICIOS DE SALUD, UNA VISIÓN DESDE EL INTERIOR DE UNA INSTITUCIÓN PÚBLICA

Secuelas de la pandemia en los servicios de salud, una visión desde el interior de una institución pública

Alvarado Arjona, Aniuska¹, Díaz González Luis Alberto²,
Muñoz Márquez Guillermo³, Álvarez Rivera Marcos⁴.

⁽¹⁾ Jefa de Enseñanza y Cirujana General del Hospital General Tecamachalco, de la secretaría de salud, del Estado de Puebla, México. Un panorama general desde el inicio de la pandemia hasta el momento actual de la pandemia.

⁽²⁾ Médico Urgenciólogo, Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital General de Tecamachalco, Puebla, México. Perspectiva clínica frente a la pandemia.

⁽³⁾ Médico Familiar Adscrito al Servicio de Urgencias del Hospital General de Tecamachalco, Puebla, México. Perspectiva clínica frente a la pandemia.

⁽⁴⁾ Psicólogo Clínico Adscrito al Hospital General de Tecamachalco, Puebla, México. Estado psicológico y secuelas en el personal de salud.

RESUMEN

Hablar sobre todo lo que nos ha acontecido a raíz de esta pandemia desde la perspectiva del personal de salud sería interminable. Las situaciones a las que nos hemos enfrentado no fueron anticipadas ni con toda la información previa que recibimos, nunca estuvimos preparados. La respuesta de la población tampoco fue la esperada tanto en medidas de protección personal, como el no recibir atención médica oportuna, sin aceptar acudir a las unidades médicas. El rechazo recibido como individuos y luego como profesionales al no aceptar nuestra atención y asociarnos con actos ilícitos, impropios a nuestra esencia de servicio, fue emocionalmente impactante; enfrentar escasez, deficiencias desde lo estructural hasta en el conocimiento, algo a lo que no estamos acostumbrados, ha cobrado un alto precio en el estado físico y emocional, pero además tener que vivir de cerca y a veces como pacientes, hermanos, padres, hijos, esposos o amigos la enfermedad también nos ha hecho más humildes, comprometidos, conscientes de nuestras limitaciones y sobre todo con una mayor aceptación de la muerte, que aunque parece una contradicción no es parte de nuestra formación académica. Aquí queremos plasmar una pequeña reseña de lo que en nuestro hospital de segundo nivel del sistema público se ha vivido desde lo administrativo, lo clínico y lo psicológico, sin demeritar el trabajo de otros tantos profesionales involucrados en la atención de la

población durante la pandemia: químicos, técnicos radiólogos, trabajadores sociales, intendencia, camilleros, vigilancia y administrativos que han estado y siguen en pie de lucha.

Palabras clave: COVID-19/COVID, equipo de protección personal, pandemia, tratamiento, SARS-COV-2.

1. UN PANORAMA GENERAL DESDE EL INICIO DE LA PANDEMIA HASTA EL MOMENTO ACTUAL DE LA SINDEMIA.

Para poder hacer un recuento de lo que la pandemia por SARS-COV-2, el cual genera la COVID-19, ha representado en nuestro país, debemos reconocer que toda la información que nos llegó de otros países que habían recibido el virus con antelación no nos sirvió para estar preparados para enfrentarlo, tomando en cuenta que la idiosincrasia del mexicano es muy distinta, única e inigualable, no fue sorpresa que el desarrollo de la pandemia en México fuera también única e incomparable.

Cuando aún no alcanzábamos el primer pico de la enfermedad empezamos a tener un rival inesperado, la violencia hacia el personal de salud por ser posible agente transmisor del virus, al contrario de representar el escudo protector que pondría la cara en la primera línea de batalla. La ignorancia fue la justificación generalizada, pero históricamente el médico siempre se había interpretado como un ente de respeto y con toda la confianza de la población, sin embargo, ahora fuimos ajusticiados por lo que aún no pasaba: el que lleváramos el virus en nuestras bolsas y se lo pasáramos al primero que se atravesara en nuestro camino. ¿Esto tuvo impacto en el personal de salud? Por supuesto, muchos querían dejar el barco aún antes de zarpar y mostraron actitudes negativas ante todas las nuevas disposiciones, pues por que arriesgarse por gente que no lo apreciaba. Fue una verdadera batalla traer de vuelta el espíritu de servicio que caracteriza al personal de salud cuando éste estaba rodeado de miedo y desprecio.

El decreto publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 30 de marzo del 2020 amparó “el retiro a resguardo domiciliario a todas las personas de más de 60 años de edad, estado de embarazo o puerperio inmediato, o con diagnóstico de hipertensión arterial, *diabetes mellitus*,

enfermedad cardíaca o pulmonar crónicas, inmunosupresión (adquirida o provocada), insuficiencia renal o hepática, independientemente de si su actividad laboral se considera esencial. El personal esencial de interés público podría, de manera voluntaria, presentarse a laborar”. Nadie dentro de las instituciones de salud que cumplía con los requisitos se quedó voluntariamente a enfrentar la pandemia, hasta los que no habían declarado su estado médico como portadores de alguna enfermedad degenerativa “salieron del closet” y pidieron su retiro a resguardo. Y entonces, aún antes de que el primer golpe del coronavirus nos alcanzara ya estábamos mer-mados en cantidad, nuestro ejército había sido disminuido aún antes de haber tenido ninguna batalla frente al esperado enemigo, y todo esto por consideración a las situaciones propias de nuestra raza, herencia, cultura, gastronomía, costumbres e idiosincrasia; pero fueron estos mismos factores los que tuvieron la mayor influencia en el desarrollo y comportamiento de la pandemia en México.

Encima de lo que se vaticinaba, la población demostró su total desconfianza hacia las instituciones que hasta este momento le había prestado cuidado a su salud. En nuestra localidad desde un inicio, aún antes de que se presentara la escasez de insumos, muchos prefirieron morir en casa, agotar todos sus recursos materiales en algunos casos para solventar el tratamiento intradomiciliario, pepenar para obtener tanques de oxígeno, peregrinar de farmacia en farmacia para obtener medicamentos agotados pero salvadores para algunos. Esto fue también de gran impacto psicológico para el personal de salud, escuchar decir no voy a tal hospital porque allí matan o te infectan, no obstante, del gran esfuerzo que se hacía para adaptarnos, el desgaste físico, emocional e intelectual para adquirir a gran velocidad todo un acervo de conocimientos que iban cambiando tan rápido como llegaban, lograron desmotivarnos llevando a muchos a la ansiedad y depresión. El surgimiento de las leyendas urbanas con las que las personas justificaban el no acudir a los hospitales públicos, tales como que se aplicaban inyecciones del virus para matar a la población, les quitaríamos el líquido sinovial de las rodillas y se venderían en el mercado negro, o que los médicos recibían 30,000 pesos por matar a cualquier individuo y registrarlo como positivo a COVID-19, puso de manifiesto que la ignorancia era por más el peor enemigo del personal de salud.

El personal estaba en pánico desde el inicio, el tener que lidiar con una enfermedad de la cual se sabía tan poco generaba mucha incertidumbre,

se crearon procesos de atención tratando de darle seguridad al personal en cada una de sus actividades cotidianas, pero tener que capacitarlos hasta lograr que dominaran esos procesos también fue agotador para todos; los procesos desarrollados por lo menos en nuestro hospital fueron más de 25, por ejemplo, como trasladarnos de un área otra, la correcta colocación y retiro del equipo de protección personal (EPP), como limpiar el área con pacientes COVID-19, el proceso de recolección de ropa para la zona COVID-19, el cual se diseñó para que no entrara en contacto con ropa cotidiana; como movilizar a los cadáveres, la ruta de admisión para que no se cruzaran pacientes con COVID-19 y los de enfermedades generales, como atender embarazadas con COVID-19 y sin COVID-19 sin poner en riesgo a nadie, los procesos terapéuticos que se fueron modificando una y otra vez, hasta llegar a donde estamos; nuestros médicos tenían que leer y actualizar la medicación que día a día iba cambiando de acuerdo a los resultados obtenidos en los países que nos llevaban la delantera pero también fuimos aprendiendo por experiencia propia y fuimos desechando lo que no funcionaba en nuestra gente; se aprendió con una dureza mortal que el estado clínico, los resultados de laboratorios y las imágenes radiográficas o tomográficas no nos aseguraban quien sería más propenso a morir y quien sobreviviría, mucho dependía del estado físico previo del paciente, su fortaleza mental para soportar el aislamiento, la red de apoyo familiar, que aunque no los ven, ellos saben que tienen con quien contar, lo que les da mayor resiliencia ante la enfermedad.

De inicio, se puso de manifiesto el factor fundamental o mejor dicho el principal rasgo de personalidad que el personal de salud requirió para solventar esta pandemia: **ACTITUD**. Hubo muchos compañeros reacios al cambio que se negaban a estudiar pensando tal vez que, si no sabían cómo, no tendrían que hacerlo, sin embargo, ante la necesidad del conocimiento tuvieron que hacer el esfuerzo y poco a poco hubo un cambio de actitud generalizada, de pronto todos querían sentirse integrados en el equipo, pues descubrieron que ante esta enfermedad nadie podía trabajar solo. Desde la colocación y retiro supervisado del EPP, que requiere en forma obligatoria que una segunda persona revise e inspeccione todo el proceso de principio a fin. Muchos entendieron que el trabajo de enfermería era mucho más pesado que el de los médicos, pues no solo las indicaciones curan al paciente, los cuidados otorgados, la movilización continua, la aspiración de secreción, la limpieza constante de los pacientes se demostró que eran vitales en el desarrollo de la enfermedad y en la prevención de las temidas

complicaciones como las úlceras de presión o el taponamiento de las cánulas orotraqueales por secreciones. Al final Todos los que se quedaron han dado lo mejor, todos tuvieron días espeluznantes, donde el desarrollo de los acontecimiento parecen algo más que una pesadilla, pero al final del túnel vimos la luz, pues en el momento en que los hospitales de mayor envergadura se saturaron, tuvimos que hacernos responsable de muchos pacientes que ya no se pudieron referir y muchos de ellos fueron egresados de nuestro hospital, eso nos hizo ver que sí podíamos ganarle a la enfermedad y devolver la salud a unos cuantos, lo cual fue muy satisfactorio.

En nuestro hospital se llevaron a cabo cambios estructurales que nos permitieron aislar las zonas que recibirían a los pacientes con COVID-19 del resto de las áreas, tratando de garantizar no solo la seguridad de los pacientes que acudieran por otras razones que no fueran el virus sino también para el mismo personal, sin embargo, ningún hospital estaba diseñado para zonas de aislamiento de esta magnitud y muchos de los cambios estructurales se fueron dando y proponiendo a como el desarrollo de los casos se fueron presentando. La ruta para los cadáveres se modificó, en nuestro caso se tuvo que construir una rampa para el desplazamiento de los cuerpos, misma que se venía solicitando desde hace muchísimo tiempo, pero vino la pandemia y entonces se hizo evidente la necesidad de que los cuerpos no transitaran por el mismo sitio por donde los alimentos eran dispensados a hacia la cocina. Esto fue una de las pocas cosas positivas que nos dejó la pandemia.

El haber enfrentado esta crisis mundial en estos tiempos digitales fue un respiro, el poder acceder a la información en tiempo real por vía remota en momentos aciagos hizo en ocasiones la diferencia entre la vida y la muerte, pero además ayudó a distribuir la responsabilidad en los manejos que cada día variaban hasta convertirse en dudosos hasta para nosotros mismos, la capacitación continua que se dio a distancia pero en forma constante fue un aliciente pero además nos hizo sentir que no estábamos solos en esto y que otras personas incluso con mucha más experiencia estaban dispuestas a compartirla y ayudarnos a sacar a los pacientes adelante.

Se tuvieron que desarrollar nuevas habilidades y destrezas, lo más difícil realizar las mismas acciones de nuestro quehacer cotidiano pero con un equipo de protección personal que te podía llegar a provocar crisis de

ansiedad, de claustrofobia, nos hace sudar desde el momento en que te lo colocas, pero que por encima de todo imposibilita que te escuchen y que escuches, el moverte y mucho menos el realizar maniobras que requieren gran destreza como es el intubar o canalizar un paciente con la misma habilidad con la que se acostumbra.

Llegó el momento en el que hubo escasez de insumos, y hemos de reconocer que muchas donaciones llegaron de diferentes frentes, esto no quiere decir que lo donado cumplía siempre con la calidad necesaria para la protección óptima, pero fueron bien recibidas y nos sacaron del apuro. Tuvimos a bien contar con gran apoyo de los directivos y en nuestro hospital se garantizó el EPP, pero la falta de algunos medicamentos ha venido a poner a los médicos al borde de la desesperación, pues un paciente sometido a ventilación mecánica asistida que no tiene una adecuada sedación puede despertar con el tubo en la tráquea lo que puede ser una experiencia traumática y estos fueron los que más escasearon.

Después de más de 10 meses de lucha viene el segundo golpe y humillación para el personal de salud, ya no solo hay agresiones, sino que ahora somos demandados por negligencia en la atención de los pacientes COVID-19, se vulneran los derechos de los médicos y nuevamente como en muchos otros casos se nos trata como delincuentes, y si hay influencias de por medio la situación puede ser grave en la propia seguridad, nuestro patrimonio y no menos valioso nuestro prestigio.

Para diciembre del 2020, la pandemia ya se consideró en el continente europeo una sindemia (1): “aquella donde hay interacciones biológicas y sociales que son importantes para el pronóstico, el tratamiento y la política de salud ante una enfermedad”, pero me pregunto si desde un inicio no fue así, por lo menos para México, donde el comportamiento social influyó en su desarrollo y las políticas públicas se proyectaron a las redes sociales.

Actualmente ya nos integramos al quehacer cotidiano en forma restringida, recibiendo la segunda ola de infección agotados y devastados por los que ya murieron, pero seguimos en la lucha, aunque la sociedad no comprenda todo lo que esto implica en el personal de salud, y en forma general como pobladores nos dividimos en cuatro grupos de personas:

1. Las que padecieron la enfermedad muriendo o logrando sobrevivir, teniendo la experiencia de primera mano.
2. Las que tuvieron un familiar cercano enfermo ya sea que haya muerto o sobrevivido, pero enfrentaron la enfermedad cara a cara desde la trinchera como el cuidador, el proveedor o el responsable legal.
3. El grupo de aquellos que no se enfermaron o circularon como portadores asintomáticos, ni tuvieron un familiar cercano, pero se enteraron de que algún amigo o conocido tuvo la enfermedad y sin importar el desenlace este conocimiento indirecto los afectó en lo individual teniendo una perspectiva diferente de la pandemia.
4. Y aquellos que no tuvieron ninguna de las experiencias anteriores, probablemente fueron asintomáticos, estuvieron propagando el virus, pero nunca les importó ni les afectó lo que el de al lado estaba sufriendo, ni le preocupó el impacto social, económico o en los servicios de salud, pues nunca se vieron afectados sus intereses; y un pequeño subgrupo de estos, que aunque no fueron tocados por la enfermedad, pero sus intereses se vieron afectados, nunca tomaron verdadera conciencia de lo la pandemia significó para todo el entretejido social donde cada uno es solo una puntada.

Estamos en espera de la vacuna, con reticencia sí, el tiempo de ensayo y error fue muy poco y nosotros, el personal de salud lo tenemos muy claro, de la misma manera en que tenemos claro que el número de muertos reportados probablemente sea mayor del que está oficialmente registrado, pero eso no cambia el hecho de esto aún no acaba y que esa nueva realidad de la que todos hablan todavía no es un hecho más allá de que debemos seguirnos cuidando con todas las medidas que ya conocemos. La vacunación fue iniciada el 13 de enero de primera intención intentado dar cobertura al personal de salud activo, en hospitales de atención pública. En nuestro hospital se logró aplicar la primera dosis a casi el 100% del personal activo, a excepción de los que tuvieron contraindicaciones para aplicársela, como haber padecido COVID-19 menos de 14 días antes del día de la vacunación o haberse aplicado alguna vacuna como hepatitis, neumococo e influenza con menos de un mes de anticipación, que fueron 17 en total. Se presentaron reacciones adversas leves en 5 personas que fueron desde la cefalea, náuseas hasta eritema y rash en una compañera con antecedentes de múltiples alergias. No hubo incidentes mayores durante todo el proceso de vacunación. Ahora solo queda esperar el impacto que tendrá la vacuna en el desarrollo de la pandemia y qué más nos depara este 2021.

2. PERSPECTIVA CLÍNICA FRENTE A LA PANDEMIA.

Respecto a esta pandemia, podemos empezar comentando que ha sido una gran experiencia; es un hecho que no tan solo en México sino en el ámbito mundial es un evento para el cual no estábamos preparados. Empezando con nuestra infraestructura hospitalaria. Nosotros nos convertimos en una unidad híbrida, o sea, que no nos convertimos en receptores de paciente COVID al 100%, sino que tuvimos que guardar un área para atender a los pacientes con otro tipo de enfermedades, embarazadas, de problemas abdominales, etcétera. Se requirió una adaptación del área de urgencias, acondicionando cierto aislamiento para la atención de pacientes infectados con SARS-COV-2, sin embargo, consideramos que fue un aislamiento relativo, el servicio en sí fue encapsulado con puertas de acceso, pero en la parte interna tenemos un área de transición, la cual si nos ponemos a comparar con otros hospitales no estaba sellada. Considerábamos en un inicio que corríamos un riesgo enorme de infección ya que la distancia entre el paciente y nuestra área laboral estaba a no más de tres metros, lo cual tiene como ventaja que nos permite observar muy bien cualquier eventualidad que los pacientes pudieran presentar, así como vigilar todos los procedimientos que se realizaban, pero de inicio nos imponía más tensión por la posibilidad de contagio al no estar herméticamente cerrada. Con el tiempo nos hemos dado cuenta de que esa distancia es suficiente mientras tengamos las medidas adecuadas en la utilización del equipo de protección (EPP) como los materiales desinfectantes; hasta el momento no hemos tenido brotes entre el personal que se demuestre que vienen de dicha área y poco a poco nos hemos familiarizando en cómo movernos dentro con seguridad y hemos ido perdiendo ese miedo a la posibilidad de contagiarnos.

Se diseñaron los protocolos de atención de nuestra unidad, así como se preparó a todo nuestro equipo de trabajo; fueron capacitaciones y orientaciones con base en las decisiones que se tomaron en el Comité COVID-19 que tuvo que formarse con motivo de la pandemia, mismo que se instaló con una participación multidisciplinaria de todas las áreas del hospital incluyendo lo administrativo; todos y todas los involucrados han sido esenciales para llevar a cabo una adecuada atención, teniendo un apoyo elemental por parte de las autoridades de la unidad, y gubernamentales. Se realizaron contrataciones, ya que el personal con el que contábamos no era suficiente para atender la gran demanda de atención, no solo personal

médico y de enfermería, sino también camilleros, que en nuestro hospital no teníamos y más trabajadoras sociales.

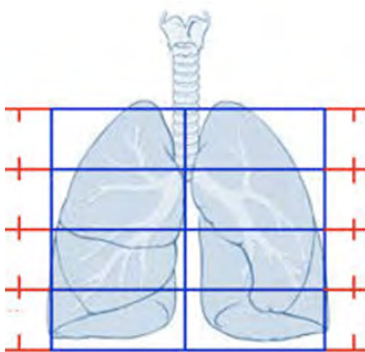
La utilización del EPP en un inicio representó un reto y un caos para todo el personal; el establecer los sitios de colocación y salida de las áreas COVID-19 como zonas de transición en un hospital que no está diseñado para esto fue difícil; se requirieron muchos simulacros para poder dominar el simple proceso de colocarlo y retirarlo sin contaminarnos, y sobre todo acostumbrarnos a que debía ser supervisado en todo momento, lo cual tuvo muchas resistencia sobre todo por parte de los médicos que estamos acostumbrados a actuar sin supervisión. El equipo de protección fue proporcionado por el instituto de manera adecuada, aunque no siempre fue de la mejor calidad, muchos médicos optamos por invertir nuestro propio dinero en mascarillas de alta protección con filtros especiales para virus, sabiendo que es indispensables para nuestra seguridad y así poder evitar contagiarnos y a nuestras familias y el resto del equipo de trabajo. La colocación en sí es fácil, pero tenerlo puesto durante horas representa no solo desgaste físico por la sudoración excesiva sino tiene impacto psicológico pues llega el momento en que por falta de oxígeno nos sentimos obnubilados, torpes y ansiosos. La primera vez fue una experiencia angustiante, el sudor que te produce el overol me empapó en pocos minutos, los *goggles* se empañaron, no podía ver nada, el cubre bocas N95 ya sellado provoca una sensación de ahogamiento, no puede escuchar adecuadamente lo que te dice el paciente o el compañero junto a ti, en ocasiones no reconoces a quien está a tu lado y no sabes ni cómo llamarlo, quería salir rápidamente del área, sin embargo, dentro de mi desesperación tenía que concentrarme en retirar el equipo poco a poco, paso a paso para evitar la contaminación de las áreas, de los que me rodean o de mi propia persona. Es en ese momento cuando el dominio sobre nuestra mente se pone en evidencia y es por eso que nuestro estado mental es de suma importancia para enfrentar esta pandemia día a día.

Conforme fue avanzando la demanda de pacientes, el equipo de protección se encontró desabastecido en el sentido de vernos en la necesidad de reciclar los cubre bocas, eso generó pánico, ya que después de haber entrado al área roja de COVID-19, desinfectando tu cubre bocas y guardarlo para reutilizarlo no se había demostrado si en realidad era seguro, pero era más atemorizante no tener con que entrar a la zona roja. A pesar de ese

gran riesgo no nos contagiarnos. Después de colocar y retirar el equipo de seguridad en repetidas ocasiones, el personal ha ido adquiriendo una gran experiencia en su utilización, lo que al inicio no creímos que fuera posible, ya que el colocar y quitar el EPP se ha hecho una costumbre rápida y eficaz, y en este momento, cualquiera del personal es capaz de capacitar a alguien más que no lo sepa, como pasó con la llegada del personal de nuevo ingreso. Esto es un crecimiento profesional para todos y todas, porque fue esto lo que condicionó como reflejo que aumentará nuestra seguridad dentro del área roja y nuestra eficiencia en la atención al disminuir el miedo a la posibilidad de contagiarnos

Eso se reflejó en un mayor acercamiento con los pacientes y una disminución del estrés psicológico con el que teníamos que lidiar al momento del análisis de los casos y su tratamiento. Cabe recalcar, que en nuestro ámbito de atención se combatieron muchas situaciones y no solo al virus, desde el pensamiento erróneo por un gran número de la población que creía que esta enfermedad no existía o su rechazo al manejo intrahospitalario como reflejo de la no aceptación al aislamiento de los pacientes. Del mismo modo, el desconocimiento del tratamiento verdaderamente eficaz al inicio y la demora en el diagnóstico dio como resultado que muchos de los pacientes fueran infra o sobre diagnosticado con COVID-19 por parte de la gran mayoría del personal médico, tanto institucional como particular, originando que los pacientes que llegaban a urgencias venían en estado de gravedad inalcanzable y aun así, pocos aceptaban principalmente la internación y los tratamientos invasivos como son la intubación orotraqueal, lo cual sigue siendo muy frustrante para nosotros que estamos convencidos de qué es lo que podría brindarles una última esperanza. Por otro lado, está el temor de acercarse a las instituciones públicas, por referir que los asesinábamos, que se inyectaban por parte del personal médico para matarlos, etc. Los que tomaban la decisión de acudir, generalmente lo hacían cuando el paciente se encontraba en un estado crítico, de los cuales muchos tenían un deceso rápido en minutos, horas o pocos días, esto nos condicionó en un inicio una mortalidad elevada; los primeros meses nosotros fuimos hospital trampolín o de referencia, recibíamos al paciente, lo estabilizábamos y luego se realizaba la referencia a centros COVID-19 en la ciudad de Puebla, pero posteriormente eso también cambió a medida que fue evolucionando a lo largo de este año 2020.

Esta enfermedad nos ha dejado perplejos, es verdaderamente impresionante. En nuestra experiencia, a la inspección física los pacientes se encontraban con presencia de taquipnea y polipnea, y a la auscultación llamaba la atención que la transmisión de los ruidos respiratorios era respetados, encontrando presencia de murmullo vesicular normal en muchos de los casos, pero la alteración que se observaba con mayor frecuencia era en la transmisión de la voz, la cual se ve alterada de manera evidente. La correlación clínica con los hallazgos radiográficos fue otro eslabón importante a considerar, de inicio descubrimos que en el estudio radiográfico, en las etapas iniciales con COVID-19 no se encontraba ningún signo relevante, solamente en etapas ya avanzadas de acuerdo a la escala de RALE (Ver figura #1) (1); lo cual nos da una clasificación de severidad de acuerdo con los hallazgos radiográficos; al confirmar que no era de tanta utilidad la radiografía simple del tórax volteamos a ver hacia que otro apoyo diagnóstico por gabinete podría servir. Los que iban adelante pasaron la voz sobre la tomografía, por su alta sensibilidad tanto en el diagnóstico como en la clasificación de la severidad de las lesiones pulmonares secundarias a esta infección, pero el mayor aporte de la tomografía al diagnóstico de la COVID-19 es su utilidad en el diagnóstico diferencial de otros tipos de neumonías, ya que como se mencionó anteriormente encontramos muchos pacientes sobre diagnosticados con COVID-19, sin embargo, la escala de CoRADS (Figura 2) (3) nos permitió ya con un grado 4 tener un diagnóstico casi confirmatorio de la infección por COVID-19 y en menores grados tener más acuciosidad para hacer diagnósticos diferenciales que podrían requerir un manejo diferente.



Escala de evaluación radiográfica del endema pulmonar(RALE) adaptada		Escala de evaluación radiográfica del endema pulmonar(RALE) adaptada	
Puntos	Gravedad	Puntos	Gravedad
0	0	0	Normal
1	25	1-2	Leve
2	25-5'	3-6	Moderada
3	5'>75	> 6	Severa
4	4>75	Gravedad radiológica determinada por puntaje	

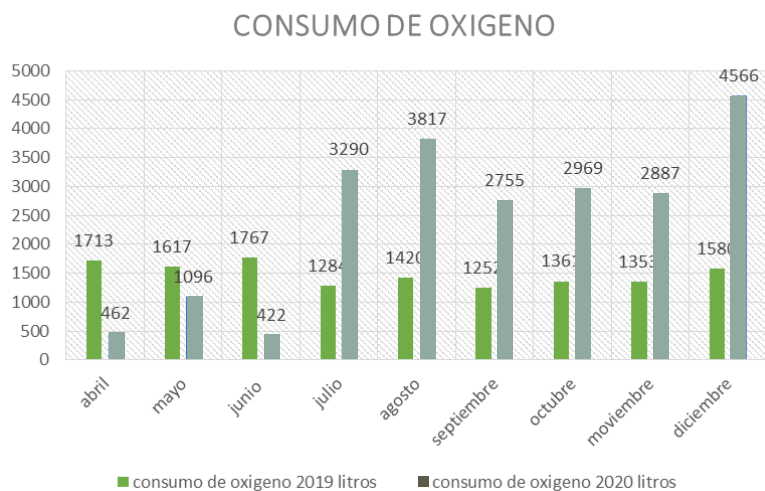
ESCALA CO-RADS		
CLASIFICACIÓN	SOSPECHA	HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS
CO-RADS 1	No	Normal o sin anomalías infecciosas
CO-RADS 2	Baja	Anormalidades consistentes con infecciones no COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminada	Indeterminado, no concluyente
CO-RADS 4	Alta	Anormalidades sospechosas de COVID-19
CO-RADS 5	Muy alta	Hallazgos típicos de COVID-19
CO-RADS 6	PCR positiva	--

Figura 1. Escala radiográfica de RALE (1)

Figura 2. Nivel de sospecha por puntaje CO-RADS según hallazgos tomográficos.

A pesar de que la realización de la prueba de PCR para el nuevo coronavirus con hisopado, es el estudio diagnóstico confirmatorio por excelencia (3), nos encontramos con pacientes en los cuales encontrábamos datos clínicos y tomográficos con alta sospecha, con una prueba negativa, razón por la cual se decidía otorgar tratamiento para COVID-19 a pesar de resultado negativo, considerando que podrían ser falsos positivos pues no existe ninguna prueba 100 % segura en efectividad de detección, ni en sensibilidad y especificidad. En muchos de estos casos tuvimos una evolución favorable de los pacientes.

Posterior a unos meses, los hospitales se encontraban sin espacio físico, razón por la cual los pacientes se empezaron atender de manera completa y concluían tratamiento en nuestra unidad médica. En los tratamientos implementados es muy cierto que en un inicio no se tenía un nivel de evidencia bien documentado, sin embargo, se inició con fármacos, los cuales actualmente muchos de ellos ya dejaron de utilizarse, como fueron, por ejemplo: la ivermectina, azitromicina, oseltamivir (5); fue sorprendente el alto índice de demanda que se tenía, colapsaron las farmacias, el desabasto inició desde la producción en los laboratorios, se careció de medicamentos, insumos médicos; el consumo de oxígeno fue histórico, como se puede observar en la gráfica (Figura N°3) el aumento de manera gradual, de lo que normalmente se consumía en la unidad; en la comunidad se observaban largas filas en los proveedores locales del oxígeno médico, lograr



la renta de un tanque era realmente costoso y difícil por la alta demanda. **Figura 3.** Consumo de oxígeno desde el mes de abril hasta diciembre, observando el aumento gradual de predominio en los meses de julio a diciembre en comparación con el año anterior.

Hay que considerar que a más días de estancia hospitalaria las infecciones agregadas requieren de la utilización de antimicrobianos, a diferencia de cuando solo es una enfermedad viral y no se justifica en etapas iniciales, a menos que este confirmado una coinfección tanto bacteriana como micótica, y de acuerdo a la evolución del paciente ajustar tratamiento. Otro punto interesante de mencionar en el tratamiento es la posición prono, la cual fue sorprendente y la que demostró relevancia en la mejoría tanto clínica como en la saturación, técnica que antes de esta enfermedad no era muy utilizada, pero el beneficio hoy es demostrable e impactante siendo otro pilar en el tratamiento, la simple movilización del paciente boca abajo.

Empezamos a tener historias de éxito al lograr egresos por mejoría en nuestra unidad, el primero de estos fue algo conmovedor y a la vez motivante para todos, el paciente agradecido nos dedicó unas palabras y mil bendiciones por la atención recibida, esto solo evidenció que nuestros tratamientos empezaban a tener frutos positivos; el día de hoy me honra decir que el equipo multidisciplinario de la unidad nos sentimos más capaces para atender a estos pacientes, los cuales están demostrando una mayor confianza al acudir a nuestra unidad en mayor número, dejando atrás todas las creencias populares que tenían. Solo podemos decir que

hasta el momento los únicos tratamientos que cuentan con cierto nivel de evidencia alto en el manejo de la COVID-19 son los esteroides y anticoagulantes, así como la terapia respiratoria, la cual es prioritaria en el manejo, sin embargo, ésta también ha cambiado mucho desde el inicio de esta odisea, de estar utilizando ventilación mecánica invasiva de primera instancia, hoy sabemos que con ella se reporta una tasa de mortalidad muy elevada, hemos pasado a tratar de intubar lo menos posible a los pacientes apoyándolos con equipos de alto flujo de oxígeno en la medida de lo posible.

Otro aspecto importante de la ventilación mecánica, fue que al inicio nos infundió un gran temor, pues era el momento en el cual la exposición con el virus alcanzaba los riesgos más altos de contagio, ya que visualizabas directamente la vía respiratoria donde el virus se está en mayor concentración, razón por la cual se pedía apoyo a la especialidad más adiestrada en esta maniobra que es el servicio de Anestesiología; los compañeros anestesiólogos mostraron gran solidaridad y dieron su apoyo, sobre todo porque nuestro servicio de Urgencias solo cuenta en su mayor parte con médicos generales, pero a pesar de ello se demostró una gran actitud y los médicos generales que no tenían adiestramiento en intubar la fueron adquiriendo, ya que hubo turnos que no contaban con apoyo de Anestesiología. Les brindo un aplauso a todos ellos que se pusieron la camiseta y tomaron esta decisión, pues se todo lo que nos impone e impacta realizar dicho procedimiento. Los protocolos de intubación claramente fueron modificados y se estableció el uso único del método de secuencia rápida, lo que disminuye la posibilidad de aerosolización del virus, técnica que conforme pasó el tiempo se fue perfeccionando.

Algo que podemos compartir de relevancia es que me tocó estar del lado de paciente, no es nada grato, el estar padeciendo los síntomas: la fiebre, cefalea, odinofagia, disnea, diaforesis, dolor torácico, los cuales por su puesto conforme a la evolución natural de la enfermedad, después de la primera semana los síntomas se acentuaron más, vives un gran pánico interno, y por su puesto siempre pensando lo más grave, ya que siempre te proyectas con los desenlaces que te toca ver con los pacientes, las complicaciones severas, hasta llegar de requerir de manejo avanzado de la vía aérea, hasta la muerte. Siempre me supervisaba la saturación que en ningún día tuvo un descenso por debajo de 90%, pero la angustia nunca dejo de estar presente durante toda la enfermedad.

A medida que transcurrieron los meses, la demanda de atención creció, esto nos mostraba que aún no llegaba el fin; la primera oleada nos golpeó en los meses de junio, julio y agosto, posteriormente, la cantidad de pacientes volvió a disminuir pero a pesar de esto no dejaron de llegar; la necesidad de atención médica siempre persistió a pesar de que se supone que la gente siguió las medidas de aislamiento y el uso de dispositivos de protección, pero tenemos que considerar el “factor sociedad”; nuestra gente nunca dejó de desarrollar actividades, por lo menos en nuestra localidad, y puedo decir abiertamente que los eventos del buen fin, día de muertos, navidad, año nuevo, fueron momentos cruciales para la diseminación de la enfermedad, estos fueron aprovechados por muchos para romper el aislamiento, aunque sea con la familia, lo cual se vio reflejado en el número de ingresos de pacientes a finales de diciembre y en el mes de enero 2021; volvió a tornarse catastrófico, tanto por el número de ingresos como por las condiciones de gravedad, y nuevamente tuvimos que enfrentar muchos decesos, lo que nos impactó emocionalmente sobre nuestro ya desgastado estado psicológico.

La muerte en el área de urgencias nos ha mostrado escenarios muy diferentes, todos ellos dramáticos. Desde un paciente que ingresa agonizando sin nada que podamos hacer, hasta un paciente que aparentemente entra delicado pero sin deterioro clínico importante y a las pocas horas presenta un menoscabo mortal sin tiempo a la intubación ni nada; por otro lado el intento de salvaguardar la vida a través de la intubación de la vía aérea teniendo un desenlace fatal, ya que el paciente no toleró ni siquiera la inducción medicamentosa que se lleva a cabo en el proceso, muriendo antes de colocarse el tubo. Los sentimientos son encontrados, la frustración en algunos casos, si el paciente estaba joven, si era un adulto mayor, su expectativa de vida, ¿no se cuidó? o si lo hizo ¿cómo llegó hasta aquí? ¿qué pudimos hacer mejor?, o ¿es gran parte su responsabilidad?, viendo la cara de compañeras y compañeros mientras reanimamos el cuerpo y al final no hay una respuesta favorable, solo lo certero, la muerte. Se supone que estamos preparados para tal situación, la muerte que se dio en demasía, nos llenó de nostalgia, por la familia y lo que pueda pasar; de frustración por no poder hacer mucho en la gran parte de los casos, angustia por que cada intubación es mayor riesgo para nuestras propias vidas, pero la muerte también es parte de nuestro desarrollo integral como humanos y profesionales, ya que así como estamos hechos para preservar la vida, también estamos hechos para acompañar en un buen morir, que este sea

digno, que se le hizo lo que estaba a nuestro alcance pero nuestras acciones también tiene un límite y a veces es muy difícil aceptarlo. La muerte se volvió una presencia cotidiana con esta pandemia, y al final lejos de hacer un acto religioso, el personal solo deseamos que el paciente se haya ido en paz y esté en un lugar mejor, lejos del sufrimiento y dolor que conllevó esta enfermedad, al mismo tiempo, nos quedamos tranquilos con el hecho de apoyar a los que así lo requieran o soliciten, como cuando se niegan a la intubación, a dar tratamiento paliativo para mitigar su sufrimiento y agonía, con dignidad hasta sus últimos minutos de vida.

Hemos sido cómplices de los deseos finales de una persona, sus últimos alientos, el pedirnos que no los dejemos morir solos, que les digamos a sus hijos, esposa/o, que todo estará bien que va a descansar, dar noticias de la persona que fallece, y lidiar con el sentimiento de la familia ha sido una experiencia de aprendizaje avasalladora para todos, ya que de manera interdisciplinaria entre trabajo social, psicología, médicos y enfermeras damos lo mejor de cada uno, tanto como profesionales como seres humanos para poder tocar los corazones de los familiares y ayudarlos a asimilar la parte más fuerte y cruda de su realidad hacia el paciente enfermo, apoyarlos psicológicamente en el duelo y aceptación de lo inevitable. Sin darnos cuenta, formamos parte de su círculo sentimental, pero a la vez, sin doblarnos por el dolor de una pérdida no familiar. El hecho es que al final de todo esto que se ha ido viviendo y experimentando con cada uno de nuestros pacientes, sabemos que la muerte siempre está rondando nuestra sala, y aunque no todos fallecieron, los que se fueron, jamás se fueron solos.

Una experiencia de gran estrés e impacto emocional fue cuando uno de nuestros compañeros, médico y gran amigo ingresó a nuestra aérea por estar contagiado. El ver a ese amigo como paciente no fue nada grato. Iniciamos la terapéutica y vimos de pronto que presentaba espasmos bronquiales que lo llevaban a la desaturación severa, corrimos a apoyarlo; él nos compartía su miedo a morir, cursando con crisis de ansiedad y angustia, ya que como médicos sabemos cómo puede irse desarrollando este acontecimiento como enfermedad aguda. Hubo un día en que se quiso trasladar al ver que no mejoraba, y él pidió no ser trasladado, dejándonos el peso de su manejo. En un momento de sus crisis desaturó tanto que teníamos que tomar la decisión de intubarlo o no, fue una decisión difícil ya que sabemos bien que la mortalidad en paciente con apoyo mecánico es

muy alta. Como médicos y amigos sabíamos indudablemente como sería el desenlace, pues tenía factores de riesgos que aumentaban la probabilidad de deceso. Volteo a ver los rostros de mis compañeras enfermeras, todas con lágrimas en los ojos, pidiendo que no se intubara, de igual manera, otro médico amigo y compañero de trabajo en el área, que en ese momento me estaba apoyando, quebrado por los sentimientos encontrados, llorando, diciéndome que no lo intubara, pero a la vez apoyándome en decir si lo necesita adelante vamos hacer todo por él, pero yo no lo hago. Afortunadamente, el compañero respondió al tratamiento farmacológico y a dispositivos de alto flujo sin llegar a la ventilación mecánica invasiva, siendo una historia de éxito. Fue egresado a su domicilio para continuar recuperación: Esta experiencia única, nos llevó a reflexionar en ¿cómo habríamos quedado emocionalmente si el compañero hubiera muerto en nuestras manos? Fue doblemente duro cargar esa responsabilidad.

Hoy puedo decir que nuestro personal ya está agotado, cansados en muchos aspectos, emocionales, físicos, en las relaciones laborales, interpersonales, ya que se puede oír a voces que ya no hay dispositivos, medicamentos, economía; todos hemos tenido por lo menos un amigo, o familiares contagiados y o fallecidos. Nos queda una gran esperanza, que con la llegada de la campaña de vacunación se cree la inmunidad necesaria, ya que el riesgo que corre todo el personal que labora en una unidad médica de la COVID-19 es muy alto, sabemos bien que el contagio puede ser desde estar con los pacientes, el manipularlos, los fomites que se crean con los dispositivos que se encuentran a lado de cada paciente; afortunadamente se han creado estrategias por parte de los directivos de la unidad con la rotación del personal de los servicios, para disminuir el cansancio emocional el cual en este momento impacta más que el cansancio físico.

A continuación, dejamos una gráfica que ejemplifica el movimiento de los pacientes en nuestro hospital desde abril a diciembre del 2020 (**Figura 4**). Solo nos queda seguir luchando y esperando que sea por poco tiempo.

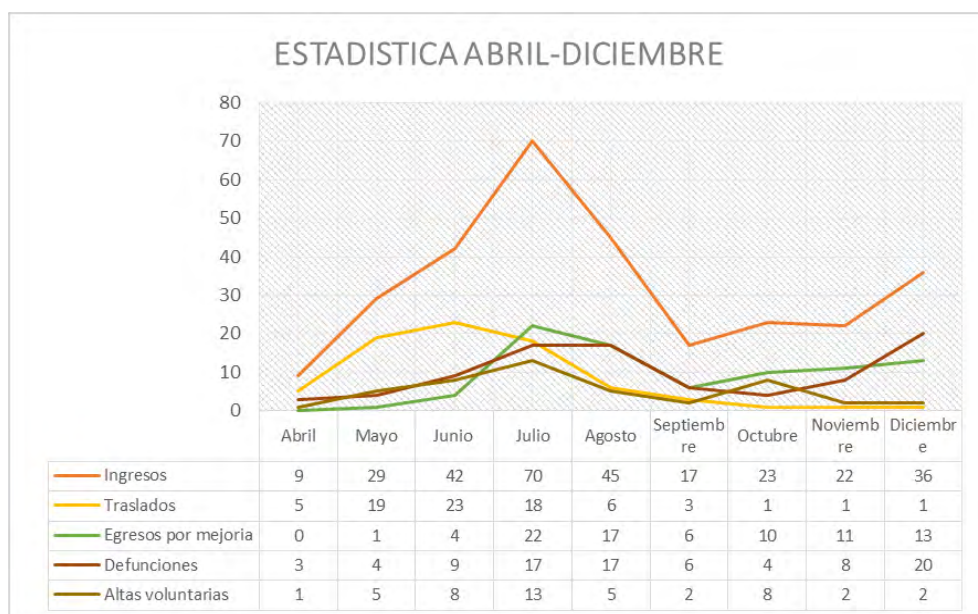


Figura 4. Estadística de movimientos de pacientes en la unidad médica del mes de abril a diciembre, considerando los rubros de ingresos, traslados, egresos por mejoría, defunciones, altas voluntarias. Hospital General de Tecamachalco.

3. ESTADO PSICOLÓGICO Y SECUELAS EN EL PERSONAL DE SALUD

La pandemia por SARS-COV-2 ha tenido y continúa teniendo un gran impacto en todos los factores sociales, económicos, médicos, físicos y no podrían quedar de lado los psicológicos.

En el mes de diciembre de 2019, al escuchar el nombre del nuevo virus que se propagaba con una rapidez impresionante en China, en México aún no se contaba con estrategias para contener esta propagación y mucho menos con un plan estratégico para la atención del impacto psicológico que esta fuese a dejar en el personal de salud. Cada uno de los países contaba con sus propias estrategias de atención y contención del virus pero subestimaron la letalidad y la rápida propagación de este, al trascurrir los meses y ver como cada día era más cercano tener un caso de COVID-19 en nuestro país, los esfuerzos carentes o nulos de nuestro gobierno, la crisis

del sector salud y la falta de insumos necesarios para la protección del personal médico comenzó a contribuir en el aumento gradual de tensión nerviosa y de los estados nostálgicos. El Hospital General de Tecamachalco comenzó a capacitar a su personal en las medidas sanitarias para evitar contagios intrahospitalarios, la dirección gestionó insumos para la protección del personal de salud, observando con el transcurrir de los meses el miedo a los contagios y la incertidumbre en el personal de salud por el aumento en los números de contagios y la propensión a contagiarse de SARS-COV-2 y contagiar a sus familiares. Los trabajadores de esta unidad comenzaron a tomar sus propias medidas, algunos comenzaron a dejar de salir a la calle, vivir solos, dejar de ir a su casa, convivir lo menos posible con sus familiares y círculos de amigos, utilizar lo aprendido en capacitaciones hospitalarias, aprender de experiencias y errores, cada persona vivió de manera diferente esta nueva realidad, existieron fluctuaciones anímicas, miedo, desesperación, pánico, nostalgia, resignación, apatía, ansiedad entre otras.

La Guía del IASC sobre Salud Mental y Apoyo Psicosocial en Emergencias Humanitarias y Catástrofes, en sus recomendaciones menciona que reconocer que las personas resultan afectadas por las emergencias de maneras diferentes. Muchas personas son resistentes y pueden funcionar bien, mientras que otras tal vez resulten gravemente afectadas y puedan necesitar apoyos especializados (6).

Bajo esta premisa, en los meses de mayo y junio de 2020 ya con casos COVID-19 en nuestra unidad hospitalaria, el área de psicología se dio a la tarea de aplicar la escala de Hamilton para la ansiedad (HARS) y la escala de depresión de Vesavege (DGS versión reducida) con el objetivo de conocer el estado psicológico en el que se encontraba el personal.

La unidad hospitalaria mencionada en ese momento contaba con menos trabajadores que actualmente, ya que apegándose al amparo secretarial publicado el 24 de marzo en el diario oficial de la federación donde se establecieron los grupos de riesgo ante la enfermedad COVID-19 que deben evitar la asistencia a centros de trabajo; personas mayores de 60 años, embarazadas y aquellos con padecimientos como obesidad, hipertensión arterial y afecciones cardíacas (7).

Se aplicaron las escalas a 99 empleados, excluyendo a los trabajadores de jornada acumulada (50 trabajadores aproximadamente) por falta de un psicólogo en fin de semana.

La muestra aproximada del 80% de la población antes descrita arrojó resultados impactantes, pues el 49.4 % de los trabajadores de salud encuestados presentaban síntomas de ansiedad y depresión desde leve hasta severa.

Cabe mencionar que han ido integrándose trabajadores de manera paulatina para fortalecer la plantilla hospitalaria, el Hospital General de Tecamachalco actualmente cuenta con una población activa de 190 trabajadores.

Con esta detección, el área de psicología presentó un programa de activación física en coordinación con la jefatura de enseñanza y enfermería con el objetivo de contribuir al bienestar físico y psicológico del personal de salud mediante un programa de ejercicios físicos que ayudaran a la liberación de tensión muscular, propiciando el esparcimiento y promoviendo mayor concentración en la realización de actividades laborales, reduciendo la probabilidad de errores que podrían derivar en una mala atención u propensión al contagio.

Pese a la realización de todas estas tareas en conjunto, la activación física y el apoyo psicológico brindado al personal de salud, la preocupación y la fluctuación de sintomatología continúa hasta la fecha, es de suma importancia continuar con opciones que permitan reducir y atender estos padecimientos que de no ser tratados oportunamente podrían derivar en trastornos mentales establecidos como los mencionados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5) (8) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10).

Los criterios para el Trastorno Depresivo F32 son cinco o más de los síntomas siguientes presentes durante dos semanas y que representan un cambio del funcionamiento del individuo: pérdida o aumento significativo de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de culpa o inutilidad, problemas de concentración, ideas de muerte y al menos uno de los siguientes estados de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer. Por otro lado, los

criterios para el diagnóstico de Trastorno de ansiedad generalizada son: A. ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) sobre una amplia gama de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar), que se prolongan más de 6 meses. B. Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación. C. La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (algunos de los cuales han persistido más de 6 meses). Nota: en los niños sólo se requiere uno de estos síntomas: 1. inquietud o impaciencia, 2. fatigabilidad fácil, 3. dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, 4. Irritabilidad, 5. tensión muscular, 6. alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación al despertarse de sueño no reparador). “

Recordemos que se cumple un año en diciembre de 2020 de la aparición del SARS-COV-2 y con ello continúa la constante tensión, fluctuación e incremento de la sintomatología ya antes mencionada que sufre el personal médico, como lo menciona el resumen de la guía COVID-19 *Intervenciones recomendadas en salud mental y apoyo psicosocial (SMAPS)* durante la pandemia, la COVID-19 es una amenaza de gran proporción tanto para la salud física como para la salud mental y el bienestar de sociedades enteras que se han visto gravemente afectadas por esta crisis, siendo ésta una prioridad que debe abordarse con urgencia. La adversidad asociada con las consecuencias socioeconómicas, el miedo al virus y su propagación, así como las preocupaciones asociadas, tienen un impacto indudable en la salud mental de la población (9). Por ello, se continúan monitoreando de manera continua los niveles de ansiedad y depresión en el personal de salud de nuestra unidad hospitalaria, para proponer y aplicar estrategias que le permitan a los prestadores de servicios llevar a cabo una vida saludable emocionalmente, en el mes de diciembre 2020 nuevamente se aplicó la escala de Hamilton para la ansiedad HARS y el Inventario de Depresión de Beck a 122 trabajadores del Hospital General de Tecamachalco, estas nos permite profundizar más en los trastornos depresivos y de ansiedad del personal de salud.

Los resultados de dichas escalas arrojaron que el 20% del personal de salud presenta estados de ansiedad elevados, y el 17% de los trabajadores presentan estados depresivos elevados, anteriormente se han mencionado los criterios para el diagnóstico de ambos trastorno y tomando de referencia los meses que llevan presentando dicha sintomatología (mayo 2020, diciembre 2020) podemos confirmar la existencia del trastorno depresivo

y el trastorno de ansiedad establecidos en este porcentaje mencionado de los trabajadores de salud.

Los trastornos abordados en este artículo requerirán atención psicoterapéutica y atención psiquiátrica para que el personal médico recobre su estabilidad emocional.

A continuación, se presentan algunas gráficas (Figura. 5, 6, 7, 8, 9, 10) para poder apreciar cuales hasta este momento han sido las variaciones más significativas en los estados anímicos, cambios físicos y cambios en el estilo de vida del personal de salud.

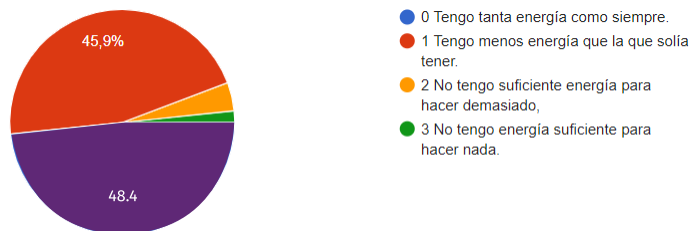


Figura 5. Ítem 15 Inventario de Depresión de Beck (BDI-2). El 51.6% de los trabajadores de salud han presentado variación en sus niveles de energía.



Figura 6. Ítem 16 Inventario de Depresión de Beck (BDI-2). El 57.4% de los trabajadores de salud han presentado alteración en el sueño.

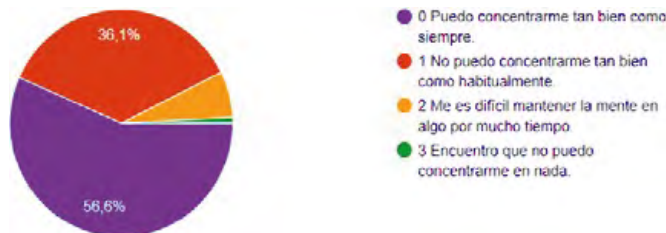


Figura 7. Ítem 19 Inventario de Depresión de Beck (BDI-2). El 44.4% de los trabajadores de salud han presentado dificultad en la concentración.

1. Humor ansioso. Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad

141 respuestas

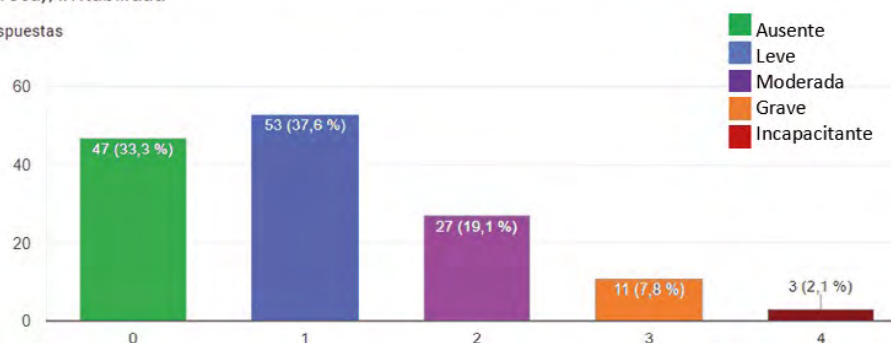


Figura 8. Ítem 1 escala de Hamilton para la ansiedad HARS. 66.7% de los trabajadores de salud han presentado humor ansioso de leve a incapacitante.

2. Tensión. Sensación de tensión, fatiga, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.

141 respuestas

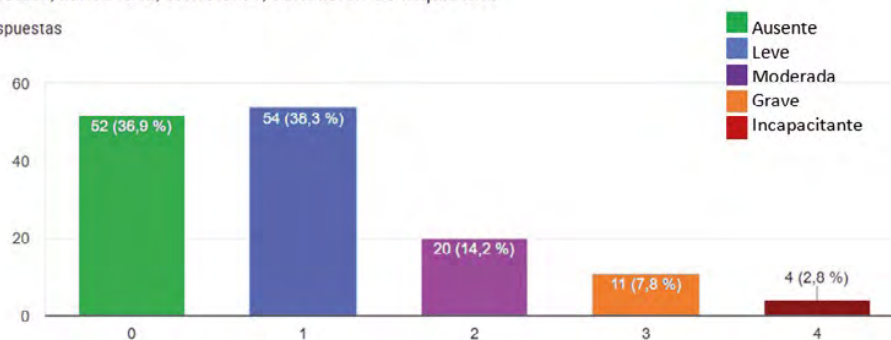


Figura 9. Ítem 2 escala de Hamilton para la ansiedad HARS. 63.1% de los trabajadores de salud han presentado tensión nerviosa de leve a incapacitante.

7. Síntomas somáticos (musculares). Dolores y cansancio muscular, rigidez, sacudidas mioclónicas, chirrido de dientes, voz poco firme, tono muscular aumentado.

141 respuestas

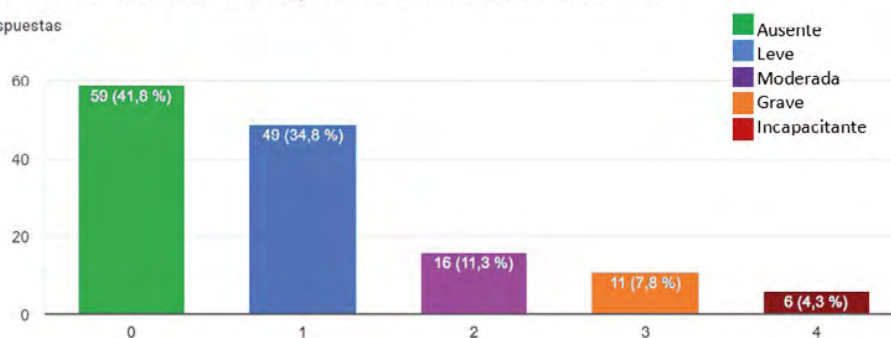


Figura 10. Ítem 7 escala de Hamilton para la ansiedad HARS. 58.2% de los trabajadores han presentado tensión muscular de leve a incapacitante.

La pandemia por SARS-COV-2 ha tenido un impacto significativo en el estado mental del personal de salud, trayendo consigo trastornos mentales establecidos en un porcentaje importante de la base trabajadora que se encuentra activa en esta unidad hospitalaria. Iniciamos un nuevo año con un aumento exponencial de contagios, decesos, carencia de insumos médicos y nuevos retos para todos aquellos médicos, enfermeras, químicos, radiólogos, camilleros, personal de intendencia, trabajadores sociales, psicólogos y todo aquel personal que labora en esta unidad médica.

Aunque se continúa con el monitoreo del desgaste emocional y los padecimientos psiquiátricos resultantes de la pandemia por SARS-COV-2, se recomienda iniciar con atención psicológica vía remota (webcam) o de manera presencial según las necesidades del usuario y la disponibilidad del personal de psicología, realizar referencia por medio de plataformas institucionales para valoración psiquiátrica de aquellas personas con puntajes más elevados con la finalidad de brindar una atención integral y tratamiento médico oportuno al personal de salud.

REFERENCIAS.

1. Rod, M. H., & Hulvej Rod, N. (2021). Towards a syndemic public health response to COVID-19. *Scandinavian Journal of Public Health*, 49(1), 14–16.
2. José Javier Elizalde González, Jorge Alberto Fortuna Custodio, José Antonio Luviano García, Víctor Manuel Mendoza Romero, Julio César Mijangos Méndez. Guide COVID-19 for the care of the critical patient with SARS-COV-2 infection Mexican College of Critical Care Medicine. *Med Crit* 2020;34(1):7-42
3. Lian Yang, MD, Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia, Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No.1277 Jiefang Avenue, China.
4. Irma Virginia Díaz- Jiménez, Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-COV-2, *Actata pediatri Mex.* 2020; 41 (supl 1): S51-S57, 15 de junio 2020
5. Janet Sultana- Paola Maria Cutroneo- Salvatore Crisafulli- Gabriele Puglisi- Gaetano Caramori. Azithoromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanims, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines, Springer Nature Switzerland. *Drug Safety* (2020) 43: 691-698.
6. Comité Permanente entre Organismos (IASC). Guía del IASC sobre Salud Mental y Apoyo Psicosocial en Emergencias Humanitarias y Catástrofes Versión resumida: Inter-Agency Standing Committee. 2009; 11, noviembre 2020.
7. Secretaría de Gobernación. DOF: 24/03/2020. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, 2020; 1, noviembre 2020.
8. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios de diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Publishing. Chicago Estados Unidos. 2013; 104-105, 137. 2020.
9. Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 Intervenciones recomendadas en salud mental y apoyo psicosocial (SMAPS) durante la pandemia. Organización Mundial de la Salud. 2020; 2. noviembre 2020.

INTERACCIONES MICROECONÓMICAS DE ASIGNACIÓN EN EL SISTEMA DE SALUD MEXICANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Interacciones Microeconómicas de Asignación en el Sistema de Salud Mexicano para el tratamiento de la COVID-19

Gibaja-Romero, Damián-Emilio¹; Cantón-Croda, Rosa-María².

⁽¹⁾ Área de Matemáticas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽²⁾ Decanato de Ingenierías, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

*Correspondencia: DEGR ORCID ID 0000-0002-3536-4117, damianemilio.gibaja@upaep.mx; Tel. 222 229 9400, Ext. 7977. RMCC ORCID ID 0000-0002-5469-8964, rosamaria.canton@upaep.mx

RESUMEN

La fragmentación del Sistema de Salud Mexicano se debe a que las diversas instituciones atienden a la población dependiendo de si trabajan en la iniciativa privada o en el sector público. Así, el acceso a la atención médica en México no es universal. Por lo anterior, se ha buscado descentralizar la provisión de salud por medio de organismos, pertenecientes a gobiernos locales, que reciben recursos por parte de la federación. Ante la pandemia del COVID-19, la estructura anterior ha creado problemas de coordinación entre organismos de gobierno e instituciones clínicas, lo que a su vez ha generado asignaciones de recursos prioritarios, para la atención de la pandemia, que no son socialmente justas. En el presente capítulo, analizamos las interacciones microeconómicas que ocurren en el sistema de salud mexicano para la asignación justa de recursos sanitarios en una contingencia sanitaria. Puesto que los bienes sanitarios son recursos comunes, desde la perspectiva económica, sobre los cuales los mecanismos de mercado tienden a generar asignaciones injustas, proponemos el algoritmo de Aceptación Diferida Anidada para resolver los problemas de coordinación entre organismos sanitarios de diferentes niveles de gobierno y los hospitales. El mecanismo anterior genera una asignación justa, que no es manipulable y es la mejor para la asignación de recursos a los hospitales.

Palabras clave: Sistemas Sanitarios, Asignación de Recursos Indivisibles, Diseño de Mercados, Aceptación Diferida Anidada

1. INTRODUCCIÓN

La contingencia sanitaria del COVID-19 ha mostrado la importancia de la salud en el desarrollo de actividades económicas. Durante el año 2020, y en lo que va del año 2021, fuimos testigos del cierre, total o parcial, de sectores productivos para detener la propagación del virus SARS-COV-2 (1). Sin embargo, la pandemia no se ha podido controlar debido, entre otras cosas, a los problemas estructurales que los sistemas sanitarios enfrentan desde la crisis económica del 2008-2009 (2).

Económicamente, la actual pandemia representa un choque inesperado en la demanda de bienes y servicios sanitarios que incluso ha colapsado los sistemas sanitarios de países desarrollados y en desarrollo (3). Particularmente, la COVID-19 ha incrementado tanto el uso de camas de hospital como la necesidad de respiradores artificiales (4), recursos sanitarios que destacan por ser indivisibles; esto significa que no se pueden dividir para atender simultáneamente a varios pacientes. Resulta indispensable administrar la asignación de estos bienes. Sin embargo, en México la priorización ha generado asignaciones ineficientes durante la pandemia del SARS-COV-2 (5, 6) debido a la fragmentación del Sistema de Salud Mexicano (SSM) (7). Es decir, hay falta de coordinación entre instituciones de salud y organismos de gobierno en el SSM para distribuir bienes sanitarios prioritarios (8). El presente trabajo analiza el problema de administrar bienes indivisibles prioritarios para el tratamiento del COVID-19 en el SSM. Este problema se caracteriza por involucrar la interacción entre instituciones mexicanas de salud, públicas y privadas, y organismos de gobierno, federales y estatales.

Puesto que la contingencia sanitaria es un choque aleatorio de demanda, los precios de bienes y servicios en salud se incrementan de manera significativa (9). Así, quienes acceden a los servicios clínicos son aquellos que pueden solventar el incremento en precios y no quien los necesita por su estado físico y mental. Entonces, los mecanismos de mercado generan asignaciones injustas de bienes y servicios médicos, razón por la cual no deben utilizarse para distribuir bienes de salud prioritarios durante una pandemia (6).

Cabe mencionar que la salud es fundamental para el progreso integral de los países; los avances tecnológicos del último siglo no hubieran sido posibles sin acceso a ella, debido a los aspectos físicos, mentales y sociales que cubre (10). Por lo anterior, los servicios médicos no deben darse exclusivamente a un grupo privilegiado de personas (3). Al no ser exclusiva, pero si generar rivalidad, la microeconomía considera a la salud como un recurso común. Seguimos esta conceptualización para proponer, desde el Diseño de Mercados, un mecanismo de asignación de bienes sanitarios prioritarios que sea justo.

El Diseño de Mercados es la rama de la economía que imita a la ingeniería inversa pues construye algoritmos de asignación con la intención de que satisfagan propiedades deseables como la justicia, nadie recibe algo que otro agente necesita con mayor prioridad, y la eficiencia, nadie puede mejorar sin perjudicar a otros (5). Algoritmos como la Aceptación Diferida (AD), que genera asignaciones justas (11), y los Ciclos de Intercambio Máximo (CIM), que produce asignaciones eficientes (12), son mecanismos clásicos para resolver problemas de asignación. Y aunque no es posible generar una distribución justa y eficiente de bienes indivisibles (11, 12), la AD y los CIM son mecanismos a prueba de estrategias ya que los agentes no pueden manipularlos para obtener ventaja. Además, estos mecanismos no usan dinero para concretar las asignaciones; esto los hace implementables en el sector salud donde el dinero no debe utilizarse para repartir bienes que son fundamentales en el bienestar social (13). Por ejemplo, la AD se utiliza para asignar hospitales entre médicos residentes (14), mientras que los CIM generan asignaciones eficientes en el trasplante de riñones (15).

Al ser la justicia social el objetivo a alcanzar en una pandemia (8), nuestro trabajo sigue el razonamiento de la AD (11, 14) en lugar del CIM. Dadas las características del SSM, proponemos la Aceptación Diferida Anidada (ADA) pues contempla la coordinación entre organismos de gobiernos e instituciones sanitarias que conforman el SSM, algo que no hace el tradicional AD. Además, el ADA genera una distribución justa de recursos sanitarios prioritarios que son comunes (16), la cual es la mejor de entre las asignaciones justas a pesar de no ser eficiente.

La estructura del capítulo es la siguiente. La sección 2 explica las interacciones en el SSM; y en la sección 3 se presenta el modelo matemático

que las describe. Así, la sección 4 construye el algoritmo ADA y muestra las propiedades que satisface. El capítulo cierra con las conclusiones en la sección 5.

2. EL PROBLEMA DE COORDINACIÓN EN LA ASIGNACIÓN DE RECURSOS PRIORITARIOS.

El Sistema de Salud Mexicano surgió en el año 1905 con la inauguración del Hospital General Mexicano (17). Posteriormente, la constitución de 1917 estableció la salud como un derecho de todo ciudadano mexicano, y para garantizarlo se creó el Departamento de Salubridad Pública (DSP) para garantizarlo. Sin embargo, el SSM ha sufrido diferentes transformaciones pues el gobierno no siempre ha participado de manera activa en la provisión de asistencia social. Por ejemplo, el DSP surgió como un organismo higienista; es decir, se enfocaba en mantener salubres los espacios públicos.

Al transcurrir de los años, el enfoque higienista mostró ser insuficiente para garantizar la salud. Entonces, el DSP evolucionó a la Secretaría de Salud (SS) para definir una política sanitaria más amplia. Sin embargo, a pesar del financiamiento federal el acceso a los servicios clínicos está condicionado a la situación laboral de las personas, debido a que el patrón complementa las aportaciones de los trabajadores para acceder al sistema sanitario. Así, quienes trabajan en la iniciativa privada son atendidos por el Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS) y los trabajadores del gobierno por el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) (7, 17).

Cabe mencionar que no toda la población está afiliada al IMSS o al ISSSTE; por esta razón, en 1997 el gobierno mexicano creó el Fondo para los Servicios en Salud (FASSA), para descentralizar la atención sanitaria. Así, el fondo permite el desarrollo de sistemas sanitarios locales y el acceso al IMSS/ISSSTE a quienes no son derechohabientes (18).

En la actual pandemia del COVID-19, el FASSA ha transferido recursos adicionales a las entidades federativas de México para la adquisición de recursos sanitarios prioritarios para el tratamiento del COVID-19. Sin embargo, la asignación de estos ha sido injusta debido a que la descentralización les permite tener objetivos diferentes, lo cual ha generado problemas de coordinación (19). Por consiguiente, la distribución de recursos sanitarios

prioritarios entre instituciones de diferentes niveles de gobierno puede analizarse como un juego no cooperativo. Más aún, dado que los organismos estatales son independientes de los federales en el SSM (7), nos basamos en la “Batalla de los Sexos” para explicar la falta de coordinación entre ellos (20).

Sea $J = \{f, e\}$, e el conjunto de jugadores donde f es un organismo de gobierno federal mientras que e lo es estatal. Usamos i para denotar un jugador genérico, y consideramos, por simplicidad, que las acciones de i durante la pandemia son:

- i. No saturar hospitales (N_s), y
- ii. Disminuir la tasa de mortandad (D_m).

Entonces, $A_f = A_e = \{N_s, D_m\}$ es el conjunto de acciones para cada jugador.

Asumimos que la interacción entre f y e es simultánea pues la pandemia es un choque aleatorio de demanda. Así, ambas instituciones eligen al mismo tiempo una acción en A_i en la pandemia. Entonces, las estrategias de f y e coinciden con sus acciones. Los conjuntos de estrategias son:

$$S_f = S_e = \{N_s, D_m\}$$

Una estrategia genérica de i se denota por s_i . Un perfil de estrategias es $s = (s_f, s_e)$, así, el conjunto de todos los perfiles de estrategias es $S = S_f \times S_e$. Los perfiles de estrategias señalan el resultado posible de la interacción entre los organismos de gobierno. Por ejemplo, el perfil (N_s, N_s) indica que ambas instituciones distribuyen recursos para no saturar al SSM, mientras que en (N_s, D_m) y (D_m, N_s) las instituciones desarrollan estrategias contrarias.

Al finalizar el juego cada jugador recibe un pago relacionado. El pago de i es una función $u_i: S \rightarrow R$ que valora el bienestar social en el escenario resultante.

El pago es positivo cuando los organismos coinciden en la estrategia. Además, f y e tienen preferencias opuestas respecto de los escenarios (N_s, N_s) y (D_m, D_m) . Asumimos que f prefiere (N_s, N_s) sobre el perfil (D_m, D_m) mientras que e prefiere (D_m, D_m) sobre (N_s, N_s) (19). La expresión (1) presenta y resume los pagos anteriores.

$$u_f(Ns, Ns) = W_f > w_f = u_f(Dm, Dm) > 0$$

$$u_e(Dm, Dm) = W_e > w_e = u_e(Ns, Ns) > 0(1)$$

En una contingencia sanitaria, (Ns, Dm) y (Dm, Ns) son aquellas situaciones en las que los organismos de gobierno no concuerdan con la estrategia a desarrollar para distribuir recursos sanitarios. Así, al igual que en la Batalla de los Sexos, consideramos que los jugadores reciben un pago de cero cuando sus estrategias no coinciden. La **Tabla 1** presenta la matriz de pagos de los jugadores en los cuatro escenarios posibles.

Acciones		Jugador e	
		N_s	D_m
Jugador f	N_s	W_f, w_e	0, 0
	D_m	0, 0	w_f, W_e

Tabla 1. Matriz de pagos. Pago que recibe cada organismo de gobierno en los escenarios derivados de su interacción.

Cabe mencionar que los perfiles de estrategias son posibles resultados del juego, pero no representan la solución. Formalmente, la **solución** de un juego es un perfil estratégico que resulta de una elección **racional** de estrategias hecha por los jugadores.

En situaciones de conflicto, a diferencia de una decisión unilateral, es posible definir más de un concepto de solución, que podemos clasificar de acuerdo con la racionalidad que siguen los jugadores. Hay soluciones basadas en **dominancia**, estrategias óptimas que son independientes de los otros jugadores, y en un **comportamiento de equilibrio**, en donde los jugadores no tienen incentivos para cambiar su comportamiento.

Además de eliminar los incentivos para cambiar de estrategia, la popularidad del **Equilibrio de Nash** como concepto de solución radica en que todos los juegos tienen al menos uno (22). Formalmente, el equilibrio de Nash es un perfil de estrategias $s^* = s_f^*, s_e^*$ tal que:

$$u_i(s_i^*, s_j^*) \geq u_i(s_i, s_j^*)$$

Para toda estrategia $s_i \in S_i$. En palabras, las estrategias de equilibrio son mejores respuestas a las otras estrategias de equilibrio pues proporcionan el mayor pago posible a i cuando el otro jugador elige s_j^* .

El concepto de **mejor respuesta** nos permite encontrar los equilibrios de Nash de cualquier juego. Dado que j elige s_j , la mejor respuesta de i a s_j es la estrategia que le proporcione el mayor pago posible. Entonces, el equilibrio de Nash es un perfil de estrategias que son la mejor respuesta de cada jugador a la mejor respuesta de sus contrincantes.

En la **Tabla 1** observamos que $Ns(Dm)$ es la mejor respuesta de i cuando j elige $Ns(Dm)$, y viceversa. Por lo tanto, (Ns, Ns) y (Dm, Dm) son perfiles en los que cada estrategia es mejor respuesta a la mejor respuesta; es decir, el juego tiene dos equilibrios de Nash. Notemos que f obtiene su mayor pago posible en (Ns, Ns) , mientras que e lo hace en (Dm, Dm) . Por lo tanto, en la interacción anterior existe un **problema de coordinación** pues no es claro que equilibrio elegir.

3. EL DISEÑO DE UN ALGORITMO DE ASIGNACIÓN

La sección anterior muestra que la asignación de recursos prioritarios en una contingencia sanitaria puede generar un problema de coordinación entre organismos sanitarios pertenecientes a diferentes niveles de gobierno. Lo anterior se debe a la existencia de equilibrios múltiples, los cuales son difíciles de diferenciar pues ambos eliminan los incentivos de los agentes a cambiar su comportamiento.

En el caso de las políticas públicas en salud, la existencia de múltiples equilibrios complica su diseño pues no es claro el comportamiento de los agentes involucrados. Entonces, para elegir una solución única es necesario identificar si los equilibrios satisfacen alguna propiedad adicional que sea deseable. La Guía Bioética de México (GBM) establece que la **justicia social** debe prevalecer en la resolución de problemas de asignación en la pandemia del COVID-19 (21). Aunque existen diferentes conceptualizaciones de la justicia social (13, 15), en el presente trabajo nos enfocamos en la no existencia de **envidia justificada** para definir una asignación justa (16).

Aunado al problema de coordinación entre los diferentes niveles de gobierno, es importante mencionar que los recursos sanitarios se tienen

que distribuir entre instituciones de salud. En este sentido, la asignación también depende de las preferencias de los hospitales ya que cada uno de ellos conoce sus necesidades. Así, la asignación de recursos sanitarios prioritarios es una interacción trilateral similar a la que presentan Bloch, Cantala y Gibaja (16). A continuación, describimos los elementos básicos del modelo:

i. $H=\{h_1, h_2, \dots, h_H\}$ es el conjunto de hospitales que requieren recursos sanitarios prioritarios. Usamos h para denotar a un hospital genérico.

ii. $I=\{1, 2, \dots, I\}$ es el conjunto de las instituciones de salud que pertenecen a diferentes niveles de gobierno. Denotamos por i a un organismo de gobierno genérico.

iii. $R=\{r_1, r_2, \dots, r_R\}$ recursos sanitarios prioritarios, que son indivisibles, para el tratamiento del COVID-19. Por ejemplo, camas de hospital, respiradores y ambulancias.

Sabemos que cada organismo i provee recursos a un conjunto de hospitales, pero no a todos, debido a la fragmentación del SSM. En otras palabras, cada hospital h está vinculado al “sistema sanitario” que controla i . La función $\tau: H \rightarrow I$ identifica a cada hospital con la institución a la que está vinculado donde H_i es el conjunto de hospitales vinculados a i ; podemos decir que H_i es un subsistema sanitario. Además, el FASSA descentraliza los recursos financieros para la provisión de salud. Esto implica que cada organismo $i \in I$ puede distribuir un conjunto de recursos $R_i \subset R$ entre los hospitales en H_i . Es decir, cada $r \in R$ está etiquetado por una institución i mediante la función $\alpha: R \rightarrow I$.

Supuesto 1. El número de hospitales vinculados a cada organismo de gobierno es superior a la cantidad de recursos prioritarios. Matemáticamente se tiene que $|H_i| > |R_i|$ para todo $i \in I$.

Cada hospital h tiene una lista de preferencias W_h sobre los recursos disponibles y una opción exterior que denotamos por $\emptyset$. Es decir, W_h es un orden estricto sobre $R \cup \{\emptyset\}$ para todo $h \in H$ por lo que $r W_h r'$ indica que el hospital h prefiere obtener el recurso r al recurso r' . También, un recurso r **no es aceptable**, o necesario, para el hospital h cuando $\emptyset W_h r$. El perfil de listas de preferencias es $W=(W_1, W_2, \dots, W_h)$; W_{-h} es el perfil de preferencias de todos los hospitales distintos a h .

Notemos que las prioridades de los organismos de gobierno reflejan la existencia de hospitales enfocados al tratamiento del COVID-19 que son prioritarios para recibir cierto tipo de recursos. Entonces, definimos la prioridad $\succ_i$ de la institución i sobre el conjunto $2^{H \times R}$.

Supuesto 2. Las prioridades de las instituciones son responsivas. Es decir, sean $G, G' \in 2^{H \times R}$, decimos que $G \cup \{(r, h)\} \succ_i G' \cup \{(r, h)\}$ sí y sólo si $\{(h, r)\} \succ_i \emptyset$.

Por el Supuesto 2, para entender las prioridades de $i \in I$ basta con identificar el orden en que una institución prioriza los pares $(h, r) \in H \times R$. Por ejemplo, $(h, r) \succ_i (h', r')$ indica que la institución prioriza la asignación del recurso r al hospital h sobre la asignación de r' a h' . También, la asignación (h, r) no es aceptable cuando $(h, r) \succ_i \emptyset$. Sea $\succ = (\succ_1, \succ_2, \dots, \succ_I)$ el perfil de prioridades de todas las instituciones en I , donde $\succ_i$ es el perfil de prioridades de las instituciones diferentes a i .

Finalmente, por cada $r \in R$ existe una prioridad π_r sobre el conjunto I . Es decir, $i \pi_r i'$ indica que i tiene prioridad para asignar el recurso r sobre la institución i' . Consideramos que toda institución es aceptable pues los recursos son comunes y cada organismo de gobierno puede distribuirlos para la atención de las personas en la contingencia del COVID-19. Es importante mencionar que la prioridad para asignar los recursos se relaciona con los recursos financieros con los que cuenta cada institución. Por ejemplo, aquellos que les proporciona el FASSA y los gobiernos locales. Estos recursos le proporcionan a cada institución una cantidad q_i de recursos para asignar; así, $Q = (q_1, q_2, \dots, q_I)$ es el vector de recursos que las instituciones de gobierno pueden asignar.

En resumen, el problema trilateral de asignación de recursos sanitarios prioritarios se resume mediante el arreglo $(H, \tau, I, Q, R, W, \succ, \pi)$.

Para simplificar el análisis, asumimos que cada hospital solo debe recibir un recurso prioritario. Entonces, la asignación de recursos prioritarios se compone de dos partes: i. una asignación muchos a uno entre las parejas hospital-recurso y las instituciones de gobierno, y ii. Una asignación uno a uno entre los recursos y los hospitales. Formalmente, una asignación es una pareja de funciones $\mu = (\varphi, \theta)$ donde:

- $i: \theta: R \cup I \rightarrow 2^{R \cup I \cup \{\emptyset\}}$, donde
- a. $\theta(r) \in I \cup \{\emptyset\}$,
 - b. $\theta(i) \in 2^R$,
 - c. $r \in \theta(i)$ si y sólo si $\theta(r) = i$;
- ii. $\varphi: R \cup H \rightarrow R \cup H \cup \{\emptyset\}$, donde
- a. $\varphi(r) \in H \cup \{\emptyset\}$,
 - b. $\varphi(h) \in R \cup \{\emptyset\}$,
 - c. $\varphi(h) = r$ si y sólo si $\varphi(r) = h$.
- iii. $\theta(r) = \tau(\varphi(r))$ para todo $r \in R$.

La asignación que cada elemento $\omega \in H \cup I \cup R$ recibe se denota mediante $\mu(\omega)$.

Las condiciones i. a, b y c describen una asignación θ donde los organismos pueden asignar un conjunto de recursos, pero instituciones diferentes no pueden asignar el mismo recurso. Por su parte, φ resume la asignación uno a uno entre recursos y hospitales pues cada hospital recibe un y sólo un recurso prioritario como lo indican ii. a, b y c. Es importante enfatizar que el punto iii. enlaza ambos problemas de asignación pues el hospital que recibe el recurso r debe pertenecer a la institución que puede asignar dicho recurso.

Aunado a lo anterior, es necesario definir la **función de elección** de cada $i \in I$. Sea Ch_i la función de elección definida sobre el conjunto $2^{H \times R}$ de tal forma que $Ch_i(U) = \{u \subset U \mid u \succ_i \emptyset, |u| \leq q_i, \text{ pares } (h, r) \text{ no repiten elementos}\}_{\succ_i}$. Es decir, $Ch_i(U)$ es el subconjunto de parejas hospital-recurso que maximizan la prioridad de i .

Entre las propiedades que una asignación μ debe satisfacer destaca la **racionalidad individual**; es decir, los agentes reciben algo que es aceptable por lo que $\mu(i) \succ_i \emptyset$ y $\mu(h) \not\prec_h \emptyset$ para todo $i \in I$ y $h \in H$. También, una asignación debe ser **factible** en el sentido de que los recursos que se reparten **no superan los recursos** existentes, i.e., $\sum_{i \in I} |\mu(i)| \leq |R|$. Además, μ debe no desperdiciar recursos lo cual significa que no hay hospitales que reclamen recursos no asignados; matemáticamente no existe una pareja (h, r) tal que $\mu(r) = \emptyset$, $r \in W_h \mu(h)$ y $|\mu(i)| < q_i$, donde $i = \tau(h)$.

La justicia social es fundamental en la asignación de recursos sanitarios. En este trabajo definimos justicia social a partir de la ausencia de

envidia justificada. Sean $h, h' \in H$ tales que $\mu(h)=r$, $\mu(h')=r'$, $\tau(h)=i$ y $\tau(h')=i'$, decimos que h tiene envidia justificada sobre h' cuando:

- i. $r' W_h r$,
- ii. $(h, r') \in Ch_i(\mu(i) \cup \{(h, r')\})$ y
- iii. $i \pi_r i'$.

En palabras, la envidia justificada surge cuando un hospital prefiere un recurso que no le fue asignado a pesar de que su institución maximiza prioridad para asignar el recurso y también maximiza su decisión al elegirlo.

Definimos una asignación **justa** como una asignación μ que es individualmente racional, no desperdicia recursos y no hay envidia justificada.

La **eficiencia de Pareto** es otra propiedad que deben de satisfacer las asignaciones. Una asignación μ es eficiente cuando ningún agente puede mejorar sin perjudicar a los otros.

Finalmente, una asignación es el resultado de un algoritmo (mecanismo) que establece las reglas para emparejar hospitales con recursos e instituciones en un mercado $E=(H, \tau, I, Q, R, W, >, \pi)$. Sea E el conjunto de todos los mercados E y M el conjunto de todas las asignaciones posibles μ . Un **mecanismo de asignación** es una función $\Delta: E \rightarrow M$; decimos que Δ **no es manipulable por los hospitales** cuando los hospitales no pueden mejorar su asignación final al modificar sus preferencias W_h para cada $h \in H$.

4. MECANISMO DE ASIGNACIÓN NO BASADO EN FORMACIÓN DE PRECIOS

El modelo que se introdujo en la sección anterior describe un problema de asignación trilateral donde los recursos a distribuir son comunes. Es decir, los recursos pueden ser distribuidos por cualquier $i \in I$. Al mismo tiempo, los recursos en R son fundamentales para el bienestar social por lo que el dinero no debe utilizarse para cerrar la interacción entre hospitales e instituciones de gobierno.

Puesto que la asignación de recursos debe de preservar la justicia social, la presente sección se enfoca en describir el mecanismo de asignación que resuelve el problema que subyace en un mercado trilateral

$(H, \tau, I, Q, R, W, >, \pi)$. El algoritmo que proponemos está basado en el mecanismo de aceptación diferida pues genera asignaciones justas (11, 14). A continuación, describimos el algoritmo AD.

Consideremos un escenario donde los hospitales tienen preferencias W_h sobre los recursos R , y los recursos tienen prioridades π_r sobre los hospitales. Es decir, para introducir la AD analizamos un problema de asignación uno a uno entre hospitales y recursos. El mecanismo es el siguiente:

Paso 1. Cada hospital h solicita el recurso r que sea el más preferido de acuerdo con W_h . Cada recurso r observa las solicitudes hechas por los hospitales y acepta ser tentativamente asignado al hospital que tenga la mayor prioridad en π_r . Los hospitales que no reciben un recurso de manera tentativa van a la siguiente ronda.

Paso 2. $t \geq 2$. Los hospitales que fueron rechazados en el paso $t-1$ solicitan el recurso preferido de entre aquellos que aún no los rechazan; quienes recibieron una asignación tentativa solicitan el mismo recurso. Los recursos observan todas las solicitudes y son tentativamente asignados al hospital con la mayor prioridad. Los hospitales que no reciben una asignación son rechazados y pasan a la siguiente ronda.

El algoritmo termina cuando los hospitales tienen una asignación o han sido rechazados por todos los recursos aceptables. El siguiente ejemplo muestra cómo funciona el algoritmo de AD.

Ejemplo 1. Consideremos $H = \{h_1, h_2, h_3\}$ y $R = \{r_1, r_2, r_3\}$. El perfil de preferencias de los hospitales y el perfil de prioridades de los recursos son $W = (W_{h_1} \ W_{h_2} \ W_{h_3} \ r_2 \ r_2 \ r_3 \ r_1 \ r_3 \ r_3 \ r_1 \ r_1 \ r_2)$ y $\pi = (\pi_{r_1} \ \pi_{r_2} \ \pi_{r_3} \ h_1 \ h_1 \ h_2 \ h_2 \ h_3 \ h_3 \ h_2 \ h_3 \ h_1)$.

En el paso 1 del algoritmo, los hospitales h_1 y h_2 solicitan el recurso r_2 , mientras que h_3 solicita r_3 . Por la prioridad π_{r_2} , h_1 es tentativamente asignado a r_2 , por lo que h_2 es rechazado. Además, h_3 es tentativamente asignado a r_3 . Posteriormente, en el paso 2, el hospital h_2 solicita el recurso r_3 , mientras que h_1 y h_3 reiteran sus solicitudes anteriores. Notemos que $h_2 \ \pi_{r_3} \ h_3$, por lo que h_3 es rechazado de r_3 , así, el algoritmo va a la siguiente etapa. En el paso 3, hospitales h_1 y h_2 reiteran sus solicitudes a sus asignaciones tentativas y h_3 solicita el recurso r_1 ; es decir, cada hospital solicita

un recurso diferente por lo que nadie es rechazado. El algoritmo termina con la siguiente asignación:

$$\mu^{\text{AD}} = (h_1, h_2, h_3, r_2, r_3, r_1).$$

Gale y Shapley (11) demuestran que μ^{AD} es justa y no manipulable. Aunque μ^{AD} no es eficiente, es la mejor asignación para los hospitales de entre todas las asignaciones justas existentes. Por las razones anteriores, proponemos una modificación del AD para un problema de asignación trilateral $E = (H, T, I, Q, R, W, >, \pi)$.

El algoritmo de Aceptación Diferida Anidado (ADA) entrelaza los tres lados del mercado (hospitales, organismos y recursos). Bloch, Cantala y Gibaja (16) incorporan a los organismos de gobierno por medio de un algoritmo compuesto por una aceptación diferida externa y una interna. A continuación, describimos el algoritmo ADA.

ETAPA 1.

a. Inicio del ciclo externo. Cada hospital h solicita el recurso preferido en su lista de preferencias W_h . Los organismos de gobierno observan las solicitudes de los hospitales que están vinculados a ellos. Inicia el ciclo interno para determinar los recursos que cada organismo puede asignar.

b. Ciclo interno. Cada organismo i compete con otros organismos por aquellos recursos que componen una pareja aceptable (h, r) bajo $>_i$ con algún hospital que demanda el recurso en el ciclo externo. En este ciclo se desarrolla una Aceptación Diferida entre recursos y organismos de gobierno de acuerdo con la función de elección Ch_i para cada $i \in I$. Cuando la AD termina, cada i es tentativamente asignado a un conjunto de recursos $\theta^1(i)$.

c. Fin del ciclo externo. Los organismos de gobierno asignan tentativamente los recursos en $\theta^1(i)$ a los hospitales que demandaron un recurso en a) de acuerdo con Ch_i . Los hospitales que no reciben un recurso son rechazados.

ETAPA T.

a. Inicio del ciclo externo. Los hospitales rechazados solicitan el recurso favorito de entre aquellos que no los han rechazado; quienes recibieron una asignación tentativa reiteran su solicitud. Los organismos de gobierno

actualizan la demanda de recursos que hacen los hospitales vinculados a ellos. El ciclo interno inicia para determinar los recursos que cada organismo puede asignar.

b. Ciclo interno. Cada organismo i compete con otros organismos por aquellos recursos que componen una pareja aceptable (h, r) bajo $>_i$ con algún hospital que demanda el recurso en el ciclo externo. Se asignan recursos a organismos por medio de una Aceptación Diferida. Cuando la AD termina, cada i es tentativamente asignado a un conjunto de recursos $\theta^t(i)$.

c. Fin del ciclo externo. Los organismos de gobierno asignan tentativamente los recursos en $\theta^t(i)$ a los hospitales que demandaron un recurso en a) de acuerdo con Ch_i .

El algoritmo anterior termina cuando todos los hospitales tienen un recurso asignado o han sido rechazados por todos los recursos que les son aceptables. La asignación final se denota por μ^{NDA} .

El ejemplo siguiente muestra cómo funciona el algoritmo ADA:

Ejemplo 1. Consideremos $I = \{1, 2\}$ $H = \{h_1, h_2, h_3\}$ y $R = \{r_1, r_2\}$, donde $H_1 = \{h_1, h_2\}$ y $H_2 = \{h_3\}$. La estructura de preferencias y prioridades es la siguiente:

$$W = (W_{h_1} W_{h_2} W_{h_3} (r_1 r_2 r_1 r_2 r_1 r_2), > = (>_1 >_2 (h_1, r_2) (h_3, r_1) (h_2, r_1) (h_1, r_1) (h_3, r_2))) \text{ y } \pi = (\pi_{r_1} \pi_{r_2} 2112).$$

Las cuotas de los organismos de gobierno son $q_1 = 2$ y $q_2 = 1$.

Etapas 1. En el ciclo externo, los hospitales h_1 y h_3 solicitan el recurso r_1 , mientras que h_2 solicita r_2 . Puesto que $\emptyset >_1 (h_2, r_2)$, en el ciclo interno 1 y 2 compiten por asignar el recurso r_1 . En la AD anidada notamos que $2\pi_{r_1} 1$, es decir, el organismo 1 es asignado tentativamente a r_1 . Para terminar el ciclo externo, tenemos que h_3 recibe tentativamente r_1 , mientras que h_1 y h_2 son rechazados por los recursos que solicitaron.

Etapas 2. Los hospitales h_1 y h_2 solicitan r_2 y r_1 , respectivamente; h_3 reitera la solicitud por r_1 . Notemos que las instituciones compiten por el recurso r_1 durante el ciclo anidado, pero $2\pi_{r_1} 1$; es decir, el organismo 1 sólo puede asignar r_2 . Para finalizar el ciclo externo, cada organismo asigna los recursos

que obtuvieron del ciclo interno de tal forma que las parejas pertenezcan a su función de elección. Dado que $(h_1, r_2) \succ_1 \emptyset \succ_1 (h_2, r_2)$, el organismo 1 asigna r_2 a h_1 .

El algoritmo termina pues todos los hospitales tienen un recurso o fueron rechazados por sus recursos aceptables. La asignación final es:

$$\mu_{ADA} = (h_1, h_2, h_3, r_2, \emptyset, r_1, 1, \emptyset, 2).$$

Teorema 1 (Bloch, Cantala y Gibaja (16)). El algoritmo ADA genera una asignación justa, no manipulable y que es la mejor para los hospitales de entre todas las asignaciones justas.

DEMOSTRACIÓN

La asignación ADA es justa pues el algoritmo se basa en aceptaciones tentativas. Es decir, los rechazos respetan las preferencias y prioridades de las instituciones y organismos involucrados. Por consiguiente, el algoritmo no se puede manipular con preferencias falsas pues se dejarían de respetar las prioridades y preferencias de los agentes. Así, la asignación ADA es la mejor asignación justa que los hospitales pueden recibir.

Notemos que el mecanismo de asignación ADA incorpora en su ciclo interno la participación de los organismos de gobierno, lo que facilita su coordinación con hospitales. Además, este algoritmo genera asignaciones en las que la justicia social prevalece, ver Teorema 1. Por lo tanto, el mecanismo ADA soluciona el problema de asignación que surge en un sistema de salud fragmentado y descentralizado como lo es el mexicano.

5. CONCLUSIONES

El presente artículo analiza las interacciones microeconómicas que ocurren en el SSM. Puesto que dicho sistema sanitario está fragmentado, la no implementación de un mecanismo de asignación centralizado genera asignaciones injustas pues los organismos de gobierno no se coordinan exitosamente con los hospitales.

Por lo anterior, proponemos la implementación del algoritmo ADA para generar una asignación justa de recursos sanitarios prioritarios. Además

de la justicia, este mecanismo es no manipulable lo que permite garantizar transparencia en su uso durante una pandemia como la del COVID-19. El hecho de que los hospitales y los organismos de gobierno no puedan modificar sus preferencias para beneficiarse durante el ADA hace de este un mecanismo viable para alcanzar los objetivos de la Guía Bioética de México.

A pesar de las bondades de la ADA, es importante enfatizar que dicho mecanismo no incorpora la llegada de nuevos pacientes y el hecho de que recursos como los respiradores dejan de estar disponibles por un periodo de tiempo. El mecanismo se puede extender a una asignación dinámica con la repetición del mismo periodo a periodo. Sin embargo, se deben incluir listas de espera, por hospital y recurso, como objeto a asignar con la intención de garantizar recursos disponibles a pacientes graves que se incorporen en periodos posteriores. En trabajos futuros pretendemos estudiar si las modificaciones dinámicas sugeridas no alteran las propiedades del algoritmo ADA.

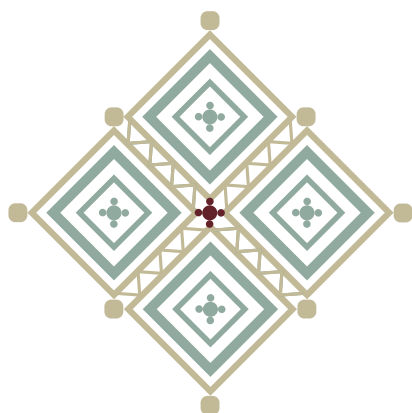
FINANCIAMIENTO

El presente artículo forma parte del proyecto de investigación “Asignaciones Justas y Eficientes ante una Contingencia Sanitaria como el COVID-19: Estado de Puebla como Sujeto de Aplicación” financiado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla.

REFERENCIAS

1. Bashir MF, Benjiang MA, Shahzad L. A brief review of socio-economic and environmental impact of Covid-19. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2020; 1-7.
2. Anderson M, Mckee M, Mossialos E. Developing a sustainable exit strategy for COVID-19: health, economic and public policy implications. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2020; 113(5): 176-178.
3. Ortega F, Orsini M. Governing COVID-19 without government in Brazil: Ignorance, neoliberal authoritarianism, and the collapse of public health leadership. *Global public health*. 2020; 15(9); 1257-1277.
4. Kanter GP, Segal AG, Groeneveld PW. Income Disparities In Access To Critical Care Services: Study examines disparities in community intensive care unit beds by US communities' median household income. *Health Affairs*. 2020; 39(8): 1362-1367.
5. Mannelli C. Whose life to save? Scarce resources allocation in the COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Ethics*. 2020; 46(6): 364-366.
6. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, ... Phillips JP. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. 2020.

7. Reyes-Morales H, Dreser-Mansilla A, Arredondo-López A, Bautista-Arredondo S, Ávila-Burgos L. Análisis y reflexiones sobre la iniciativa de reforma a la Ley General de Salud de México 2019. *Salud Pública de México*. 2020; 61: 685-691.
8. de Jesús Medina-Arellano M, Palacios-González C, Santos-Preciado JI. Guía bioética de asignación de recursos de medicina crítica del Consejo de Salubridad General en México. *Salud Pública de México*. 2020; 62(5): 607-609.
9. Grossman M. On the concept of health capital and the demand for health. *Journal of Political Economy*. 1972; 80(2): 223-255.
10. Gallardo-Albarrán, D. Health and economic development since 1900. *Economics & Human Biology*. 2018; 31: 228-237.
11. Gale D, Shapley LS. College admissions and the stability of marriage. *The American Mathematical Monthly*. 1962; 69(1): 9-15.
12. Shapley L, Scarf H. On cores and indivisibility. *Journal of Mathematical Economics*. 1974; 1(1): 23-37.
13. Roth AE. Repugnance as a Constraint on Markets. *Journal of Economic perspectives*. 2007; 21(3): 37-58.
14. Roth AE, Peranson E. The effects of the change in the NRMP matching algorithm. *JAMA*. 1997; 278(9): 729-732.
15. Roth AE, Sönmez T, Ünver MU. Kidney exchange. *The Quarterly Journal of Economics*. 2004; 119(2); 457-488
16. Bloch F, Cantala D, Gibaja D. Matching through institutions. *Games and Economic Behavior*. 2020.
17. Dantés OG, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud pública de México*. 2011; 53: s220-s232.
18. González-Block MÁ, Figueroa A, García-Téllez I, Alarcón J. Asignación financiera en el Sistema de Protección Social en Salud de México: retos para la compra estratégica. *Salud Pública de México*. 2016; 58: 522-532.
19. Culebro JE. México ante el Covid-19 Gestión de crisis y retos para el sistema de salud. La coordinación vertical y horizontal para los sistemas de salud en México. *LA HUMANIDAD A PRUEBA*. 2020; 19(2): 44.
20. Gibaja-Romero DE, Cantón-Croda RM. International Cooperation and Coordination for Improving Health Systems. In 2019 Sixth International Conference on Social Networks Analysis, Management and Security (SNAMS). 2019; pp. 405-412.
21. de Salubridad General MC. Guía bioética para asignación de recursos limitados de medicina crítica en situación de emergencia. 2020.
22. Gibbons R. Un primer curso de teoría de juegos. 1st. ed. Barcelona: Antoni Bosch Editor. 1993.



ÉTICA E INVESTIGACIÓN MÉDICA

Ética e investigación médica

Alonso-Avelino Juan Ángel^{1*}.

⁽¹⁾ Facultad de Medicina, UPAEP, Puebla, México.

*Correspondencia: AA JA, juanangel.alonso@upaep.mx; Tel. 222 2299494

RESUMEN

El progreso científico y técnico de la medicina se basa en la investigación y está ha estado regida desde los inicios por códigos deontológicos. Sin embargo, debido a los actos inmorales perpetrados durante la Segunda Guerra Mundial, se crearon sucesivamente declaraciones, normas y códigos, que tuvieron como objetivo encuadrar dentro de un marco ético los procedimientos de investigación en materia de salud y la distribución de sus beneficios. Debe resaltarse que, también en tiempos de paz y florecimiento, se han cometido abusos en la investigación médica, algunos de estos fueron denunciados por el anestesiólogo Henry Beecher en 1966. El Código de Nüremberg de 1947 es considerado el primer antecedente de relevancia internacional sobre ética de la investigación. A raíz de este documento y con el propósito de salvaguardar a los seres humanos que participen en una investigación se han emitido diferentes documentos tanto de índole internacional como nacional que contienen los principios éticos que sostienen entre otras cosas, el firme propósito de hacer respetar la dignidad a los seres humanos que participen en una investigación biomédica.

Palabras clave: investigación médica, ética, legislación.

1. INVESTIGACIÓN EN LA PRÁCTICA MÉDICA.

La atención médica necesita de la investigación científica para la obtención de nuevos conocimientos y en muchas ocasiones, requiere de la experimentación en sujetos humanos, la cual se rige por principios éticos que han sido publicados en consensos internacionales (1).

La ética en la investigación, al igual que la ética general, se basa en los valores. Estos son conceptos abstractos como: la verdad, la dignidad y la equidad, los cuales son considerados de enorme importancia para el bienestar humano. Debe considerarse que la evaluación ética está ligada directamente a la científica. Una propuesta de investigación en seres humanos que no sea válida científicamente no puede ser ética (1, 2).

La medicina no es una ciencia exacta como las matemáticas o la física. Existen muchos principios generales que son válidos la mayoría de las veces, pero cada paciente es diferente y lo que es un tratamiento eficaz para el 90% de la población puede ser que no funcione con el 10% restante. La medicina es intrínsecamente experimental. Incluso los tratamientos más ampliamente aceptados necesitan ser controlados y evaluados para determinar si son eficaces para pacientes específicos y para los pacientes en general. Esta es una de las funciones de la investigación médica. Otra función tal vez más conocida es la creación de nuevos tratamientos, en especial medicamentos, aparatos médicos y técnicas quirúrgicas. Se han realizado muchos avances en esta área durante los últimos 50 años y en la actualidad se hace más investigación que nunca antes. No obstante, todavía quedan muchas preguntas sin respuestas sobre el funcionamiento del cuerpo humano, las causas de las enfermedades (tanto conocidas como nuevas, e.g COVID-19) y la mejor manera de evitarlas o sanarlas (e.g. Vacunas). La investigación médica es el único medio de dar respuesta a estas interrogantes.

Además de tratar de entender mejor la fisiología humana, la investigación médica explora una gran variedad de otros factores de la salud humana, incluidos los patrones de las enfermedades (epidemiología), la organización, el financiamiento y la prestación de atención médica (investigación de sistemas de salud), los aspectos sociales y culturales de la salud (sociología y antropología médicas), la legislación (medicina legal) y la ética (ética médica). La importancia de estos tipos de investigación es cada vez más

reconocida por los organismos encargados del financiamiento, muchos tienen programas específicos de investigación médica no fisiológica (3).

Todos los médicos utilizan los resultados de la investigación médica en sus prácticas clínicas. Para mantener su competencia, todo el personal del área de la salud, debe mantenerse actualizado en su especialidad por medio de programas de educación médica continua o desarrollo profesional continuo, revistas médicas con un alto factor de impacto y asistencia a congresos. Incluso si no realiza investigación, el personal del área de la salud, debe saber interpretar los resultados de la investigación y aplicarlos en su práctica profesional. Por esto, es esencial un conocimiento básico de los métodos de investigación para lograr una práctica médica competente.

La mejor manera de obtener estos conocimientos es a través de la participación en proyectos de investigación, ya sea como estudiante de medicina en formación o como titulados, participando en Comités de Ética o Bioética y/o a través de programas de educación médica continua (3).

La investigación es la actividad central de la ciencia y la tecnología modernas y puede definirse como la producción y difusión de conocimientos válidos, fiables y generalizables. El conocimiento no es simplemente información, sino conocimiento organizado, de acuerdo con un interés social legítimo (utilidad, belleza, educación, beneficio) (4).

Dado que la investigación (y no la erudición) es el núcleo de la ciencia como práctica social, necesariamente implica riesgos, beneficios y daños que pueden afectar la vida de personas, grupos o sociedades.

Desde el punto de vista moral, toda investigación tiene consecuencias, como muestran las lecciones históricas. Esto significa que toda acción o inacción humana, tiene repercusiones morales, (religiosa, filosófica, etc.). Todas las actividades humanas están sujetas al escrutinio ético, ya que la ética es la reflexión racional sobre la vida moral y sus efectos en la humanidad. Las dos tradiciones éticas más comunes del pensamiento occidental -la deontología, o la teoría de los deberes, y la teleología, la teoría de las consecuencias- se han asociado en el discurso de la bioética actual, que puede concebirse como proceso social, matriz disciplinaria o procedimiento para llegar a conclusiones, y producto académico (5).

Por ello es muy importante que el investigador acuda a la reflexión ética desde la etapa en que se plantean las interrogantes ¿qué investigar?, ¿cómo?, ¿cuándo? y ¿para qué?, en aras de ejercer un accionar pertinente sobre problemas vigentes, a través de la proyección de soluciones viables, que puedan resultar realmente beneficiosas para el individuo, el ambiente, la sociedad y a su vez ser auténticas, desde la posibilidad de su aporte; cuestión que implica además, evitar la repetición de temas ya investigados, el empleo de diseños, muestras e intervenciones probadas en poblaciones con características similares.

Para lo que es preciso dirigir la ciencia al servicio del ser humano, de manera que se establezca una relación creativa y respetuosa donde el investigador realice proyectos válidos, los sujetos estén interesados en participar y la sociedad obtenga resultados que contribuyan a tener una medicina más efectiva y eficiente que se centre en mejorar la calidad de vida de los seres humanos, sin que se cometan abusos en aras del conocimiento (4).

Es importante resaltar lo anterior porque en el pasado se han tenido amargas experiencias en las que se han cometido abusos en la investigación médica, donde no se ha respetado la dignidad de los seres humanos ni su condición de vulnerabilidad. Como ejemplo se tienen los abusos cometidos en las experimentaciones llevadas a cabo durante la Segunda Guerra Mundial. Si bien fueron perpetradas por los nazis en épocas de guerra, no hay que olvidar que fueron realizadas por médicos investigadores y que, en ese momento, Alemania tenía un alto grado de desarrollo científico (6).

También se cometieron abusos, aunque esta vez en tiempos de paz y florecimiento, en lo que justamente se conoció como la “época dorada de la investigación”, en Estados Unidos. Algunos de estos casos fueron denunciados por el anestesiólogo Henry Beecher en 1966. En uno de estos casos, con el propósito de estudiar el efecto tóxico del cloramfenicol (aún cuando era bien conocido que este fármaco era causa de anemia aplásica y de que podría estar relacionada con la dosis a nivel hematológico), se realizó un estudio doble ciego, en donde 41 pacientes fueron seleccionados al azar y se les dio 2 ó 6 gm., de cloramfenicol por día, se tomó un grupo control conformado por 12 pacientes. “La depresión tóxica de la médula ósea, afectando principalmente la eritropoyesis se desarrolló en 2 de 20

pacientes a los que se les dio 2.0 gm., y en 18 de 21 a los que se les dio 6 gm., de cloranfenicol diariamente” (7).

Por otro lado, en febrero de 2001, la Food and Drug Administration (FDA) consideró la posibilidad de aprobar un ensayo de *Surfaxin* que iba a realizarse en Ecuador, Bolivia, Perú y México. El diseño de estudio incluía un grupo control de 325 recién nacidos prematuros con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria (*Respiratory Distress Syndrome* (SDR)), potencialmente mortal, que recibiría placebo, a pesar de que existían otras drogas surfactantes aprobadas por la FDA que podrían evitar complicaciones (8). Llevar a cabo el ensayo habría provocado la muerte de 140 recién nacidos, aproximadamente, cuando esto podía ser evitado. A la vez, existía el agravante de que el mismo laboratorio estuviera realizando en Europa un ensayo similar en el cual, sin embargo, el grupo control no recibiría placebo, sino la droga surfactante aprobada por la FDA (9).

Basten estos ejemplos para resaltar la urgente necesidad de que toda investigación en seres humanos debiera realizarse de acuerdo con tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. En forma general, se concuerda en que estos principios –que en teoría tienen igual fuerza moral– guían la preparación responsable de protocolos de investigación (10).

2. PAUTAS ÉTICAS PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS.

2.1. PAUTAS INTERNACIONALES.

El **Código de Nüremberg**, (11) es considerado el primer instrumento internacional sobre ética de la investigación médica. Fue promulgado en 1947 como consecuencia del juicio a los doctores que habían dirigido experimentos atroces en prisioneros y detenidos sin su consentimiento, durante la Segunda Guerra Mundial. El Código, diseñado para proteger la integridad del sujeto, estableció condiciones para la conducta ética que debían tener los investigadores hacia los seres humanos y exigió el consentimiento voluntario del sujeto participante en la investigación (12).

El Código de Nüremberg, como se le conoce a la siguiente serie de principios, presenta las obligaciones contraídas por los científicos de una

investigación hacia los participantes y la sociedad en general, y se ha convertido en la base de la norma internacional en materia de conducta científica. El código describe diez deberes específicos:

1. Consentimiento voluntario e informado de un sujeto humano en plena capacidad jurídica.
2. El experimento debe aspirar a resultados positivos para la sociedad, que además no puedan adquirirse por otros medios.
3. Debe estar justificado, esto es, que se base en conocimiento previo –e. g. una expectativa derivada de otros experimentos con animales–.
4. El experimento debe realizarse de manera tal que se eviten el sufrimiento y lesiones físicas o mentales, en la medida de lo posible.
5. No debe llevarse a cabo cuando hay alguna razón para creer que ello implique un riesgo de muerte o de lesiones discapacitantes.
6. Los riesgos del experimento deben estar en una proporción favorable, esto es, que no superen los beneficios esperados.
7. Deben hacerse preparativos para reducir el riesgo del experimento y las instalaciones deben ser adecuadas para los participantes.
8. El personal involucrado en el experimento debe estar completamente capacitado y calificado.
9. Los sujetos de experimentación deben tener la libertad de retirarse del experimento en cualquier momento y de manera inmediata.
10. Del mismo modo, el personal médico debe detener el experimento si se descubre que mantenerlo implica un peligro.

· **La Declaración de Helsinki**, (14) es sin duda la directriz más conocida e influyente en la investigación médica en todo el mundo. Es una política oficial de la Asociación Médica Mundial (WMA), que fue adoptada por primera vez en 1964 y desde entonces ha sido sometida a una serie de revisiones. La Declaración puede considerarse como la expresión del esfuerzo de la WMA para equilibrar la necesidad de generar conocimientos médicos sólidos con la necesidad de proteger la salud y los intereses de los participantes en la investigación (15).

A través de sus sucesivas versiones, la Declaración se constituyó en la piedra angular de referencia internacional en ética de la investigación. La introducción en la versión de 1975 de la revisión de las investigaciones por comités de ética, así como la introducción de resguardos para el uso de

placebos en la versión de 1996, y finalmente, las garantías de continuidad de tratamiento en la versión del año 2000, marcarían puntos relevantes de esta norma internacional que tendría un amplio impacto en las normativas de distintos países y en otras normas internacionales tales como las Guías CIOMS-OMS (12).

- **El Informe Belmont**, (16) es un breve documento sobre principios morales que fue publicado en 1978 por la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y Conductual, tras los escándalos de mala conducta de investigación que fueron descubiertos en la década de 1970.

En 1972 salió a la luz pública la conducción de un estudio realizado en Tuskegee, Alabama, sobre la sífilis latente en más de 400 personas de raza afroamericana de bajos recursos, a las cuales se les negó el tratamiento, estando éste disponible, con la finalidad de conocer el curso natural de la enfermedad. Esto, aunado a la falta de estándares éticos a lo largo de todo el estudio, impulsó a que se estableciera la *Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y Conductual* (*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*) la cual trabajó por casi 4 años, como resultado de esto, elaboró el informe final conocido como el: *Informe Belmont*, el cual establece los principios de respeto por la autonomía de las personas, beneficencia y justicia, como rectores en las actividades relacionadas con este tipo de investigación. El *Informe Belmont* es especialmente conocido por establecer un marco de principios morales básicos —respeto por las personas, beneficencia y justicia— que deben guiar la realización de la investigación (15).

- En 1982, el **Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)**, colaborando con la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó el documento “Propuesta de pautas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” (12). El objetivo principal de esas pautas era el establecer guías para la aplicación en países en desarrollo de los principios establecidos por el *Código de Nüremberg* y la *Declaración de Helsinki*. Las reglas consideraban especialmente la situación cultural y socioeconómica en esos países, así como las normativas nacionales al respecto. Pero en 1991, viendo las particularidades de los estudios epidemiológicos, CIOMS publicó las *Pautas internacionales para*

la evaluación ética de los estudios epidemiológicos. En 1993, CIOMS publicó *Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos*. Estas normas, en número de quince, fueron precedidas por la enunciación de tres principios éticos introducidos en Estados Unidos en 1979 por el *Informe Belmont*. De especial interés para los países de América Latina resultaba lo estipulado acerca de las investigaciones con personas de comunidades subdesarrolladas. La Pauta 8 indicaba que no se debía hacer participar a personas de comunidades subdesarrolladas en ensayos que pudiesen realizarse razonablemente bien en comunidades desarrolladas. Por otro lado, las investigaciones debían ser adecuadas a las necesidades de salud y prioridades de la comunidad, y los protocolos debían ser evaluados por comités que contaran con miembros familiarizados en costumbres y tradiciones de esa comunidad.

· **Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Buenas Prácticas Clínicas (GCP) (17):** En 1990 se reunieron los representantes de los organismos reguladores y asociaciones de la industria farmacéutica de los Estados Unidos de América, Japón y Europa, conformando la *Conferencia Internacional sobre la Armonización (International Conference on Harmonization)*, con el objetivo de estandarizar el proceso para el desarrollo, prueba y lanzamiento al mercado de medicamentos nuevos. En 1996, resultado de dicho esfuerzo, fueron publicadas las *Pautas para la Buena Práctica Clínica (Good Clinical Practices. GCP)*, que han sido adoptadas por numerosos países e incluso se ha elaborado una versión adaptada para la región latinoamericana, producto del trabajo de la Organización Panamericana de la Salud, llamada *Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Panamericana para la Regulación Farmacéutica*. Este documento constituye una estrategia de control de calidad para la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia de nuevos productos médicos (15).

· **Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica (18):** La Organización Mundial de la Salud emitió dichas Guías: *Normas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación relacionada con la salud con los participantes humanos (Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants)* en el año 2000, y su relevancia radica en su carácter complementario para servir como base para que los Comités de Ética en Investigación puedan desarrollar sus propios procedimientos, además de que tienen el propósito de establecer un estándar internacional para

asegurar la calidad en la revisión de los aspectos éticos. La última versión de dichas guías fue elaborada en el año 2011. La OMS también publicó en 2009 la Guía titulada *Research ethics committees: basic concepts for capacity-building*, que contiene pautas para el funcionamiento y la toma de decisiones al interior de estos Comités (15).

- La **UNESCO** (19) ha elaborado diversos documentos de carácter internacional que, si bien no son vinculantes para los Estados, constituyen un marco básico consensuado en materia de bioética que bien puede servir para orientarlos en el desarrollo de su legislación. Entre ellos podemos mencionar la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, adoptada por la Asamblea General de la ONU el 9 de diciembre de 1998; la *Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos*, aprobada por dicho órgano el 16 de octubre de 2003, entre otras (15).

2.2 PAUTAS NACIONALES.

El marco jurídico en materia de salud se comenzó a construir en México con mayor solidez en la década de los ochentas. A partir de ese momento, la normatividad en este ámbito se ha expandido ampliamente. A continuación, se enuncian los instrumentos normativos básicos en el estudio de los temas bioéticos y de ética en investigación, no obstante, lo anterior, deberá tenerse en cuenta que cada protocolo analizado por un Comité de Ética en Investigación, reviste una particularidad especial que requerirá un estudio legal específico.

- **Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos:** La Constitución establece los derechos humanos reconocidos para toda persona que se encuentra en el territorio nacional, así como las garantías a estos derechos. Aunado a ello, se deberá tener presente que la propia Carta Magna reconoce los derechos humanos que se encuentren contenidos en los tratados internacionales de los que México es parte. Constitucionalmente, el derecho a la protección de la salud se encuentra reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. Este derecho es explicado y desarrollado por la Ley General de Salud, los reglamentos emanados de ella y las normas oficiales mexicanas emitidas por la Secretaría de Salud (15).

- **Ley General de Salud** (20). Esta Ley desarrolla los principios del derecho a la protección de la salud. Lo relativo a la investigación se encuentra

establecido primordialmente en el Título Quinto que comprende los artículos 98 a 103. En este apartado se señalan, entre otros aspectos, las acciones que comprende la investigación para la salud, los criterios a los que deberá apegarse la investigación en seres humanos, así como la obligación de las instituciones de salud de constituir bajo la responsabilidad de sus titulares un Comité de Investigación; un Comité de Ética en Investigación, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y un Comité de Bioseguridad (15).

· **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** (21). Este ordenamiento desarrolla con mayor precisión lo establecido en la Ley General de Salud respecto a investigación, especialmente la que se practica en seres humanos. El reglamento de investigación es de gran utilidad pues detalla los aspectos como el nivel de riesgo de la investigación, los requisitos del consentimiento informado, así como las previsiones que deben tomarse cuando se investiga con menores de edad, incapaces, mujeres embarazadas, grupos de subordinados, entre otros. Aunado a lo anterior, este reglamento establece los requisitos que deben cumplir los profesionales de la salud y las instituciones que realizan investigaciones, particularmente por la utilización de métodos o técnicas novedosas (15).

· **Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios**. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es la autoridad sanitaria que tiene a su cargo el ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables. El Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en el artículo 14, fracción VIII, señala que es facultad de la COFEPRIS expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitadora. Por ello, los protocolos de investigación que tengan esas características deben registrarse ante la COFEPRIS para que se puedan llevar a cabo (15).

· **Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental** (22). Tiene como finalidad proveer las acciones necesarias

para garantizar el acceso de toda persona a la información en posesión de los Poderes de la Unión, los órganos constitucionales autónomos o con autonomía legal, y cualquier otra entidad federal. Además, en ella se encuentran establecidas las garantías para que los datos personales que los organismos públicos tienen en sus registros se protejan adecuadamente. Esta ley indica los parámetros para conocer bajo qué circunstancias los datos deben ser considerados reservados o confidenciales. En el caso de los organismos públicos que realizan investigación, resulta vital el conocimiento de las obligaciones que adquieren al tener acceso a datos personales, así como los márgenes adecuados de su tratamiento, es decir, cuándo pueden ser dados a conocer, a quién y bajo qué condiciones, así como las circunstancias en las que se requiere autorización de los individuos para su difusión o distribución. A las normas contenidas en esta ley, debe adicionarse lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo relativo al cuidado de la confidencialidad de los datos de los participantes en la investigación (15).

· **Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares** (23): Esta Ley tiene por objeto la protección de los datos personales en posesión de los particulares, con la finalidad de regular su tratamiento legítimo, controlado e informado, a efecto de garantizar la privacidad y el derecho a la autodeterminación informativa de las personas. En atención a lo anterior, las instituciones del sector privado que realicen investigación, deben tener en cuenta lo previsto en este ordenamiento para que los datos personales a que tienen acceso se encuentren protegidos adecuadamente. Además, deberán cumplir con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo relativo al cuidado de la confidencialidad de los datos de los participantes en la investigación (15).

· **Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012**, (24): Esta norma establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Esta norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo de medicamento o materiales en seres humanos, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o

rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

No se puede concluir sin mencionar que, para algunos autores como Emanuel (25), muchos de estos documentos carecen de un marco coherente y racional mediante el cual se pueda asegurar que las propuestas clínicas de investigación sean éticas, para lo cual propone, además de las pautas arriba vistas, siete requisitos éticos que, en opinión del autor, contribuyen a proporcionar un marco sistemático y racional para determinar si la investigación clínica es ética. De manera breve, estos requisitos son: 1.- Valor social o científico; 2.- Validez científica; 3.- Selección equitativa del sujeto que participe en una investigación; 4.- Proporción favorable de riesgo – beneficio; 5.- Evaluación independiente del estudio por peritos no afiliados a la investigación en cuestión; 6.- Consentimiento informado y 7.- respeto a los sujetos inscritos. Sin duda lo anterior, resalta la preocupación e interés de la comunidad médica y de toda el área de la salud, el que la investigación médica deba cumplir con todos los requisitos éticos necesarios con el propósito de no caer en el abuso, explotación, y otras formas de violación de los derechos humanos de las personas que participen en una investigación.

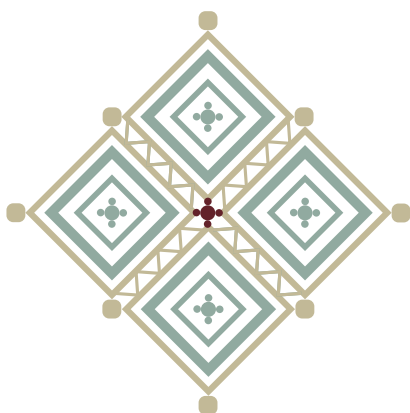
AGRADECIMIENTOS

Comité de Ética en Investigación y la Facultad de Medicina, UPAEP.

REFERENCIAS:

1. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701-2711).
2. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS; 2002: Guidelines 1 and 2.)
3. Williams JR. La ética y la investigación médica. En: Manual de Ética Médica. Asociación Médica Mundial 2005.
4. Lolas F.S. Pautas Éticas Internacionales. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002.
5. Lolas F.. Bioethics and animal research. A personal perspective and a note on the contribution of Fritz Jahr. Biol Res 41, 2008, 119-123
6. Annas G., Grodin M. The nazi doctors and the Nuremberg Code. Oxford University Press, 1992, p.25

7. Beecher HK. Ethics and clinical research. *The New England Journal of Medicine*, 1966, 274: 1354-1360.
8. Lurie P, Wolfe S. Unethical trial interventions to reduce perinatal transmisión of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. *NEJM*, 1997 (337): 853-856.
9. Luna, F. Investigación. En: Luna F. y Salles, A.L.F. *Bioética: nuevas reflexiones sobre debates clásicos*. Fondo de Cultura Económica. 2008. Argentina.
10. Lolas F.S. Pautas éticas internacionales. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002.
11. Disponible en línea en la página de la Oficina de Investigación con Sujetos Humanos del National Institutes of Health: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>.
12. Tealdi J.C. Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas. En: Keyeux G. *Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública*. UNESCO/Universidad Nacional de Colombia. 2006: 33-62.
13. Koepsell DR, Ruiz de Chávez MH. Introducción a la ética de la investigación e integridad científica. En: *Ética de la Investigación. Integridad Científica*. Comisión Nacional de Bioética/Secretaría de Salud, 2015. México.
14. La Declaración, así como sus enmiendas pueden ser consultadas en el portal web de la Asociación Médica Mundial:
15. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
16. Verástegui AE, Torres Mejía J. y Feinholz KD. Pérez de Lara SC, Choy, Magaña IM. En: Ruiz de Chávez M. *Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación*. 3ª. Ed. 2012. Secretaría de Salud/ Comisión Nacional de Bioética. México.
17. El Informe puede ser consultado en línea en la página de la Oficina de Investigación con Sujetos Humanos del National Institutes of Health: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
18. Este documento puede ser consultado en su propio portal web: <http://ichgcp.net/>
19. Estas guías publicada por la OMS, pueden consultarse en línea: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502948_eng.pdf
20. Puede consultarse en línea en http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=-DO_TOPIC&URL_SECTION=201.htm
21. Ley General de Salud, última reforma DOF 09 de abril de 2012.
22. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, DOF 6 de enero 1987
23. Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, última reforma DOF 09 de abril de 2012.
24. Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, última reforma DOF 09 de abril de 2012.
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, DOF 04 de enero de 2013.
26. Emanuel E, ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? siete requisitos éticos. En: Lolas F.S., Quezada S.A. *Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas*. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. 2003. Chile.



COVID-19 Y CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

COVID-19 y contaminación atmosférica

Arias-García Arely^{1,2}, Espinosa-Hernández Nygel^{1,2} y Chin-Chan Miguel^{1*}.

⁽¹⁾ Facultad de Ciencias Químico-Biológicas,
Universidad Autónoma de Campeche.
Campeche, México.

⁽²⁾ Estos autores contribuyeron equitativamente.
*Correspondencia: MCC, ORCID ID 0000-0001-8549-5134,
correo-e josmchin@uacam.mx; tel. 9811771095.

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) surgió en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, y pronto fue declarada pandemia mundial. Las autoridades de diversos países tomaron medidas sanitarias como el distanciamiento social y el confinamiento, reduciendo la movilidad, transporte y actividades económicas a nivel global. Esto redujo la emisión de contaminantes atmosféricos, impactando positivamente en la calidad del aire. No obstante, la contaminación atmosférica es un factor de riesgo para el desarrollo y evolución de las enfermedades respiratorias, incluyendo las infecciosas como la causada por el SARS-COV-2. Así, la pandemia de la COVID-19 ha impactado positiva y negativamente en la salud humana. Es necesario adoptar estrategias que garanticen una buena calidad del aire, para reducir la morbilidad y mortalidad de enfermedades asociadas a la exposición de contaminantes ambientales, pero también aquellas exacerbadas por estos agentes.

Palabras clave: Confinamiento; contaminación-atmosférica; COVID-19; material-particulado; SARS-COV-2.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de neumonía asociados a la infección por una nueva cepa de coronavirus llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), en Wuhan, China; la cual se denominó enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) (1). Debido al creciente número de contagios y muertes, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como una pandemia (2). Para el 19 de diciembre de 2020, se habían contabilizado a nivel mundial 74, 299, 042 casos confirmados, 1, 669, 982 muertes y 222 países o territorios con reporte de casos; mientras que en México el número de muertes y casos confirmados ha ascendido a 116, 487 y 1, 289, 298, respectivamente (3).

Los síntomas de esta enfermedad incluyen: tos, fiebre, mialgias, síntomas gastrointestinales y anosmia. Los adultos mayores y aquellos con enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, son considerados grupos de riesgo, en quienes los síntomas respiratorios pueden ser fatales; mientras que las personas jóvenes saludables pueden cursar la enfermedad con síntomas leves o asintomáticos (4). El diagnóstico se hace mediante la detección de ácidos nucleicos (ácido ribonucleico, ARN) del virus SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo del paciente, con la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa acoplada a la transcriptasa reversa en tiempo real (qRT-PCR). Aunque algunos fármacos han sido probados para el tratamiento de esta enfermedad, no existe un tratamiento eficaz todavía, por lo que la mejor estrategia sanitaria continúa siendo la prevención (4). Recientemente, se dio a conocer que una vacuna contra la COVID-19 mostró resultados positivos en cuanto a eficacia y seguridad; sin embargo, la distribución a nivel mundial ocurrirá de forma escalonada y gradual (5).

La contaminación atmosférica representa uno de los problemas más importantes a nivel mundial en materia de salud y ambiente (6). Los efectos nocivos han sido ampliamente documentados e incluyen problemas respiratorios (asma, enfermedad obstructiva crónica, cáncer de pulmón), cardiovasculares (infarto al miocardio, fallo cardíaco, accidente cerebrovascular), neurodegenerativos, inmunológicos (alergias), entre otros (7, 8). Durante la presente pandemia, diversos países, a través de sus instituciones de salud, adoptaron medidas sanitarias instruyendo a la población a

permanecer en casa e incorporar hábitos de higiene personal. Las fronteras en algunos países fueron cerradas, reduciendo el uso de transporte aéreo y terrestre, con impacto en las actividades comerciales e industriales, y por tanto en la economía mundial. Estos cambios no sólo redujeron la propagación de la enfermedad, sino también mostraron una mejora en la calidad del aire en múltiples ciudades alrededor del mundo (9). Algunos estudios sugieren que estas medidas han propiciado la reducción de los índices de mortalidad y morbilidad asociadas a los efectos tóxicos de la contaminación (10, 11).

Se sabe que la contaminación atmosférica es un factor de riesgo para el origen y evolución de enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, y ya han sido documentados sus efectos en la propagación y aumento de la morbimortalidad de la COVID-19. En este capítulo se abordará el problema de la contaminación atmosférica y sus efectos en la salud; se discutirá el impacto de la pandemia en la calidad del aire, así como las consecuencias que la contaminación atmosférica tiene en la propagación y evolución de la COVID-19. Finalmente, se reflexionará sobre el impacto de las políticas ambientales adoptadas por algunos países y su efecto en el combate contra la actual pandemia.

2. LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

De acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USA-EPA) la contaminación atmosférica se refiere a la presencia de contaminantes o sustancias contaminantes en el aire que interfieren con la salud o el bienestar humano, o que producen efectos nocivos al ambiente (6). La primera legislación referente a la calidad del aire fue el Acta de Aire Limpio publicada en 1970, la cual permitió que la USA-EPA estableciera los estándares nacionales de calidad del aire ambiental (NAAQS). La OMS estableció en 1987 la Norma de Calidad del Aire (NCA-OMS); la cual fue revisada en 1997 y actualizada en 2005. Debido a la creciente evidencia científica de los efectos a la salud producidos por los contaminantes atmosféricos; ahora estos criterios son aplicados a nivel mundial (**Tabla 1**) (12).

Un modelo desarrollado por la OMS y la Universidad de Bath (Reino Unido) sobre calidad del aire advierte que 92 % de la población mundial vive en zonas donde los niveles de la calidad del aire exceden los establecidos por la NCA-OMS (**Tabla 1**) (13). Este modelo recaba datos obtenidos de

mediciones satelitales, modelos de flujo de aire y estaciones de monitoreo terrestre ubicados en más de 3000 ciudades y localidades. Los problemas de contaminación atmosférica son particularmente preocupantes en el sudeste asiático y regiones del pacífico occidental. En ciudades industrializadas y altamente pobladas de México hay niveles preocupantes de contaminación atmosférica (14). En México, existen diversas Estaciones de Monitoreo de la Calidad del Aire (EMCA) que miden estos contaminantes en casi todas las entidades federativas, los cuales son administrados por el Sistema Nacional de Información de la Calidad del Aire (SINAICA) del Instituto de Ecología y Cambio Climático (IECC). Actualmente, a través de portales de organismos nacionales <https://sinaica.inecc.gob.mx/> e internacionales <https://breathelife2030.org/> se puede consultar la calidad del aire de diferentes ciudades.

2.1 CONTAMINANTES PRIORITARIOS

De acuerdo con la NCA-OMS, los principales contaminantes ambientales que rigen la calidad del aire son: el material particulado (PM), el ozono (O_3), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrógeno (NO_2) y dióxido de azufre (SO_2).

El PM es una mezcla compleja y sus características fisicoquímicas dependen de su sitio de localización. Los componentes comúnmente encontrados incluyen sustancias inorgánicas, compuestos orgánicos, material biológico y metales (15). Su clasificación se hace con base en el diámetro aerodinámico, y determina su transporte y eliminación en el aire, así como los sitios de deposición y rutas de eliminación dentro del tracto respiratorio. Se reconocen así, los PM_{10} como aquellas partículas con un diámetro menor a $10\ \mu m$, mientras que los $PM_{2.5}$ se refiere a aquellos con un diámetro menor a $2.5\ \mu m$ (PM fino). También se ha reconocido el PM ultrafino con diámetro menor a $0.1\ \mu m$, aunque no ha sido del todo estudiado (12). Las fuentes de PM son tanto antropogénicas como naturales; por ejemplo, las primeras incluyen la incineración de combustibles sólidos (carbón, hulla, petróleo y biomasa), actividades industriales y agrícolas, erosión del pavimento por el tráfico vehicular, y abrasión de frenos y neumáticos. Las fuentes naturales incluyen emisiones volcánicas, tormentas de polvo, incendios forestales y rocío de mar (16).

La composición del PM₁₀ incluye: polvo, carbón, partículas de aceite, óxidos metálicos (de silicio, aluminio, magnesio, titanio, hierro), carbonato de calcio, cloruro de sodio, sal de mar, polen, esporas de moho y residuos de plantas. Se generan de la resuspensión del suelo de caminos y carreteras, suspensión de partículas de suelo en actividades como la agricultura y la minería, polvo industrial, obras de construcción, y la combustión del carbón y petróleo. Los PM_{2.5} están constituidos de sulfato, nitrato, amonio, ion hidrógeno, carbono elemental, compuestos orgánicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, agua, organoides biogénicos y metales como el plomo, vanadio, cadmio, níquel, cobre y cinc. Estas partículas se generan de la combustión de carbón, petróleo, gasolina; o como productos de la transformación de NO₂ y SO₂; y de productos orgánicos como los terpenos; en actividades metalúrgicas y fundidoras (16).

El O₃ es un contaminante del aire que no es emitido directamente de una fuente primaria, sino que se genera por reacciones químicas producidas en la atmósfera, iniciadas por la conversión del NO₂ a óxido nítrico (NO) por acción de la radiación solar. Los principales precursores que contribuyen a la formación de O₃ incluyen el NO₂, los compuestos orgánicos volátiles (COV) y en menor medida el metano (CH₄) (12).

El NO₂ es un gas de color marrón rojizo con un olor acre característico, el cual se genera espontáneamente por la exposición del NO al aire. Este gas no sólo es de interés por sus efectos a la salud, sino también por el impacto en el cambio climático. Esta molécula representa una importante fuente de PM; por lo que es considerada precursora de estos y otros contaminantes. Algunas fuentes naturales incluyen las generadas por bacterias y las erupciones volcánicas, pero las más importantes son las antropogénicas como la combustión de gasolinas y plantas generadoras de energía y calor (12).

El SO₂ es un gas incoloro generado de la combustión de residuos fósiles que contienen azufre, y es el principal contaminante atmosférico en muchas partes del mundo. Las fuentes naturales incluyen las emisiones volcánicas; mientras que sus principales orígenes antropogénicos son el uso de combustibles fósiles para la calefacción, generación de energía estacionaria y vehículos con motor de combustión (12).

Las concentraciones de contaminantes prioritarios establecidos como permisivos por la NCA_OMS se presentan en la **tabla 1**.

Contaminante	Valor recomendado ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Periodo de exposición
PM ₁₀	20 50	Media anual Media en 24 h
PM _{2.5}	10 25	Media anual Media en 24 h
O ₃	100	Media en 8 h
No ₂	40	Media anual

Abreviaciones 1: NCA-OMS= Norma de la Calidad del Aire de la Organización mundial de la salud; PM= material particulado; O₃= ozono; NO₂= dióxido de nitrógeno; SO₂=dióxido de azufre; h= horas; min= minutos.

Tabla 1. Directrices de las concentraciones de contaminantes prioritarios.

Fuente: NCA-OMS(12).

2.2 EFECTOS A LA SALUD

La contaminación del aire representa un problema serio de salud pública a nivel mundial (17). La OMS estima que alrededor de 7,000,000 de personas mueren cada año como consecuencia del aire contaminado. Un estudio publicado en la revista *Lancet* en 2015 indica que la contaminación con PM fino (PM_{2.5}) fue el quinto factor de riesgo de mortalidad (18). Esta exposición causó 4, 200, 000 muertes y 103, 100, 000 Años de Vida Ajustados por Discapacidad (ABADs, un indicador de la duración y calidad de vida); lo que representa el 7.6 % y el 4.2 % de muertes totales y ABADs, respectivamente. Es preocupante que el índice de mortalidad asociado a la contaminación del aire incrementó de 3, 500, 000 en 1990 a 4, 200, 000 en 2015; lo que sugiere un creciente deterioro del ambiente, principalmente en países subdesarrollados como Bangladesh e India (18). Un estudio realizado en 652 ciudades de 24 países encontró asociación entre la exposición por periodos cortos a PM₁₀ y PM_{2.5} y las causas de muerte diarias totales, las cardiovasculares y las relacionadas con problemas respiratorios (19).

La contaminación atmosférica produce diversos efectos adversos en ojos, piel, nariz, corazón, pulmones, hígado, sangre, páncreas, cerebro; y

también afecta a los sistemas gastrointestinal, respiratorio, reproductivo, urogenital, articular, óseo, entre otros (**Tabla 2**) (20). Aunque las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas han sido claramente asociadas con la exposición al aire de mala calidad, el tracto respiratorio es el principal órgano afectado y el más estudiado (7, 8). Como consecuencia de la mala calidad del aire en 2015 se estimó que más de 800,000 personas murieron de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 280, 000 de cáncer de pulmón y 675, 000 de infecciones en vías respiratorias inferiores (18). La contaminación del aire es particularmente preocupante en grupos vulnerables como los adultos mayores y niños; un reporte de *Lancet* estimó que en 2015 más de 200, 000 niños (<5 años) y cerca 2, 228, 000 adultos mayores (>75 años) murieron a causa del $PM_{2.5}$ y O_3 (18). La susceptibilidad de los niños se debe a que respiran mayores volúmenes de aire por kilogramo de peso que los adultos, su mucosa alveolar todavía está en desarrollo, y porque pasan mayor tiempo al aire libre (21). Además, el 1 % de la mortalidad infantil por infecciones respiratorias es atribuida a la contaminación del aire urbano (22). La exposición crónica a contaminantes atmosféricos ha sido asociada con una menor funcionalidad pulmonar en niños de edad escolar, como fue demostrado en una cohorte de la Ciudad de México (23). Suficiente evidencia ha demostrado el impacto de estos tóxicos en el desarrollo de asma, en niños y adultos, mediante mecanismos que incluyen irritación alveolar, efecto adyuvante para alérgenos y mecanismos epigenéticos (24). Además, estudios de cohorte también han determinado que los tóxicos del aire son factores de riesgo de hospitalización y mortalidad por EPOC (25).

En países sobrepoblados y con economías crecientes como China, ya se han realizado estudios del riesgo de infecciones respiratorias como consecuencia de la contaminación del aire. Por ejemplo, un estudio realizado en Zhenzhen en 2013 mostró una asociación positiva entre la contaminación del aire (PM_{10} , $PM_{2.5}$ y NO_2) y la admisión hospitalaria por infección respiratoria (26). Otra investigación encontró que los contaminantes atmosféricos, principalmente NO_2 , confieren mayor riesgo al desarrollo de infecciones del tracto respiratorio en vías superiores, en pacientes pediátricos (0-14 años) de Hefei, China. Recientemente, se ha reportado que la exposición a estas sustancias puede favorecer la infección por agentes virales causantes de la influenza y la COVID-19 (27-29).

Órgano/sistema	Enfermedad/Condición	Alteraciones fisiológicas
Nariz	Alergias	Mayor sensibilidad a reacciones alérgicas
Sangre/vasos sanguíneos	Aterosclerosis, trombosis	Alteraciones del sistema circulatorio
Huesos	Osteoporosis, fracturas	Desmineralización
Cerebro	Accidente cerebrovascular, demencia, Parkinson	Daño cognitivo, impedimento psicomotor, desórdenes del estado de ánimo
Múltiples órganos	Cáncer	Alteración en la expresión de genes asociados con daño y reparación del ADN, inflamación, estrés oxidante, efectos epigenéticos
Páncreas, adiposo, otros	Diabetes y alteraciones del metabolismo	Aumento de hemoglobina glicosilada, resistencia a insulina, leptina, glucagón
Ojos	Ojo seco	Lagrimo y resequedad de los ojos
Corazón	Enfermedades cardiovasculares	Alteración del ritmo cardíaco, tono vascular, defectos de conductividad
Riñones	Cáncer, otros	Disminución del índice de filtración glomerular, mayor mortalidad en pacientes dializados
Respiratorio	EPOC, asma, bronquitis crónica, cáncer	Tos, dificultad para respirar, hiper-respuesta bronquial, desarrollo y funcionalidad pulmonar reducidos
Reproductivo	Varias	Muerte prematura, bajo peso, baja calidad espermática, fertilidad reducida, aborto espontáneo, preeclampsia, asma neonatal
Piel	Envejecimiento, dermatitis atópica, urticaria, acné, seborrea	Hipersensibilidad, estrés oxidante

Órgano/sistema	Enfermedad/Condición	Alteraciones fisiológicas
Gastrointestinal	Cáncer gástrico y colorrectal, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, apendicitis.	Múltiples

Abreviaciones 2: EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ADN= Ácido Desoxirribonucleico.

Tabla 2. Efectos a la salud producidos por exposición a contaminantes ambientales.

Fuente: modificado de Schraufnagel y Cols (20).

3. CONFINAMIENTO Y CONTAMINACIÓN DEL AIRE

En cuanto los países adoptaron medidas de cuarentena para reducir la propagación de la COVID-19, las actividades económicas se redujeron drásticamente. Diferentes sectores como el manufacturero, turístico, de transporte e industrial fueron afectados por estas medidas; lo que mermó el consumo global de los combustibles. A pesar del impacto negativo en la economía mundial, se observó una mejora significativa en la calidad del aire en zonas altamente contaminadas. Múltiples países como China, Italia, Francia, España y EUA experimentaron una reducción general del 20 al 30 % en las emisiones de NO₂ durante el confinamiento (9). La Agencia Espacial Europea (AEE) mide los niveles de contaminación mediante la colección de datos de emisiones de contaminantes como el NO₂, a través del satélite *Copernicus Sentinel-5P* mediante el instrumento TROPOMI (*Instrumento de Monitoreo Troposférico*). De acuerdo con datos publicados por esta agencia, las concentraciones de NO₂ cayeron significativamente durante el periodo de confinamiento en las principales ciudades europeas; con los efectos más notorios en Milán, Madrid y París (**Figura 1**) (30). A través de la plataforma *Copernicus Sentinel-5P Mapping Portal* de la AEE se pueden comparar las imágenes satelitales de las emisiones de algunos contaminantes atmosféricos en diferentes partes del mundo. La **Figura 2** muestra los niveles de NO₂ en América del Norte, se observó reducción de este contaminante durante la etapa de confinamiento, como lo revela la comparación de finales de mes de marzo y principios de abril de 2019 con el mismo periodo del año 2020. Otros reportes también indican que en India ocurrió una caída de los contaminantes atmosféricos durante los primeros 3 meses de confinamiento; dos de las ciudades con mayores niveles de

contaminación atmosférica (Mumbai y Nueva Deli) experimentaron una reducción en las concentraciones de NO₂ (40 y 50 %, respectivamente) comparado con el mismo periodo del año anterior (31).

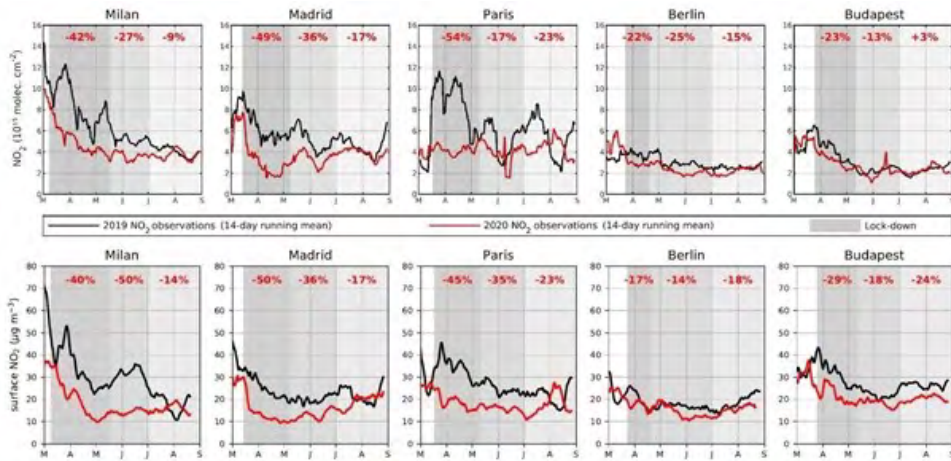


Figura 1. Concentraciones de NO₂ en las principales ciudades europeas de marzo a septiembre de 2019 y 2020. El panel superior indica las observaciones satelitales, mientras que el inferior las predicciones in situ. Las sombras grises indican los periodos de confinamiento (mientras más tenue, las medidas sanitarias son más relajadas). Las cifras en rojo indican los porcentajes de reducción en los niveles de NO₂ en 2020 comparado con el 2019. Fuente: Agencia Espacial Europea (30).

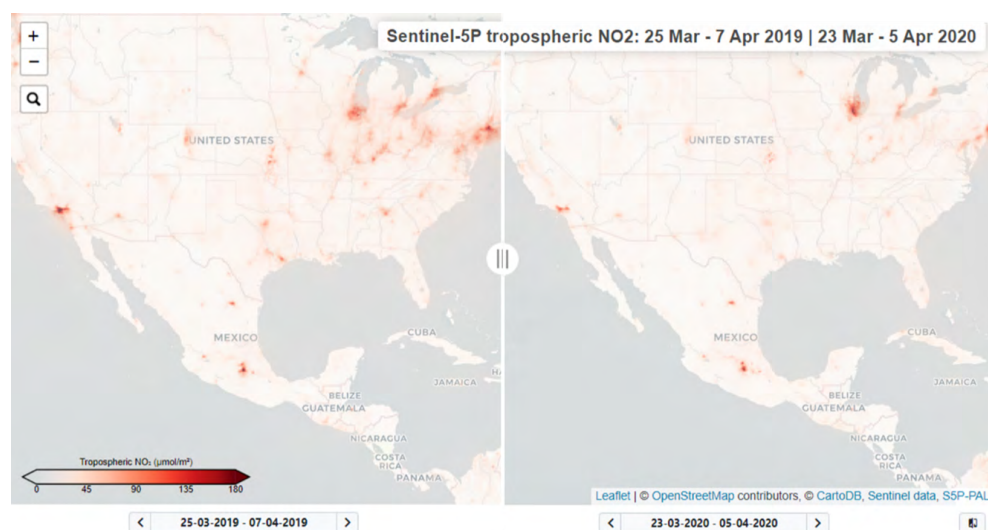


Figura 2: Emisiones de NO₂ en América del Norte en el periodo de marzo-abril de 2019 y 2020. La figura izquierda corresponde al periodo del 25 de marzo al 7 de abril de 2019; la imagen derecha corresponde al periodo del 23 de marzo al 5 de abril de 2020. A mayor intensidad de coloración roja, mayores los niveles de NO₂. Fuente: Agencia Espacial Europea, Copernicus Sentinel-5P Mapping Portal.

Un estudio realizado en 34 países, mediante el monitoreo de estaciones de control y datos satelitales sugiere que los niveles de NO₂ y PM_{2.5} se redujeron en 60 y 31 %, respectivamente (32). Referente al material particulado, en algunas ciudades como Wuhan y Beijing se observó una reducción de hasta el 20 % en los niveles de PM_{2.5} (33). Similarmente, en Seúl, Corea las concentraciones de PM_{2.5} se redujeron en 4.1 μg/m³ de enero a abril de 2020, comparado con el mismo periodo de los 4 años anteriores (34).

Debido al alto número de enfermedades asociadas con la contaminación atmosférica; se estima que la mejora en la calidad del aire en la etapa del confinamiento podría reducir la mortalidad en países con problemas de esta índole. En ese sentido, un estudio realizado por Venter y colaboradores usando datos de monitores ambientales en 34 países estimó que alrededor de 49, 900 muertes, así como 89, 000 emergencias pediátricas por asma se evitaron durante el confinamiento. En China e India se evitaron 19, 600 y 30, 500 muertes relacionadas con PM_{2.5} (11). Además, con modelos predictores de mortalidad, se ha estimado que 2 meses de confinamiento con niveles reducidos de NO₂ en el ambiente, promovería una reducción del

6 % en la mortalidad debida a la contaminación del aire en China; y también mostraría una reducción en la mortalidad mundial (10). Similarmente, en Seúl se sugiere reducción en los índices de mortalidad como consecuencia de las medidas sanitarias adoptadas, incluyendo el uso de mascarillas con filtros para $PM_{2.5}$ proporcionadas por el gobierno federal (34).

A pesar del breve periodo de mejora en la calidad del aire experimentado durante el confinamiento por la COVID-19, se estima que los efectos positivos en la reducción de los índices de mortalidad se observan tanto a corto como a largo plazo (35). No obstante, varios de los efectos a la salud asociados a la contaminación regresarán cuando las actividades económicas y las concentraciones de contaminantes regresen a sus niveles anteriores. Además, existe preocupación por el impacto ambiental a largo plazo que podría tener la gran cantidad de desechos médicos (cubrebocas, guantes y contenedores de desinfectantes para manos, entre otros) generados durante esta crisis sanitaria (36).

4. IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN EN LA COVID-19

Los factores ambientales como la contaminación atmosférica juegan roles críticos en el pronóstico de enfermedades infecciosas de vías respiratorias como la influenza y neumonía (28, 29, 37). Un estudio ecológico realizado en China en 2003, reportó una asociación positiva entre el índice de contaminación del aire y la letalidad del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) (38). Específicamente, se observó un incremento del 100 y 84 % en el riesgo de muerte en pacientes con residencia en regiones con alto y moderado índice de contaminación, comparado con aquellos que habitan en sitios con menor contaminación.

Desde principios de la emergencia sanitaria, se estudió la posible asociación de la contaminación del aire con la COVID-19 en una cohorte de pacientes de Wuhan, reportándose una correlación positiva entre los niveles atmosféricos de PM_{10} y $PM_{2.5}$ y el riesgo de muerte (39). En un estudio posterior, en el que se incluyeron 59 ciudades chinas también se observó una asociación positiva entre el índice de letalidad por la COVID-19 y la contaminación del aire con PM. De forma relevante, se determinó que por cada incremento de $10 \mu g/m^3$ en la concentración de $PM_{2.5}$ y PM_{10} , se producía un incremento del 0.24 y 0.26% en el índice de letalidad, respectivamente (40). Estudios en otros países como Italia, han observado mayor

número de casos nuevos de COVID-19 en ciudades con mayores niveles de contaminación atmosférica como Milán y la provincia de Lombardía (41, 42). En EUA, un estudio determinó que un incremento de tan sólo $1 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ en la exposición crónica a material particulado fino ($\text{PM}_{2.5}$) aumenta el índice de mortalidad por COVID-19 en 8% (43). En México, aunque aún no se han hecho investigaciones serias, los datos de la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) y la Secretaría de Salud (SS) indican que el 78% de los decesos por COVID-19 han ocurrido en zonas con mayor impacto ambiental, dentro de un polígono que abarca el río Santiago en Jalisco hasta el río Coatzacoalcos en Veracruz (44). Urge conocer la asociación entre los índices de mortalidad asociados a la COVID-19 y los niveles de contaminación atmosférica en metrópolis con problemas de la calidad del aire como Guadalajara, Monterrey, la Ciudad de México y el Estado de México.

4.1 IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN EN LA PROPAGACIÓN Y PATOLOGÍA DE LA COVID-19

Wang y colaboradores han planteado diversos mecanismos por los cuales los contaminantes atmosféricos pueden favorecer la infección del virus SARS-COV-2 y alterar el pronóstico de recuperación. Estos mecanismos incluyen: 1) la disfunción del sistema inmune, 2) la reducción del surfactante pulmonar, 3) el incremento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), 4) la inflamación crónica y 5) la propagación viral (**Figura 3**) (45).

Los contaminantes del aire pueden afectar la funcionalidad del sistema inmune, mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales pueden dañar órganos y sistemas, promoviendo enfermedades respiratorias (46). Además, comprometen la capacidad del sistema inmune innato, pues se ha observado disminución de interleucina 1β y factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF } \alpha$), así como del interferón γ ($\text{IFN}\gamma$). Estos datos son relevantes porque la debilitación del sistema inmune puede favorecer la infección del SARS-COV-2 en el paciente (47).

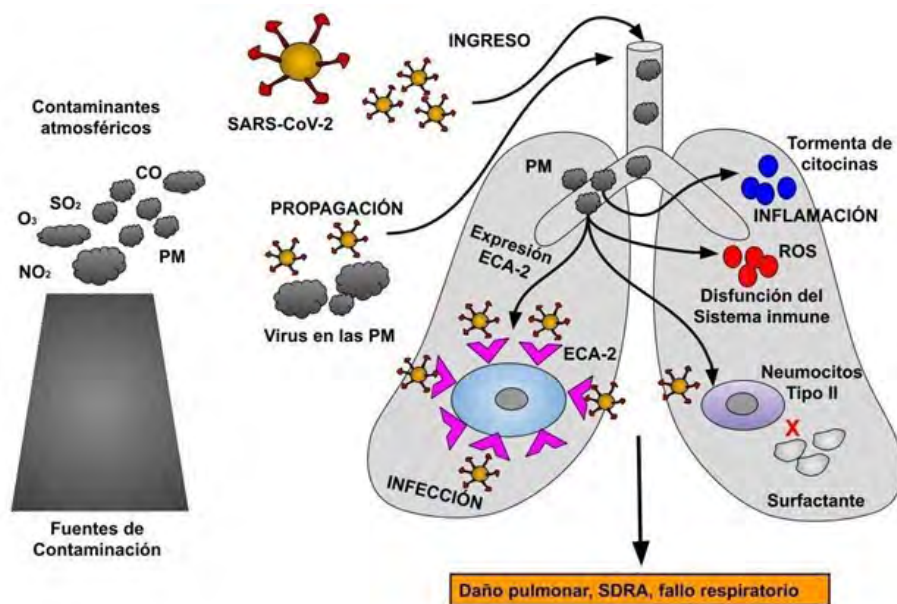
El surfactante pulmonar es una mezcla compleja de proteínas y lípidos que es esencial para la función pulmonar porque reduce la tensión superficial en la interfase líquido-gaseosa, evitando el colapso de los alvéolos (48). En la enfermedad de la COVID-19 se ha observado que el virus infecta y destruye a las células alveolares (neumocitos) tipo II, las cuales producen

el surfactante pulmonar (49). Se ha propuesto que la producción anormal y/o reducida del surfactante en la infección por SARS-CoV-2 puede conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) observada en la COVID-19, por lo que el surfactante exógeno puede ayudar al manejo de pacientes con dificultad respiratoria (45, 50). Debido a que estudios experimentales indican que la exposición a PM cambia la función bioquímica del surfactante, es plausible pensar que el aire de mala calidad puede agravar por esta vía la enfermedad causada por este coronavirus (45, 51).

Otro mecanismo por el cual la contaminación puede afectar la infección de la COVID-19, es a través del aumento en la expresión de la proteína ECA-2 en el tejido pulmonar, pues la entrada del virus a las células depende de la interacción de la proteína viral espicular (proteína S) con la ECA-2 (52). Estudios bioinformáticos han reportado la presencia de motivos putativos para factores de transcripción en la secuencia del gen ECA-2, que podrían ser activados por la exposición a contaminantes atmosféricos (53). Un análisis reciente de datos determinó una relación entre las emisiones de NO_2 , los niveles de $\text{PM}_{2.5}$, la expresión de ECA-2 y la severidad de la infección por COVID-19 (54).

Cuando la infección por SARS-CoV-2 progresa de neumonitis a SDRA, se observa un aumento sostenido en los niveles de citocinas proinflamatorias como $\text{TNF}\alpha$ e interleucina 6 (IL-6), un fenómeno conocido como tormenta de citocinas, que eventualmente conduce a fallo multiorgánico y la muerte (55). Similarmente, la exposición a contaminantes del aire ($\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10}) se ha asociado con inflamación pulmonar y sistémica en estudios epidemiológicos y experimentales, sugiriendo que este desequilibrio inmunológico puede exacerbar la patología de la COVID-19 (56, 57).

La posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda ser propagado a través del PM ya ha sido planteado, por los reportes de mayor número de casos en regiones con una mala calidad del aire (42). Incluso, el ARN de este virus ha sido encontrado en muestras de PM de una ciudad italiana con niveles importantes de contaminación (58).



Abreviaciones 3. NO_2 = dióxido de nitrógeno; SO_2 = dióxido de azufre; O_3 = ozono; CO = monóxido de carbono; PM= material particulado; ROS= especies reactivas de oxígeno; ECA-2= Enzima Convertidora de Angiotensina 2; SDRA= Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.

Figura 3. Impacto de la contaminación atmosférica en la propagación y patología de la COVID-19. Los contaminantes afectan la funcionalidad de las vías respiratorias mediante generación de estrés oxidante, inflamación y alteración en la producción del surfactante. El PM puede funcionar como acarreador del virus facilitando su propagación. La infección viral se puede incrementar por la expresión aumentada de ECA-2 en el tejido pulmonar como consecuencia de los contaminantes atmosféricos. Todos estos eventos moleculares eventualmente llevan a dificultad respiratoria y la muerte.

Fuente: Imagen diseñada con base en los argumentos presentados en el artículo de Wang y Cols (45).

5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La COVID-19 es una emergencia sanitaria que ha afectado prácticamente a la población mundial. Las medidas de confinamiento tomadas por varios países sirvieron para reducir los contagios y evitar la propagación masiva, pero también para mejorar la calidad del aire en ciudades sobrepobladas

e industrializadas y reducir los índices de morbilidad asociadas a la exposición a contaminantes atmosféricos. Este es un hecho de gran relevancia en materia de salud pública, pues existe un gran número de enfermedades asociadas con la contaminación del aire. La pandemia también ha servido para visualizar las consecuencias negativas del aire contaminado; pues la exposición a los contaminantes atmosféricos ha sido relacionada con mayor frecuencia de enfermedades infecciosas en vías respiratorias, incluyendo la COVID-19. Los contaminantes atmosféricos y particularmente el PM son capaces de alterar el sistema inmunológico, aumentar la producción de ROS, y disminuir los niveles del surfactante pulmonar, lo cual podría favorecer la infección del SARS-COV-2, y empeorar el pronóstico de la enfermedad. El aumento en la expresión membranar de la proteína ECA-2, promovido por el PM, también puede facilitar la entrada celular y la infección viral de este coronavirus. Son preocupantes los estudios que muestran que el virus puede adherirse al PM y por lo tanto transmitirse por esta vía. Esto sugiere que después del confinamiento, se producirían eventuales rebrotes en ciudades sin acceso a una vacuna y con problemas serios de contaminación del aire (59).

En China se ha observado reducción de los niveles de contaminación como consecuencia de la cuarentena, pero el problema parece ser mucho más grave, pues los niveles de contaminación permanecieron elevados en la zona norte del país, lo cual es un efecto provocado por el grave deterioro ambiental y las condiciones meteorológicas (33). En contraste, en Alemania se observó que las iniciativas inmediatas (ej. pruebas de diagnóstico masivas), tomadas por el gobierno federal fueron complementarias con las políticas ambientales tomadas con anterioridad, resultando una reducción significativa en el impacto de la pandemia en los grupos vulnerables (60). Estos datos son de especial importancia, pues urge que países como México adopten políticas ambientales para reducir no sólo el impacto de la contaminación del aire en la propagación y desarrollo de emergencias similares a la COVID-19, sino también para reducir la frecuencia de enfermedades asociadas con la contaminación atmosférica. Es de notar, que la ciudad de México y el Estado de México son las principales zonas con problemas serios de contaminación, y es donde se ha producido una segunda ola de contagios de COVID-19 en el mes de diciembre de 2020, lo que ha llevado a las autoridades a instruir a la población a seguir con el confinamiento domiciliario.

La pandemia de la COVID-19 proporciona una importante lección para prestar mayor atención a la salud ambiental. Es necesario hacer un

llamado los sectores políticos, públicos y privados, así como a la sociedad en general para tomar acción inmediata en los asuntos ambientales, que contribuya a reducir los índices de morbilidad y mortalidad asociadas con la contaminación atmosférica, incluyendo emergencias sanitarias como la producida por el SARS-COV-2 (61).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla por el apoyo para la edición y publicación de este libro.

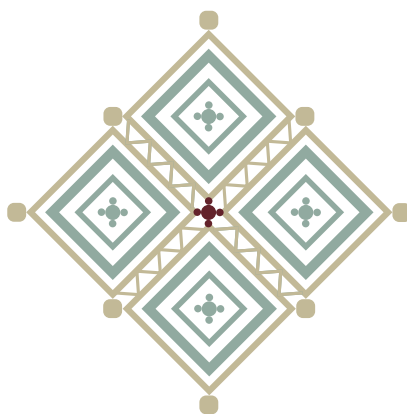
REFERENCIAS

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. WHO W-H-O. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: WHO; 2020 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>].
3. WHO W-H-O. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: WHO; 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].
4. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
6. USA-EPA U-S-E-P-A. Terms of environment: glossary, abbreviations and acronyms US: EPA; 2018 [Available from: <http://p2infohouse.org/ref/01/00402/aterms.html>].
7. Mannucci PM, Harari S, Martinelli I, Franchini M. Effects on health of air pollution: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(6):657-62.
8. Daiber A, Kuntic M, Hahad O, Delogu LG, Rohrbach S, Di Lisa F, *et al.* Effects of air pollution particles (ultrafine and fine particulate matter) on mitochondrial function and oxidative stress - Implications for cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Arch Biochem Biophys*. 2020;696:108662.
9. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ*. 2020;728:138820.
10. Dutheil F, Baker JS, Navel V. COVID-19 as a factor influencing air pollution? *Environ Pollut*. 2020;263(Pt A):114466.
11. Venter ZS, Aunan K, Chowdhury S, Lelieveld J. Air pollution declines during COVID-19 lockdowns mitigate the global health burden. *Environ Res*. 2021;192:110403.
12. WHO W-H-O. Air quality guidelines - global update 2005. Germany: Druckpartner Moser; 2006.
13. WHO releases country estimates on air pollution exposure and health impact [press release]. WHO, September 27, 2016 2016.
14. Climático IINdEyC. Estado de la Calidad del Aire en México. In: INECC, editor. Mexico city Gobierno de México; 2019.
15. Salud) OOMdl. Health Effects of Particulate Matter. Policy Implications for Countries in Eastern

- Europe, Caucasus and Central Asia. In: Europe OROf, editor. Copenhagen Denmark OMS.
16. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int.* 2015;74:136-43.
17. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, 3rd, *et al.* Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(38):9592-7.
18. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, *et al.* Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1907-18.
19. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, *et al.* Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med.* 2019;381(8):705-15.
20. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, *et al.* Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019;155(2):417-26.
21. Kim JJ, American Academy of Pediatrics Committee on Environmental H. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics.* 2004;114(6):1699-707.
22. Ortega-Garcia JA, Sanchez-Solis M, Ferris-Tortajada J. [Air pollution and children's health]. *An Pediatr (Barc).* 2018;89(2):77-9.
23. Rojas-Martinez R, Perez-Padilla R, Olaiz-Fernandez G, Mendoza-Alvarado L, Moreno-Macias H, Fortoul T, *et al.* Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):377-84.
24. Sanchez J, Caraballo L. [Impact of air pollution on the development of asthma]. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(4):287-301.
25. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):721-7.
26. Xia X, Zhang A, Liang S, Qi Q, Jiang L, Ye Y. The Association between Air Pollution and Population Health Risk for Respiratory Infection: A Case Study of Shenzhen, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9).
27. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ.* 2020;727:138704.
28. Su W, Wu X, Geng X, Zhao X, Liu Q, Liu T. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1319.
29. Croft DP, Zhang W, Lin S, Thurston SW, Hopke PK, van Wijngaarden E, *et al.* Associations between Source-Specific Particulate Matter and Respiratory Infections in New York State Adults. *Environ Sci Technol.* 2020;54(2):975-84.
30. Agency ETES. Air pollution in a post-COVID-19 world: ESA; 2020 [Available from: https://www.esa.int/Applications/Observing_the_Earth/Copernicus/Sentinel-5P/Air_pollution_in_a_post-COVID-19_world#.X95yTW1zjsY].link.
31. Shehzad K, Sarfraz M, Shah SGM. The impact of COVID-19 as a necessary evil on air pollution in India during the lockdown. *Environ Pollut.* 2020;266(Pt 1):115080.
32. Venter ZS, Aunan K, Chowdhury S, Lelieveld J. COVID-19 lockdowns cause global air pollution declines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18984-90.
33. Wang P, Chen K, Zhu S, Wang P, Zhang H. Severe air pollution events not avoided by reduced anthropogenic activities during COVID-19 outbreak. *Resour Conserv Recycl.* 2020;158:104814.

34. Han C, Hong YC. Decrease in Ambient Fine Particulate Matter during COVID-19 Crisis and Corresponding Health Benefits in Seoul, Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15).
35. Giani P, Castruccio S, Anav A, Howard D, Hu W, Crippa P. Short-term and long-term health impacts of air pollution reductions from COVID-19 lockdowns in China and Europe: a modelling study. *Lancet Planet Health*. 2020;4(10):e474-e82.
36. Saadat S, Rawtani D, Hussain CM. Environmental perspective of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;728:138870.
37. Cieniewicz J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol*. 2007;19(14):1135-46.
38. Cui Y, Zhang ZF, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu SZ, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health*. 2003;2(1):15.
39. Yao Y, Pan J, Liu Z, Meng X, Wang W, Kan H, et al. Temporal association between particulate matter pollution and case fatality rate of COVID-19 in Wuhan. *Environ Res*. 2020;189:109941.
40. Yao Y, Pan J, Wang W, Liu Z, Kan H, Qiu Y, et al. Association of particulate matter pollution and case fatality rate of COVID-19 in 49 Chinese cities. *Sci Total Environ*. 2020;741:140396.
41. Zoran MA, Savastru RS, Savastru DM, Tautan MN. Assessing the relationship between surface levels of PM_{2.5} and PM₁₀ particulate matter impact on COVID-19 in Milan, Italy. *Sci Total Environ*. 2020;738:139825.
42. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Lichen S, Perrone MG, et al. Potential role of particulate matter in the spreading of COVID-19 in Northern Italy: first observational study based on initial epidemic diffusion. *BMJ Open*. 2020;10(9):e039338.
43. Wu X, Nethery RC, Sabath BM, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *medRxiv*. 2020.
44. Naturales SSdMayR. Enfrenta México doble crisis sanitaria: Por el COVID-19 y por degradación ambiental. Ciudad de México: SEMARNAT, SEMARNAT; 2020 08 de mayo de 2020.
45. Wang B, Chen H, Chan YL, Oliver BG. Is there an association between the level of ambient air pollution and COVID-19? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(3):L416-L21.
46. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loidas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(9):3886-907.
47. Mishra R, Krishnamoorthy P, Gangamma S, Raut AA, Kumar H. Particulate matter (PM₁₀) enhances RNA virus infection through modulation of innate immune responses. *Environ Pollut*. 2020;266(Pt 1):115148.
48. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(1):5-22.
49. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4).
50. Bollag WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: A potential treatment for COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020;144:110277.
51. Kodama AT, Kuo CC, Boatwright T, Dennin M. Investigating the effect of particle size on pulmonary surfactant phase behavior. *Biophys J*. 2014;107(7):1573-81.
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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;181(2):271-80 e8.
53. Borro M, Di Girolamo P, Gentile G, De Luca O, Preissner R, Marcolongo A, et al. Evidence-Based Considerations Exploring Relations between SARS-COV-2 Pandemic and Air Pollution: Invol-

- vement of PM_{2.5}-Mediated Up-Regulation of the Viral Receptor ACE-2. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15).
54. Paital B, Agrawal PK. Air pollution by NO₂ and PM_{2.5} explains COVID-19 infection severity by overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in respiratory cells: a review. *Environ Chem Lett*. 2020;1-18.
 55. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32.
 56. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz JD, *et al*. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Biomarkers of Systemic Inflammation: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):1793-800.
 57. Chan YL, Wang B, Chen H, Ho KF, Cao J, Hai G, *et al*. Pulmonary inflammation induced by low-dose particulate matter exposure in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;317(3):L424-L30.
 58. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, *et al*. SARS-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res*. 2020;188:109754.
 59. Sharma AK, Balyan P. Air pollution and COVID-19: Is the connect worth its weight? *Indian J Public Health*. 2020;64(Supplement):S132-S4.
 60. Bilal, Bashir MF, Benghoul M, Numan U, Shakoar A, Komal B, *et al*. Environmental pollution and COVID-19 outbreak: insights from Germany. *Air Qual Atmos Health*. 2020;1-10.
 61. Neira MP. Air Pollution and Human Health: A Comment from the World Health Organization. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):141.



**EL IMPACTO DE SARS-COV-2
EN MAMÍFEROS TERRESTRES
Y LA NECESIDAD DE UNA
SOLA SALUD COMO MARCO
TRANSDISCIPLINARIO
Y CIENTÍFICO PARA SU
PREVENCIÓN Y CONTROL**

El impacto de SARS-COV-2 en mamíferos terrestres y la necesidad de una sola salud como marco transdisciplinario y científico para su prevención y control

Espinosa-Gómez, Fabiola Carolina^{1*}; Aguirre A. Alonso².

⁽¹⁾ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

⁽²⁾ Department of Environmental Science and Policy, College of Science, George Mason University, Fairfax, VA, USA.

*Correspondencia: EGFC ORCID ID 0000-0003-3099-554X, fabiolacarolina.espinosa@upaep.mx; Tel. 222-946-022

RESUMEN

Aunque no se ha comprobado el origen zoonótico de SARS-COV-2, se especula que probablemente es un virus procedente de murciélagos asiáticos. Se han publicado reportes de la infección natural de COVID-19 en mascotas (perros, gatos y hurones), animales de granja (visones) y en animales silvestres en cautiverio (leones, tigres, y gorilas). De manera experimental y mediante modelación computacional, se sabe que el virus pudiera afectar a muchas especies, por lo que es urgente analizar la situación y riesgos que enfrentan los animales en la pandemia actual, ya que pueden ser los más indefensos, además donde se ha comprobado el riesgo de que el virus salte de animales a humanos. El objetivo de este trabajo es mostrar el impacto negativo de la pandemia sobre la salud y el bienestar de mamíferos terrestres. Hasta el momento se han identificado amenazas como abandono y sacrificio de mascotas (perros y gatos), sacrificio de millones de animales de granja como visones, además de ataques a poblaciones de murciélagos. El desconocimiento generalizado de la población sobre las medidas de bioseguridad que se deben de mantener si manejan o son tutores de animales, sobre todo si las personas portan el SARS-COV-2, ha llevado a que el virus salte de los seres humanos a animales. El enfoque de Una Sola Salud desde la transdisciplinariedad debe emplearse para promover medidas precautorias que eviten la afectación de nuevas especies animales domésticas o silvestres por el virus, ya que tiene el potencial para adaptarse a nuevos reservorios tanto domésticos como silvestres.

Palabras clave: animales domésticos, fauna silvestre, SARS-COV-2, transdisciplinariedad, Una Salud.

INTRODUCCIÓN

El virus responsable de la COVID-19 es un betacoronavirus genéticamente relacionado con los virus que producen las enfermedades conocidas como SARS y MERS (1). Tanto el SARS-COV (coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo severo), como el MERS-COV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) son patógenos de origen zoonótico, resultado del salto de virus de animales a humanos causando lo que llamamos una zoonosis, también conocida como antropozoonosis (2) (3). En estas infecciones, se ha determinado que el patógeno tuvo su origen en diferentes especies de murciélagos, y que posiblemente debido a las condiciones sanitarias y de estrés otros hospederos intermediarios pudieron actuar como “puente” para saltar finalmente a los seres humanos (4). En el caso de SARS, se sabe que las civetas (*Paguma larvata*) funcionaron como hospedero intermediario (2) y para MERS se identificó al dromedario (*Camelus dromedarius*) como el responsable del salto de la infección animal a los humanos (5).

Estos antecedentes fueron una primera alarma a la comunidad científica y a las autoridades sanitarias para especular que el SARS-COV-2 podía tener el potencial de infectar a diferentes especies animales y no solamente a los seres humanos (6). La primera noticia de zooantroponosis o zoonosis revertida (7) (infección transmitida de persona a animal) del SARS-COV-2 se dio en un perro en la ciudad de Hong Kong, el 26 de febrero de 2020 (8), caso que trataremos con detalle más adelante. Este primer caso reportado, significó el inicio de publicaciones científicas que han demostrado la infección natural del SARS-COV-2 en mascotas (perros, gatos y hurones), animales de granja (visones) y de animales silvestres en confinamiento (tigres, leones, leopardo de las nieves y gorilas).

En estos casos de infección natural, se ha determinado que la infección en estos mamíferos fue adquirida de sus propietarios o cuidadores y en la mayoría se documentaron signos clínicos respiratorios ligeros (9, 10).

En el presente trabajo se describe el impacto que, de manera directa o indirecta, ha tenido la infección por el SARS-COV-2 en diferentes especies de mamíferos terrestres, y abordamos la necesidad de establecer un marco de prevención y manejo precautorio desde el enfoque de *Una Sola Salud*,

que minimicen el riesgo de infección en nuevas especies animales, y nos den las herramientas de predicción y prevención, enfatizando colaboraciones científicas transdisciplinarias.

1. PERROS Y GATOS DOMÉSTICOS

1.1 PERROS (*CANIS LUPUS FAMILIARIS*)

El perro es la especie que se encuentra físicamente en mayor cercanía con los seres humanos; en México el 80% de los habitantes que tienen mascota, poseen un perro (11). Desde la aparición del perro doméstico hace aproximadamente 15,000 años, cuyo origen materno ha sido identificado en lobos del este asiático (12), su cercanía física y emocional con el ser humano ha sido muy significativa. La mansedumbre es una característica conductual importante que diferencia a los perros de los lobos, misma que es el resultado de la selección positiva de genes conductuales que se reflejan en la hipersociabilidad y habilidades socio-cognitivas únicas de los perros en su relación con los seres humanos (13, 14).

Los perros como mascota han sido importantes para las sociedades humanas antiguas; su función ha pasado de ser guardia, protección y compañía durante la caza, a ser parte de un fenómeno ampliamente distribuido en países industrializados, en donde los perros tienen una relación socioemocional compleja con sus propietarios y son tratados muchas veces como si fueran niños (15). La popularidad de los perros domésticos en la sociedad moderna, está respaldada por investigaciones científicas que muestran que tener un perro como mascota mejora la salud física y mental de las personas en diferentes aspectos como: mejora de la condición física y salud cardiovascular, disminuye la depresión y el estrés, además de facilitar el contacto social interpersonal (15, 16).

Los perros son la mascota más común en países industrializados, mismos que además han sido duramente afectados en la población humana por la COVID-19, como es el caso de Italia (10 millones de perros) (17), Alemania (10.1 millones) (18), Reino Unido (~9 millones), Australia (~9 millones) (15) y China (84.6 millones) (19). En el caso de Estados Unidos, los perros son la segunda mascota más numerosa después del gato (90 millones) (15) y con respecto a nuestro país, México representa el país de América Latina con mayor número de perros en la región (19.5 millones), aunque el 70% de ellos se encuentra en condiciones de calle (11).

El impacto negativo de la pandemia en los perros, se observó mucho antes de que fuera identificado el primer caso positivo a SARS-COV-2 en un *Pomeranian Loulou* en la ciudad de Hong Kong. Desde enero de 2020, en ciudades chinas como Wuhan, Beijing y Zhejiang, las autoridades realizaron la evacuación de pacientes sospechosos o positivos a COVID-19 a centros de control de cuarentena. En estos casos, las mascotas como perros y gatos fueron dejados dentro de los hogares sin atención humana alguna por semanas, teniendo como consecuencia la muerte de miles de mascotas (20, 21). Además, las autoridades sanitarias de varias ciudades en China durante el inicio de la emergencia, recomendaron a la población tener cuidado de los animales, sobre todo de los perros, puesto que el SARS-COV-2 tenía un origen animal desconocido. Esta aseveración desató el pánico en muchos propietarios de perros, que finalmente abandonaron a sus mascotas (22). Por otro lado, esas mismas autoridades sacrificaron a perros y gatos que fueron encontrados en la calle sin tutor, como medida para disminuir la epidemia por COVID-19 en diversas ciudades de China (21).

El confinamiento establecido como una medida de contención en la propagación de la pandemia, ha llevado a las personas a permanecer más tiempo en casa, incrementando la cercanía física con sus mascotas, lo cual supone un riesgo mayor para la transmisión de enfermedades entre personas y estos animales (17). Como parte de la evaluación epidemiológica del nuevo virus al inicio de la pandemia, en diversas ciudades de China como Hong Kong, las mascotas de pacientes infectados eran llevados a centros de control animal para realizar pruebas clínicas, serológicas y moleculares para evaluar la presencia del virus SARS-COV-2 por RT-PCR en hisopados nasales, orales y rectales. De esta manera, se identificaron los primeros 2 casos del virus en perros mascota (17 y 2.5 años de las razas *Pomerania Loulou* y Pastor Alemán) en quienes no se observaron signos de enfermedad a pesar de poseer anticuerpos (8). La secuenciación del genoma viral presente en las mascotas y en sus tutores-cuidadores, permitió confirmar la transmisión del virus entre humanos y animales. Esos casos pertenecen al primer reporte de la investigación, que incluyó 17 perros y ocho gatos mascotas de pacientes COVID, reportando una frecuencia baja del 11.7% en el mes de marzo de 2020, aunque muchos medios cuestionaron su validez (23).

A partir de ese momento y hasta el 20 de enero de 2021, la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal, por sus siglas en francés) ha recibido reportes de la identificación molecular del SARS-COV-2 en perros

infectados naturalmente de 21 países distribuidos en Asia, Europa, América del Norte y Sudamérica (China, Italia, Hong Kong, Bélgica, Alemania, Holanda, Dinamarca, Francia, Rusia, España, Estados Unidos, Brasil, Argentina, Chile, México, Suiza, Croacia, Reino Unido, Lituania, Japón y Canadá (24). Otros casos de la infección natural en perros se han evaluado. Sin embargo, es importante decir que estos reportes solo han considerado la evaluación en animales sospechosos que han mostrado signología respiratoria, por lo que el número de casos puede ser mucho mayor afectando a un mayor número de países.

Tanto en los casos de infección natural como en los casos experimentales en los que se demuestra la susceptibilidad de los perros a la infección por el SARS-COV-2, se ha reportado ausencia de signos severos de enfermedad respiratoria, únicamente se ha observado escurrimiento nasal, estornudo, anorexia y astenia; o bien, individuos totalmente asintomáticos (8, 25, 26) (27). Es importante resaltar que, durante la infección experimental del virus en cinco perros de la raza *Beagle*, solamente se identificó el virus por RT-PCR en dos individuos y se observó seroconversión en otros dos individuos, por lo que bajo estas circunstancias, los autores afirman que los perros muestran una baja susceptibilidad a la infección y que no pueden transmitir el virus a otros perros (28). Estas conclusiones fueron confirmadas por diversos autores en estudios posteriores, en los que se observó una baja frecuencia de seroconversión (3.3%) en perros mascota (29) y la ausencia de anticuerpos en muestras aleatorias de suero de perros en China al inicio de la pandemia (26).

Puede existir la posibilidad de que algunos estudios moleculares que han evaluado la presencia del virus SARS-COV-2 en perros por RT-PCR, puedan resultar en falsos positivos (por contaminación de la muestra o bien, por el simple paso del virus a través del tracto respiratorio o digestivo del animal). Sin embargo, los estudios que demuestran la susceptibilidad de los perros domésticos a la infección por SARS-COV-2 y la presencia de anticuerpos neutralizantes, cada día es mayor (27, 29–32).

Los efectos negativos que el SARS-COV-2 ha traído a los perros, son en su mayoría indirectos (**tabla 1**). Se encuentran relacionados con el miedo en algunas personas por el desconocimiento del rol de las mascotas en la transmisión de la COVID-19, las pérdidas de empleo, las afectaciones a la

salud de los propietarios y en general, a la pobre situación económica de la población susceptible alrededor del mundo (10).

En el estado de Puebla, México, se han confirmado 66,982 casos positivos de personas infectadas (17 de febrero de 2021) por el SARS-COV-2 (33), además el 55.05% de la población cuenta con al menos un perro de mascota dentro de sus hogares. Por otro lado, Puebla es uno de los estados que ha mostrado mayor interés en el monitoreo y mejora del bienestar animal. Se ha tratado de regular el trato digno y la procuración de la salud física, emocional y ambiental en la que se desarrollan los animales de cualquier especie bajo cuidado humano. En este contexto, el Consejo de Participación Ciudadana de Bienestar Animal del Municipio de Puebla, en conjunto con la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UPAEP han realizado un monitoreo para conocer el “Impacto de la pandemia en la situación de la población canina y felina vulnerable en el estado de Puebla”. Se realizó una encuesta entre los miembros del Movimiento Animalista de Puebla (MAP), en la que participan 113 diferentes organizaciones de protección animal y protectores independientes, que se enfocan en resguardar temporalmente a perros, gatos y otras especies animales en situación de calle o abandono, para rehabilitarlos y fomentar su adopción por ciudadanos responsables.

Los resultados de esta encuesta muestran que el 93.8% de las organizaciones resguardan perros y gatos en condiciones vulnerables, la población que habita los albergues temporales está formada por el 81.4 % por perros, seguidos por el 15% de gatos y el 3.6% de otras especies animales (34).

Entre las consecuencias negativas causadas por la pandemia en perros y gatos del estado de Puebla, se encuentra el incremento (21.8%) en el número de perros o gatos que necesitan ser resguardados por estas asociaciones desde abril de 2020. Las causas principales identificadas por los encuestados son las siguientes: abandono por parte de la familia – simplemente dejan a sus mascotas en lugares desconocidos- (80.3%), la entrega de la mascota para su protección por incapacidad de solventar su mantenimiento (36.4%), maltrato (45.5%) y perros en situación de calle (66.7%). En la **figura 1** se muestra el número promedio de individuos que se reciben para resguardo (perros y/o gatos) por las organizaciones de protección animal de manera mensual, y el cambio registrado durante la pandemia (34).

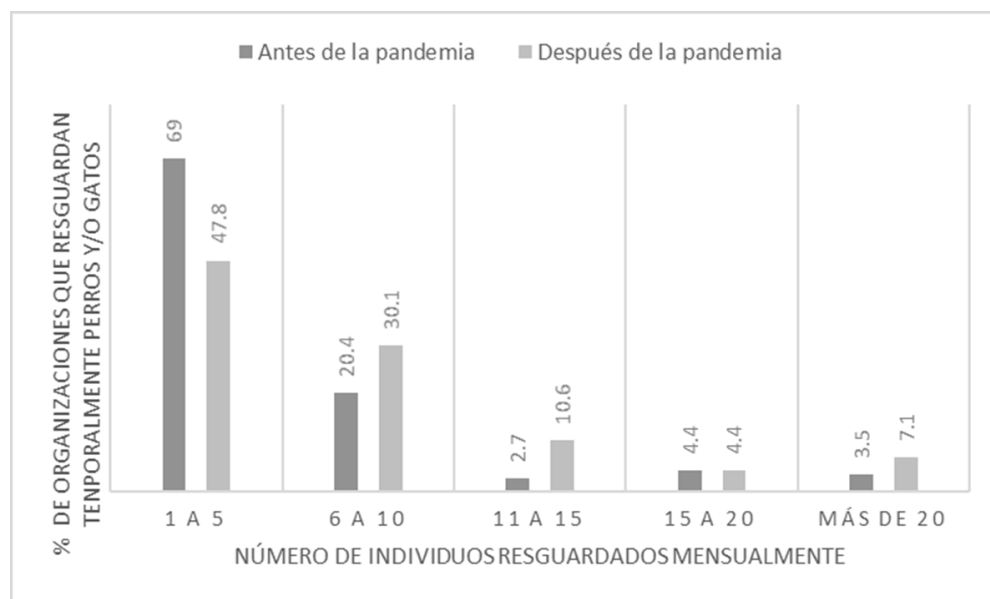


Figura 1. Número promedio de perros y/o gatos recibidos para resguardo temporal, por las organizaciones de rescate animal y protectores independientes, antes y después del mes de marzo de 2020 en el estado de Puebla (30).

Por otro lado, se evaluaron las causas por las cuales los propietarios han solicitado el resguardo de sus mascotas por las organizaciones de protección animal en los últimos 10 meses. Entre las más comunes se encuentran: falta de empleo o capacidad económica para solventar los gastos generados por tener un perro o gato, enfermedad por COVID-19, miedo de contagio del virus por parte de sus mascotas y problemas de comportamiento de sus animales durante el confinamiento (**figura 2**). Finalmente, el 75.4% de las organizaciones y protectores independientes han registrado una disminución en el número de adopciones de perros y/o gatos en el estado de Puebla, en las cuales ha bajado la adopción hasta en un 46.4% (34).

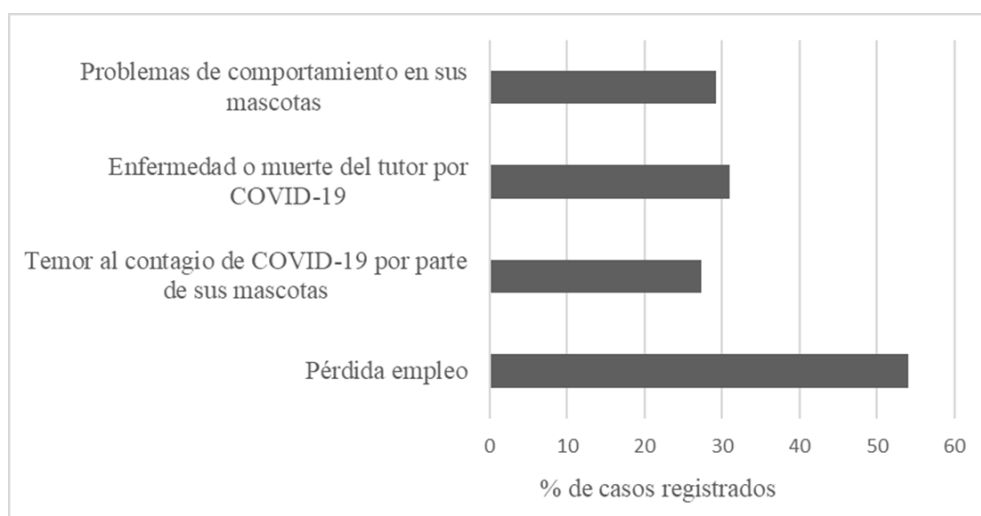


Figura 2. Causas que respaldan la solicitud de resguardo de una mascota en las organizaciones de protección animal y protectores independientes, por parte de los tutores, en el estado de Puebla durante la pandemia por COVID-19.

1.2. GATOS DOMÉSTICOS (*FELIS CATUS*)

En los gatos domésticos, el impacto directo del SARS-COV-2 puede ser mayor que en comparación con los perros. Los gatos han mostrado una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2, se ha confirmado el contagio de humano a gato, de gato a gato y se especula que es posible la infección interespecífica, ya que se encontraron anticuerpos anti-SARS-COV-2 en gatos callejeros en la cercanía de granjas de visones infectadas en Holanda (35).

El virus se ha identificado en gatos mascota de pacientes positivos a COVID-19, y han mostrados signos de enfermedad respiratoria de leves a severos (36). Además, se han encontrado gatos seropositivos al virus en un estudio realizado en una población de gatos en Wuhan que demuestra una exposición previa (37).

En los Estados Unidos de América (E.U.A.), los gatos son la mascota preferida y más numerosa (94 millones de gatos, (15), y el contacto físico puede ser aún mayor considerando que es habitual mantener a los gatos al interior de la vivienda. Por lo tanto, el impacto de pandemia en los gatos mascota puede ser directo, al poner en riesgo la salud de estos animales durante su convivencia en un espacio cerrado con personas positivas a

la COVID-19. En la **tabla 1**, se muestran los principales efectos positivos y negativos de la pandemia en perros y gatos.

Efectos positivos indirectos por COVID-19	Efectos negativos indirectos por COVID-19
Incremento significativo de adopciones en refugios animales durante los meses de confinamiento estricto en algunos países: Israel (34); Estados Unidos (35); Canadá (36).	Incremento del abandono de mascotas en países en desarrollo y países en vía de desarrollo (21, 37).
Algunas ciudades de China prohíben el consumo humano de perros y gatos como alimento (38).	Sacrificio de perros en ciudades por miedo a que sean fuente de infección del SARS-COV-2 para los humanos: China (21, 37, 39).
	Entrega de mascotas a refugios animales por incapacidad de manutención por los tutores debido a pérdida de salud, empleo o por muerte (40).
	Disminución del número de adopciones en centros de rescate animal (30, 41).
	Incremento de problemas conductuales en mascotas durante el confinamiento (42, 43).
	Baja de atención a padecimientos observados en las mascotas de importancia veterinaria y de salud pública (9, 20, 34).
	Mascotas después del abandono, en condiciones de calle sufren hambre y muerte (20, 39, 41).

Tabla 1. Efectos positivos y negativos (indirectos) que se han observado en perros y gatos mascotas en diferentes partes del mundo durante la pandemia por COVID-19.

2. MUSTÉLIDOS

2.1 VISONES (*NEOVISON VISON*)

Los visones americanos son mustélidos semiacuáticos originarios de la región Neártica que ha colonizado buena parte de Europa, Asia Oriental y el extremo sur de Sudamérica. La colonización de poblaciones de visones ferales en Europa, es el resultado de la liberación, escape y/o abandono de visones de grajas peleteras en donde los reproducen (48) (su piel es preciada para la producción de abrigos de mink). El escape de visones de estas granjas es relativamente frecuente, se calcula que el 5% de los individuos escapan de algunas granjas.

La pandemia ha afectado severamente a las poblaciones de visones mantenidos en las granjas peleteras, hasta enero de 2021 se han reportado brotes de SARS-COV-2 en 271 granjas de 10 países (**tabla 2**). Los visones son particularmente susceptibles a infectarse por el SARS-COV-2, transmiten la infección a otros visones de manera muy eficiente a través de contacto directo, gotículas respiratorias y aerosoles (49).

La primera noticia de una granja peletera afectada fue en el mes de abril de 2020 en Holanda (24). Los visones presentaron signos respiratorios de leves a graves, se observó mortalidad diaria variable y la investigación mostró que la fuente de infección fue el contacto con trabajadores positivos a COVID-19 (50). La verdadera emergencia inició con el reporte de la secuencia genómica del virus obtenido de un trabajador, que indicaba alta compatibilidad con la secuencia obtenida de los visones con anterioridad, lo que indicó alta probabilidad de transmisión del virus de visones a humanos (51). El riesgo de salud pública, llevó a los gobiernos de diferentes países implementar medidas de contención como el sacrificio de granjas completas de visones, la eliminación de los cadáveres completos sin permitir el uso de la piel (**tabla 2**) y el monitoreo de fauna doméstica y silvestre en la periferia de las granjas.

Después del brote en una granja de visones en E.U.A., el gobierno estadounidense determinó realizar un muestreo aleatorio en mamíferos silvestres medianos silvestres, que se encuentran cerca de las granjas positivas en los estados de Utah, Michigan y Wisconsin (agosto-octubre 2020). Gracias a este esfuerzo, se identificó por primera vez el SARS-COV-2 en un visón americano silvestre, y la secuencia del virus no corresponde a las identificadas en las granjas peleteras, por lo que se desconoce su origen (52).

País afectado	Fecha del diagnóstico	Número de granjas afectadas	Población de visones afectadas-sacrificios
Holanda (sur), North Brabant (23)	26 abril 2020	70	1 millón sacrificios
Dinamarca (23)	19 abril 2020	125	17 millones
España, Aragón (23)	Mayo 2020	1+	750,000+ 108,300
U.S. Utah, Michigan y Wisconsin (23)	Agosto 2020	Sin datos	15,000

Grecia (23)	13 noviembre 2020	21	400 muertes-sacrificios
Suecia (23)	Octubre	Sin datos	600,000 no sacrificados
Canadá (23)	26 noviembre 2020	23	1000 sacrificios
Lithuania (23)	Noviembre 2020	1	200 muertes-sacrificios
Francia (23)	Noviembre 2020	1	1000
Polonia (49)	Noviembre 2020	Sin datos	Sin datos

Tabla 2. Países afectados por la infección de SARS-COV-2 en granjas de visones. El impacto negativo del virus en los visones ha sido directo.

2.2 HURONES

Los hurones (*Mustela putorius furo*) son mustélidos originados en Europa, aunque se consideran animales silvestres, son fácilmente domesticables y por ello son cada día más populares como mascota. Su rol como animal de laboratorio y modelo de enfermedades virales y bacterianas, es cada día más importante en el mundo (54). Se ha identificado una alta susceptibilidad de estos mustélidos a la infección por SARS-COV-2, y una eficiente transmisión entre hurones vía aérea y contacto directo (55, 56). En un estudio realizado en la ciudad española de Ciudad Real, que se ha identificado con una alta circulación del virus en humanos, se determinó que el 8.4% de las mascotas hurones eran positivas a la infección por SARS-COV-2, inclusive se logró aislar el virus (57). El impacto de la COVID-19 en estos mamíferos puede ser muy severo en el futuro, ya que es posible que animales mascota infectados, puedan estar en contacto con poblaciones silvestres y diseminar la enfermedad.

Desconocemos si el SARS-COV-2 puede afectar a otras especies de mustélidos, lo cual es muy preocupante, ya que en México existen poblaciones silvestres de mustélidos como la comadreja (*Mustela frenata*), cabeza de viejo (*Eira barbara*), grisón (*Galictis vittata*), nutría de río o perros de agua (*Lontra longicaudis*), y tlalcoyote (*Taxidea taxus*). Además, existen una pequeña población (reintroducida) de hurones de patas negras (*Mustela nigripes*) en la Reserva de la Biósfera Janos, Chihuahua, cuya especie se distribuía del sur de Canadá hasta el norte de México en Chihuahua (58), que podrían ser muy susceptibles al SARS-COV-2.

3. MURCIÉLAGOS

Los murciélagos son un grupo de mamíferos con roles determinantes en el mantenimiento de la salud ecológica, polinización, dispersión de semillas, control de plagas, entre otros. Se han registrado más de 1400 especies de murciélagos, y un tercio de estas especies están bajo riesgo de extinción o se desconoce su estado de conservación; una quinta parte de los mamíferos descritos, son murciélagos (59). Desafortunadamente, el papel que han tenido diferentes especies de murciélagos en epidemias pasadas como SARS, MERS, Hendra, Ebola, Nipah y Marburg (1), han provocado una actitud negativa hacia estas especies (60).

Los impactos negativos del SARS-COV-2 en los murciélagos iniciaron tan pronto se dio a conocer el posible origen del virus en un murciélago nariz de herradura (*Rhinolophus affinis*) (1). En China, la población solicitó a las autoridades de protección, desde el mes de enero y febrero de 2020, el retiro de murciélagos que hibernaban dentro de terrenos o de casas (esto a pesar de que los murciélagos nariz de herradura, no hibernan). La consecuencia de interrumpir la hibernación es el incremento de la mortalidad de estos animales, así como la posibilidad de que puedan esparcir nuevos virus (61).

En China, se ha prohibido el consumo de animales silvestres, incluyendo a los murciélagos, precisamente para disminuir el riesgo de una nueva epidemia; sin embargo, no se ha regulado el comercio de fauna silvestre para la industria farmacéutica y la medicina tradicional, por lo que el impacto negativo en los murciélagos continuará (62).

En muchos sitios de China y alrededor del mundo se han reportado matanzas de murciélagos, con la intención de controlar la pandemia y mejorar la salud pública (63). Se han informado ataques a murciélagos en Perú (64), India (65), Australia (66), Indonesia, Cuba y Ruanda (67).

Diversas especies de murciélagos podrían ser susceptibles al SARS-COV-2 alrededor del mundo, pero no existe evidencia científica a la fecha. Se ha propuesto que más de 40 especies de murciélagos de Norteamérica en climas templados están en riesgo de infectarse por el virus (68). Los mecanismos que pueden poner en riesgo a las poblaciones de murciélagos silvestres son diversas y están relacionadas con el acarreo del virus

por personas infectadas (de manera consciente o inconsciente) durante actividad humana como: deforestación, ecoturismo, investigación, conservación, veterinaria, entre otras (69).

4. FAUNA SILVESTRE EN CONFINAMIENTO

4.1. FELINOS SILVESTRES (TIGRE, LEÓN Y LEOPARDO DE LAS NIEVES)

Los felinos (familia *Felidae*), tanto domésticos como silvestres, han demostrado ser particularmente susceptibles al SARS-COV-2. Se ha demostrado la infección natural y experimental en gatos domésticos, se sabe que pueden transmitir el virus de un felino a otro y que pueden ser contagiados por los seres humanos (70).

El primer caso reportado en un felino silvestre de una colección zoológica (7 de abril de 2020), fue una hembra de tigre malayo (*Panthera tigris*) del zoológico del Bronx, en Nueva York, EU. La tigresa mostró signos de enfermedad respiratoria y. En los mismos días, otros tres tigres y tres leones (*Panthera leo*) del mismo zoológico, fueron observados con tos seca y otros signos respiratorios. En los siete felinos se detectó el SARS-COV-2 mediante RT-PCR, en tres se aisló el virus, y en un tigre se observaron daños celulares de una muestra traqueal (71).

La mayor importancia de estos casos, fue la identificación de la fuente de contagio en dos cuidadores que estaban a cargo de los tigres, y que sí habían mostrado signos respiratorios unos días antes. La secuenciación del genoma viral de los felinos y de los dos cuidadores, permitió llegar a esta conclusión (71).

Por otro lado, se determinó que los leones adquirieron la infección de los tigres (infección inter-especie), aunque no se pudo identificar el mecanismo de transmisión del patógeno (gotas respiratorias, aerosoles, etc.). Para el caso de los tigres, se especula que pudieron adquirir la infección de sus cuidadores a través de fómites, alimento, enriquecimiento ambiental, o por vía aérea (71). Es de destacar, que el contacto físico directo no puede ser muy estrecho entre las personas y este tipo de animales; por lo que otros mecanismos de transmisión como fómites o la inhalación de gotículas en las casas de noche de los felinos cuando los guarda animales estornudan o tosen, pueden ser un mecanismo más viable de contagio.

El 11 de diciembre de 2020, se anunció por parte del Laboratorio de Servicios Veterinarios del Departamento de Agricultura de U.S. (USDA), la identificación del SARS-COV-2 en una hembra de leopardo de las nieves (*Panthera uncia*) en el Zoológico de Louisville (Kentucky, U.S.). Otros dos individuos de la misma especie fueron positivos, pero aún no se confirma el resultado de manera oficial. En los tres casos, se observaron signos de enfermedad respiratoria leve (72).

4.2 SIMIOS (GORILAS)

El gorila de tierras bajas (*Gorilla gorilla gorilla*), es la séptima especie de animal no humano que resulta naturalmente infectado por el SARS-COV-2 hasta enero de 2021, demostrando además la posibilidad de zooantroposis. El reporte fue dado por el Laboratorio de Servicios Veterinarios de Estados Unidos (USDA), el 11 de enero de 2021. Se trata de una tropa de ocho gorilas que se encuentran en el *San Diego Zoo Safari Park*, en California. Se observaron signos respiratorios leves como escurrimiento nasal, tos y letargia en los ocho gorilas, sin embargo, solamente tres resultaron positivos al análisis por RT-PCR (73).

Desde el inicio de la emergencia sanitaria en enero de 2020, se realizaron llamados urgentes a la comunidad científica, veterinarios, cuidadores y a todas las personas en contacto con primates no-humanos, para iniciar con acciones encaminadas a evitar su exposición a el SARS-COV-2 (74).

Mediante experimentación para identificar modelos de COVID-19, se ha determinado que especies de monos del Viejo Mundo como los monos Rhesus (*Macaca mulatta*), los macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) y una especie de mono del Nuevo Mundo como el tití orejas de algodón (*Callithrix jacchus*), son susceptibles de desarrollar signos severos de COVID-19 (75), por lo que debemos de tomar en cuenta estos datos para evitar la infección natural en condiciones de vida libre o zoológicos.

Por otro lado, de acuerdo al análisis de la secuencia de residuos de aminoácidos del receptor ACE2 en las especies de primates no-humanos –indispensable para el reconocimiento viral–, se ha sugerido que todos los simios (gorilas, chimpancés, bonobos, orangutanes y gibones), monos de Asia, África y algunos lémures, son altamente susceptibles de la infección por el SARS-COV-2 (76).

Desconocemos los impactos negativos que puede tener la COVID-19 en la sobrevivencia de estas especies, pero existen antecedentes históricos que muestran la transmisión de patógenos de personas a primates no-humanos que causaron variables índices de mortalidad en estos animales y que pusieron en riesgo su viabilidad, por ejemplo, Ebola, fiebre amarilla (77) (76), enfermedad respiratoria producida por respirovirus-3 humano y por el metapneumovirus humano (78).

4.3 MODELACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD AL SARS-COV-2 DE ANIMALES SILVESTRES

Existen estudios que han evaluado mediante un análisis genómico, la compatibilidad de la secuencia de 25 aminoácidos de la proteína ACE2 humana (receptor celular del virus) con la misma enzima encontrada en 410 especies de animales diferentes. Se propone que, a mayor compatibilidad en la secuencia, mayor es la susceptibilidad de una especie animal de sufrir la COVID-19. Los resultados muestran que aproximadamente el 40% de las especies potencialmente susceptibles al SARS-COV-2 están clasificadas como amenazadas por la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN por sus siglas en inglés) (79). Las especies animales en mayor peligro son los simios, monos del Viejo Mundo, mamíferos marinos como la ballena gris y los delfines, así como los hámsteres. En un análisis que comparó solo 12 aminoácidos de la ACE2 en las especies de primates no humanos, se sugiere que los monos del Nuevo Mundo y algunas especies de lémures, pueden tener una baja susceptibilidad a la infección (76).

5. NECESIDAD DE UNA SOLA SALUD Y COLABORACIONES TRANSDISCIPLINARIAS

Las amenazas fundamentales de los humanos a la biodiversidad del planeta incluyendo la destrucción de hábitats, la globalización, la pérdida de especies, la acumulación de contaminantes ambientales, y la introducción de especies invasoras han causado disrupciones ecosistémicas que han alterado en forma permanente la ecología de enfermedades infecciosas emergentes. Todos estos procesos están obviamente vinculados al cambio climático global y han afectado la habilidad de las especies a adaptarse a estos cambios radicales (80).

Una Sola Salud (USS) es un concepto y paradigma que enfatiza nuevas formas de colaborar de manera transdisciplinaria e interdisciplinaria y que sigue evolucionando en tratar de resolver problemas de salud complejos reconociendo la interconectividad de la salud humana, la salud animal y la salud ecosistémica. USS requiere ir más allá de nuestras perspectivas profesionales parroquiales integrando disciplinas como medicina, medicina veterinaria, salud pública, ecología, geografía, biología de vida silvestre, epidemiología, antropología, matemáticas y muchas otras. De esta forma equipos transdisciplinarios pueden resolver los retos que enfrentamos en salud, nutrición, seguridad, y crecimiento económico afectando desde comunidades locales, a un estado, a un país y proveyendo al final una perspectiva de salud a nivel global. USS enfatiza la comunicación y colaboración de universidades, ONGs, miembros del gobierno municipal, estatal y federal, y las comunidades locales, con el propósito de realizar ciencia práctica que pueda tornarse en políticas ambientales que promuevan, mejoren y defiendan la salud de todas las especies en el planeta (81, 82).

Aunque el concepto es relativamente nuevo (2003), USS tiene raíces históricas muy importantes. Desde las antiguas Grecia y Roma y hasta el Renacimiento y nuestra era los vínculos taxonómicos, y las diferencias entre humanos y otras especies animales formaron lo que conocemos hoy como medicina comparativa. Pero hasta recientemente USS ha ganado la tracción necesaria desarrollando colaboraciones interinstitucionales en investigación, conferencias, grupos de trabajo, centros e institutos y marcos internacionales totalmente apoyados por las comunidades médicas y veterinarias, y más recientes las disciplinas ambientales, biología y toxicología (80).

Conforme el mundo continúa luchando con las ramificaciones imprevistas de la pandemia de COVID-19, dos preguntas importantes se han desarrollado y que no hemos conseguido resolver: ¿de dónde se originó el virus SARS-COV-2? y ¿cómo podemos prevenir pandemias futuras? Tenemos suficiente evidencia que sugiere que el virus se originó en un mercado de animales vivos (*wet market*) en Wuhan, China, ya que los primeros pacientes diagnosticados tuvieron conexiones con este sitio (83). Sin embargo, sabemos que la deforestación devastadora de ecosistemas alrededor del mundo, promueven sin duda el contacto de animales y sus patógenos potenciales con los humanos. Estas interacciones y transmisión de enfermedades son bidireccionales vinculadas a cacería furtiva, tráfico ilegal, globalización y cambio climático (84).

Las interacciones propuestas entre humanos, animales y el medio ambiente basadas en evidencia para la transmisión de SARS-COV-2 descritas por Bonilla-Aldana y colaboradores, 2020 (85), claramente ponen a la situación derivada del COVID-19 como una pandemia que acoge todos los conceptos de USS. Esta amenaza global nos ha dado la pauta de integrar equipos de trabajo que normalmente no colaboran y que nos podrían dar la dirección futura en cómo prevenir, predecir, tratar manejar efectivamente otras pandemias potenciales en forma rápida y efectiva. Por ejemplo, varias vacunas con nuevas tecnologías se desarrollaron a nivel global en un tiempo record de menos de un año. Sin embargo, se requirió no solo de expertos de muchas disciplinas, pero una cantidad de financiamiento ilimitado (*Coalition of Epidemic Preparedness Innovations*, fundada por Bill Gates en 2017) y el interés de muchos científicos en vacunas basadas en RNA mensajero (mRNA), además de la experiencia lograda en el desarrollo de vacunas contra Ebola, SARS y MERS.

Varias especies de animales domésticos, mascotas y animales silvestres (aunque se encuentren cautivas en un zoológico) son susceptibles de la infección por COVID-19 y desconocemos la severidad de las consecuencias futuras. Las personas en contacto con los animales (trabajadores, médicos, visitantes) deben de extremar medidas de bioseguridad para que se eviten nuevos contagios. Es necesario que las instituciones, empresas, ranchos, granjas, etc. sean conscientes de proveer las medidas necesarias para que sus trabajadores eviten el contacto directo con los animales, equipo de protección, monitoreo de la enfermedad (pruebas periódicas RT-PCR o de antígeno) y periodos con goce de sueldo en caso de presentar síntomas de COVID-19. Este capítulo promueve el inicio de un nuevo diálogo para fortalecer los huecos disciplinarios que necesitan llenarse con grupos de personas que promuevan un cambio radical en la educación superior en Puebla.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla (CONCYTEP) y a la Dirección de Investigación de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP) por el financiamiento otorgado. Agradecemos a los revisores por los comentarios realizados al manuscrito, que permitió tener una mejor versión final.

FINANCIAMIENTO

CONCYTEP-Convenio 110-2020; Fondo de Investigación 2020 de la UPAEP.

REFERENCIAS

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
2. Song H-D, Tu C-C, Zhang G-W, Wang S-Y, Zheng K, Lei L-C, *et al.* Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;102(7):2430–5. Available from: www.who.int
3. Reusken CBEM, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: A comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 Oct 1;13(10):859–66.
4. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. In: *Advances in Virus Research* [Internet]. Elsevier Inc.; 2018. p. 163–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
5. Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir Susanna Lau [Internet]. Vol. 13, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2021 Feb 11]. p. 87. Available from: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-016-0544-0>
6. Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-COV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. *One Health* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 26];10(100133). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194722/>
7. Messenger AM, Barnes AN, Gray GC. Reverse Zoonotic Disease Transmission (Zooanthroposis): A Systematic Review of Seldom-Documented Human Biological Threats to Animals. Available from: www.plosone.org
8. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW, *et al.* Infection of dogs with SARS-COV-2. *Nature* [Internet]. 2020;586(7831):776–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>
9. Gryseels S, De Bruyn L, Gyselings R, Calvignac J, Spencer S, Leendertz FH, Leirs H. Risk of human-to-wildlife transmission of SARS-CoV-2. *Mammal Review* [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2021 Jan 19];mam.12225. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mam.12225>
10. Gortázar C, de la Fuente J. COVID-19 is likely to impact animal health. *Preventive Veterinary Medicine*. 2020 Jul 1;180:105030.
11. Senado de la República. Gaceta Senado de la República LXIV/1PPO-56 [Internet]. Gaceta. 2018 [cited 2021 Jan 18]. Available from: https://www.senado.gob.mx/64/gaceta_del_senado/documento/86584
12. Savolainen P, Zhang Y ping, Luo J, Lundeborg J, Leitner T. Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs. *Science* [Internet]. 2002 Nov 22 [cited 2021 Jan 17];298(5598):1610–3. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/298/5598/1610>
13. VonHoldt BM, Shuldiner E, Koch IJ, Kartzinel RY, Hogan A, Brubaker L, *et al.* Structural variants in genes associated with human Williams-Beuren syndrome underlie stereotypical hypersociability in domestic dogs. *Science Advances* [Internet]. 2017 Jul 5 [cited 2021 Jan 17];3(7):e1700398. Available from: <http://advances.sciencemag.org/>

14. Hare Brian , Brown Michelle, Williamson Christina TM. The domestication of social cognition in dogs. Publication Date. Science [Internet]. 2002 [cited 2021 Jan 17];298(22 november):1634–6. Available from: www.sciencemag.org/cgi/content/full/298/5598/1630/
15. Wells DL. The State of Research on Human–Animal Relations: Implications for Human Health. *Anthrozoös* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 17];32(2):169–81. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=rfa20>
16. Wells DL. The facilitation of social interactions by domestic dogs. *Anthrozoös*. 2004;17(4):340–52.
17. Goumenou M, Spandidos DA, Tsatsakis A. Possibility of transmission through dogs being a contributing factor to the extreme Covid-19 outbreak in North Italy. Vol. 21, *Molecular Medicine Reports*. Spandidos Publications; 2020. p. 2293–5.
18. Dog population in Germany 2010–2019 [Internet]. Statista. 2020 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/515514/dog-population-europe-germany/>
19. Wang Yiqing. Dogs and cats have a “pet economy” of their own - *Chinadaily.com.cn* [Internet]. China Daily. 2018 [cited 2021 Jan 18]. Available from: <http://www.chinadaily.com.cn/a/201810/06/WS5bb86859a310eff303280d78.html>
20. Daniels K. Many pets abandoned, killed in China amid Coronavirus crisis [Internet]. New York Daily News. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.nydailynews.com/coronavirus/ny-coronavirus-thousands-of-pets-abandoned-killed-in-china-crisis-20200316-3avi3u6os-vdltntftiqbfddtsi-story.html>
21. Parry NMA. COVID-19 and pets: When pandemic meets panic. *Forensic Science International: Reports* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 13];2:100090. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.fsir.2020.100090>
22. McNamara T, Richt JA, Glickman L. A critical needs assessment for research in companion animals and livestock following the pandemic of COVID-19 in Humans. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2020 Jun 1;20(6):393–405.
23. Wen Simin YG and FM. Update: A Hong Kong Dog Tested Positive for Coronavirus, And That's All Anyone Can Agree On [Internet]. *Caixin Global*. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.caixinglobal.com/2020-03-05/a-hong-kong-dog-tested-positive-for-coronavirus-and-thats-all-anyone-can-agree-on-101524525.html>
24. Organización Mundial de Sanidad Animal. Sistema Mundial de Información zoonosana [Internet]. Informe. 2021 [cited 2021 Jan 20]. Available from: https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/WI/index/newlang/es
25. Patterson EI, Elia G, Grassi A, Giordano A, Desario C, Medardo M, *et al*. Evidence of exposure to SARS-COV-2 in cats and dogs from households in Italy. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2021 Jan 8];11(1):6231. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-20097-0>
26. Deng J, Jin Y, Liu Y, Sun J, Hao L, Bai J, *et al*. Serological survey of SARS-COV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2020;67(4):1745–9.
27. Bosco-Lauth AM, Hartwig AE, Porter SM, Gordy PW, Nehring M, Byas AD, *et al*. Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-COV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2021 Jan 20];117(42):26382–8. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2013102117
28. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, *et al*. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science* [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2020

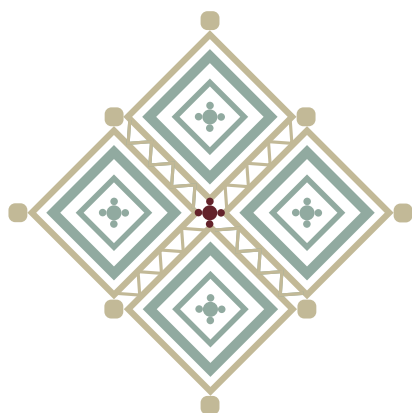
- Apr 23];7015(April):1–10. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb7015>
29. Patterson EI, Elia G, Grassi A, Giordano A, Desario C, Medardo M, *et al.* Evidence of exposure to SARS-COV-2 in cats and dogs from households in Italy. *Nature Communications*. 2020;11(1).
30. Fritz M, Rosolen B, Krafft E, Becquart P, Elguero E, Vratskikh O, *et al.* High prevalence of SARS-COV-2 antibodies in pets from COVID-19+ households. *One Health* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Feb 17];11:100192. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100192>
31. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW, *et al.* Infection of dogs with SARS-COV-2. *Nature*. 2020 Oct 29;586(7831):776–8.
32. Perera RAPM, Ko R, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYM, Brackman CJ, *et al.* Evaluation of a SARS-COV-2 Surrogate Virus Neutralization Test for Detection of Antibody in Human, Canine, Cat, and Hamster Sera. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17];59(2):1–6. Available from: <http://jcm.asm.org/>
33. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
34. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UPAEP C de PC en BA del M de P. Impacto de la pandemia en la situación de la población canina y felina vulnerable en el estado de Puebla. Puebla, Puebla, México; 2021.
35. Oreshkova N, Moelnaar RJ, Vreman S, Harders F, Munnink BBO, Van Der Honin RWH, *et al.* SARS-COV-2 infection in farmed minks, the. *Euro Surveillance* [Internet]. 2020;25 (23)(May):1–7. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>
36. Hosie MJ, Epifano I, Herder V, Orton RJ, Stevenson A, Johnson N, *et al.* Respiratory disease in cats associated with human-to-cat transmission of SARS-COV-2 in the UK. [cited 2021 Jan 22]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.309948>
37. Zhang Q, Zhang H, Gao J, Huang K, Yang Y, Hui X, *et al.* A serological survey of SARS-COV-2 in cat in Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*. 2020 Jan 1;9(1):2013–9.
38. Morgan L, Protopopova A, Birkler RID, Itin-Shwartz B, Sutton GA, Gamliel A, *et al.* Human-dog relationships during the COVID-19 pandemic: booming dog adoption during social isolation. *Humanities and Social Sciences Communications*. 2020 Dec 1;7(1).
39. Kavin K. Adoptions and sales of dogs soar during coronavirus pandemic - The Washington Post [Internet]. [washingtonpost.com](https://www.washingtonpost.com/nation/2020/08/12/adoptions-dogs-coronavirus/). 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.washingtonpost.com/nation/2020/08/12/adoptions-dogs-coronavirus/>
40. CARRICK R. Pet adoptions have surged in the pandemic – what are people getting themselves into? [Internet]. *The Globe and Mail*. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.theglobeandmail.com/investing/personal-finance/household-finances/article-pet-adoptions-have-surged-in-the-pandemic-what-are-people-getting/>
41. Billie T. Community officers around China are filmed beating dogs to death to prevent coronavirus [Internet]. *Daily Mail Online*. 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.dailymail.co.uk/news/article-7996217/Community-officers-China-filmed-beating-dogs-death-prevent-coronavirus.html>
42. Shenzhen becomes first Chinese city to ban eating cats and dogs [Internet]. *BBC NEWS*. 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-52131940>
43. Kim A. Cats and dogs abandoned at the start of the coronavirus outbreak are now starving or being killed [Internet]. *CNN*. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://edition.cnn.com/2020/03/15/asia/coronavirus-animals-pets-trnd/index.html>
44. El coronavirus deja sin casa a perros cuyos dueños mueren o los abandonan en México - *economiahoy.mx* [Internet]. [sinembargo.mx](https://www.sinembargo.mx). 2020 [cited 2021 Jan 19]. Available from: [https://www.](https://www.sinembargo.mx)

economiahoy.mx/sinembargo/noticias/10766328/09/20/El-coronavirus-deja-sin-casa-a-perros-cuyos-duenos-mueren-o-los-abandonan-en-Mexico.html

45. Huang Q, Zhan X, Zeng XT. COVID-19 pandemic: stop panic abandonment of household pets. Vol. 27, *Journal of travel medicine*. NLM (Medline); 2020.
46. Bowen J, García E, Darder P, Argüelles J, Fatjó J. The effects of the Spanish COVID-19 lockdown on people, their pets, and the human-animal bond. *Journal of Veterinary Behavior* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jan 20];40:75–91. Available from: [/pmc/articles/PMC7292953/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011111/)
47. Dixon CA, Mistry RD. Dog Bites in Children Surge during Coronavirus Disease-2019: A Case for Enhanced Prevention [Internet]. Vol. 225, *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc.; 2020 [cited 2021 Jan 20]. p. 231–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316443/>
48. A E T ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ECOLOGÍA TERRESTRE. 2015 [cited 2021 Jan 21]; Available from: www.revistaecosistemas.net
49. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Van Der Honing RWH, et al. SARS-COV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Jun 11;25(23).
50. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Van Der Honing RWH, et al. SARS-COV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Jun 11;25(23):2001005.
51. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-COV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* [Internet]. 2020 Nov 10 [cited 2021 Jan 22];371(6525):eabe5901. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/371/6525/172>
52. CORONAVIRUS DISEASE 2019 UPDATE (536): ANIMAL, USA (UTAH) WILD MINK, FIRST CASE [Internet]. International Society for Infectious Diseases. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=8015608>
53. Poland finds COVID-19 cases among mink farm workers | Reuters [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-poland-mink/poland-finds-covid-19-cases-among-mink-farm-workers-idUSKBN2801A2>
54. Shi, Jianzhong, Zhiyuan Wen, Gongxun Zhong, Huanliang Yang, Chong Wang B, Huang, Ren-qiang Liu, Xijun He, Lei Shuai, Ziruo Sun, Yubo Zhao PL, Liang L, Pengfei Cui, Jinliang Wang, Xianfeng Zhang, Yuntao Guan WT, , Guizhen Wu † H, Chen ZB. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 26];1–10. Available from: <http://science.sciencemag.org/>
55. Kim Y IL, Kim SG, Kim SM, Kim EH, Park SJ, Yu KM, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-COV-2 in Ferrets. *Cell Host and Microbe*. 2020 May 13;27(5):704–709.e2.
56. Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, et al. SARS-COV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jan 21];11(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
57. Gortázar C, Barroso-Arévalo S, Ferreras-Colino E, Isla J, Fuente G de la, Rivera B, et al. Natural SARS-COV-2 infection in kept ferrets, Spain 6. *bioRxiv preprint*. 2021;
58. CONABIO. Reintroducción del Hurón de Patas Negras. CONABIO [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 11]; Available from: http://www.conabio.gob.mx/institucion/conabio_espanol/doctos/biodiver42.pdf
59. Frick WF, Kingston T, Flanders J. A review of the major threats and challenges to global bat conservation. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jan

- 21];1469(1):5–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937915/>
60. Brook CE, Dobson AP. Bats as “special” reservoirs for emerging zoonotic pathogens [Internet]. Vol. 23, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2015 [cited 2021 Jan 21]. p. 172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572882/>
61. Zhao H. COVID-19 drives new threat to bats in China [Internet]. Vol. 367, Science. American Association for the Advancement of Science; 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. 1436. Available from: <https://wxn.qq.com/>
62. Wang H, Shao J, Luo X, Chuai Z, Xu S, Geng M, *et al.* Wildlife consumption ban is insufficient. Vol. 367, Science. American Association for the Advancement of Science; 2020. p. 1435.
63. 2020/005: Facts about Bats and COVID-19 [Internet]. Convention on the Conservation of Migratory Species of Wild Animals. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.cms.int/en/news/2020005-facts-about-bats-and-covid-19>
64. Authorities in Peru prevent bat burning [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.rte.ie/news/coronavirus/2020/0325/1126393-authorities-in-peru-prevent-bat-burning/>
65. IANS. In Uttar Pradesh, 52 bats drop dead in 60 minutes on Tuesday [Internet]. Indiatimes.com. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://mumbaimirror.indiatimes.com/news/india/in-uttar-pradesh-52-bats-drop-dead-in-60-minutes-on-tuesday/articleshow/76025394.cms>
66. Lentini P. No, Aussie bats won’t give you COVID-19. We rely on them more than you think [Internet]. The Conversation, The University of Melbourne. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://findanexpert.unimelb.edu.au/news/11994-no--aussie-bats-won't-give-you-covid-19.-we-rely-on-them-more-than-you-think>
67. Delahay RJ, Smith GC, Sharun K, Snary EL, Flores L, Nziza J, *et al.* Assessing the risks of SARS-COV-2 in wildlife. 2020 Dec 24 [cited 2021 Jan 9]; Available from: www.preprints.org
68. Olival KJ, Cryan PM, Amman BR, Baric RS, Blehert DS, Brook CE, *et al.* Possibility for reverse zoonotic transmission of sars-cov-2 to free-ranging wildlife: A case study of bats [Internet]. Vol. 16, PLoS Pathogens. Public Library of Science; 2020 [cited 2021 Jan 21]. p. e1008758. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008758>
69. Simons RRL, Gale P, Horigan V, Snary EL, Breed AC. Potential for introduction of bat-borne zoonotic viruses into the EU: A review [Internet]. Vol. 6, Viruses. MDPI AG; 2014 [cited 2021 Jan 21]. p. 2084–121. Available from: [/pmc/articles/PMC4036546/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC4036546/?report=abstract)
70. ARITONANG CN. Pathogenesis, transmission and response to re-exposure of SARS-COV-2 in domestic cats 2. bioRxiv preprint. 2020;21(1):1–9.
71. McAloose D, Laverack M, Wang L, Killian ML, Caserta LC, Yuan F, *et al.* From people to panthera: Natural sars-cov-2 infection in tigers and lions at the bronx zoo. mBio [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 21];11(5):1–13. Available from: <http://mbio.asm.org/>
72. Confirmation of COVID-19 in a Snow Leopard at a Kentucky Zoo [Internet]. USDA APHIS |. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2020/sa-12/ky-snow-leopard-covid
73. Confirmation of COVID-19 in Gorillas at a California Zoo [Internet]. USDA APHIS. 2021 [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2021/sa-01/ca-gorillas-sars-cov-2
74. Santos WJ, Guiraldi LM, Lucheis SB. Should we be concerned about COVID-19 with nonhuman primates? American Journal of Primatology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jan 21];82(8). Available from: [/pmc/articles/PMC7300441/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC7300441/?report=abstract)
75. Lu S, Zhao Y, Yu W, Yang Y, Gao J, Wang J, *et al.* Comparison of nonhuman primates identified the suitable model for COVID-19. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020 Dec 1;5(1).

76. Melin AD, Janiak MC, Marrone III F, Arora PS, Higham JP. Comparative ACE2 variation and primate COVID-19 risk. *COMMUNICATIONS BIOLOGY*. 2020;3(641):1–9.
77. Almeida MAB de, Santos E dos, Cardoso J da C, Fonseca DF da, Noll CA, Silveira VR, *et al.* Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008-2009. *American Journal of Primatology* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Jan 21];74(1):68–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajp.21010>
78. Negrey JD, Reddy RB, Scully EJ, Phillips-Garcia S, Owens LA, Langergraber KE, *et al.* Simultaneous outbreaks of respiratory disease in wild chimpanzees caused by distinct viruses of human origin. *Emerging Microbes and Infections* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jan 21];8(1):139–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866768/>
79. Damas J, Hughes GM, Keough KC, Painter CA, Persky NS, Corbo M, *et al.* Broad host range of SARS-COV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2021 Feb 10];117(36):22311–22. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2010146117
80. Aguirre AA. Changing patterns of emerging zoonotic diseases in wildlife, domestic animals, and humans linked to biodiversity loss and globalization. *ILAR Journal* [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2021 Feb 11];58(3):315–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253148/>
81. Alonso Aguirre A, Basu N, Kahn LH, Morin XK, Echaubard P, Wilcox BA, *et al.* Transdisciplinary and social-ecological health frameworks—Novel approaches to emerging parasitic and vector-borne diseases. *Parasite Epidemiology and Control*. 2019 Feb 1;4:e00084.
82. Wilcox BA, Aguirre AA, De Paula N, Siriaroonrat B, Echaubard P. Operationalizing One Health Employing Social-Ecological Systems Theory: Lessons From the Greater Mekong Sub-region. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2019 May 22 [cited 2021 Feb 11];7(May):85. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00085/full>
83. Aguirre AA, Catherina R, Frye H, Shelley L. Illicit Wildlife Trade, Wet Markets, and COVID-19: Preventing Future Pandemics. *World Medical & Health Policy* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2021 Feb 11];12(3):256–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wmh3.348>
84. Aguirre AA, Gore ML, Kammer-Kerwick M, Curtin KM, Heyns A, Preiser W, *et al.* Opportunities for Transdisciplinary Science to Mitigate Biosecurity Risks From the Intersectionality of Illegal Wildlife Trade With Emerging Zoonotic Pathogens. *Frontiers in Ecology and Evolution* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2021 Feb 11];9:604929. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fevo.2021.604929/full>
85. Bonilla-Aldana DK, Villamil-Gómez WE, Rabaan AA, Rodríguez-Morales AJ. A new viral zoonosis of global concern: Coronavirus COVID-19 disease in 2019 [Internet]. Vol. 33, *Iatreia*. Universidad de Antioquia; 2020 [cited 2021 Feb 11]. p. 107–10. Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/341260>



EDUCACIÓN INTERCULTURAL Y COVID-19:

UNA VISIÓN DESDE EL ESTADO
EMOCIONAL, ECONÓMICO Y SOCIAL DE
ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Educación Intercultural y COVID-19: Una visión desde el estado emocional, económico y social de estudiantes universitarios

Almonte-Becerril, Maylin^{1*}, Parra-Torres, Nancy Marbella¹, Techalotzi Amador, Abigail¹,
Martínez-Rodríguez, Ixcaxochitl¹, Sifuentes-Contreras, Adalgisa¹.

⁽¹⁾ División de Ciencias de la Salud, Universidad Intercultural del Estado de Puebla.

*Correspondencia: MAB; ORCID ID:0000-0003-1552-5961; email: maylin.almonte@uipep.edu.mx; Tel.5530169914

RESUMEN

Las enfermedades virales continúan emergiendo y representan un serio problema de salud pública. En lo que respecta a la pandemia por el COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como emergencia de salud pública; la afectación mundial ha sido rápida, extensa y en continuo crecimiento debido a una vía común de contagio y a las consecuencias que se generan. Su afectación ha recaído, aunque en diferente medida, en todos los estratos sociales; a pesar de ello, la pandemia sigue activa perjudicando especialmente a la población de mayor edad, que padece comorbilidades asociadas y pertenecientes a grupos sociales menos favorecidos.

En este sentido, la contingencia sanitaria derivó en la suspensión de clases en las escuelas de todos los niveles educativos, transitando de una educación universitaria presencial y escolarizada, a modalidades no presenciales, mediadas por las tecnologías de la información y comunicación; lo cual puede generar una situación de estrés continuo, que puede agravarse por el limitado acceso a los servicios de internet, fallas en el manejo de las plataformas y/o la falta de equipo especializado. Todo ello constituye un estresor significativo que puede generar el trastorno de estrés postraumático; el cual implica alteraciones psicológicas duraderas atribuidas a la experiencia de un evento traumático. De este modo, el capítulo se enfoca en evaluar el estado emocional de los estudiantes universitarios, así como la relación entre pobreza y educación en escenarios marcados por el actual confinamiento, con el objetivo de conocer las limitaciones que han presentado los estudiantes de universidades rurales frente a la nueva normalidad.

Palabras clave: aprendizaje, COVID-19, estado emocional, estudiantes, nueva normalidad, universitarios, interculturalidad

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades virales continúan emergiendo y representan un serio problema de salud pública. En los últimos 20 años, diversas epidemias virales han tenido un fuerte impacto no solo en la salud, sino en la economía de los países involucrados, y en casos más puntuales, en la educación (1).

En lo que respecta a la pandemia por el SARS-COV-2, declarada por la OMS como emergencia de salud pública de Importancia Internacional (ESPII) (1); la afectación mundial ha sido rápida, extensa y en continuo crecimiento debido a una vía común de contagio y la gran propagación (2). A tal efecto y como medida obligatoria de resguardo, se indicó la suspensión obligatoria de las clases en todos los niveles educativos. En el caso de las universidades, se tomaron una serie de medidas para acatar las indicaciones gubernamentales, al tiempo que profesores y estudiantes con la infraestructura informática y tecnológica adecuada, continuaron con sus actividades académicas a distancia (3).

Esta situación ha impactado de manera negativa en el equilibrio socioemocional de los estudiantes, debido a que el transitar de una educación universitaria presencial a modalidades no presenciales, mediadas por las tecnologías del aprendizaje y el conocimiento (TIC) genera una situación de estrés continuo; la cual se agrava por el limitado acceso a los servicios de internet, fallas en el manejo de las plataformas y la falta de equipo (4). De este modo, el estado actual constituye un estresor significativo que puede generar un trastorno de estrés postraumático; el cual implica alteraciones psicológicas duraderas. Estudios previos han mostrado que los jóvenes que lo experimentan y desarrollan síntomas, secretan niveles más altos de cortisol; lo cual puede producir neurotoxicidad en áreas cerebrales que están involucradas en el procesamiento de la memoria y la función ejecutiva, por lo que son críticas para el aprendizaje (2).

Aunque existen diversos marcos de comprensión de las situaciones que desde la relación salud-enfermedad occidental se conocen como estrés o de estresor, este capítulo se centra en describir el impacto que ha generado el confinamiento por COVID-19 en estudiantes universitarios desde una perspectiva económica y psicosocial, con la finalidad de evaluar las limitaciones que se han presentado en universidades interculturales para

desarrollar el trabajo académico y así brindar herramientas que permitan mejorar la salud mental y el aprendizaje efectivo de los estudiantes.

1. EL COVID-19 Y LA EDUCACIÓN: ESTADO ACTUAL

Según reportes de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), hasta el 30 de marzo, 166 países habían reducido la educación presencial de escuelas y universidades; por lo que, el 87% de la población estudiantil se vio afectada por estas medidas. De este modo, optar por la virtualidad en educación ofrecía un modelo más flexible de enseñanza y aprendizaje para los procesos educativos mediante el uso de las TIC (5). El aprendizaje electrónico data de los años noventa y su uso ha permitido el acercamiento de los servicios educativos hacia aquellos grupos con necesidades y condiciones educativas muy heterogéneas (6). A pesar de ello, México muestra una enorme brecha digital (posicionándose en el puesto 8 de acceso a las TIC en Latinoamérica), donde solo el 45% de la población cuenta con una computadora y el 53% tiene acceso a internet en casa. Aunado a lo anterior, este acceso no se distribuye de manera equitativa, ya que solo un 40% de la población en zonas rurales, comparado con un 73% en zonas urbanas, tiene acceso a internet, y solo el 4% de ellos cuenta con internet en casa (7, 8).

Acerca de la enseñanza a distancia, algunas instituciones contaban con experiencia en este campo; sin embargo, la mayoría las utilizaban solo como apoyo pedagógico de la enseñanza presencial. Como consecuencia, una gran cantidad de estudiantes se han visto afectados, por el cierre de residencias y viviendas estudiantiles, aumentando las dificultades en materia de vivienda y acceso a servicios (9); la suspensión de las clases presenciales y la organización con premura o preparación insuficiente para clases en línea; así como la falta de equipo y/o servicios, lo que pone en riesgo el acceso a una educación inclusiva, con pertinencia cultural y de calidad, en particular, para los grupos menos favorecidos (10, 11). En diversos países, los estudiantes se han movilizado para resistir la transición digital, boicoteando las plataformas digitales por considerarlas discriminatorias, realizando huelgas en línea, y en algunos casos, firmando peticiones para exigir el reembolso de su matrícula (9).

Estos datos sugieren que la inmediatez del reto y la muralla virtual de la pobre infraestructura de comunicaciones de nuestro país, así como

la brecha digital existente, hacen que estos problemas estén en la mira inmediata del profesorado (3, 12). A este respecto, los docentes también han mostrado limitaciones para la enseñanza, asociada principalmente a la poca experiencia en el manejo de las plataformas de enseñanza, su participación en el cuidado de su familia, falta de equipo de cómputo, entre otros problemas (3, 12). Además, aunque estamos ante una nueva generación de alumnos que está vinculada con la tecnología digital, no había sido usada de manera constante como un recurso de aprendizaje (5, 13).

2. EDUCACIÓN INTERCULTURAL

La educación intercultural, se concibe como un proceso continuo de desarrollo-aprendizaje en todos los niveles educativos y en los ejes integradores de la Educación, donde el Estado con la participación de la familia y la sociedad reconoce la diversidad cultural en proceso de educación ciudadana (14, 15, 16). Dentro de sus objetivos se contempla que la sociedad contemporánea se conciente de la diversidad, y que brinde una equidad de oportunidades para lograr empoderar no solo a sectores privilegiados (17).

Aunque este programa inició en 1992, no fue hasta 2004 el año en que se crearon las Universidades Interculturales (UI), en un esfuerzo histórico de descolonizar al sistema universitario; diversificarlo en términos lingüísticos, culturales y étnicos. (UI). El objetivo es generar alternativas locales y regionales para la juventud, dado que solo el 1% de los jóvenes indígenas logran acceder a la educación superior (a menudo viéndose forzados a emigrar del campo a la ciudad) por lo que amplían su cobertura hacia las regiones rurales y campesinas; a la vez que ofrecen carreras con pertinencia cultural y lingüística (18). Además, impulsan iniciativas socioculturales, asociativas, micro-empresariales y ambientales desde sus propias comunidades y regiones, sin imponer soluciones desarrollistas o asistencialistas, sino acudiendo a los saberes comunitarios y los conocimientos académicos (19).

Las diferencias que destacan a las UI de las convencionales, incluyen la práctica de la vinculación comunitaria y la enseñanza de lenguas originarias; todo ello permite la integración de diversos tipos de saberes y modos de producción de conocimiento, promoviendo así la autonomía, la equidad, el respeto y las relaciones de convivencia entre grupos sociales (18, 19, 20, 21). De este modo, desde hace más de una década, la educación

superior intercultural en México apuesta por la creación de nuevos perfiles profesionales, cultural y lingüísticamente pertinentes, que empoderen a los jóvenes indígenas y a sus comunidades; las cuales ofrecen programas de formación con enfoque intercultural en lenguas originarias, en comunicación, en sustentabilidad, en salud y en derecho (22).

3. NUEVA NORMALIDAD: CASO DE UNA UNIVERSIDAD INTERCULTURAL

Actualmente existen once UI distribuidas en diversas zonas indígenas del país, incluidas: la región Mazahua, la ciudad multiétnica de San Cristóbal de la Casas, la región Nahua y Totonaca de la Sierra Norte de Puebla, la región Maya de la península de Yucatán, y la región *hñähñu* de Hidalgo por mencionar algunas; de las cuales, hasta el 2018, al menos 15,000 estudiantes se habían matriculado (20). La mayoría de los estudiantes provienen de regiones que viven en pobreza moderada o extrema, que, aunque a través de las UI acceden a diferentes fuentes de apoyos o becas, requieren de trabajar para su sustento (18). Cabe resaltar que durante la pandemia se agudizaron las situaciones previas de precariedad dentro de las cuales se incluyen: la falta de servicios básicos; la escasa infraestructura digital, ya sea por carencia de equipo, acceso a conexión de internet, y/o espacios adecuados para el estudio; la falla o ausencia de líneas telefónicas y energía eléctrica; así como las barreras geográficas y las condiciones meteorológicas, dado que la lluvia y los fuertes vientos, generan constantemente fallas en la energía eléctrica y en el acceso a internet. Dichas situaciones han limitado significativamente la asistencia o permanencia del estudiante en las sesiones sincrónicas; así como su participación por medio del encendido de *webcam* y micrófonos de manera conjunta durante las sesiones, siendo estos los principales obstáculos para mantener una educación de calidad (7, 23). Asimismo, aunque algunos organismos educativos buscaron alternativas para asegurar la educación brindando equipos de cómputo o permitiendo el acceso gratuito a la red; existe una inequidad en la disposición de los recursos.

Aunado a lo anterior, desde antes de la pandemia, los estudiantes mostraban dificultades para el uso de las tecnologías de la información y la comunicación, puesto que en escuelas del subsistema de educación indígena (preescolar indígena, primarias interculturales, telesecundarias, telebachilleratos, etc.) existe un limitado acceso a equipos de cómputo y/o uso de plataformas para aprendizaje (7, 23, 24). No obstante, las UI también

se enfrentan constantemente a diversos retos en su enseñanza, ya que los docentes en su mayoría, provienen de carreras convencionales y monodisciplinarias, generando itinerarios formativos híbridos, que no siempre son efectivos. Además, los intentos de intromisión de intereses político-partidistas, la constante fluctuación entre directivos; así como perfiles inadecuados para los grandes retos que tienen estas instituciones son factores que inciden en los procesos cotidianos de gestión universitaria, generando limitaciones en la libre enseñanza para los estudiantes (25, 26, 18).

De este modo, y considerando las particularidades del contexto socio-cultural; se realizó un estudio exploratorio, descriptivo y de corte transversal en estudiantes del área de salud de la Universidad Intercultural del Estado de Puebla (UIEP), con el objetivo de conocer las limitaciones que han presentado para el acceso a clases en línea, el estado emocional de los estudiantes y el gasto económico que esto genera. El estudio incluyó un instrumento semiestructurado que constaba de 94 reactivos. Fue aplicado y distribuido a través de la plataforma de survio (<https://www.surveymonkey.com/survey/d/E7A2J9U7P8M9Y1A7Y>). Para la determinación del autoconcepto y rendimiento escolar, se usó el instrumento conocido como AYRE, el cual está constituido por 30 ítems, que se enfocan en identificar los sentimientos y percepciones del estudiante en su dimensión académico, social, emocional, familiar y físico. La escala obtuvo una confiabilidad total de 0.74 en el alfa de cronbach (AC). Para el caso de la salud mental, se usó el inventario de Depresión de Beck (27, 28) y la versión abreviada de la Escala de Depresión-Ansiedad y Estrés (DASS-21) (29), previamente adaptado para los estudiantes de la universidad (AC= 0.78) (30), las cuales permiten la identificación de estados emocionales negativos asociados a depresión, ansiedad y/o estrés. Para generar evidencias de validez por constructo, se realizó un análisis factorial con método de máxima verosimilitud y rotación oblimin (KMO=0.94; chi-cuadrado= 2809; $p \leq 0.001$; Varianza= 55.5%). Asimismo, se determinó el nivel socioeconómico de los estudiantes siguiendo la clasificación AMAI (27).

Participaron 254 estudiantes, con un promedio de edad de 19 años y distribuidos en un rango de 17 a 30 años. La población estudiantil presentó una participación de 4 grupos étnicos, donde la población *Tutunakú* (69.4%) y *Náhua* (13.7%) fueron las de mayor porcentaje; no obstante, un 9.8% de los participantes indicó no pertenecer a ningún grupo indígena y el 7% restante pertenecía a otro de los 7 pueblos originarios del Estado de Puebla

(Mazatecos, Tepehuas y/o Nguiguas) (Figura 1A). Es importante recalcar que todos los estudiantes hablan y entienden el castellano. Asimismo, el género femenino (80.7%) y los alumnos de primer (35.8%) y tercer (28.3%) semestre fueron los de mayor porcentaje de participación (Figura 1 B).

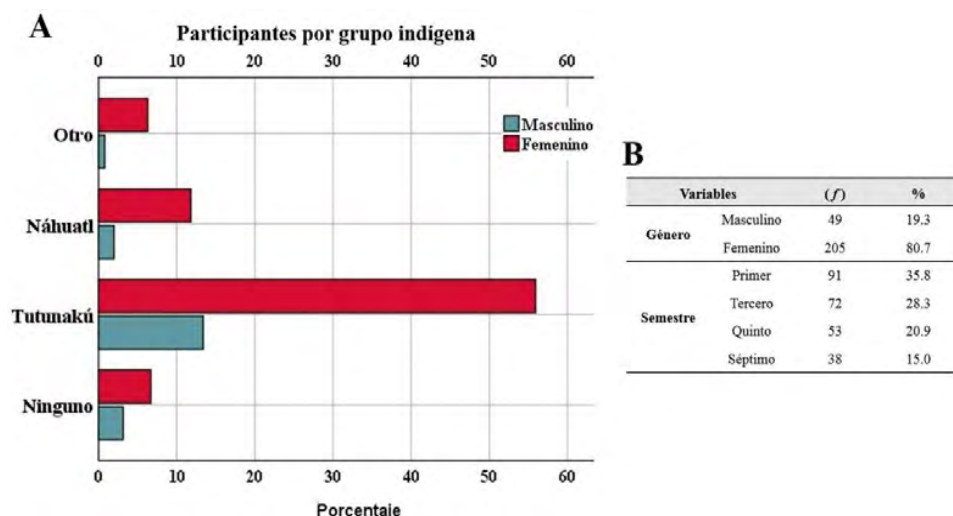


Figura 1. Características sociodemográficas de los estudiantes participantes. (A) Porcentaje de estudiantes hombres (barra azul) y mujeres (barra roja) distribuidos por grupo indígena al que pertenecen. (B) Porcentaje de estudiantes distribuidos por género y semestre.

Los resultados ponen de manifiesto el gran esfuerzo familiar y personal que presentan los alumnos de UI, al provenir de regiones remotas del estado. Asimismo, se observa una gran participación del género femenino, a pesar de que en diversas comunidades aún se muestra una fuerte resistencia a que las mujeres salgan a estudiar fuera de sus comunidades (26). Además, tan solo en la UIEP, más del 75% de sus estudiantes son de origen indígena, mostrando el mayor porcentaje comparado con otras UI, alcanzando hasta el 2018, una matrícula de 855 alumnos (26, 24). Por tanto, aunque la comunidad educativa emprendió iniciativas para mantener la continuidad del aprendizaje durante este periodo, los estudiantes dependen más de sus propios recursos para seguir aprendiendo a distancia. En este sentido, la UIEP ofreció alojamiento e internet gratuito a algunos de los estudiantes con la finalidad de no limitar su formación profesional por causas económicas; no obstante, el número de alumnos beneficiados fue mínimo, como medida preventiva ante el COVID-19.

3.1 IMPACTO DE LA ECONOMÍA EN EL USO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Con la finalidad de identificar el impacto que la economía puede generar sobre el desempeño educativo de los estudiantes, se evaluaron las herramientas con las que cuentan para su participación en las clases virtuales. Los resultados mostraron que el 40% de los estudiantes pertenecen al nivel D y E de la clasificación AMAI, que corresponde al nivel bajo y muy bajo; mientras que del 22% que perciben más de 40,000 pesos al mes, solo un 3.1% pertenece al grupo A (nivel alto) y el resto se encuentran en el grupo C- que corresponde a nivel medio bajo. Asimismo, más del 50% de los estudiantes indicó que no contaban con equipo propio para acceso a sus clases virtuales, por lo que tuvieron que adquirir uno; sin embargo, el 60% de ellos, realizan uso compartido de los equipos en casa, por lo que su acceso era limitado. En conjunto con lo anterior, el gasto mensual promedio para acceso a internet fue de 400 pesos; aunque en algunos casos sus gastos ascendían hasta 2,000 pesos al mes (Tabla 1).

Tomando en cuenta lo anterior, reportes previos han mostrado que existen tres factores que confluyen en el impacto sobre la educación superior durante la pandemia: el económico, el tecnológico y el organizativo-pedagógico; los cuales tienen una repercusión negativa ampliando la desigualdad educativa, el abandono escolar y el déficit de aprendizaje debido a las deficientes condiciones en las casas, siendo los hogares rurales los más afectados (31). En este sentido, la desigualdad se ha visto incrementada por la pandemia, sobre todo en el acceso a la educación en contextos de diversidad cultural (32). De acuerdo con la encuesta intercensal del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática (INEGI), en 2015 la población hablante de lengua indígena en México era de 7.2 millones de personas, lo cual representa el 6.6% de la población mayor de 5 años; que en su mayoría vivía en localidades de menos de 2500 habitantes, y resultó ser hablante de lenguas maternas como el *náhuatl* (23.4%) y el *tutunakú* (3.6%) (33).

Variables		Género			
		Masculino		Femenino	
		(f)	%	(f)	%
AMAI (Percepción en pesos al mes)	Menos de 9,000	20	40.8	82	40.0
	De 9,000 a menos de 18,000	13	26.5	44	21.5
	De 18,000 a 40,000	6	12.2	34	16.6
	Más de 40,000	10	20.4	45	22.0
Número de equipos para acceso a internet	Sin equipo	31	63.3	133	64.9
	Equipo propio	17	34.7	61	29.8
	Más de un equipo	1	2.0	11	5.4
Gasto al mes para acceso a internet (pesos)	Menos de 400	25	51.0	105	51.2
	De 400 a 800	21	42.9	91	44.4
	Más de 800	3	6.1	9	4.4
Fue necesario adquirir un equipo para las clases	No	21	42.9	80	39
	Laptop/ Computadora	17	34.7	58	28.3
	Teléfono	7	14.3	47	22.9
	Modem	4	8.2	20	9.8

Tabla 1. Herramientas de acceso a clases en línea en estudiantes universitarios (N= 254). AMAI: Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión; (f): Frecuencia; %: porcentaje.

En concordancia con lo anterior, se encontró que solo el 27.9% de los participantes contaba con internet en casa; mientras que el 61% accedía a través de datos o por fichas prepagadas (**Figura 2A**). Asimismo, aunque más del 60% indicó contar con un servicio regular de internet (**Figura 2C**); en más del 48% de los casos, sufrían constantemente problemas con la energía eléctrica (más de 3 veces a la semana). Esto sumado a que deben invertir más de 6 h en sus clases en línea (57%) (Fig. 2 B). A pesar de ello, el 44% afirmó tener de buena a excelente calidad en sus clases virtuales, y solo el 4% las calificó como malas, asociando a las deficiencias en su servicio de internet (**Figura 2D**).

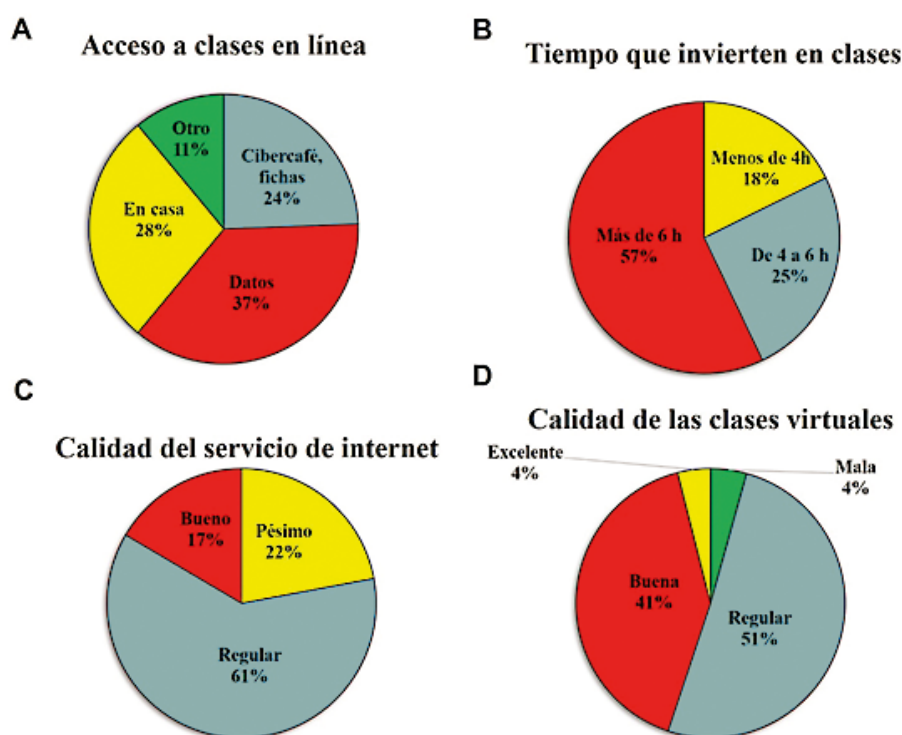


Figura 2. Complicaciones presentes en el acceso a clases en línea de estudiantes universitarios. **A)** Herramientas que usan los estudiantes para acceso a clases en línea. **B)** Tiempo que invierten los estudiantes en sus clases en línea. **C)** Calidad en el servicio de internet que presentan los estudiantes durante su acceso a clases en línea. **D)** Calidad de las clases virtuales que han recibido durante la pandemia.

Lo anterior muestra la brecha económica por la que los pueblos originarios atraviesan, y como esta pandemia ha evidenciado de manera grave la necesidad de una estrategia que favorezca de manera equitativa a los estudiantes en todo el país. A pesar de ello, la gran mayoría de los estudiantes entrevistados han buscado alternativas para continuar con su formación profesional en las clases en línea, ya sea a través de un teléfono inteligente, una computadora propia o prestada, o en pocos casos, desde la comodidad de su hogar. Sin embargo, como hemos indicado antes, más del 90% de los estudiantes provienen de comunidades remotas, donde el acceso a internet es deficiente; los equipos con los que cuentan en su mayoría presentan una gama baja, por lo que la memoria de almacenaje y la velocidad es mínima, generando dificultades para el acceso eficiente a plataformas y/o descarga de documentos. Aunado a lo anterior, el

compartir un equipo y la fluctuación climática que acontece en las regiones son barreras con las que nuestros estudiantes se enfrentan día a día.

A este respecto, diversos autores proponen que para que la nueva modalidad de educación virtual sea de calidad, se deben contemplar ciertos requisitos tales como: la adecuación de políticas públicas propias de cada región de modo que sea posible extender el acceso gratuito de internet a regiones alejadas para que cualquier persona interesada en adquirir conocimiento tenga al alcance las herramientas para realizarlo; tomar en cuenta no solo indicadores cuantitativos, sino también cualitativos, tales como el rezago, reprobación y deserción escolar (34); mejora de la infraestructura escolar, capacitación y apoyo a profesores, lo que incluye garantizar los recursos tecnológicos adecuados y el servicio necesario para acceder al programa educativo, que permita el aprendizaje efectivo en un ambiente satisfactorio (35, 36, 5).

4. DISTANCIAMIENTO SOCIAL Y SALUD MENTAL

Estudios sugieren que las prácticas de distanciamiento social están asociadas con un aumento de la angustia psicológica, incluidos niveles elevados de pánico, trastornos emocionales y depresión; los cuales pueden persistir por periodos largos y pueden agravarse dependiendo del tiempo de cuarentena, el ingreso económico y el contacto con personas contagiadas (37, 38). Además, el patrón general de hallazgos sugiere que los estudiantes que han experimentado un cambio abrupto a un formato en línea presentan experiencias negativas; lo que puede traducirse en menor aprendizaje y mayores dificultades de atención (37, 39, 40).

Por otro lado, es bien sabido que la presencia de rasgos depresivos son características comunes que se ostenta nuestra sociedad, los cuales están ligados a estilos de vida de alta exigencia, autoestima baja, componentes neurobiológicos, entre otros (30). Lo anterior se ha visto acrecentado especialmente en aquellos con trastornos mentales preexistentes (41). A este respecto, nos dimos a la tarea de evaluar el autoconcepto de los estudiantes universitarios, así como identificar signos de depresión a consecuencia de la situación que se vive actualmente.

4.1 RENDIMIENTO ESCOLAR Y AUTOCONCEPTO

El rendimiento académico ha sido definido como la capacidad de respuesta que presenta el estudiante ante diversos estímulos educativos (30). A este respecto, el concepto que una persona tiene de sí mismo es un pilar importante en su bienestar emocional y, en el caso escolar juega un papel decisivo y central en el desarrollo de la vida académica y profesional. Según la OMS, la salud mental es un estado de bienestar en el cual los seres humanos reconocen sus propias capacidades, enfrentan las diversas adversidades de la vida y aportan positivamente a la comunidad a la que pertenecen (42). Además, se ha reportado que el bienestar psicológico se relaciona favorablemente con las dimensiones del autoconcepto, siendo las más significativas la dimensión social y física (43).

Por otro lado, el estrés académico es un proceso sistémico, de carácter adaptativo y esencialmente psicológico, que se presenta cuando el alumno se ve sometido, en contextos escolares, a una serie de demandas que, bajo la valoración del propio alumno, son consideradas como estresores (30). Referente a ello, nuestros resultados mostraron que los estudiantes presentaban un autoconcepto alto a nivel físico, manteniendo una tendencia semejante a nivel académico y emocional, siendo similar en hombres y mujeres; mientras que, a nivel social, el 44.9% de los hombres mostraron un nivel alto. En el caso del nivel familiar, el 14.3% de los hombres presentaron un concepto bajo, en comparación con un 9.3% presente en las mujeres; de las cuales, el 29.8% mostraron un nivel elevado (Tabla. 2). Ambos conceptos, influyen en la percepción y valoración de la personalidad y el control sobre las emociones, donde las expectativas sociales asociadas con los roles de género que se han establecido en nuestro país (44, 45, 46); así como la identidad cultural de cada región juegan un papel clave para su conformación (47, 48).

La identidad cultural es un elemento que se considera fundamental, para determinar la existencia y el sentido de pertenencia de un grupo autóctono. Reportes previos han mencionado que el autoestima en jóvenes indígenas está fuertemente ligada con la etnicidad y con la relación con los grupos dominantes; no obstante, la vinculación cognitiva y afectiva con otros grupos sociales tiene un relevante impacto en la definición y valoración de sí mismo (49). El proceso de desarrollo de la identidad étnica es dinámico y complejo, implica una relación concreta y experiencial de la

persona con su entorno social y cultural, que genera sentimientos de pertenencia, lo que provoca cambios personales y relacionales, que afectan la esfera conductual. En concordancia con lo anterior, la evidencia empírica ha mostrado que la identidad étnica no es estática, está sometida a modificaciones en la medida en que transcurre el tiempo (50). Al ser socialmente construida, puede cambiar de acuerdo al contexto, variando según momentos y situaciones que ocurren durante la vida, así como también según el lazo que se establezca entre el grupo de referencia y su relación con otros grupos (47, 48).

De este modo, la identidad étnica presente en los estudiantes, así como su autoconcepto puede verse afectado por las deficiencias en los servicios durante la asistencia a clases virtuales, reduciendo sus competencias con otros estudiantes, y afectando su autoconcepto; sin embargo, las prácticas de vinculación comunitaria permiten realizar una reflexión de los conocimientos, mejorando su conexión con las comunidades y creando una identidad cultural.

Variables		Género			
		Masculino		Femenino	
		(f)	%	(f)	%
Académico	Bajo	1	2.0	2	1.0
	Medio	28	57.1	129	62.9
	Alto	20	40.8	74	36.1
Social	Bajo	2	4.1	22	10.7
	Medio	25	51.0	145	70.7
	Alto	22	44.9	38	18.5
Emocional	Bajo	5	10.2	24	11.7
	Medio	42	85.7	173	84.4
	Alto	2	4.1	8	3.9
Familiar	Bajo	7	14.3	19	9.3
	Medio	29	59.2	125	61.0
	Alto	13	26.5	61	29.8

Físico	Bajo	1	2.0	2	1.0
	Medio	15	30.6	67	32.7
	Alto	33	67.3	136	66.3

Tabla 2. Autoconcepto asociado a variables académicas, sociales, emocionales, familiar y físico en estudiantes universitarios.

5. ESTADO EMOCIONAL Y SIGNOS DE DEPRESIÓN EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

La depresión es un desorden afectivo multifactorial que se manifiesta como una serie de síntomas tanto físicos como psicológicos, los cuales, suelen obstaculizar la vida diaria y el desempeño normal del individuo que lo padece. Se caracteriza por cambios prolongados en el estado anímico, que puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando sus signos y síntomas son de larga duración o con intensidades de moderadas a graves (30). Al respecto, la vida universitaria, representa una etapa donde las nuevas responsabilidades sociales y mayores presiones psicosociales pueden suponer una mayor vulnerabilidad (51, 52). Diversos autores refieren que la ansiedad es un estado o condición emocional transitoria que se caracteriza por un sentimiento de tensión, aprensión difusa, y un incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo; sin embargo, también es considerada una condición clínica normal, cuando es una señal de alerta que advierte una situación amenazante (51, 52).

De este modo, al evaluar el estado anímico de los estudiantes, se observó que solo el 28.8% de las mujeres indicó no haber sufrido cambios en su estado de ánimo durante la pandemia, en comparación con un 40.8% en hombres. Con respecto a los signos de estrés y ansiedad, más del 80% de los participantes han mantenido signos bajos y moderados; sin embargo, al menos el 10% de ellos han presentado niveles severos. No obstante, y de manera preocupante más del 40% de los participantes han presentado signos severos de depresión, siendo las mujeres las mayormente afectadas (58.1%) (Tabla 3).

Esto se relaciona con que la pérdida de contacto social y de las rutinas de socialización que forman parte de la experiencia cotidiana de un estudiante de educación superior, se ha visto afectado no solo en el proceso de enseñanza-aprendizaje, sino en el equilibrio socioemocional de algunos

estudiantes, más aún en los que ya mostraban problemas preexistentes (53, 54); sin embargo, también existe en estos una fuerza motivadora, que es la que los impulsa a ser mejores personas. Por lo que se enfrentan creativamente, a las dificultades, toman la iniciativa y confían en un resultado favorable para continuar con su formación profesional (55). Asimismo, los resultados pueden estar relacionados con el tipo de ambientes familiares e incluso con las limitantes presentes para seguimiento a sus clases, así como la falta de empleo, y/o ingresos económicos, lo que puede detonar en estallidos de violencia y climas poco propicios para el aprendizaje (56). Esto concuerda con otros estudios que han mostrado que el impacto psicológico en estudiantes universitarios mexicanos por confinamiento durante la fase 2 y 3 de la pandemia se vio matizado por la presencia de altos indicadores de estrés y ansiedad, especialmente en el grupo de las mujeres y estudiantes más jóvenes (57).

Por otro lado, el enfoque de salud-enfermedad, propio de los grupos originarios, considera al cuerpo humano, como un cuerpo energético que produce energía para vivir, integrado a la vez por los aspectos físico, emocional, mental y espiritual. El cuerpo humano, está en continua comunicación con el entorno, con el cual intercambia y recibe energías buenas y malas, que influyen en su salud (58). De tal forma que contextualizando a los estudiantes dentro de esta dinámica de salud-enfermedad, cuando estos sienten: tristeza, soledad, desánimo, frustración, ira e incluso males-tares físicos, se evidencia que su cuerpo energético está en desequilibrio; por lo que una forma de restablecerlo es a través de los vínculos afectivos que mantienen, no solo con su núcleo familiar, sino también con su comunidad, lo cual evidencia su capacidad de adaptación y de respuesta ante situaciones adversas.

Variables		Género				Chi	Sig.
		Masculino		Femenino			
		(f)	%	(f)	%		
Estado de ánimo durante la pandemia	Empeorado	23	46.9	115	56.1	2.677	0.262
	Sin cambios	20	40.8	59	28.8		
	Mejorado	6	12.2	31	15.1		
DASS-Estrés	Bajo	32	65.3	117	57.1	11.11	0.004
	Moderado	9	18.4	77	37.6		
	Severo	8	16.3	11	5.4		
DAS-Ansiedad	Bajo	26	53.1	89	43.4	4.002	0.135
	Moderado	15	30.6	94	45.9		
	Severo	8	16.3	22	10.7		
BECK	Bajo	0	0.0	2	1.0	4.892	0.18
	Medio	27	55.1	84	41.0		
	Alto	16	32.7	100	48.8		
	Muy alto	6	12.2	19	9.3		

Tabla 3. Estado emocional y signos de depresión en estudiantes universitarios.

Lo anterior puede estar influenciado por el contexto sociocultural y la carga emocional que conlleva el ser estudiante a distancia y no apoyar en los hogares de manera económica, el decidir estudiar, el no contar con recursos tecnológicos e incluso, que la región de procedencia no cuente con servicios básicos. Todo ello incrementa significativamente la frustración, ansiedad y estrés. Asimismo, estudios estiman que 6 de cada 10 estudiantes abandonarán la educación superior a distancia (53). En este sentido, aunque la modalidad de educación a distancia este impactando de manera negativa el equilibrio socioemocional de los estudiantes; los estudiantes de la UI siempre han atravesado adversidades durante su formación profesional, incluyendo: el ser discriminado por pertenecer a un grupo indígena y/o hablar una lengua materna. Sin embargo, durante todo este periodo han mantenido la resiliencia para el acceso a sus clases y la finalización efectiva de sus estudios; por lo que, la pandemia también

ha permitido vivir experiencias positivas o enriquecedoras, que permitan valorar aspectos de la vida que anteriormente pasaban inadvertidos (59).

Asimismo, la literatura muestra que los adolescentes que mantienen vínculos identitarios con la cultura de origen y la foránea (biculturalismo) presentan un mejor ajuste conductual en comparación a los que no se identifican con estas por sí solas o ambas. Además, se ha observado que la presencia de factores asociados a la enculturación, tales como participar en actividades culturales y mantener una mayor autoeficacia, funcionan como protectores en contra de problemas mentales en adolescentes indígenas (60).

Finalmente, antes de iniciar con el apartado de las conclusiones que-remos señalar algunas limitaciones del estudio. Al igual que otros autores, sostenemos que cualquier científico interesado en realizar una lectura cuidadosa, del pensamiento colectivo o acerca de un concepto, como los son, el autoconcepto, la depresión o ansiedad, no puede prescindir del estudio de la memoria semántica. Esto es, preguntar por el significado psicológico de los conceptos, para que los resultados se deriven de ellos.

CONCLUSIÓN

Basado en la reflexión presentada en este capítulo podemos mencionar que la escuela como la conocemos deberá cambiar para asumir los retos que planteará la sociedad que surja de esta contingencia, mejorando las estrategias de enseñanza con el uso de herramientas tecnológicas; adaptación de contenidos que contemplen una educación flexible, incluyente y con pertinencia cultural; presentando alternativas de acuerdo con el contexto sociocultural, situándose mediante el diseño instruccional e incluso la socialización en ambientes virtuales y manteniendo una capacitación continua del personal docente y estudiantil. Todo ello con el objetivo de hacer más eficiente el proceso de enseñanza-aprendizaje, mejorando de alguna manera el pensamiento crítico del estudiante y no limitarlo únicamente al recibir instrucciones de un profesor, sino usarlo como guía para su autoconocimiento; ya que el decidir estudiar una licenciatura, en sí, ya es un reto, lo mismo que romper paradigmas culturales, y seguir avanzando entre la incertidumbre y la certeza como constante de la cotidianidad.

En este sentido, aunque podrían enumerarse diversas ideas para mejorar las limitaciones tecnológicas, culturales, sociales, etc., que muestran nuestras regiones desprotegidas; resulta difícil atender cada una de las necesidades mientras no se conozcan o se siga manteniendo la separación de las culturas, generando una discriminación y limitando el acceso al conocimiento. A pesar de ello, esta reflexión permite dar a conocer como el ambiente escolar, los profesores, y sus familias han influido positivamente en los estudiantes para inyectar ánimos de progreso y perseverancia, ya que, aún en presencia de limitantes, los alumnos se mantienen constantes y han buscado alternativas para concluir su educación y aportar, no solo a su comunidad, sino al país, de profesionales comprometidos.

REFERENCIAS

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls. 2020.
2. Cortés M. COVID-19 como amenaza a la salud mental de los adolescentes. Revista Peruana de Investigación en Salud. 2020; 4(4): p. 192-194.
3. Sánchez Mediola M, Martínez Hernández A, Torres Carrasco R, De Agüero Servín M, Hernández Romo A, Menavides Lara M, *et al.* Retos educativos durante la pandemia del COVID-19; una encuesta a profesores de la UNAM. Revista digital universitaria. 2020; 21(3).
4. Montalvo Romero N, Montiel Rosales A. Impacto del COVID-19 en el estrés de universitarios. Ava Cient. 2020; 4(2).
5. Expósito CD, Marsollier RG. Virtualidad y educación en tiempos de COVID-19. Estudio empírico en Argentina. Educación y Humanismo. 2020; 22(39): p. 1-22.
6. Ruiz Larraguivel E. La práctica docente universitaria en ambientes de educación a distancia-Tensiones y experiencias de cambio. En educación Idisplay. Educación y pandemia: una visión académica. Ciudad de México: UNAM; 2020. p. 109-114.
7. Lloyd M. Desigualdades educativas en tiempos de la pandemia. Campus. 2020 Mayo: p. 1-7.
8. Ordorika I. Pandemia y educación superior. Revista de la educación superior. 2020; 49(194): p. 1-8.
9. Alcántara Santuario A. Educación superior y COVID-19: una perspectiva comparada. En educación Idisly. Educación y Pandemia: una visión académica. Ciudad de México: UNAM; 2020. p. 75-82.
10. UNESCO. La educación intercultural y su afectación por la Covid-19: Voces desde Chile. UNESCO. 2020.
11. Quiroz Reyes C. Pandemia Covid-19 e Inequidad Territorial: el Agravamiento de las desigualdades educativas en Chile. Revista Internacional de Educación para la Justicia Social. 2020; 9(3e).
12. Tyng Chai M, Amin Hafeez U, Saad Mohamad N&MAS. The influences of Emotion on learning and Memory. Frontiers in Psychology. 2017;; p. 1454.
13. Díaz-Barriaga A. La escuela ausente, la necesidad de replantear su significado. En México dI Uye UNAd. Educación y pandemia. Una visión académica. Ciudad de México; 2020. p. 19-29.

14. Yampara S. Interculturalidad: encubrimiento o descubrimiento de las matrices civilizatorio culturales. *Inclusión Social y Equidad en la Educación Superior*. 2009; p. 33-56.
15. Díaz-Aguado MJ. Educación intercultural y aprendizaje cooperativo. Primera ed. Madrid: Pirámide; 2005.
16. Pérez Paredes MdC. La educación intercultural. *Scientific*. 2016; 1(2).
17. Dietz G. Interculturalidad: una aproximación antropológica. *Perfiles educativos*. 2017; 39(156).
18. Dietz G, Mateos Cortés L. Las universidades interculturales en México, logros y retos de un nuevo subsistema de educación superior. *Estudios sobre las culturas contemporáneas*. 2019; XXV(49): p. 163-190.
19. Mateos Cortés L, Dietz G. Universidades Interculturales en México- Balance crítico de la primera década. *Revista Mexicana de Investigación Educativa*. 2016; 21(70): p. 683-690.
20. Ramos Calderón J. Política educativa de inclusión en la educación superior: el caso de las Universidades Interculturales. In Rueda Beltrán M, Álvarez Arellano L. *Propuestas para transformar el sistema educativo mexicano*. México: UNAM-IISUE; 2018. p. 58-68.
21. Mato D. Universidades indígenas de América Latina: logros, problemas y desafíos. *Revista Andaluza de Antropología*. 2011;(1): p. 63-85.
22. Dietz G, Mateos Cortés L. Entre comunidad y universidad: Una etnografía colaborativa con jóvenes egresados de una universidad intercultural mexicana. *Revista de Antropología Iberoamericana*. 2020; 15(2): p. 273-299.
23. Macarena Ossola M. La formación superior indígena en contexto de pandemia. In Taruselli M, al e. *Educación en la diversidad*. Buenos Aires 2020. p. 43-40.
24. SEP. Universidades Interculturales (UI). 2018.
25. Mato D. Educación superior y pueblos indígenas: experiencias, estudios y debates en América Latina y otras regiones del mundo. *Revista del cisen Tramas/Maepova*. 2018; 6(2): p. 41-65.
26. LLOYD M. Las universidades interculturales en México, 2003-2019: principales cifras, desigualdades y retos futuros. In LLOYD M. *Las Universidades interculturales en México: historia, desafíos y actualidad*. México: UNAM-ISSUES; 2019. p. 69-96.
27. Beck A, Brown G, Epstein N&SRA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and clinical psychology*. 1988; 56: p. 893-897.
28. Beltrán Rodríguez M, Freyre M, Hernández-Guzmán L. El Inventario de Depresión de Beck: Su validez en población adolescente. *Terapia psicológica*. 2012; 30(1): p. 5-13.
29. Antúnez Z&VE. Escalas de depresión, ansiedad y estrés (DASS-21): Validación de la versión abreviada en estudiantes universitarios chilenos. *Terapia psicológica*. 2012; 30(3): p. 49-55.
30. Almonte-Becerril M, Parra-Torres N, Baltazar Pedro M. Prevalencia de signos de depresión y su relación con el desempeño académico en alumnos de la universidad intercultural del estado de Puebla, México. *Holopraxis*. 2019; 3(1): p. 140-155.
31. Schmelkes S. La educación superior ante la pandemia de la COVID-19: el caso de México. *Universidades*. 2020 Diciembre;(86): p. 73-87.
32. García Guadalupe J, Contreras De la Cruz J, García Rodríguez J, Chávez Pérez J. Implicaciones socioeducacionales del distanciamiento social debido a la pandemia de COVID-19. Opinión de los estudiantes de la universidad Intercultural de Tabasco. *Hitos de Ciencias Económico Administrativas*. ; 26(76): p. 319-333.
33. Muñoz Martínez R, Cortez Gómez R. Impacto social y epidemiológico del Covid-19 en los pueblos indígenas de México. México:2020.
34. McGinn N, Rivera E&CA. El Sistema Educativo Mexicano (Un modelo de simulación de escenarios). *Revista Latinoamericana de Estudios Educativos*. 2014; XLIV(2): p. 143-185.

35. Gómez ME. Panorama del sistema educativo mexicano desde la perspectiva de las políticas públicas. *Innovación educativa*. 2017; 17(74): p. 143-163.
36. Pérez-Archundia E. Desigualdad y rezago. El sistema educativo mexicano al desnudo frente a la pandemia del COVID-19. *Entramados*. 2020; 7(7): p. 36-41.
37. Martínez Líbano J. Salud mental en estudiantes chilenos durante confinamiento por Covid-19: revisión bibliográfica. *Revista Educación las Américas*. 2020; 10(2).
38. Brooks S, Webster R, Smith L, Woodland L, Wessely S, Greenberg N&RG. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The lancet*. 2020; 395(10227): p. 912-920.
39. Piña Ferrer L. El COVID-19: Impacto psicológico en los seres humanos. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida*. 2020; 4(7): p. 188-199.
40. Vázquez G, Urtecho-Osorto O, Agüero-Flores M, Díaz-Martínez M, Paguada R, Varela M, *et al*. Salud mental, confinamiento y preocupación por el coronavirus: un estudio cualitativo. *Revista Interamericana de Psicología*. 2020; 54(2): p. 1-16.
41. Banerjee D. Pandemonium of the Pandemic ": Impact of COVID-19 in India , Focus on Mental-Health. *psychological Trauma:theory, Research, Practice, and Policy*. 2020; 12(6): p. 588-592.
42. Gómez Trujillo J. Autoconcepto y rendimiento académico en estudiantes de postgrado. *Revista guatemalteca de educación superior*. 2020; 1(1): p. 25-34.
43. Mohamed LHL & CS. Bienestar psicológico y autoconcepto en futuros maestros. *Asociación científica de psicología y educación*. 2016; p. 432-439.
44. Castillo Pimienta C, Chacón de la Cruz T&DVG. Ansiedad y fuentes de estrés académico en estudiantes de carreras de la salud. *Investigación en Educación Médica*. 2016; 5(20): p. 230-237.
45. Berrío García N&MZR. Estrés académico. *Revista de Psicología de la Universidad de Antioquia*. 2011; 3(2): p. 65-82.
46. Valdez Medina J&GAN. El autoconcepto en hombres y mujeres mexicanos. *Ciencia ERGO SUM*. 1999; 6(3): p. 265-269.
47. Gallejo J. *Educación en la Adolescencia España*: Thomson Ediciones; 2006.
48. Rodríguez S. Autoconcepto académico como posibilitador del rendimiento escolar España: Universidad de huelva; 2010.
49. Román Solano M, Moreno Salas M. Autoestima en jóvenes indígenas: Borucas y Térrabas. *Revista Ciencias Sociales*. 2010; IV: p. 33-44.
50. Hallett D, Want S, Chandler M, Koopman L, Flores J, Gehrke E. Identity in flux: Ethnic self-identification and school attrition in Canadian Aboriginal youth. *Journal of Applied Developmental Psychology*. 2008;(29): p. 62-75.
51. Vivanco-Vidal A, Saroli-Araníbar D, Caycho-Rodríguez T, Carbajal-León C&NGM. Ansiedad por Covid-19 y salud mental en estudiantes universitarios. *Revista de Investigación en Psicología*. 2020; 23(2): p. 197-215.
52. Yang D, Tu C&DX. The effect of the 2019 Novel Coronavirus Pandemic on College Students in Wuhan. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and policy*. 2020; 12(S1): p. s6-s14.
53. Pedró F. COVID-19 y educación superior en América latina y el caribe: efectos, impactos y recomendaciones políticas. Madrid: Fundación Carolina; 2020.
54. Polaino-Lorente A. En busca de la autoestima perdida España: Descleé de Brower; 2004.
55. J. Gr. La respuesta positiva ante la adversidad: Resiliencia. *Revista de criminología y ciencias forenses*. 2009;(7): p. 7-12.

56. De la Cruz Flores G. El hogar y la escuela: lógicas en tensión ante la COVID-19. In Educación IdlslUyl. Educación y pandemia: Una visión académica. Ciudad de México: UNAM; 2020. p. 36-49.
57. González-Jaimes N, Tejeda-Alcántara A, Espinosa-Méndez C&OHZ. Impacto psicológico en estudios universitarios mexicanos por confinamiento durante la pandemia por Covid-19. Preprints. México;; 2020.
58. Argueta Villamar A, Corona-M E, Hersch P. Saberes colectivos y diálogo de saberes en México Cuernavaca, Morelos: UNAM; 2011.
59. Sadín B, Valiente R, García-Escalera J&CP. Impacto psicológico de la pandemia de COVID-19: Efectos negativos y positivos en población española asociados al período de confinamiento nacional. Revista de Psicopatología y Psicología Clínica. 2020; 25(1): p. 1-22.
60. Jiménez Bustos RA, Pérez-Luco Arenas RX, Bustamante Rivera GE. Identidad étnica y conductas sociales en adolescentes indígenas mapuche sancionados por la ley de responsabilidad penal adolescente en regiones del sur de Chile. Universitas Psychologica. 2017; 16(1).

