

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

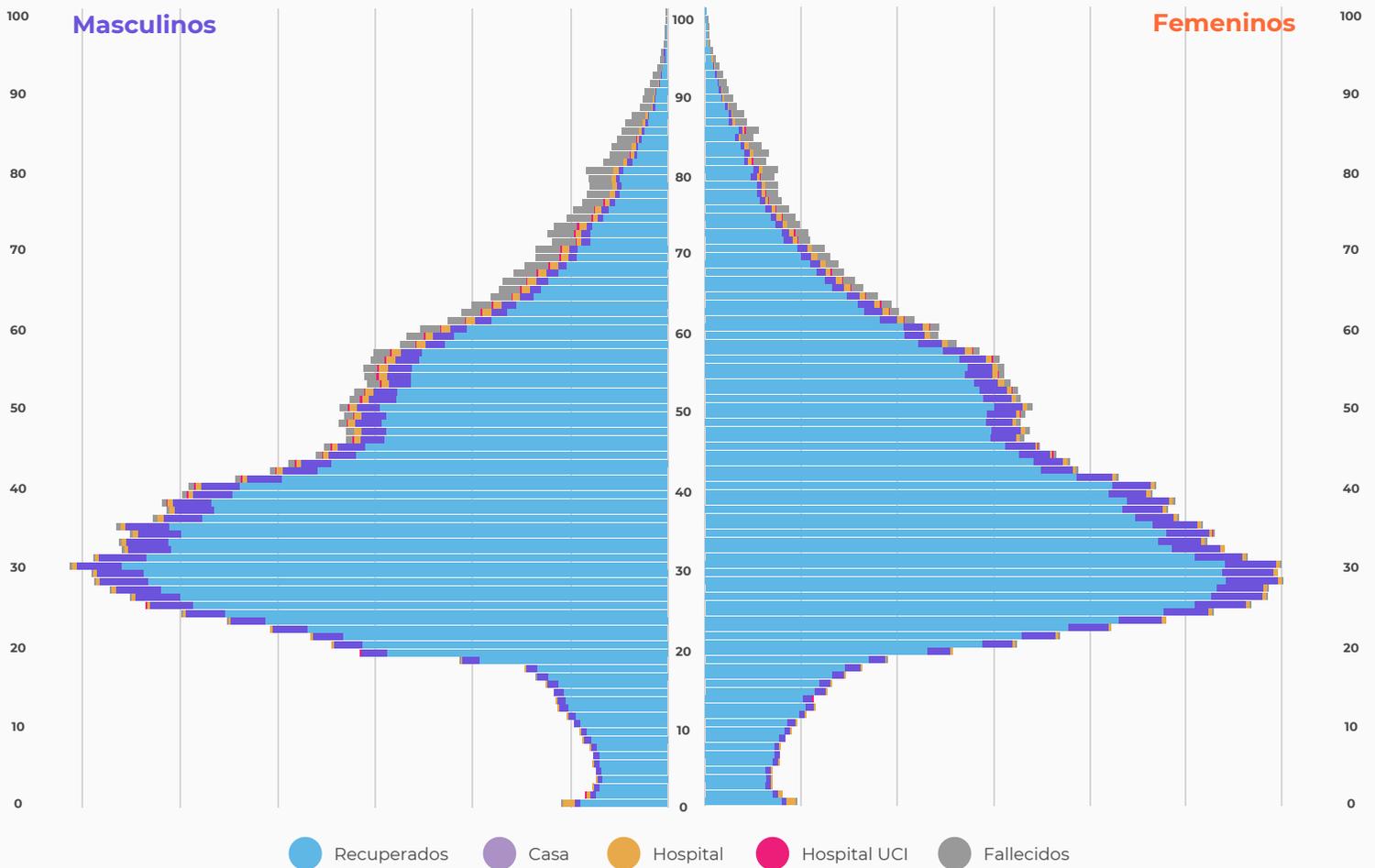
Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

Volumen 40, suplemento No. 2 - SARS-CoV-2 y COVID-19

Octubre de 2020, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

Distribución de casos por edad, sexo y atención



Portada: Distribución de casos de infección por SARS-CoV-2 por sexo, edad y tipo de atención, 12 de octubre de 2020
(<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>)

Programa Infogram

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volúmen 40, Suplemento No. 2 - Bogotá, D.C., Colombia - Octubre de 2020

Comité Editorial

EDITORES	LUIS ALBERTO GÓMEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	RUBÉN SANTIAGO NICHOLLS Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos
EDITORES ASOCIADOS	ENRIQUE ARDILA Academia Nacional de Medicina Bogotá, D.C., Colombia	JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ-NIÑO Universidad del Norte Barranquilla, Colombia	ERIKA SANTAMARÍA Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia
	JOSÉ MORENO-MONTOYA Fundación Santa Fe de Bogotá Bogotá, D.C., Colombia	OMAR SEGURA Federación Médica Colombiana Bogotá, D.C., Colombia	ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia
	LEONARD MUNSTERMANN Yale University School of Medicine New Haven, CT, Estados Unidos	MAGDALENA WIESNER Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	

Comité Científico

ARNOLDO BARBOSA Universidad del Tolima Ibagué, Colombia	ANDRÉS DE FRANCISCO Organización Mundial de la Salud Ginebra, Suiza	JOHN MARIO GONZÁLEZ Universidad de los Andes Bogotá, D.C., Colombia
ANTONIO BERMÚDEZ Instituto Nacional de Salud Bogotá, D.C., Colombia	FERNANDO DE LA HOZ Universidad Nacional de Colombia Bogotá, D.C., Colombia	FELIPE GUHL Universidad de los Andes Bogotá, D.C., Colombia
JORGE H. BOTERO Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JOSÉ LUIS DI FABIO Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos	ANTONIO IGLESIAS Universidad Nacional de Colombia Bogotá, D.C., Colombia
GUSTAVO ALONSO CABRERA Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JORGE HERNANDO DONADO Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia	JORGE JARA Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos
VÍCTOR CÁRDENAS University of Arkansas Little Rock, AK, Estados Unidos	CARLOS ANDRÉS FANDIÑO Universidad del Valle Cali, Colombia	ERNESTO JARAMILLO Organización Mundial de la Salud Ginebra, Suiza
ALBERTO CONCHA-EASTMAN Guatapé, Colombia	JOSÉ FIGUEROA World Health Organization Ginebra, Suiza	MARCELO LABRUNA Universidade de São Paulo São Paulo, Brasil
ZOILO CUÉLLAR Academia Nacional de Medicina Bogotá, D.C., Colombia	LUIS FERNANDO GARCÍA Universidad de Antioquia Medellín, Colombia	JAIRO LIZARAZO Hospital Universitario Erasmo Meoz Cúcuta, Colombia
LUIS GABRIEL CUERVO Organización Panamericana de la Salud Washington, D.C., Estados Unidos	ALBERTO GÓMEZ Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, D.C., Colombia	JUAN GUILLERMO McEWEN Corporación para Investigaciones Biológicas Medellín, Colombia
PATRICIA DEL PORTILLO Corpogén Bogotá, D.C., Colombia	ENRIQUE GONZÁLEZ University of Texas Health Science Center at San Antonio San Antonio, TX, Estados Unidos	ROBERTO MENDOZA The Hospital for Sick Children Toronto, Ontario, Canada

RICARDO NEGRONI
Hospital de Infecciosas
Francisco Javier Muñiz
Buenos Aires, Argentina

MARÍA TERESA OCHOA
University of California Los Ángeles
Los Ángeles, CA, Estados Unidos

JUAN P. OLANO
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

BLANCA RESTREPO
University of Texas
Brownsville, TX, Estados Unidos

GERZAIN RODRÍGUEZ
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad de La Sabana
Bogotá, D.C., Colombia

VÍCTOR E. REYES
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO C. ROMÁN
Methodist Neurological Institute
Houston, TX, Estados Unidos

PEDRO ROMERO
Ludwig Center for Cancer Research
University of Lausanne
Lausana, Suiza

ÁLVARO RUIZ
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, D.C., Colombia

GIOCONDA SAN BLAS
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas
Caracas, Venezuela

ÁLVARO SANABRIA
Hospital Pablo Tobón Uribe
Medellín, Colombia
Universidad de La Sabana
Chía, Colombia

RICARDO SÁNCHEZ
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

NANCY GORE SARAVIA
Centro Internacional de Entrenamiento
e Investigaciones Médicas
Cali, Colombia

ROBERT TESH
University of Texas
GALVESTON, TX, ESTADOS UNIDOS

BRUNO TRAVI
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO VALBUENA
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

JUAN MIGUEL VILLALOBOS
Universidade Federal de Rondônia
Porto Velho, Brasil

MOISÉS WASSERMAN
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ
Edición y corrección de estilo

LINDA GRACE MOLANO
Asistencia editorial

MARTHA RENZA
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN
Mercadeo digital

LUZ ÁNGELA SALGADO
Diagramación

© Instituto Nacional de Salud

La revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud es una publicación trimestral, eminentemente científica. Está amparada por la resolución número 003768 de 1981, emanada del Ministerio de Gobierno, y con tarifa postal reducida según resolución número 1128 del 5 de mayo de 1982.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir sus artículos ni sus resúmenes sin previa autorización escrita del editor. Ni la revista, ni el Instituto asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores. La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales y productos manufacturados que eventualmente puedan mencionarse, no implican recomendación ni propaganda para su uso y sólo se mencionan como identificación genérica.

La revista *Biomédica* aparece reseñada en *Index Medicus/Medline de la National Library of Medicine*, en el *Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)* y *Journal Citation Reports/Science Edition de Thomson Scientific*, en *SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online)*, en el índice de la *Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)*, en la Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (*RedAlyC*), en el *Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed)*, en *Scopus* de Elsevier B.V., en el *Sistema de Información Bibliográfica Regional Andina (SIBRA)*, en *CAB Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology*, y forma parte del *Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Avenida Calle 26 No. 51-20
Apartado aéreo 80334 y 80080
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

URL: <http://www.ins.gov.co>
biomedica@ins.gov.co

Contenido

Editorial

Investigación científica prioritaria en Latinoamérica para orientar la prevención y el control de la COVID-19 <i>Zulma M. Cucunubá</i>	9
---	---

Nota editorial

Nota editorial en tiempos de la pandemia por SARS-CoV-2 <i>Luis Alberto Gómez</i>	14
--	----

Educación continua

Glosario para una pandemia: el ABC de los conceptos sobre el coronavirus <i>Felipe Botero-Rodríguez, Óscar H. Franco, Carlos Gómez-Restrepo</i>	16
--	----

Imágenes en biomedicina

Hallazgos incidentales de COVID-19 en PET/CT 18F-FDG de pacientes asintomáticos con cáncer en dos instituciones de salud de Bogotá, Colombia <i>Alejandro Martí, Sarai Morón, Eliana González, Julián Rojas</i>	27
--	----

Presentación de caso

Coinfección por SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus en una paciente adulta joven críticamente enferma en Colombia <i>Juan Pablo Orozco-Hernández, Juan José Montoya-Martínez, Manuel Conrado Pacheco-Gallego, Mauricio Céspedes-Roncancio, Gloria Liliana Porras-Hurtado</i>	34
--	----

Sepsis neonatal tardía por SARS-CoV-2 <i>Hernando Baquero, María Elena Venegas, Lorena Velandía, Fredy Neira, Edgar Navarro</i>	44
--	----

COVID-19 en pacientes en hemodiálisis en Colombia: reporte de siete casos <i>Gustavo Aroca, María Vélez-Verbel, Andrés Cadena, Lil Geraldine Avendaño, Sandra Hernández, Angélica Sierra, Omar Cabarcas, Santos Ángel Depine</i>	50
---	----

Ensayo

Recomendaciones para la respuesta contra la COVID-19 en contextos migratorios bajo una frontera cerrada: el caso de Colombia <i>Julián Alfredo Fernández-Niño, Andrés Cubillos-Novella, Ietza Bojórquez, Michael Rodríguez</i>	68
---	----

Epidemiología del autocuidado, más allá de lo individual y lo sanitario <i>José Moreno-Montoya</i>	73
---	----

Comentario

Telesalud en Colombia, retos asociados con el COVID-19 <i>Luis Mauricio Figueroa</i>	77
---	----

Artículo original

Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria <i>Juan Pimentel, Neil Andersson</i>	80
---	----

Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días <i>Edgar F. Manrique-Hernández, José Moreno-Montoya, Alexandra Hurtado-Ortiz, Franklyn E. Prieto-Alvarado, Álvaro J. Idrovo</i>	96
--	----

Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana sobre COVID-19 <i>Orlando Gregorio-Chaviano, César H. Limaymanta, Evony K. López-Mesa</i>	104
---	-----

Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 en Bogotá, Colombia <i>Juan Camilo Motta, Danny Novoa, Carmen Cecilia Gómez, Julián Moreno, Lina Vargas, Jairo Pérez, Henry Millán, Álvaro Ignacio Arango</i>	116
---	-----

Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre <i>Alexandra Hurtado-Ortiz, José Moreno-Montoya, Franklyn E. Prieto-Alvarado, Álvaro J. Idrovo</i>	131
---	-----

Desempeño de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en la vigilancia ocupacional de COVID-19 en empresas colombianas <i>Álvaro J. Idrovo, José Moreno-Montoya, Carlos E. Pinzón-Flórez</i>	139
--	-----

Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de SARS-CoV-2 durante la epidemia de 2020 en Medellín, Colombia <i>Francisco J. Díaz, Wbeimar Aguilar-Jiménez, Lizdany Flórez-Álvarez, Gladys Valencia, Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Diego Álvarez-Díaz, Marcela Mercado-Reyes, María T. Rugeles</i>	148
---	-----

Comunicación breve

Preparación de la ciudad para la pandemia: una encuesta de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prevención de infecciones respiratorias en Bogotá, Colombia
Jorge Alberto Cortés, Pilar Espitia, Yuliet Liliana Rosero-Lasso..... 159

SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020
Jeadran Malagón-Rojas, Claudia Gómez-Rendón, Eliana L. Parra, Julia Almentero, Ruth Palma, Ronald López, Yesith Guillermo Toloza-Pérez, Vivian Rubio, Juan Felipe Bedoya, Fernando López-Díaz, Carlos Franco-Muñoz, Jhonnatan Reales-González, Marcela Mercado..... 166

Actualización

Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2?
Jeison Monroy-Gómez, Orlando Torres-Fernández..... 173

Revisión de tema

Pautas éticas para la reanimación cardiopulmonar en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia
Eduardo A. Rueda, Edilma Suárez, Fritz E. Gempeler, Lilian Torregrosa, Andrea Caballero, Diana Bernal, Nora Badoui..... 180

Secuenciación del SARS-CoV-2: la iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe
Diego A. Álvarez-Díaz, Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Marcela Mercado-Reyes..... 188

Cartas al editor..... 198

Contents

Editorial

Latin American scientific research priorities for COVID-19 prevention and control <i>Zulma M. Cucunubá</i>	9
---	---

Editorial note

Editorial note about SARS-CoV-2 in the pandemic era <i>Luis Alberto Gómez</i>	14
--	----

Continuing education

Pandemic's glossary: The ABC of coronavirus concepts <i>Felipe Botero-Rodríguez, Óscar H. Franco, Carlos Gómez-Restrepo</i>	16
--	----

Images in biomedicine

Incidental findings of COVID-19 in F18-FDG PET/CT from asymptomatic patients with cancer in two healthcare institutions in Bogotá, Colombia <i>Alejandro Martí, Sarai Morón, Eliana González, Julián Rojas</i>	27
---	----

Case report

SARS-CoV-2 and rhinovirus/enterovirus co-infection in a critically ill young adult patient in Colombia <i>Juan Pablo Orozco-Hernández, Juan José Montoya-Martínez, Manuel Conrado Pacheco-Gallego, Mauricio Céspedes-Roncancio, Gloria Liliana Porras-Hurtado</i>	34
--	----

Neonatal late-onset infection with SARS CoV-2 <i>Hernando Baquero, María Elena Venegas, Lorena Velandía, Fredy Neira, Edgar Navarro</i>	44
--	----

COVID-19 in hemodialysis patients in Colombia: Report of seven cases <i>Gustavo Aroca, María Vélez-Verbel, Andrés Cadena, Lil Geraldine Avendaño, Sandra Hernández, Angélica Sierra, Omar Cabarcas, Santos Ángel Depine</i>	50
--	----

Essay

Recommendations for the response against COVID-19 in migratory contexts under a closed border: The case of Colombia <i>Julián Alfredo Fernández-Niño, Andrés Cubillos-Novella, Ietza Bojórquez, Michael Rodríguez</i>	68
--	----

Epidemiology of self-care beyond the individual and the sanitary spheres <i>José Moreno-Montoya</i>	73
--	----

Commentary

Telehealth in Colombia, challenges associated with COVID-19 <i>Luis Mauricio Figueroa</i>	77
--	----

Original article

Chloroquine and its derivatives in the management of COVID-19: A scoping review <i>Juan Pimentel, Neil Andersson</i>	80
---	----

Performance of the Colombian surveillance system during the COVID-19 pandemic: A rapid evaluation of the first 50 days <i>Edgar F. Manrique-Hernández, José Moreno-Montoya, Alexandra Hurtado-Ortiz, Franklyn E. Prieto-Alvarado, Álvaro J. Idrovo</i>	96
---	----

Bibliometric evaluation of Latin American contributions on COVID-19 <i>Orlando Gregorio-Chaviano, César H. Limaymanta, Evony K. López-Mesa</i>	104
---	-----

Prognostic factors in hospitalized patients diagnosed with SARS CoV-2 infection, Bogotá, Colombia <i>Juan Camilo Motta, Danny Novoa, Carmen Cecilia Gómez, Julián Moreno, Lina Vargas, Jairo Pérez, Henry Millán, Álvaro Ignacio Arango</i>	116
--	-----

Benchmarking of public health surveillance of COVID-19 in Colombia: First semester <i>Alexandra Hurtado-Ortiz, José Moreno-Montoya, Franklyn E. Prieto-Alvarado, Álvaro J. Idrovo</i>	131
--	-----

Performance of rapid IgM-IgG combined antibody tests in the occupational surveillance of COVID-19 in Colombian enterprises <i>Álvaro J. Idrovo, José Moreno-Montoya, Carlos E. Pinzón-Flórez</i>	139
---	-----

Isolation and characterization of an early SARS-CoV-2 isolate from the 2020 epidemic in Medellín, Colombia <i>Francisco J. Díaz, Wbeimar Aguilar-Jiménez, Lizdany Flórez-Álvarez, Gladys Valencia, Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Diego Álvarez-Díaz, Marcela Mercado-Reyes, María T. Rugeles</i>	148
---	-----

Brief communication

Citywide preparedness for a pandemic: A cross sectional survey of knowledge, attitudes, and practices about respiratory infection prevention in Bogotá, Colombia
Jorge Alberto Cortés, Pilar Espitia, Yuliet Liliana Rosero-Lasso..... 159

SARS-CoV-2 and RT-PCR in asymptomatic patients: Results of a cohort of workers at El Dorado International Airport in Bogotá, 2020
Jeadran Malagón-Rojas, Claudia Gómez-Rendón, Eliana L. Parra, Julia Almentero, Ruth Palma, Ronald López, Yesith Guillermo Toloza-Pérez, Vivian Rubio, Juan Felipe Bedoya, Fernando López-Díaz, Carlos Franco-Muñoz, Jhonnatan Reales-González, Marcela Mercado..... 166

Update

Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS -CoV-2?
Jeison Monroy-Gómez, Orlando Torres-Fernández..... 173

Topic review

Ethical guidelines on cardiopulmonary resuscitation in the context of the COVID-19 pandemic in Colombia
Eduardo A. Rueda, Edilma Suárez, Fritz E. Gempeler, Lilian Torregrosa, Andrea Caballero, Diana Bernal, Nora Badoui..... 180

SARS-CoV-2 sequencing: The technological initiative to strengthen early warning systems for public health emergencies in Latin America and the Caribbean
Diego A. Álvarez-Díaz, Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Marcela Mercado-Reyes..... 188

Letters to the editor..... 198

Editorial

Investigación científica prioritaria en Latinoamérica para orientar la prevención y el control de la COVID-19

Pasados siete meses del primer caso de infección por SARS-Cov-2 reportado en Latinoamérica y el Caribe, la región ha pasado a ocupar el primer lugar de muertes per cápita asociadas con la COVID-19: para el 10 de octubre se habían reportado más de 350.000, lo que representa el 34 % del total de las registradas globalmente (1). Además, el efecto de la pandemia en las economías de la región es el mayor de la historia en el último siglo (2), y varios de los países registran las tasas más altas de contracción económica (3). Hoy hay evidencia concreta de que el impacto directo e indirecto de la pandemia es mayor en las poblaciones que viven en condiciones de hacinamiento, las minorías étnicas y los estratos sociales más bajos, lo cual refleja la desigualdad de la región (4).

Ante la magnitud de dicho impacto, la mayoría de los países de la región ha hecho grandes esfuerzos para limitarlo, no solo implementado las medidas de distanciamiento social, sino fortaleciendo la capacidad de los sistemas de salud, la vigilancia epidemiológica y los laboratorios, y suministrando los insumos necesarios con una prontitud sin precedentes en tan corto tiempo (5). De todas maneras, la pandemia se encuentra aún en los estados iniciales en gran parte de la región y los retos que la investigación debe formularse en los siguientes meses implican la optimización y la focalización de las acciones. En este sentido, el futuro impone la necesidad de promover la investigación científica como base de la respuesta a la pandemia y puente hacia la recuperación social y económica de la región (6).

En ese contexto, presento aquí tres aspectos fundamentales de la relación entre la investigación científica y la toma de decisiones en la pandemia: el tipo de inversión, las preguntas claves y las áreas prioritarias para su fortalecimiento.

Inversión en la investigación independiente en contraste con la investigación comisionada

Hay, por lo menos, dos ángulos que deben diferenciarse al considerar el tipo de investigación que podría promoverse en Latinoamérica, ambos necesarios para enfrentar la pandemia: en primer lugar, la inversión en la investigación independiente, que implica ofrecer iguales oportunidades a los grupos de investigación para proponer ideas bajo unos lineamientos muy generales, pero no prescriptivos. Este esquema abre oportunidades tanto para los grupos de trayectoria como para los emergentes y, además, permite la libertad e independencia necesarias para la innovación, lo que es fundamental a la hora de explorar nuevas aproximaciones y encontrar soluciones. En segundo lugar, la inversión en la investigación dirigida o comisionada significa promover los estudios encaminados a resolver problemas o preguntas muy específicas. En el marco de ciertos esquemas,

Citación:

Cucunubá ZM. Investigación científica prioritaria en Latinoamérica para orientar la prevención y el control de la COVID-19. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):9-13.

algunos países incluso convocan directamente a los grupos de investigación con trayectoria, infraestructura y capacidad demostradas a producir resultados lo más rápidamente posible.

Preguntas claves de investigación para orientar las medidas de prevención y control

Sin duda, hay un número importante de preguntas de investigación sobre el SARS-CoV-2 en muchos ámbitos de la ciencia básica (7,8) y en el campo de la salud pública, muchas de las cuales han sido abordadas en la “carta de navegación” para la investigación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9). Algunas tienen una mayor relevancia que otras en cuanto al tipo de situaciones que determinarán la respuesta frente a la pandemia en los próximos meses en Latinoamérica. Esto porque nuestras condiciones sociales, medioambientales y de exposición a agentes patógenos e, incluso, nuestras características genéticas, difieren de las propias de Asia, Europa o los Estados Unidos. En el cuadro 1 se resumen las que considero de mayor relevancia para la región.

Cuadro 1. Preguntas de investigación claves para orientar la respuesta a la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica

Pregunta	Diseño
Impacto de la pandemia en la salud pública en Latinoamérica	
¿A qué velocidad y cómo se propaga el virus en espacio y tiempo?	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de datos de vigilancia rutinaria • Estudios de vigilancia activa en diferentes ambientes: trabajo, escuela, ocio, transporte, etc.
¿Cuál ha sido el impacto de las medidas no farmacéuticas en poblaciones y comunidades específicas, incluidas las minorías étnicas?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios poblacionales probabilísticos de seroprevalencia
¿Cuál es la letalidad del SARS-CoV-2 en Latinoamérica?	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de registros de mortalidad ligado a estudios de seroprevalencia
¿Cuáles son y qué magnitud alcanzan los efectos indirectos de la pandemia?	<ul style="list-style-type: none"> • Encuestas poblacionales • Encuestas de servicios de salud • Análisis de registros
¿Qué condiciones individuales determinan mayor morbilidad y mortalidad asociadas con el SARS-CoV-2?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de casos y controles • Estudios de cohorte • Biomarcadores de la gravedad de la infección
¿Cuáles son los impactos a largo plazo en la salud de los infectados?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohorte
¿Qué condiciones socioculturales determinan un mayor o menor cumplimiento de las medidas preventivas?	<ul style="list-style-type: none"> • Encuestas poblacionales • Estudios cualitativos
¿Cómo cambian las tasas de contacto en Latinoamérica tras la pandemia (es decir, infraestructura de los sitios de trabajo, estudio, costumbres)?	<ul style="list-style-type: none"> • Encuestas poblacionales • Análisis de políticas • Estudios cualitativos
Impacto potencial diferenciado de los medicamentos y las vacunas en Latinoamérica	
¿Cuál es el panorama de respuesta inmunitaria frente al SARS-Cov-2?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios que combinen seroprevalencia y análisis de respuesta inmunológica celular
¿Cuánto perdura la respuesta inmunitaria y qué tan frecuente es la reinfección?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de cohorte con mediciones longitudinales de la respuesta inmunitaria en los mismos individuos • Caracterización de casos y genómica de la reinfección
¿Qué variantes del virus circulan?	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia molecular y genómica con muestras representativas de la evolución espacial y temporal de la propagación del virus
¿Qué variantes genéticas de la población pueden afectar la efectividad de ciertas vacunas?	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios poblacionales de variantes y marcadores genéticos relevantes
¿Cómo garantizar el acceso y la distribución equitativa, oportuna y eficiente de las potenciales vacunas?	<ul style="list-style-type: none"> • Modelado matemático • Estudios de ciencias sociales
¿Cuál es la eficacia de medicamentos y vacunas?	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Áreas prioritarias de fortalecimiento de la relación entre la ciencia y la adopción de decisiones

La capacidad de la investigación científica para ganar suficiente relevancia en estos momentos pasa por el fortalecimiento, por lo menos, de los siguientes seis aspectos.

Sistemas de información y datos libres

La política de datos libres ha sido una consigna de la pandemia, pero los datos libres individualizados todavía son una excepción en la región (10). La mayoría de los países de Latinoamérica aún no cuentan con sistemas de vigilancia en salud pública digitalizados, y dependen de fichas manuales que luego deben ser transcritas. Esto genera retrasos para tener disponible la información en tiempo real, así como problemas de calidad de los datos que permean todo el flujo de información. Aquí hay una oportunidad muy importante para que los países hagan inversiones relevantes en el mejoramiento de sus sistemas de información apoyados en la academia y en la industria tecnológica.

Capacidad analítica y modelado en salud pública en tiempo real

No basta con que los datos sean de acceso libre, tengan calidad y estén disponibles en grandes cantidades, se requieren también la infraestructura y las capacidades para poder analizarlos en tiempo real. La investigación teórica y las capacidades en la ciencia de datos de la academia y la industria han aumentado en Latinoamérica, pero aún hay una brecha en la aplicación de dichas capacidades en los contextos de epidemias y de salud pública. Mediante programas conjuntos de inversión en educación continua por parte de la academia y la industria deben fortalecerse los grupos de análisis y modelado de datos en las instituciones de salud pública, lo cual es un paso fundamental para respaldar la adopción de decisiones (11).

Producción de insumos y equipos básicos

A pesar del fortalecimiento de algunos países en cuanto al número de laboratorios de diagnóstico del SARS-CoV-2, gran parte de la región no ha logrado expandir sus capacidades, en gran medida por problemas en la disponibilidad de insumos (5). En junio de este año la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) publicó un informe indicando que Latinoamérica es muy dependiente de las importaciones y que menos del 4 % de los productos, equipos médicos, reactivos e insumos básicos para la atención de la pandemia son producidos en la región (12). Así que, a pesar del gran esfuerzo desplegado por los países, ha habido serias restricciones de acceso a insumos de diagnóstico y medicamentos y, en un futuro cercano, pasará lo mismo con las vacunas. El fortalecimiento de las capacidades de producción local de insumos, equipos y productos farmacéuticos requiere de la inversión pública y privada.

Infraestructura para ensayos clínicos, ensayos comunitarios y validaciones

Un estudio publicado en el 2018 indicaba que, aunque las capacidades de ensayos clínicos en Latinoamérica habían aumentado en los últimos años, dicho aumento había ocurrido principalmente en el campo de las enfermedades crónicas, en tanto que para las infecciosas y desatendidas solo había sido del 1 % del total, lo que evidenciaba una discordancia entre la carga de la enfermedad y las capacidades de investigación en este campo

(13). El apuntalamiento de las capacidades para desarrollar ensayos clínicos y comunitarios en enfermedades infecciosas pasa por fortalecer la formación en investigación clínica, biobancos y comités científicos y de ética en regiones apartadas, con el fin de propiciar la inclusión de la población pobre, diversa y rural. Esto implica la coordinación con las instituciones reguladoras, de manera que, sin perder el rigor científico, se facilite la rápida adecuación de la infraestructura, los procedimientos y los permisos necesarios para desarrollar dichos estudios.

Comunicación, ética de la investigación y diálogo de saberes

La medicalización de la respuesta frente a la pandemia puede estrechar la visión sobre la forma de evaluar el impacto tal como lo percibe la población. Cuando la población no entiende lo que está sucediendo, se abre el camino a las malinterpretaciones y la desinformación, lo que conlleva un menor cumplimiento de las medidas preventivas. La participación de las ciencias sociales y del comportamiento en los proyectos de investigación desde su concepción misma es esencial para construir puentes entre la comunidad, los responsables de las decisiones y la ciencia. Es así como se crea el marco ético de los proyectos (14) y se garantiza el involucramiento de la población en su formulación, tal como se ha propuesto en el caso del desarrollo de las vacunas por su gran impacto (15).

Enfoque regional y cooperación multilateral

No todos los países de la región tienen las mismas capacidades. El papel de liderazgo de las organizaciones regionales, como la Organización Panamericana de la Salud, debe fortalecerse para incentivar una mayor cooperación entre los países en la producción de insumos, medicamentos y vacunas, así como para compartir infraestructura, metodologías exitosas y lecciones.

Zulma M. Cucunubá

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, London, United Kingdom

Departamento de Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia
zulma.cucunuba@imperial.ac.uk

Referencias

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Fecha de consulta: 19 de octubre de 2020. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. CEPAL. El impacto del COVID-19 en América Latina y el Caribe. 2020. <https://doi.org/10.18356/2d5a2103-es>
3. Hasell J. Which countries have protected both health and the economy in the pandemic? September 1st., 2020. Fecha de consulta: 24 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-health-economy>
4. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, *et al.* SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: Results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Health.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30387-9)
5. Andrus JK, Evans-Gilbert T, Santos JI, Guzman MG, Rosenthal PJ, Toscano C, *et al.* Perspectives on battling COVID-19 in countries of Latin America and the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:593-6.
6. United Nations. UN Research Roadmap for the COVID-19 Recovery. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://council.science/un-research-roadmap-for-the-covid-19-recovery/>
7. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40.

8. Teymoori-Rad M, Samadzadeh S, Tabarraei A, Moradi A, Shahbaz MB, Tahamtan A. Ten challenging questions about SARS-CoV-2 and COVID-19. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:1-8.
9. World Health Organization. A coordinated global research roadmap. Geneva: World Health Organization. 2019;16. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/a-coordinated-global-research-roadmap>
10. Carrillo-Larco RM. COVID-19 data sources in Latin America and the Caribbean. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101750.
11. Organización Panamericana de la Salud. Ejercicio de modelaje de COVID-19. Guía técnica: metodología y parámetros, 4 de mayo del 2020. Washington, D.C.: OPS; 2020. Report No. OPS/IMS/PHE/COVID-19/20-0031. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52368>
12. OECD, The World Bank. Health at a glance: Latin America and the Caribbean 2020. Paris: OECD Publishing; 2020.
13. da Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, de Carvalho MR, Novaes MRCG. International clinical trials in Latin American and Caribbean countries: Research and development to meet local health needs. *Front Pharmacol*. 2017;8:961.
14. Townsend E, Nielsen E, Allister R, Cassidy SA. Key ethical questions for research during the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:381-3.
15. Emanuel EJ, Persad G, Kern A, Buchanan A, Fabre C, Halliday D, *et al*. An ethical framework for global vaccine allocation. *Science*. 2020;369:1309-12.

Nota editorial

Nota editorial en tiempos de la pandemia por SARS-CoV-2

En la revista *Biomédica* se le está dando prioridad a las contribuciones originales sobre el virus SARS-CoV-2 y la infección de COVID-19, dada la urgencia y el impacto de la pandemia en Colombia y en todo el mundo. Desde que empezó la emergencia hemos continuado nuestra labor manteniendo los altos estándares de publicación de la revista.

Agradezco los manuscritos recibidos hasta el momento y los que esperamos recibir, así como el trabajo de los editores, los evaluadores y el equipo editorial, y espero que nuestros autores hagan gala de tolerancia en aras de la crítica científica constructiva. Los editores de la revista supervisaremos el proceso de revisión y evaluación para garantizar que las solicitudes de trabajo adicional para la evaluación de los manuscritos estén dentro de lo razonable. Lo hacemos juiciosa y cuidadosamente, ponderando su valor a partir del estado en que son recibidos, la probabilidad de que los autores completen las modificaciones solicitadas en un plazo razonable y la necesidad y el valor científico agregado de los experimentos, los datos y las sustentaciones.

Dependemos totalmente de la comunidad de evaluadores y editores para mantener los estándares de la revista y para ayudar a los autores a mejorar sus manuscritos. Reconozco que muchos evaluadores, editores e integrantes del equipo editorial pueden ver su carga de trabajo aumentada durante este tiempo de emergencia, ya sea en relación con su trabajo o con sus obligaciones investigativas, docentes, administrativas o familiares.

La investigación biomédica sobre COVID-19 es prioritaria y por ello la mayoría de las editoriales y revistas científicas del mundo están permitiendo el acceso abierto de las publicaciones relacionadas con la pandemia, reconociendo la necesidad de compartir información científica sobre el coronavirus causante de la enfermedad, el SARS-CoV-2. Al final de esta nota se recomiendan algunas de las principales fuentes de información de acceso abierto y gratuito (1-9) que pueden facilitar la apropiación social del conocimiento actual en el tema.

Asimismo, soy consciente de que esta pandemia puede causar interrupciones en el trabajo de nuestra comunidad de científicos. Analizo esta situación en mi calidad de editor, y una de mis principales preocupaciones es garantizar que la comunicación de los resultados y avances científicos en el campo de la biomedicina continúe de la mejor manera posible y se mantenga durante esta emergencia.

También quiero informarles a nuestros colaboradores, evaluadores y lectores algunas opciones disponibles con las que cuenta *Biomédica*. Llamo la atención de quienes contemplan la presentación de trabajos nuevos en torno a los temas de la revista, en particular sobre SARS-CoV-2 y COVID-19, en el sentido de que si sus contribuciones son científicamente sólidas y novedosas, estamos preparados para acelerar su revisión y publicarlas en el menor tiempo posible una vez sean aprobadas para publicación anticipada (10).

Es posible que algunos investigadores tengan resultados novedosos y de gran mérito que, sin embargo, requerirían un trabajo adicional considerable para llegar al nivel de un artículo completo. Si el cronograma de finalización

Citación:

Gómez LA. Nota editorial en tiempos de la pandemia por SARS-CoV-2. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):14-5.

de la investigación es muy incierto, o está proyectado para una fecha lejana en el futuro, pero es imperativo comunicar los resultados parciales de manera oportuna, pueden considerar el envío de su estudio a la revista en la categoría de comunicación breve.

Por último, quiero invitarlos a hacer uso de las herramientas virtuales y digitales dispuestas para cumplir con todos los pasos involucrados en el proceso editorial en la plataforma de la revista *Biomédica* (10,11), especialmente en estos tiempos de la pandemia por el virus SARS-CoV-2.

Luis Alberto Gómez

Bogotá, D.C., Colombia

Editor, revista *Biomédica*; investigador, Grupo de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Salud; profesor catedrático, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; miembro correspondiente, Academia Colombiana de Ciencias Exactas Físicas y Naturales

Fuentes recomendadas de información de acceso abierto

1. SpringerNature. All of the articles from our official journals relevant to the novel coronavirus are freely available. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.springernature.com/gp/researchers/campaigns/coronavirus>
2. Science-AAAS. Coronavirus. All content listed is free to access. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/coronavirus-research-commentary-and-news>
3. The New England Journal of Medicine. Coronavirus (Covid-19). All Journal content related to the Covid-19 pandemic is freely available. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.nejm.org/coronavirus>
4. The Lancet. Covid-19 Resource Center. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.thelancet.com/coronavirus/archive>
5. Cell Press. Coronavirus Resource Hub. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.cell.com/2019-nCOV>
6. Elsevier. Elsevier information center. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>
7. Taylor and Francis. COVID-19: Novel Coronavirus Content Free to Access. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://taylorandfrancis.com/coronavirus/>
8. Wiley Online Library. Covid-19: Novel Coronavirus Content Free to Access. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://novel-coronavirus.onlinelibrary.wiley.com/>
9. Proceedings of the National Academy of Sciences. PNAS. The free collection of PNAS coronavirus papers and the Wellcome joint statement. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.pnas.org/>
10. Biomédica on the App Store. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://apps.apple.com/us/app/biom%C3%A9dica/id1073929569>
11. Biomédica en Google Play. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: https://play.google.com/store/apps/details?id=com.biteca.biomedica&hl=es_CO

Educación continua

Glosario para una pandemia: el ABC de los conceptos sobre el coronavirus

Felipe Botero-Rodríguez¹, Óscar H. Franco², Carlos Gómez-Restrepo^{3,4}

¹ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland

³ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Actualmente, el mundo se enfrenta a la pandemia generada por el SARS-CoV-2, infección para la cual no hay medidas farmacológicas de prevención ni tratamiento. Hasta el momento, ha dejado más de 4'880.000 casos confirmados y 322.000 muertes. Se han propuesto diferentes estrategias para el control de la enfermedad que implican la participación de diferentes sectores de la sociedad con acciones guiadas por lineamientos jurídicos y basados en medidas de salud pública, entre ellas, la contención, la mitigación, el aislamiento físico y la cuarentena. Dado que se trata de una situación de dimensión poblacional, la información tiene un papel fundamental; sin embargo, la proliferación de términos nuevos, muchas veces usados erróneamente, causa confusión y desinformación y, en consecuencia, limitan la participación ciudadana.

En ese contexto, en el presente documento se hizo una revisión de los términos utilizados en epidemias y pandemias de enfermedades infecciosas, con énfasis en la COVID-19, para facilitar al público general la comprensión de los términos relevantes sobre el comportamiento de los agentes patógenos y de su ciclo epidémico y pandémico, así como los criterios para la adopción de las decisiones pertinentes en salud pública. Se aspira a que el glosario resultante ayude al uso correcto de los términos y a homogenizar la información.

Palabras clave: pandemia; infecciones por coronavirus; virus del SRAS; prevención y mitigación; descriptores de las ciencias de la salud.

Pandemic's glossary: The ABC of coronavirus concepts

Currently, the world is facing the pandemic generated by SARS-CoV-2. There are no pharmacological measures for the prevention or treatment of this infection and, so far, it has caused more than 4'880.000 confirmed cases and 322.000 deaths. The different strategies for the control of the disease that have been proposed involve the participation of different actors. Such participation, guided by legal guidelines based on public health measures, include containment, mitigation, physical isolation, and quarantine. As this is a population-based problem, information plays a primary role; however, the many new terms that have arisen and their misuse confuse and, therefore, misinform thus limiting citizen participation. For this reason, we conducted a review of the terms used in epidemics and pandemics of infectious diseases, particularly COVID-19. We considered and differentiated the relevant terms to facilitate the understanding of pathogen's behavior and epidemic and pandemic cycles, as well as the criteria for public health decision-making for the general public. This glossary should facilitate the use of the terms and standardize the information.

Keywords: Pandemics, coronavirus infections; SARS virus; prevention and mitigation; medical subject headings.

Actualmente, el mundo se enfrenta a la enfermedad (COVID-19) causada por un beta coronavirus (SARS-CoV-2) cuya aparición fue reportada el 31 de diciembre del 2019 y que se diseminó rápidamente en todo el mundo a tal velocidad que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia (1,2). La magnitud de esta infección es comparable con la de la pandemia de influenza de 1918, de gran virulencia y letalidad; sin embargo, su transmisión ha sido más rápida y su alcance no se conoce completamente, pues todavía se encuentra en las fases incipientes de su desarrollo. En la pandemia de 1918 diversos factores de tipo económico, demográfico y cultural confluyeron para propiciar la instauración y diseminación de la infección, poniendo de relieve la importancia de la interacción entre las autoridades de salud y la población (3).

Recibido: 22/05/2020

Aceptado: 23/07/2020

Publicado: 27/07/2020

Citación:

Botero-Rodríguez F, Franco ÓH, Gómez-Restrepo C. Glosario para una pandemia: el ABC de los conceptos sobre el coronavirus. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):16-26.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5605>

Correspondencia:

Carlos Gómez-Restrepo, Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N. 40-62, noveno piso, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 320 8320, extensión 2770
cgomez@javeriana.edu.co

Contribución de los autores:

Felipe Botero-Rodríguez: manejo de la búsqueda de información y diseño de la estructura del manuscrito
Óscar H. Franco: redacción del manuscrito
Carlos Gómez-Restrepo: concepción de la idea de investigación
Todos los autores participaron en la propuesta de los términos incluidos y en la síntesis de la información.

Financiación:

La presente investigación no contó con fuente de financiación ni forma parte de proyectos de investigación institucional.

Conflicto de intereses:

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

En el siglo XXI no habían aparecido pandemias de tal magnitud, no obstante, hubo grandes epidemias como la ocasionada por el síndrome respiratorio agudo grave, también originado en China en el 2002; el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) en el 2012, y la pandemia por el virus de influenza A (H₁N₁) en el 2009 (4,5). Hasta el 19 de mayo, la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 había dejado más de 4'880.000 casos confirmados y 322.000 muertes (6). Dado que no se cuenta con vacunas ni con medidas farmacológicas para su prevención o tratamiento, se han propuesto diferentes estrategias para su control, las cuales implican acciones de los gobiernos, la comunidad y los individuos a nivel regional.

Entre estas acciones se destacan la contención, la mitigación, el aislamiento físico y la cuarentena, términos que pueden causar confusión y ser utilizados erróneamente, lo que limita la participación de la población en las medidas de control adoptadas. La participación de las comunidades implica el fortalecimiento de sus recursos propios, es decir, los conocimientos y estructuras organizacionales que garanticen su aporte real en los procesos de cambio requeridos para el control de las enfermedades infecciosas. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propicia la participación y el empoderamiento de la población como estrategia fundamental en el manejo de la crisis actual y de las que eventualmente se den en el futuro (7).

En este contexto, se presentan una revisión y un glosario de los términos utilizados en las epidemias y pandemias de enfermedades infecciosas. Los términos se organizaron por secciones según los aspectos más relevantes durante una pandemia: 1) las bases para entender el comportamiento de un agente patógeno; 2) el ciclo de las epidemias y las pandemias; 3) los criterios que sustentan las decisiones en torno a las medidas de salud pública, y 4) las medidas de salud pública para enfrentar la pandemia.

Metodología

Inicialmente, se propusieron términos que fueran pertinentes desde el punto de vista de las ciencias básicas, la salud pública y la epidemiología y, a medida que se encontraban nuevos conceptos, se incluían en el manuscrito.

La búsqueda de los términos se hizo en las bases de datos de literatura médica Medline y Scielo, en los sitios web de entidades líderes en el control de la pandemia como la OMS o el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, y en textos sobre las áreas del conocimiento concernientes al tema. Posteriormente, se empleó una estrategia de bola de nieve para llegar a otras referencias y completar los conceptos. Por último, de manera inductiva se establecieron las categorías que se presentan a continuación para la exposición de los conceptos, incluyendo en cada una de ellas los términos por orden alfabético.

Resultados

Bases para entender el comportamiento de un agente patógeno

ADN: siglas del ácido desoxirribonucleico. Es el material hereditario de todos los organismos con excepción de los virus ARN. Está conformado por dos cadenas helicoidales polinucleótidas en forma de hélice (8).

ARN: siglas del ácido ribonucleico. Es una cadena polinucleótida individual en la que el azúcar ribosa reemplaza la desoxirribosa y el uracilo a la timina que se encuentran en las cadenas de ADN. Participa en la síntesis proteica (8). El SARS-CoV-2 tiene una única cadena de ARN (9).

Bacteria: organismo procariota unicelular vital para los ecosistemas del planeta y con capacidad de vivir en condiciones extremas. Existen múltiples especies con diferentes funciones, algunas de las cuales pueden causar enfermedades en humanos, siendo las más mortales las infecciones respiratorias como la tuberculosis (8).

Brote: aumento súbito de los casos de una enfermedad (10).

Contagio: transmisión de una enfermedad por contacto con el agente patógeno (8,10).

Curva epidemiológica: representación gráfica del número de casos epidémicos en una población. Sirve para detallar el patrón, la magnitud y la tendencia de la epidemia. En este sentido, se habla de “aplanamiento de la curva”, es decir, el comportamiento de la curva epidemiológica cuando el número de casos activos se mantiene estable y constante en el tiempo, o sea, cuando disminuye la tasa de contagio (10).

Enfermedad endémica: enfermedad infecciosa que afecta de forma permanente o secular a las personas en un lugar determinado (10), por ejemplo, el dengue en zonas tropicales.

Epidemia: propagación rápida y anormal de una enfermedad infecciosa en un número superior al esperado (10).

Fuente: punto de origen del agente infeccioso, el cual puede llegar hasta el huésped susceptible (puede ser el reservorio) (10).

Huésped: organismo que alberga a otro en su interior, o que lo porta, por ejemplo, el sujeto afectado por una infección parasitaria (10).

Número reproductivo (R_0): número promedio de infecciones resultantes de un solo caso en una población totalmente susceptible que no ha estado sujeta a intervención (10,11). En el caso de la COVID-19 se han calculado diferentes R_0 ; una de las cifras iniciales en China fue de 2,2 (IC_{95%}: 1,4-3,9), lo que significa que una persona infectada contagiaba a 2,2 personas más (12).

Número reproductivo efectivo (R_t): se puede considerar como la versión en la “vida real” del R_0 . Es el número promedio de infecciones resultantes de un caso en una población susceptible cuando se están llevando a cabo intervenciones de prevención y control (10,11).

Pandemia: propagación mundial de una enfermedad generada por un microorganismo que se transmite de forma eficaz y es capaz de producir casos por transmisión comunitaria en múltiples lugares (2).

Parásito: ser vivo que vive, se alimenta y crece dentro de un huésped; puede ser de parasitismo obligado, es decir, solamente vive en asociación con otro ser vivo, o facultativo, pues además de vivir como parásito, lo puede hacer de otras maneras (8).

Patógeno: agente biológico externo que se aloja en un organismo biológico determinado y causa infección. Puede ser de varios tipos: virus, bacteria, parásito u hongo (8,10).

Periodo clínico: lapso en el que aparecen los síntomas y los signos característicos de la enfermedad (10).

Pico de curva: punto más alto de una curva epidémica; representa el punto de mayor magnitud. En el caso de la COVID-19 será el momento en que la enfermedad alcance el mayor nivel de contagio e incidencia (10).

Periodo de incubación: intervalo de tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio de los síntomas de la infección (10). Según los datos obtenidos en China, en el caso de la COVID-19 es de cinco días en promedio (12).

Periodo prodrómico: aparición de signos generales inespecíficos. Hay afectación o infección, pero el agente patógeno no actúa sobre los órganos diana (10).

Portador: persona que no padece los síntomas ni presenta los signos de la enfermedad, pero transmite el agente patógeno (10).

Reservorio: ser animado o inanimado en el que el agente etiológico se reproduce y perpetúa durante cierto periodo (8). En la infección por SARS-CoV-2 se han establecido como posibles animales reservorios los murciélagos y los pangolines, los cuales no presentan los signos de la enfermedad, aunque albergan el virus y lo pueden transmitir a los humanos (12).

Riesgo de contagio: probabilidad de que ocurra la transmisión de la fuente a un huésped (10).

Tasa de ataque: forma de incidencia que mide la proporción de personas en una población que experimenta una condición de salud aguda en un periodo limitado. Se calcula como el número de casos nuevos durante el pico dividido por el tamaño de la población al inicio del periodo (10).

Tasa de ataque secundaria: frecuencia de casos nuevos de la enfermedad entre los contactos de pacientes conocidos (10).

Tasa de contacto: tasa a la que un individuo infectado infecta a otros sujetos susceptibles a la infección. Esto depende de la exposición e interacción física que tenga el individuo con otras personas vulnerables (10). Las medidas de contención y mitigación buscan, entre otras cosas, disminuir esta tasa (13,14).

Tasa de letalidad: proporción de personas con una condición particular, que mueren a causa de ella (10). Por ejemplo, la tasa de letalidad del dengue grave es de 4,7 % en Colombia (15), en tanto que se ha reportado que la de COVID-19 fue de 4 % en China y hasta de 13 % en Italia. Cabe aclarar que esta tasa varía según la detección de casos y el registro de las muertes. En el caso de la COVID-19 en muchos países el registro se limita a los fallecimientos que ocurren en hospitales en personas con prueba confirmatoria de la enfermedad. Se estima un subregistro promedio del 50 % de los casos reales (12).

Tasa de mortalidad: frecuencia de muerte en una población definida en un periodo. En este caso, la detección de los casos no influye tanto (10).

Transmisibilidad: capacidad de un material para transmitir fluidos o gérmenes (8).

Transmisión: mecanismo por el que un agente infeccioso se propaga a un huésped susceptible. Puede ocurrir de diferentes formas: por contacto (incluido el contacto con mucosas), de forma aérea (gotas o aerosoles),

y por ingestión o vía placentaria (8). En el caso de la COVID-19, la transmisión ocurre por contacto con mucosas y por vía aérea mediante gotas, y de aerosoles al hacer procedimientos médicos como la toma de muestras en orofaringe o la intubación orotraqueal (16).

Vector: agente que transmite el agente patógeno a otro ser vivo (8), por ejemplo, el mosquito *Aedes aegypti*, que transmite el virus del dengue.

Virus: agente infeccioso que solo puede reproducirse en tejidos vivos de otros seres. La forma extracelular inerte se llama virión, forma en que penetra a la membrana celular del huésped y libera su ácido nucleico (8).

Zoonosis: enfermedad o infección que es naturalmente transmisible de animales a humanos, por ejemplo, la COVID-19, la rabia y la toxoplasmosis, entre otras; cerca del 60 % de las infecciones que afectan al ser humano son enfermedades zoonóticas (8).

Ciclo de epidemias y pandemias

En la sección anterior se señalaron algunos factores del agente patógeno y de los huéspedes que determinan la conducta de las enfermedades infecciosas. Asimismo, deben considerarse otras variables como los factores genéticos y biológicos, el ambiente ecológico y físico, el comportamiento humano y demográfico, y los factores sociales, políticos y económicos que, entre otros aspectos, influyen en la propagación de la enfermedad. Las epidemias y las pandemias suelen tener las siguientes fases de evolución que varían según su propagación y las variables mencionadas (13).

Amplificación: la incidencia de la enfermedad crece a tal punto que cumple con los criterios de epidemia o pandemia. El agente patógeno es capaz de transmitirse de persona a persona y causa un pico sostenido en la comunidad (13).

Inmunidad colectiva: también conocida como *inmunidad de rebaño*, se refiere al efecto indirecto de la inmunización masiva por infección o vacunación (o su combinación). Se evidencia por la disminución de la infección en personas vulnerables debido a la inmunización de la mayor parte de la población (13).

Introducción: aparición de un nuevo agente patógeno en la población (13).

Segunda ola: nuevo brote del mismo agente patógeno que se desarrolla una vez ha disminuido el brote inicial. Dependiendo de la enfermedad puede dar paso a una tercera o cuarta ola hasta que el agente patógeno es erradicado o se hace endémico (13).

Transmisión localizada: ocurre transmisión esporádica en una localización determinada y con baja incidencia (13).

Transmisión reducida por inmunidad: disminución de la vía de contagio de persona a persona debido a la adquisición de inmunidad efectiva en la población (13).

Criterios para la adopción de decisiones sobre las medidas de salud pública

Gravedad y letalidad: estas condicionan la magnitud del impacto y la aceptación social de las medidas no farmacológicas. La *gravedad* se refiere al grado de compromiso de la enfermedad y de la necesidad de

tratamiento y hospitalización de las personas enfermas. La *letalidad* se refiere al riesgo de mortalidad que una enfermedad conlleva para el paciente que la sufre (17). En el caso de la COVID-19, la OMS ha estimado una tasa de mortalidad, aproximadamente, de 3 % a nivel mundial (18).

Historia natural de la infección: se refiere al comportamiento de la infección sin medidas de prevención o tratamiento e incluye el periodo de contagio, la incubación, y los estadios prodrómico y clínico. Aporta información sobre las tasas de letalidad y el número reproductivo básico (R_0), entre otras (17).

Parámetros epidemiológicos: incluyen el número reproductivo básico (R_0), el tiempo de generación de la enfermedad, es decir, la velocidad en que se deben activar las medidas de intervención para frenar el crecimiento de la epidemia, y la proporción de la transmisión antes del inicio de los síntomas (17,19).

Medidas de salud pública ante la pandemia

Dado que no se cuenta con vacunas o tratamientos farmacológicos, y parece que no los habrá pronto, las alternativas restantes son las intervenciones no farmacológicas. Por ello, el objetivo principal de las medidas es impedir o retrasar la diseminación generalizada lo antes posible, inicialmente en el lugar de origen y, posteriormente, en todos los sitios donde se halle presente la pandemia. Con ello se busca disminuir la tasa de incidencia y ganar tiempo para llevar a cabo los planes de respuesta, desarrollar mejores pruebas diagnósticas, disminuir el pico en la demanda de servicios para no sobrecargar el sistema de salud, desarrollar algún tratamiento o inmunoprofilaxis, y preparar a los sectores pertinentes (17,20,21). Con esta información, y teniendo en cuenta el ciclo de las pandemias (figura 1), se llevan a cabo las siguientes intervenciones de forma secuencial.

Anticipación: fortalecimiento de la atención de los factores de riesgo poblacionales y del sistema de salud antes de la aparición de una epidemia. Se pronostican las enfermedades con mayores probabilidades de emerger y se determinan los factores modificadores del efecto de la historia de la enfermedad tanto por su impacto como por su diseminación, y se tienen en cuenta las experiencias pasadas con condiciones similares (13).

Detección temprana: esta estrategia se lleva a cabo en el ámbito de la salud y se apoya en una vigilancia epidemiológica constante. Se trata de identificar y estudiar la enfermedad, así como sus características asociadas. Debe hacerse coordinadamente con las medidas de contención, ya que busca disminuir la transmisión en la comunidad aislando inicialmente a los pacientes gravemente enfermos. Una vez se surte esta etapa se puede proceder con las otras medidas necesarias para el manejo de la epidemia (13).

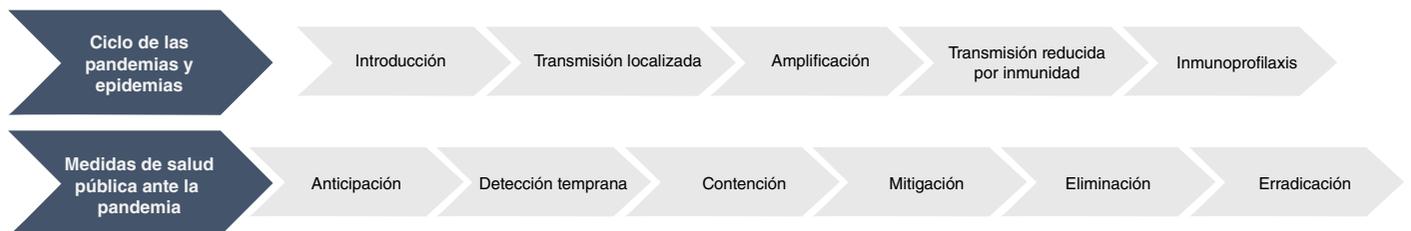


Figura 1. Medidas de salud pública según el ciclo de las epidemias

Contención: fase fundamental para evitar la epidemia a gran escala; debe iniciarse tan pronto como se detecta el primer caso, independientemente de su etiología y origen.

Entre sus estrategias se encuentran (13,14):

- a. la higiene individual y el control hospitalario de la infección mediante el lavado de manos, la desinfección de implementos (médicos y de uso diario), y el uso de equipamiento de protección personal según el mecanismo de transmisión del patógeno; en los contextos clínicos, se incluye el adecuado etiquetamiento y disposición de residuos;
- b. el distanciamiento social (físico) y evitar eventos públicos masivos;
- c. el cierre de centros educativos y el fomento de teletrabajo;
- d. la atención a las necesidades de la población para evitar que salga a espacios públicos como mercados, tiendas y farmacias, con apoyo especial para las poblaciones vulnerables (mayores de 70 años, pacientes con comorbilidades);
- e. los controles internacionales en las fronteras terrestres, aéreas y marítimas, con opciones que van desde las tamizaciones a la entrada y salida de las personas hasta el cierre de las fronteras;
- f. el aislamiento de las personas infectadas y la cuarentena de los casos sospechosos, y
- g. el entrenamiento y la preparación antes del pico de la enfermedad para los profesionales e instituciones que enfrentan el reto, así como de los sistemas que soportan la carga, con lineamientos centrados en la enfermedad emergente.

Control y mitigación: intervención que se aplica cuando la infección en la población alcanza la fase de epidemia o pandemia. El objetivo es proveer cuidado oportuno y de calidad a los pacientes que lo necesiten, mitigar o reducir el impacto de la enfermedad y reducir su incidencia, morbimortalidad, así como las alteraciones secundarias de los sistemas económicos, sociales y políticos.

Para lograr una mitigación de la infección hay diferentes alternativas, entre ellas (11,13,14,22,23):

- a. el uso de vacunas y medicamentos para evitar el contagio y tratar los casos que ya tienen la enfermedad (esta alternativa no está disponible en la infección por SARS CoV2);
- b. ganar tiempo y permitir el desarrollo de nuevas tecnologías de prevención, diagnóstico y tratamiento;
- c. reducir la diseminación de la enfermedad con base en la utilización y adaptación de las medidas utilizadas en la contención, pero con una intensidad mayor, que pueden ir desde el fomento del teletrabajo hasta decretar una cuarentena de la población;
- d. aumentar el cuidado y la vigilancia de cada caso para disminuir la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de contagio;
- e. aumentar la cobertura de la atención de los casos y la capacidad diagnóstica y, si es necesario, realizar vigilancia activa en la comunidad, y
- f. prestar especial atención a los comunicados y la información que se difunde a la población.

Acordeón: se ha recurrido a este termino coloquial para referirse a una estrategia de manejo epidémico a largo plazo caracterizada por el establecimiento de medidas de control y su posterior liberación hasta que existan procedimientos de inmunización exitosos (vacuna o exposición de la mayoría de la población) o tratamientos efectivos (24).

Eliminación: es la siguiente fase, la cual implica la disminución masiva de casos activos e incidentes; en ella se declara que ya no hay epidemia (como en Nueva Zelanda durante la primera semana de mayo). En esta fase, la enfermedad ya no se considera un problema de salud pública, aunque deben mantenerse las medidas de vigilancia y control para prevenir su reaparición (13).

Erradicación: eliminación permanente de la incidencia a nivel mundial; ya no se necesitan medidas adicionales, pues se considera que no hay riesgo de reaparición. Una enfermedad se considera erradicada cuando se cumplen estos tres criterios: se cuenta con una intervención disponible para interrumpir su transmisión; se tienen herramientas diagnósticas eficientes para detectar casos, y los humanos son los únicos reservorios (13).

Estrategias no farmacológicas en la comunidad

Las estrategias no farmacológicas en la comunidad deben aplicarse preferiblemente antes del pico de la infección e ir acompañadas de las siguientes intervenciones para predecir el comportamiento y prevenir la propagación de la infección.

Aislamiento: separación de las personas infectadas o sintomáticas de las personas que no lo están para evitar la transmisión a los individuos susceptibles (25).

Control de la infección: medidas de higiene y protección para reducir el riesgo de transmisión de un agente infeccioso de una persona a otra, entre ellas, el lavado de manos y el uso de tapabocas en personas sintomáticas o con diagnóstico confirmado (11).

Cuarentena: término que se originó en Venecia durante la epidemia de peste bubónica en 1370; se refiere al número de días (cuarenta) que los barcos debían permanecer en el agua antes de que desembarcara su tripulación y se descargaran sus mercancías. Es una medida preventiva que consiste en la separación de personas sanas que han estado expuestas –o que se sospecha que lo han estado– a una enfermedad transmisible para monitorear su evolución y prevenir la potencial transmisión (11,22,26).

Distanciamiento social: aumentar el espacio y evitar el contacto físico entre dos personas para evitar la propagación de una enfermedad. En el caso de la infección por SARS-CoV-2 se sugiere una distancia de dos metros entre personas para eludir el contagio por la dispersión de gotas y aerosoles. También incluye medidas como el teletrabajo, el cierre de escuelas y la cancelación o postergación de reuniones con grandes cantidades de personas (25).

Intervención contra la fatiga: comportamientos que optimicen la salud física y mental, o desalienten comportamientos potencialmente adversos para la salud o el control de la infección (11).

Modelado: simulación de situaciones de la vida real con ecuaciones matemáticas para aproximarse a sucesos futuros basada en experiencias pasadas con el mismo agente patógeno o con agentes de los cuales se suponga un comportamiento similar. Se utiliza para ilustrar circunstancias posibles y facilitar la preparación y la adopción de decisiones (27).

Vigilancia: es la observación continua y cercana de una o más personas o de la población en general con un fin de control o supervisión; se refiere al seguimiento de los problemas de salud pública, con el fin de recolectar la información necesaria para entender el problema epidémico e informar sobre él. Provee información oportuna, describe las características de la transmisión y las medidas que pueden ser tomadas para evitar su diseminación. Su metodología incluye el diagnóstico rápido, la tamización, la notificación y el reporte de casos, la investigación de los contactos y el monitoreo de tendencias (11,22).

Comentario

Las decisiones en salud pública y las indicaciones para los profesionales de la salud y la población en general recurren a muchos de los términos aquí expuestos. De ello se desprende la importancia de la literatura especializada mediante la cual es posible obtener, procesar y entender la información básica de salud y las herramientas para la adopción de decisiones (28,29). La literatura especializada en salud se centra en el paciente y supone una interacción entre todas las partes involucradas en el sistema de salud (pacientes, personal clínico y administrativo).

Debe tenerse en cuenta que no se trata aquí de conceptos unidimensionales, por lo que deben considerarse distintos componentes como el contexto del servicio de salud o del paciente, las creencias y costumbres culturales, los mitos referentes a la salud, etc., que influyen en la cognición de los individuos.

En otras palabras, la literatura especializada en salud va más allá de la simple información o de las indicaciones (28-30), y no olvidarlo resulta fundamental en el manejo de los problemas en salud, sobre todo si causan incertidumbre y miedo como en el caso de una pandemia (31), situación que entraña el reto de la comunicación y recalca la importancia de conocer los términos utilizados por los profesionales de la salud, especialmente cuando se trata de un agente patógeno nuevo y no se conoce todo sobre él, por lo que se corre el riesgo de dar información ambigua. Se ha podido comprobar que cuando los mensajes se transmiten de esta manera se reduce el nivel de cumplimiento de las medidas de prevención y de tratamiento incluso más que cuando se admite que no se conoce cabalmente la enfermedad (32,33).

Si el mensaje se transmite adecuadamente, debe incentivarse la consulta de la literatura especializada en salud entre la población, fomentando así su participación activa a nivel individual y comunitario. Dicha participación se ha asociado con mejores resultados en salud, con una mayor calidad de vida y con la disminución de los síntomas psicosomáticos y las conductas de riesgo, incluido el consumo de sustancias psicoactivas o la desestimación de las medidas preventivas (28–30,33). Es por ello que se presenta en este artículo un ABC homogéneo de los conceptos sobre el coronavirus, resaltando la importancia de las medidas vigentes para el control de la enfermedad y estableciendo los conceptos básicos de las enfermedades infecciosas, aspectos claves para el manejo de la actual pandemia y de las que eventualmente ocurran en el futuro.

Referencias

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92:548-1. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
2. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es una pandemia? Ginebra: OMS; 2013. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/es/
3. Manrique-Abril FG, Beltrán-Morera J, Ospina-Díaz JM. Cien años después, recordando cómo BMJ y JAMA comunicaron la pandemia de gripe de 1918-1919. *Rev Salud Pública.* 2018;20:787-91. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n6.82226>
4. Rice G. Here we go again? A new pandemic of the 21st century. *N Z Med J.* 2020;133:8-9.
5. Organización Mundial de la Salud. Nuevo coronavirus (2019-nCoV). Ginebra: OMS; 2020. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
6. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 map. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Zuliani LA, Bastidas MA, Ariza GM. La participación determinante social en la construcción de políticas públicas. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2015;33:75-84.
8. Grupo Editorial NORMA Educativa. *Diccionario de Biología.* Bogotá: Editorial Norma; 2006.
9. Pastrian-Soto G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomat.* 2020;14:331-7. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
10. Hernández-Aguado I, Gil-de Miguel Á, Delgado-Rodríguez M, Bolúmar-Montrull F, Benavides FG, Porta Serra M, *et al.* Manual de epidemiología y salud pública: para grados en ciencias. Segunda edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
11. Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, *et al.* Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza — United States, 2017. *MMWR Recomm Reports.* 2017;66:1-34. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6601a1>
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
13. World Health Organization. *Managing epidemics: Key facts about major deadly diseases.* Geneva: WHO; 2018.
14. Parodi SM, Liu VX. From containment to mitigation of COVID-19 in the US. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3882>
15. Castrillón JC, Castaño JC, Urcuqui S. Dengue en Colombia: diez años de evolución. *Rev Chil Infectol.* 2015;32:142-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000300002>
16. Cuevas E. An agent-based model to evaluate the COVID-19 transmission risks in facilities. *Comput Biol Med.* 2020;121:103827. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103827>
17. Amela-Heras C, Cortés-García M, Sierra-Moros MJ. Bases epidemiológicas para la toma de decisiones sobre medidas de salud pública (no farmacológicas) durante la respuesta a la pandemia de gripe (H₁N₁) 2009. *Rev Esp Salud Pública.* 2010;84:497-506
18. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp.* 2020;2020 (en prensa). <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.03.001>
19. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, *et al.* Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:961-6. <https://doi.org/10.3201/eid2605.190993>
20. González-Jaramillo V, González-Jaramillo N, Gómez-Restrepo C, Palacio-Acosta CA, Gómez-López A, Franco OH. Proyecciones de impacto de la pandemia COVID-19 en la población colombiana, según medidas de mitigación. Datos preliminares de modelos epidemiológicos para el periodo del 18 de marzo al 18 de abril de 2020. *Rev Salud Pública.* 2020;22:1-6. <https://doi.org/10.15446/rsap.v22.85789>
21. Owens D. COVID-19: To contain or delay and mitigate, which is the best strategy?; 2020. Fecha de consulta: 4 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.otandp.com/blog/covid-19-to-contain-or-delay-and-mitigate-which-is-the-best-strategy>

22. Lemon SM, Hamburg MA, Sparling PF, Choffnes ER, Mack A. Strategies for disease containment. In: Ethical and legal considerations in mitigating pandemic disease: Workshop summary. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007. p. 76-153. Fecha de consulta: 2 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54163/>
23. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, Mulembakani P, Rubin E, Wolfe N. Pandemics: Risks, impacts, and mitigation. In: Disease control priorities: Improving health and reducing poverty. Third edition. Washington, D.C.: The World Bank; 2018.
24. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud analiza y explica los retos en la fase de mitigación de la COVID-19. Fecha de consulta: 6 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-analiza-y-explica-los-retos-en-la-fase-de-mitigacion-de-la-COVID-19.aspx>
25. Cruz Roja Americana. Coronavirus: qué significa el distanciamiento social. 2020. Fecha de consulta: 4 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.redcross.org/cruz-roja/nosotros/noticias-y-eventos/articulos-de-noticias/2020/coronavirus-que-significa-el-distanciamiento-social.html>
26. 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;395:912–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
27. Ruiz-Ramírez J, Hernández-Rodríguez GE. Modelo estocástico de la transmisión de enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex*. 2009;51:390-6.
28. Koduah AO, Leung AY, Leung DY, Liu JY. “I sometimes ask patients to consider spiritual care”: Health literacy and culture in mental health nursing practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3589. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193589>
29. Zhang SC, Li DL, Yang R, Wan YH, Tao FB, Fang J. The association between health literacy and psychosomatic symptoms of adolescents in China: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2019;19:1259. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7589-0>
30. Brandt L, Schultes MT, Yanagida T, Maier G, Kollmayer M, Spiel C. Differential associations of health literacy with Austrian adolescents' tobacco and alcohol use. *Public Health*. 2019;174:74-82. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.05.033>
31. Unidad de Salud Mental, Abuso de Sustancias y Rehabilitación, Tecnología y Prestación de Servicios de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Protección de la salud mental en situaciones de epidemias. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2009. Fecha de consulta: 3 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Pandemia%20de%20influenza%20y%20Salud%20mental%20Esp.pdf>
32. Han PKJ, Zikmund-Fisher BJ, Duarte CW, Knaus M, Black A, Scherer AM, *et al.* Communication of scientific uncertainty about a novel pandemic health threat: Ambiguity aversion and its mechanisms. *J Health Commun*. 2018;23:435-44. <https://doi.org/10.1080/10810730.2018.1461961>
33. Ritov I, Baron J. Reluctance to vaccinate: Omission bias and ambiguity. *J Behav Decis Mak*. 1990;3:263–77. <https://doi.org/10.1002/bdm.3960030404>

Imágenes en biomedicina

Hallazgos incidentales de COVID-19 en PET/CT 18F-FDG de pacientes asintomáticos con cáncer en dos instituciones de salud de Bogotá, Colombia

Alejandro Martí^{1,2}, Sarai Morón², Eliana González², Julián Rojas²

¹ Unidad de PET/CT, Instituto de Diagnóstico Médico, Idime, Bogotá, D.C., Colombia

² Medicina Nuclear y Unidad PET/CT, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

La COVID-19 es la infección viral causada por el SARS-CoV-2 y declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia. Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de adquirir la infección y un peor pronóstico, ya que deben asistir a visitas médicas en diferentes centros hospitalarios, reciben tratamientos médicos y quirúrgicos y deben someterse a estudios diagnósticos como la PET/CT en servicios de medicina nuclear, lo que es ocasión para el hallazgo incidental de la infección.

Se presentan las imágenes de tomografías computarizadas por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (F18) (*Positron Emission Tomography and Computed Tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose*, PET/CT F18-FDG) en las que se evidenció la COVID-19 en pacientes con diversas enfermedades oncológicas, pero sin sintomatología respiratoria.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; cáncer; medicina nuclear; tomografía de emisión de positrones; reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa.

Incidental findings of COVID-19 in F18-FDG PET/CT from asymptomatic patients with cancer in two healthcare institutions in Bogotá, Colombia

COVID-19 is the viral infection caused by SARS-CoV-2 declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemic. Patients with cancer have a higher risk to acquire the infection and worse prognosis as they have to attend more medical visits in healthcare institutions, receive medical and surgical treatments, and be subjected to diagnostic studies such as PET/CT in nuclear medicine services where the infection may be an incidental finding. We present here F18-FDG PET/CT (*Positron Emission Tomography and Computed Tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose*), images with findings of COVID-19 from patients with different oncological conditions but no respiratory symptoms.

Keywords: Coronavirus infections; cancer; nuclear medicine; positron-emission tomography; reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Recibido: 29/09/2020

Aceptado: 09/10/2020

Publicado: 14/10/2020

Citación:

Martí A, Morón S, González E, Rojas J. Hallazgos incidentales de Covid-19 en tomografías PET/CT 18F-FDG de pacientes asintomáticos en dos instituciones de salud en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl. 2):27-33. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5833>

Correspondencia:

Sarai Elena Morón, Medicina Nuclear y Unidad PET/CT, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 No 9-85, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (57) (300) 483 2799
saraymoron@gmail.com

Contribución de los autores:

Alejandro Martí: revisión bibliográfica
Sarai Morón: diseño del manuscrito
Julián Rojas: escritura del manuscrito
Todos los autores participaron en la selección de los casos y en la revisión del manuscrito.

Financiación:

Ninguna

Conflicto de intereses:

Ninguno

El 30 de enero de 2020, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19), notificado por primera vez en Wuhan (China) el 31 de diciembre de 2019, como una emergencia de salud pública internacional (1). La COVID-19 es la infección viral causada por el SARS-CoV-2 que, para septiembre del 2020, ya había contagiado a más de 25 millones de personas en el mundo y causado la muerte de más de 840.000 (2). El 28 de septiembre de 2020 los casos confirmados en Colombia alcanzaron los 818.203 y las muertes ya eran 25.641 (3). En estos momentos, el diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico y se confirma mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Las unidades de imágenes diagnósticas y medicina nuclear no han sido ajenas a la enfermedad. Como ha sucedido con el resto de especialidades, los pacientes han continuado asistiendo a practicarse los exámenes diagnósticos y los procedimientos terapéuticos que requieren (4), lo cual implica la posibilidad de registrar hallazgos incidentales en las imágenes de medicina nuclear, como la tomografía PET/CT F18-FDG (*Positron Emission Tomography and Computed Tomography with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose*) en pacientes asintomáticos sin diagnóstico previo de COVID-19.

Se ha reportado una prevalencia de hallazgos incidentales de casos sospechosos de COVID-19 de hasta el 16,25 % en este tipo de exploraciones (5), los cuales incluyen opacidades pulmonares con patrón de vidrio esmerilado, engrosamiento de los tabiques interlobulillares e intralobulillares, opacidades alveolares (consolidaciones), engrosamientos broncovasculares y bronquiectasias por tracción. Es común el compromiso bilateral y multilobar, sobre todo en las zonas inferiores. Estas alteraciones se acompañan de un incremento metabólico del trazador, con rangos en el *Standardized Uptake Value* (SUV_{máx}) de 3,7 a 12 (6). Asimismo, se debe tener en cuenta que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de infección por COVID-19. Cerca del 40 % de los pacientes con cáncer y COVID-19 han debido ser hospitalizados, el 20 % desarrolló la enfermedad respiratoria grave y el 12 % murió en el curso de los 30 días posteriores al diagnóstico (7).

Además, este tipo de pacientes evolucionan, al parecer, con peor pronóstico porque deben asistir a más citas médicas en diferentes centros hospitalarios para las quimioterapias, los procedimientos médicos y quirúrgicos, y los frecuentes estudios diagnósticos en servicios de medicina nuclear, radiología y PET/CT. Suelen llegar asintomáticos y, por ello, los médicos especialistas en medicina nuclear y los radiólogos deben estar atentos a dichas eventualidades.

Se presentan aquí imágenes de PET/CT F18-FDG con hallazgos incidentales de COVID-19 de pacientes con diferentes condiciones oncológicas, pero sin sintomatología respiratoria. Los pacientes ingresaron al servicio de medicina nuclear y PET/CT de dos instituciones de salud de Bogotá y, debido a los hallazgos de las imágenes, se remitieron para la prueba de PCR, la cual fue positiva.

Caso 1

Hombre de 60 años, asintomático respiratorio, con antecedentes de linfoma B difuso de células grandes, remitido para PET/CT F18-FDG de estadificación inicial (figura 1). Antes de este diagnóstico, el paciente se había hecho una tomografía de tórax el 14 de julio de 2020 en la cual no se evidenciaba ninguna alteración. El 4 de agosto siguiente, se le tomó una PET/CT con F18-FDG en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, y se encontró una masa hipermetabólica en la región cervical derecha, conglomerados adenopáticos supraclaviculares derechos y focos hipermetabólicos en el parénquima esplénico relacionados con compromiso por linfoma. En el tórax se detectaron derrames pleurales bilaterales y múltiples opacidades alveolares hipermetabólicas. Dados estos hallazgos, se remitió al paciente para que se le practicara una prueba de PCR para diagnóstico de la COVID-19, la cual fue positiva.

Caso 2

Mujer de 26 años, sin sintomatología respiratoria, con diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes, remitida para PET/CT F18-FDG de estadificación inicial (figura 2). El 7 de agosto de 2020 se le tomó una angiotomografía de tórax en la que no se observaba compromiso parenquimatoso (flechas blancas). Posteriormente, el 13 de agosto, se le tomó una PET/CT F18-FDG en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, y se evidenció compromiso ganglionar hipermetabólico cervical, supraclavicular, axilar bilateral y mediastinal relacionado con su condición de base. Incidentalmente se observaron en el tórax opacidades

parenquimatosas con patrón de vidrio esmerilado que no se evidenciaban en la angiотomografía computarizada previa. Dada la pandemia actual, se envió a la paciente para que se le practicara una prueba de PCR para diagnóstico de la COVID-19, con resultado positivo.

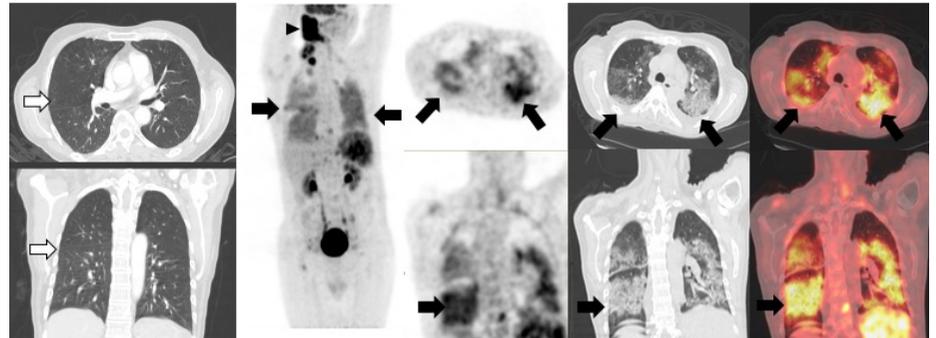


Figura 1. Tomografía de tórax de alta resolución previa a la PET/CT F18-FDG en la que no se evidenció ningún tipo de alteración parenquimatosas (flechas blancas). En la PET/CT F18-FDG se evidenció una masa hipermetabólica intensa, SUVmáx de 14, en la región cervical derecha y áreas de ulceración cutánea, conglomerados adenopáticos supraclaviculares derechos y múltiples focos hipermetabólicos infiltrativos en el parénquima esplénico relacionados con compromiso por linfoma (cabezas de flechas negras). En el tórax (flechas negras) se detectaron derrames pleurales bilaterales sin actividad metabólica y múltiples opacidades alveolares hipermetabólicas, así como un patrón de vidrio esmerilado de distribución en parches de carácter multilobar en ambos parénquimas pulmonares, con SUVmáx de 4,5.

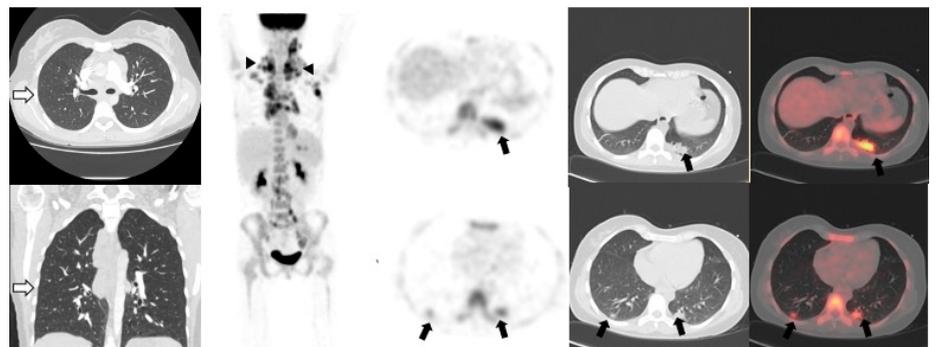


Figura 2. Angiotomografía de tórax previa a la PET/CT en la que no hubo evidencia de compromiso parenquimatoso (flechas blancas). En la PET/CT F18-FDG se encontraron múltiples ganglios hipermetabólicos cervicales, supraclaviculares, axilares bilaterales y mediastinales con SUVmáx de 10,7, relacionados con la enfermedad de base (cabezas de flechas). En el tórax (flechas negras) se observaron opacidades parenquimatosas con patrón de vidrio esmerilado localizadas en ambos segmentos posteriores de los lóbulos inferiores, pero con mayor compromiso del lado izquierdo, con aumento de la actividad metabólica y SUVmáx de 5,6.

Caso 3

Hombre de 53 años con linfoma b difuso transformado de folicular sometido a múltiples esquemas de quimioterapia. Se le hizo la PET/CT F18-FDG para la evaluación final del tratamiento (figura 3). Se le había hecho una tomografía computarizada de alta resolución de tórax el 29 de agosto de 2020 y no presentaba compromiso parenquimatoso. La PET/CT F18-FDG se hizo el 13 de agosto en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, y no se evidenciaron adenopatías o conglomerados hipermetabólicos infiltrativos asociados con la enfermedad de base del paciente. Sin embargo, en el segmento del tórax se evidenciaron múltiples opacidades con patrón de vidrio esmerilado y dispersas en ambos parénquimas pulmonares con gran actividad metabólica. Dados estos hallazgos se envió al paciente a la toma de la PCR para COVID-19, la cual resultó positiva.

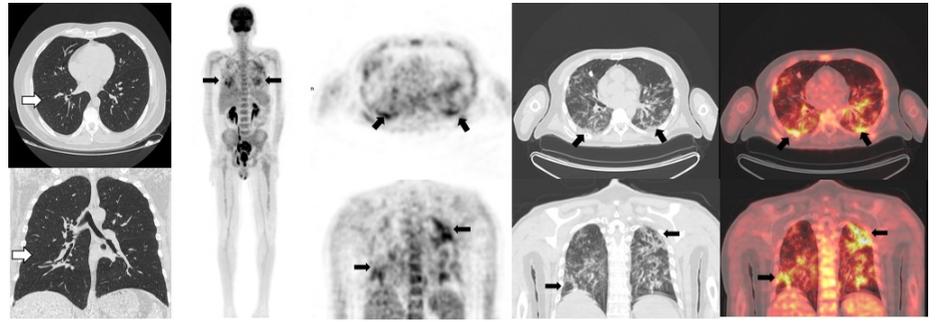


Figura 3. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax sin presencia de compromiso parenquimatoso (flechas blancas). En la PET/CT F18-FDG se observó en el segmento del tórax múltiples opacidades con patrón de vidrio esmerilado, dispersas en forma de parches en ambos parénquimas pulmonares basales derechas, dominantes, con elevada actividad metabólica y SUV_{máx} de 7 (flechas negras).

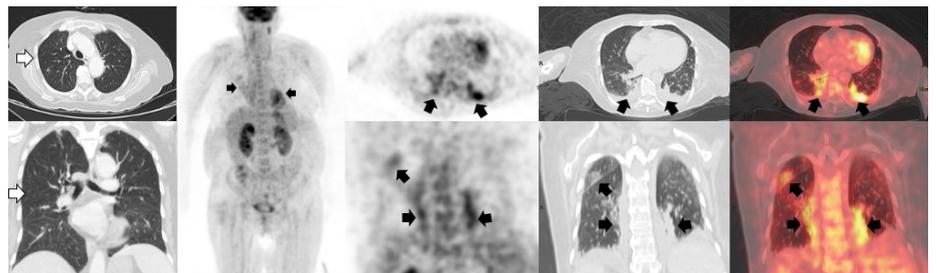


Figura 4. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax (flechas blancas) en la que se observaron cambios fibroatelectásicos y bronquiectasias por tracción en el lóbulo superior derecho. En la PET/CT F18-FDG (flechas negras) no hubo evidencia de lesiones hipermetabólicas sospechosas de compromiso secundario. Sin embargo, en el tórax se observaron múltiples opacidades con patrón de vidrio esmerilado y aumento difuso del trazador y SUV_{máx} de 4, localizadas en ambos campos pulmonares con una consolidación hipermetabólica del segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo y derrame pleural bilateral sin actividad metabólica.

Caso 4

Mujer de 57 años sin síntomas respiratorios y con antecedentes de linfoma no Hodgkin de células B de la zona marginal. Se solicitó la PET/CT F18-FDG para valorar la respuesta al final del tratamiento (figura 4). El 17 de agosto de 2020 se le había hecho una tomografía computarizada de alta resolución de tórax en la que solo se detectaron algunas atelectasias en el lóbulo superior derecho. En la PET/CT realizada el 25 de junio de 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología, no se evidenciaron lesiones hipermetabólicas sospechosas de compromiso secundario. En el tórax se observaron múltiples opacidades en vidrio esmerilado con aumento difuso del trazador asociado con una consolidación hipermetabólica y derrame pleural bilateral sin actividad metabólica. Con estos hallazgos la paciente fue remitida para que se le practicara una prueba de PCR para COVID-19 y el resultado fue positivo.

Caso 5

Mujer de 74 años con antecedentes de linfoma no Hodgkin folicular de grado histológico 2, quien recibió seis ciclos de quimioterapia. Se hizo la PET/CT F18-FDG para valorar la respuesta al tratamiento en el Instituto de Diagnóstico Médico (Idime) en Bogotá (figura 5). Los hallazgos de la PET/CT fueron negativos para lesiones hipermetabólicas relacionados con la enfermedad de base. En el tórax se evidenciaron opacidades con patrón de vidrio esmerilado y actividad metabólica difusa de aspecto inflamatorio e infeccioso. Dada la situación actual de pandemia, se hizo el seguimiento clínico de la paciente para descartar la COVID-19 y el resultado de la PCR fue positivo.

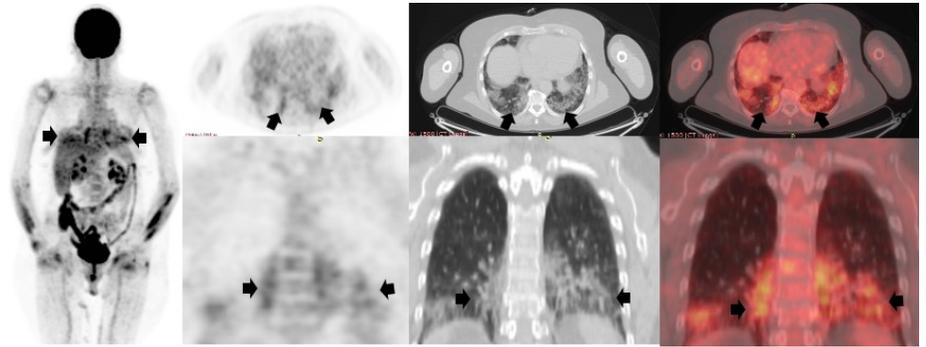


Figura 5. PET/CT con F18-FDG en la que no se observaron lesiones hipermetabólicas relacionadas con la enfermedad de base. Sin embargo, en el tórax se evidenciaron múltiples opacidades en parches con patrón de vidrio esmerilado y actividad metabólica difusa en el lóbulo medio, la llingula y en ambos lóbulos inferiores, con SUVmáx de 3,6 (flechas negras), y de aspecto inflamatorio e infeccioso sospechosos de COVID-19.

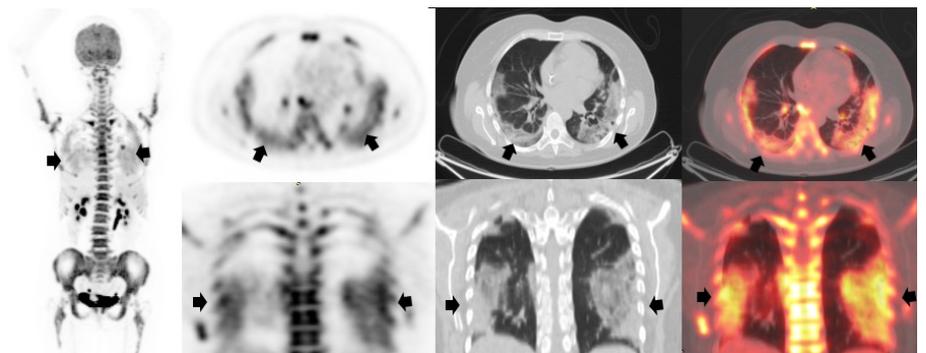


Figura 6. PET/CT F18-FDG en la cual se observó engrosamiento difuso con actividad metabólica irregular y SUVmáx de 3,7 en la pared gástrica de la topografía del antro y del cuerpo y el antro relacionada con el compromiso infiltrativo por la condición primaria conocida. En el segmento pulmonar (flechas negras) se evidenciaron múltiples opacidades con patrón de vidrio esmerilado, hipermetabólicas y dispersas en ambos parénquimas pulmonares, de localización periférica, SUVmáx de 6,5, de aspecto inflamatorio e infeccioso y sospechosas de COVID-19.

Caso 6

Mujer de 68 años, sin síntomas respiratorios previos, con antecedentes de carcinoma gástrico de patrón difuso de células en anillo de sello, etapa IV, con compromiso peritoneal, tratada con ocho ciclos de quimioterapia, el último de ellos el 10 de agosto de 2020. La PET/CT F18-FDG (figura 6) se hizo para valorar el tratamiento en el Instituto de Diagnóstico Médico (Idime) de Bogotá. En la PET/CT se detectó engrosamiento difuso de la pared gástrica relacionado con el compromiso infiltrativo causado por la condición primaria. En el segmento pulmonar se observaron opacidades con patrón de vidrio esmerilado hipermetabólicas, de aspecto inflamatorio e infeccioso, en ambos parénquimas pulmonares. Se remitió a la paciente para la toma de la PCR de diagnóstico de la COVID-19, la cual fue positiva.

Caso 7

Hombre de 34 años, sin síntomas respiratorios previos, con antecedentes de seminoma tratado con orquiectomía izquierda y cuatro ciclos de quimioterapia, el último de ellos el 29 de abril de 2020. Se lo remitió para tomarle una PET/CT F18-FDG (figura 7) al instituto Idime para nueva estadificación y en ella se observaron en el tórax múltiples opacidades nodulares en ambos parénquimas pulmonares altamente sospechosos de COVID-19, por lo que se le envió a para que se le practicara una prueba de PCR, la cual fue positiva.

Caso 8

Hombre de 54 años hospitalizado con cuadro febril sin claridad sobre la causa y estudios de imágenes convencionales negativos, motivo por el cual se solicitó una PET/CT F18-FDG (figura 8) al instituto Idime. En ella se detectaron en el tórax opacidades nodulares con incremento glucolítico y apariencia de vidrio esmerilado en ambos parénquimas pulmonares. Se recomendó entonces que se le hiciera la prueba de PCR para COVID-19, la cual fue inicialmente negativa, pero que, al repetirla, arrojó un resultado positivo.

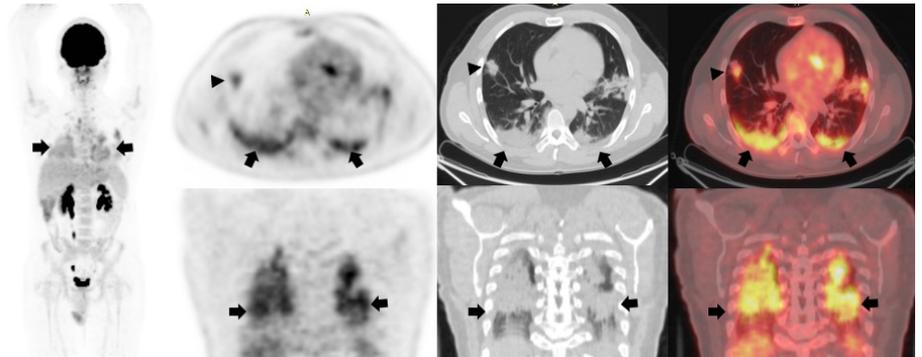


Figura 7. PET/CT F18-FDG que evidenció en el tórax (flechas negras) múltiples opacidades nodulares y pseudonodulares en ambos parénquimas pulmonares, así como opacidades alveolares con broncograma aéreo, multilobares en ambas bases, algunas dispersas en los lóbulos superiores y la língula, con SUVmáx de 3,8 dominante en la base derecha, y opacidades nodulares mal definidas, con broncograma, dispersas aleatoriamente, y nódulo irregular hipermetabólico en el segmento lateral del lóbulo medio (cabeza de flecha) de 24 mm de diámetro y densidad de partes blandas, con SUVmáx de 3,3.

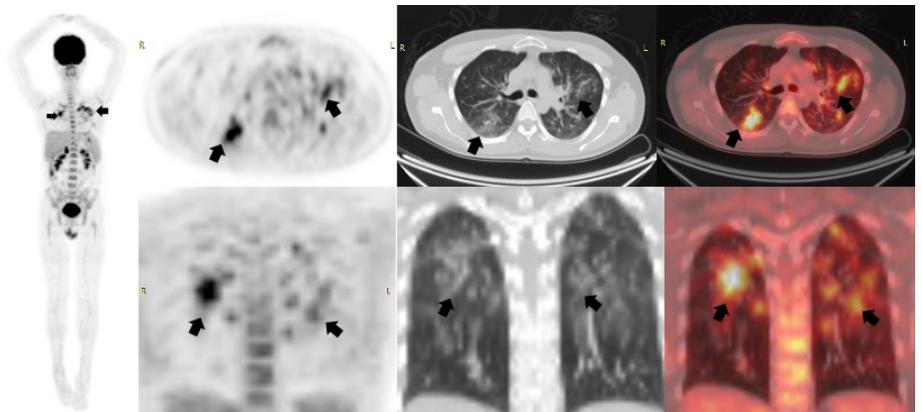


Figura 8. PET/CT F18-FDG en la cual se observaron múltiples opacidades nodulares y pseudonodulares de varios tamaños, con incremento glucolítico y patrón de vidrio esmerilado, dispersas aleatoriamente en ambos parénquimas pulmonares con patrón multisegmentario dominante en los lóbulos superiores, incremento glucolítico dominante en el segmento anterior del lóbulo superior izquierdo y SUVmáx de 5,6, múltiples nódulos de menos de un centímetro (promedio de 5 mm), coalescentes, y opacidades en parches con patrón de vidrio esmerilado, mal definidas y bilaterales (flechas negras).

Conclusión

Los hallazgos de las imágenes diagnósticas presentados deben servir como ayuda para que el especialista en Medicina Nuclear pueda reconocer y sospechar una eventual infección por coronavirus intercurrente en este tipo de pacientes, lo cual constituye información crucial para los familiares y el médico tratante. Además, es importante remitir al paciente para que se le haga la prueba confirmatoria y pueda instaurarse un tratamiento eficaz.

Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Fecha de consulta: septiembre 28 de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Johns Hopkins CSSE. Coronavirus COVID-19 Global Cases. Fecha de consulta: septiembre 28 de 2020. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/coronavirus-covid-19-global-cases-johns-hopkins-csse>
3. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia. Fecha de consulta: 28 de septiembre de 2020. Disponible en: www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx
4. Cabrera A, Romero LG, Boulevard XLE, Albornoz MC, Mangas M, Garrastachu P, *et al.* [¹⁸F]-FDG PET/CT in oncologic patients with unsuspected asymptomatic infection with SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;16:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04979-5>
5. Halsey R, Priftakis D, Mackenzie S, Wan S, Davis LM, Lilburn D, *et al.* COVID-19 in the act: Incidental 18F-FDG PET/CT findings in asymptomatic patients and those with symptoms not primarily correlated with COVID-19 during the United Kingdom coronavirus lockdown. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;5:1-13. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04972-y>
6. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: A series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:1281-6. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
7. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, Rolling T, Perez-Johnston R, Bernardes M, *et al.* Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med.* 2020;26:1218-23. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>

Presentación de caso

Coinfección por SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus en una paciente adulta joven críticamente enferma en Colombia

Juan Pablo Orozco-Hernández^{1,2}, Juan José Montoya-Martínez¹, Manuel Conrado Pacheco-Gallego^{2,3}, Mauricio Céspedes-Roncancio³, Gloria Liliana Porras-Hurtado¹

¹ Grupo de Investigación Salud Comfamiliar, Clínica Comfamiliar, Pereira, Risaralda, Colombia

² Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia

³ División de Neumología y Endoscopia Respiratoria, Departamento de Medicina Interna, Clínica Comfamiliar, Pereira, Risaralda, Colombia

La actual pandemia por SARS-CoV-2 ha ocasionado un enorme problema de salud pública mundial. Se reporta el caso de una paciente adulta joven con SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio. Se describe la identificación del virus y el curso clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la infección. La paciente tuvo un rápido deterioro clínico a partir de síntomas iniciales leves que progresaron a una neumonía multilobar que requirió su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Se destaca la importancia de establecer un diagnóstico basado en la clínica y los antecedentes del paciente, y considerando los posibles síntomas gastrointestinales además de los respiratorios. Asimismo, debe indagarse sobre la presencia de factores de riesgo, en este caso, la obesidad. También se señalan las limitaciones en las pruebas diagnósticas y la posibilidad de infección concomitante con otros agentes patógenos respiratorios, así como los hallazgos en las imágenes diagnósticas, los exámenes de laboratorio y el tratamiento en el marco de la limitada información con que se cuenta actualmente.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; neumonía; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; informes de casos; Rinovirus; Colombia.

SARS-CoV-2 and rhinovirus/enterovirus co-infection in a critically ill young adult patient in Colombia

The current SARS-CoV-2 pandemic has caused a huge global public health problem. We report the case of a young adult patient with laboratory-confirmed SARS-CoV-2. We describe the identification of the virus and the clinical course, diagnosis, and treatment of the infection including her rapid clinical deterioration from the mild initial symptoms, which progressed to multilobar pneumonia requiring admission to the intensive care unit. This case highlights the importance of establishing a diagnosis based on the clinical findings and the patient's history bearing in mind the possibility of gastrointestinal symptoms in addition to respiratory ones. Besides, the presence of risk factors should be investigated; in this case, we proposed obesity as a possible risk factor. Furthermore, limitations in diagnostic tests and the possibility of co-infection with other respiratory pathogens are highlighted. We describe the imaging, laboratory findings, and treatment taking into account the limited current evidence.

Keywords: Coronavirus infections; pneumonia; respiratory distress syndrome, adult; case reports; Rhinovirus; Colombia.

La actual pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha sido un enorme reto y un problema para la salud pública mundial desde su origen en la ciudad de Wuhan, China (1). Hasta el 23 de abril de 2020, la infección por SARS-CoV-2 había infectado alrededor de 2'588.068 de individuos y ocasionado 182.808 muertes a nivel global, con 4.561 infectados y 215 muertes en Colombia (2). Se han publicado estudios observacionales que indican que en 46 a 84 % de los pacientes el curso clínico es leve, en 15 a 25 %, grave y en el 5 %, crítico, en tanto que el 2,3 % requieren respiración mecánica invasiva (1,3,4). La letalidad ha sido variable entre países, con un promedio entre 2 y 3 %; sin embargo, debido al subregistro y al elevado número de pacientes asintomáticos se informan tasas de menos del 1 % (5).

En el diagnóstico del SARS-CoV-2 se han descrito una serie de hallazgos clínicos, de laboratorio y de imágenes diagnósticas que incluyen la presencia

Recibido: 10/04/2020

Aceptado: 06/05/2020

Publicado: 07/05/2020

Citación:

Orozco-Hernández JP, Montoya-Martínez JJ, Pacheco-Gallego MC, Céspedes-Roncancio M, Porras-Hurtado GL. Infección concomitante por SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus en una paciente adulta joven críticamente enferma en Colombia: un reporte de caso. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):34-43. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5516>

Correspondencia:

Juan Pablo Orozco-Hernández, Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Comfamiliar, Avenida Circunvalar No 3-01, Pereira, Colombia
Teléfono: (320) 606 7156
jporozco1994@hotmail.com

Contribución de los autores:

Juan P. Orozco: desarrollo de la idea, recolección de los datos y búsqueda bibliográfica
Juan J. Montoya, Manuel C. Pacheco, Mauricio Céspedes y Gloria L. Porras: análisis y discusión del caso
Todos los autores participaron en la redacción y revisión del manuscrito.

Financiación:

Financiado por los autores

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado por los autores

de fiebre (89 %), tos (67 %), fatiga (38 %), diarrea (3,8 %), mialgias y artralgias (15 %) y disnea (19 %) (1). Asimismo, se han caracterizado factores de predicción de la gravedad y la mortalidad como la edad avanzada, las comorbilidades, la disnea, la taquipnea, y la elevación en los valores de la troponina, la ferritina, la lactato deshidrogenasa (LDH) y el dímero D (4).

En el contexto del desconocimiento actual de varios aspectos del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2, teniendo presente que los reportes de caso han aportado valiosa información clínica y científica, y del hecho de que los factores de riesgo pueden diferir entre los países de altos ingresos y aquellos de bajos y medianos ingresos, se describe el caso de una paciente adulta joven que presentó un cuadro crítico por infección concomitante de SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus, con obesidad, neumonía multilobar y resultado negativo inicial en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), que posteriormente dio positivo para SARS-CoV-2.

Además, se destaca la importancia de una aproximación basada en la clínica, los antecedentes y los factores de riesgo del paciente, teniendo presente la limitación de las pruebas diagnósticas, la posibilidad de síntomas gastrointestinales y la infección con otros agentes patógenos respiratorios. Asimismo, se describen los hallazgos en las imágenes diagnósticas, los exámenes de laboratorio y el tratamiento aplicado a partir de la escasa evidencia actual.

Reporte de caso

El 12 de marzo de 2020, una paciente de 41 años consultó al servicio de urgencias de una clínica de Cartago (Colombia) con un cuadro clínico de seis días de tos seca, congestión nasal, fiebre, odinofagia, fatiga, náuseas, diarrea e hiporexia. No presentaba anosmia, ageusia u otros síntomas. La paciente había tomado azitromicina automedicada durante tres días (500 mg por día) sin resultados. Refirió que había llegado de Nueva York (Estados Unidos) el 10 de marzo con su hermano, quien había tenido diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2; el único antecedente médico relevante de la paciente era la obesidad. Se le tomó una muestra con hisopado nasofaríngeo en el día 6 de la enfermedad, la cual fue negativa para SARS-CoV-2, por lo que se ordenó su egreso con indicaciones de aislamiento domiciliario, acetaminofén y loratadina.

La paciente presentó un deterioro clínico con disnea, lo que la llevó a consultar de nuevo el 14 de marzo (día 8 de la enfermedad) y fue hospitalizada; se le hicieron estudios de laboratorio y se le tomó una radiografía inicial que evidenció la presencia de opacidades multilobares con patrón de vidrio esmerilado. Se inició el tratamiento con 500 mg de cloroquina, 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir cada 24 horas por vía oral.

El 17 de marzo (día 11 de la enfermedad) se tomó una segunda muestra de hisopado nasofaríngeo, pues había una clara sospecha clínica de infección por el nuevo coronavirus. La paciente permaneció hospitalizada en Cartago hasta el 18 de marzo, pero dada el agravamiento de su cuadro clínico respiratorio (necesidad de oxigenoterapia de alto flujo), fue remitida a una institución de mayor complejidad (figura 1).

En el momento de ingreso a la clínica en Pereira la paciente pesaba 84 kg, la talla era de 1,60 m, su índice de masa corporal era de 32,8 (kg/m²), y tenía tensión arterial de 102/65 mm Hg, frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, saturación de

oxígeno (SaO₂) al 96 % con 3 L/min por cánula nasal y temperatura axilar de 36,4 °C. Su condición era aceptable, estaba consciente y orientada, pero con taquipnea y polipnea.

Los resultados de laboratorio de su primera hospitalización en Cartago indicaban un aumento de la LDH, la proteína C reactiva, leucocitosis elevada con neutrofilia y un panel respiratorio viral negativo para todos los virus evaluados, incluidos los de influenza A y B, parainfluenza, virus respiratorio sincitial, rinovirus, adenovirus y los cuatro coronavirus comunes en el medio (HKU1, NL63, 229E y OC43) (cuadro 1).

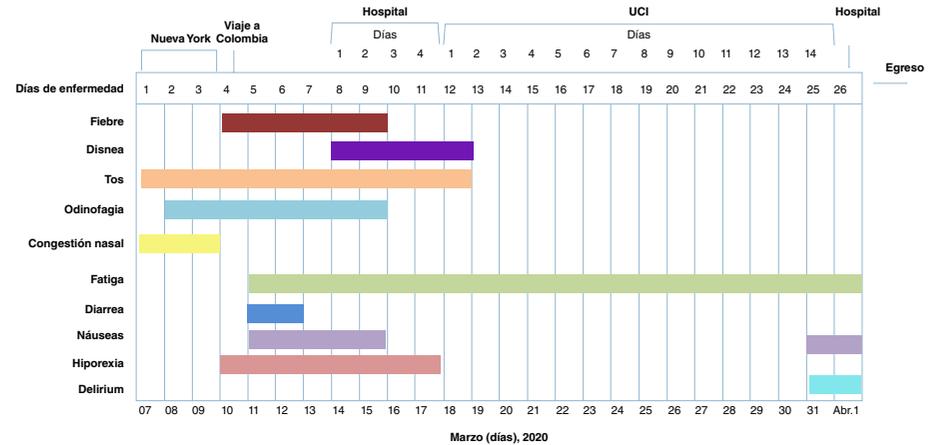


Figura 1. Síntomas de la paciente en función del tiempo (7 de marzo al 1º de abril)

Cuadro 1. Resultados de los exámenes de laboratorio clínico

Prueba (unidad de medida)	Rango de referencia	Días 7 a 10 de la enfermedad, días 1-5 de hospitalización	Día 12 de la enfermedad, día 1 en UCI	Día 13 de la enfermedad, día 2 en UCI	Día de la enfermedad 18 y día 7 en UCI	Día de la enfermedad 25 y día 14 en UCI
Recuento de leucocitos (por µl)	4.000-10.000	20.810	8.700	10.510	15.500	8.870
Recuento de neutrófilos (por µl)	1.820-7.420	18.104	6.480	8.220	12.600	6.400
Recuento de linfocitos (por µl)	850-3.740	1.664	1.260	1.200	1.170	1.410
Hemoglobina (mg/dl)	11,2-15,7	"adecuado"	14,1	13,6	13,1	11
Hematocrito (%)	34-45	"adecuado"	43	40	39	32
Plaquetas (por µl)	151.000-400.000	"adecuado"	340.000	373.000	277.000	393.000
Proteína C reactiva (mg/L)	0-5	24	74	-	-	12
Lactato deshidrogenasa (U/L)	0-223	230	-	406	522	-
Sodio (mmol/L)	135-149	135	138	137	136	140
Potasio (mmol/L)	3,5-5,1	4,0	4,2	4,2	4,5	3,3
Cloro (mmol/L)	98-107	98	102	98	96	-
Calcio (mmol/L)	8,4-10,2	"adecuado"	9,0	-	-	-
Glucosa (mg/dl)	60-100	106	94	104	110	88
Creatinina (mg/dl)	0,4-0,95	0,67	0,56	0,48	-	0,75
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	6-20	6,6	8,1	6,5	-	-
PO2 (mm Hg)	80-100	66	108	101	69	119
PCO2 (mm Hg)	35-45	35	50	45	61	32
HCO3 (mm Hg)	-	24	24	25	34	21
pH arterial	7,35-7,45	7,46	7,3	7,37	7,35	7,43
Bilirrubina total (mg/dl)	0-1	-	-	0,5	-	-
Alanina transaminasa (U/L)	0-31	-	-	43	176	85
Aspartato transaminasa (U/L)	0-31	-	-	43	247	85
Lactato arterial (mmol/L)	0,5-2,2	-	-	1,46	-	-
Tiempo de trombina (s)	9,9-11,8	-	-	9,9	10,8	-
Tiempo de tromboplastina (s)	25-31,3	-	-	26,9	32,5	-
Razón internacional normalizada	-	-	-	0,9	1,0	-

Con base en estos hallazgos y con la sospecha de una neumonía grave de origen viral, se le hicieron nuevos estudios de laboratorio y se inició la administración de 600 mg de n-acetilcisteína cada 8 horas, 4,5 g de piperacilina-tazobactam cada 6 horas, aumento de las dosis de cloroquina, lopinavir y ritonavir a 500, 400 y 100 mg, respectivamente, cada 12 horas por vía oral (día 11 de la enfermedad).

El mismo día de su ingreso, la paciente tuvo un rápido deterioro respiratorio y presentó un trastorno grave de la oxigenación, con PaFi de 99 (PaO_2 de 49,7 mm Hg y FiO_2 de 50 %); en la radiografía de tórax se observaron opacidades con patrón de vidrio esmerilado, por lo que se hizo la intubación endotraqueal y se la trasladó a la unidad de cuidados intensivos donde se le suministraron líquidos endovenosos (60 ml/hora de lactato de Ringer), protección gastrointestinal, tromboprolifaxis y respiración mecánica invasiva en posición de pronación en modo asistido controlado con elevada presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 10 cm de H_2O y volumen corriente de 6 ml/kg (figura 2).

En los días 1 a 6 en la unidad de cuidados intensivos, la paciente se encontraba estable, con permanente y estricto aislamiento por contacto y por gotas; no presentaba dificultad respiratoria ni fiebre, pero sí taquicardia; el hemograma no registraba alteraciones y hubo mejoría en la gasometría, con un leve trastorno de la oxigenación, y radiografías con evidencia de opacidades multifocales (figuras 3 y 4).

El día 20 de marzo (día 14 de la enfermedad y 3 en la unidad de cuidados intensivos) se recibió el resultado positivo para SARS-CoV-2. La paciente se mantuvo en relajación neuromuscular con cisatracurio hasta el día 5 de su estancia en la unidad de cuidados intensivos, cuando esta fue suspendida, pero el trastorno respiratorio empeoró, con disminución de la PaFi (218 a 152) en un día, por lo que en el día 6 (día 17 de la enfermedad) se reinició este tratamiento y la paciente tuvo mejoría clínica.



Figura 2. Radiografía postero-anterior de tórax, 18 de marzo de 2020 (día 12 de la enfermedad). Se observan opacidades con patrón de vidrio esmerilado.

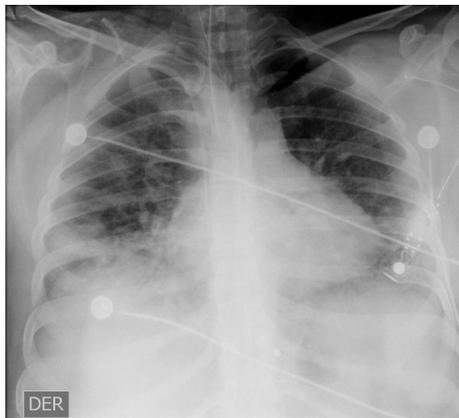


Figura 3. Radiografía antero-posterior de tórax, 19 de marzo de 2020 (día 13 de la enfermedad). Se observan opacidades multifocales bilaterales de predominio periférico (sugestivas de neumonía multilobar).

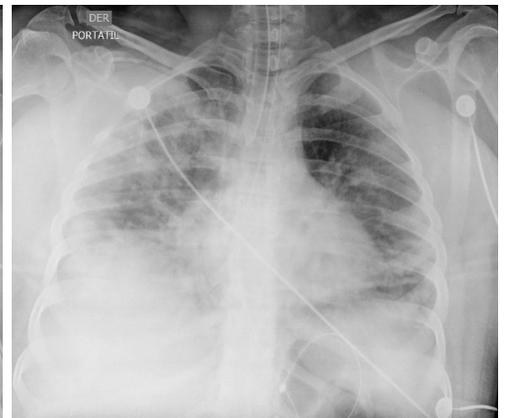


Figura 4. Radiografía antero-posterior de tórax, 23 de marzo de 2020 (día 17 de la enfermedad). Se observan opacidades retículo-alveolares de predominio periférico y derecho.

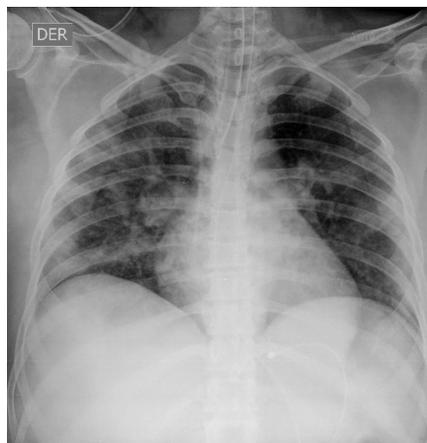


Figura 5. Radiografía antero-posterior de tórax, 24 de marzo de 2020 (día 18 de la enfermedad). Se observa mejoría con respecto a las imágenes previas.

Se tomó una nueva radiografía de control (figura 5) en la que se observó mejoría radiológica. En el día 7 en la unidad de cuidados intensivos, la paciente continuaba en el mismo estado: elevación de transaminasas, tiempos de coagulación y persistencia de LDH, hemograma con leucocitosis y gases con trastorno leve a moderado de oxigenación, leve acidosis respiratoria e hipercapnia (cuadro 1), por lo que se suspendió el lopinavir y el ritonavir, y se continuó con los demás tratamientos descritos, incluida la respiración mecánica invasiva con presión positiva al final de la espiración de 11 cm de H₂O, volumen corriente de 6 ml/kg y posición en pronación con ciclos cortos de supinación.

Entre los días 8 y 13 la paciente presentó una significativa mejoría respiratoria (PaFi de 267) y de la gasometría, por lo que en el día 8 se suspendieron los antibióticos y los relajantes musculares.

En el día 14 de su estancia en la unidad de cuidados intensivos (día 24 de la enfermedad) se reportó en el panel viral el aislamiento de rinovirus y enterovirus humanos.

La condición clínica de la paciente siguió mejorando, despertaba sin dificultades y se retiró exitosamente la intubación endotraqueal, por lo que salió de la unidad de cuidados intensivos, permaneciendo otro día en el hospital, cuando se decidió darle el egreso ante su clara mejoría clínica.

El tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 14 días. El 29 de marzo se le tomó un nuevo hisopado nasofaríngeo para la detección del coronavirus, el cual fue negativo. La paciente presentó un delirio hiperactivo que se resolvió, por lo que se ordenó su egreso con seguimiento ambulatorio durante el cual no tuvo nuevos síntomas.

Consideraciones éticas

El reporte de caso fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Comfamiliar y fue clasificado como un estudio “sin riesgo.” La paciente firmó el consentimiento informado.

Discusión

Este reporte de caso es un aporte importante al manejo de la infección por SARS-CoV-2 surgida en Wuhan (China), que luego se diseminó alrededor del mundo, incluido Colombia, convirtiéndose en pandemia (1,3,6). La paciente

de este caso provenía de Estados Unidos, país que actualmente registra el mayor número de casos a nivel mundial (7), donde ella y su hermano se infectaron. Todavía se desconocen varios aspectos del curso clínico de esta enfermedad, principalmente en cuanto a complicaciones y probables secuelas a largo plazo.

Entre los aspectos analizados en este caso se encuentran los síntomas respiratorios iniciales de la paciente, descritos previamente en estudios observacionales (1,3,4,6), pero también otros poco descritos como los gastrointestinales (diarrea, hiporexia y náuseas).

Los síntomas gastrointestinales en la infección por SARS-CoV-2 inicialmente descritos en Wuhan tenían una baja prevalencia, de solo 3,8 %, probablemente debido a su subregistro por la mayor atención dada a los síntomas respiratorios (1). Tian, *et al.* (8), revisaron los datos de 2.023 pacientes con infección por SARS-CoV-2 y evaluaron la presencia o ausencia de síntomas gastrointestinales. En su revisión establecieron que entre el 3 y el 79 % de los pacientes había presentado síntomas gastrointestinales, siendo la anorexia o hiporexia (39,9-50 %), la diarrea (2-49,5 %) y las náuseas (1-29,4 %) los más frecuentes, los que también presentó la paciente de este caso.

La paciente tampoco presentó anosmia y ageusia, síntomas descritos solo en algunos escasos reportes (9). Los síntomas respiratorios y gastrointestinales se deben a la invasión del virus en los neumocitos de tipo 2 y en los enterocitos de colon e íleon, lo que produce malabsorción. En estudios de bioinformática y transcriptómica se ha descrito que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), lo cual se ha confirmado con los hallazgos en biopsias y muestras fecales de pacientes con el virus (10).

Es importante resaltar el rápido deterioro clínico de la paciente, cuyos síntomas iniciales fueron leves, pero posteriormente progresaron a una neumonía multilobar con síndrome de dificultad respiratoria del adulto similar a lo descrito en otros reportes (1,11).

En la evolución de los pacientes con formas graves de SARS-CoV-2 se ha descrito la presencia de un componente inflamatorio bautizado como “tormenta de citocinas”, que incluye síntomas como fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia, progresión al síndrome de dificultad respiratoria del adulto y un perfil de citocinas caracterizado por un aumento de interleucina (IL)-2, IL-7, del factor estimulante de colonias del granulocito, el interferón y el factor de necrosis tumoral- α , todos incluidos entre los factores de predicción de la mortalidad descritos en el estudio retrospectivo multicéntrico de 150 casos confirmados de SARS-CoV-2 en Wuhan, China, y asociados con la elevación de la ferritina y el IL-6 ($p < 0,001$), lo que sugiere que la mortalidad puede deberse a una hiperinflamación promovida por el virus (12).

Este fenómeno inflamatorio generalmente ocurre alrededor del día 7, cuando los cuadros clínicos empeoran, lo que coincide con lo sucedido en el presente caso, pues fue en el día 8 que la paciente tuvo que volver a consultar y se le detectaron signos de alarma.

Asimismo, se debe hacer énfasis en los factores de predicción de la gravedad y la mortalidad hasta ahora descritos: la edad avanzada, las comorbilidades, la disnea, la taquipnea (definida como una frecuencia respiratoria mayor o igual a 24), la linfopenia, la elevación de los niveles de troponina, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D (1,4,13,14).

En cuanto a la paciente de este caso, se determinaron como factores de riesgo de gravedad, la edad y su antecedente de obesidad, aspecto que no ha sido analizado en los estudios de Italia o Wuhan (1,3,4) y que podría asociarse con la inflamación intrínseca en esta enfermedad (15). Además, la paciente presentó disnea, taquipnea, elevación de la LDH y la proteína C reactiva, que se han descrito como factores de predicción de la gravedad. Asimismo, se destaca la coagulopatía que presentó el día 18 de su enfermedad, hallazgo descrito previamente como una complicación (1).

Cabe mencionar la limitación de la PCR-RT para el diagnóstico de SARS-CoV-2, cuya sensibilidad se ha reportado como modesta, probablemente por su vulnerabilidad a las inadecuadas condiciones previas al análisis (16). En este caso la paciente tuvo una primera prueba negativa realizada el día 6 de la enfermedad, lo que pudo deberse, en parte, al día de evolución de la enfermedad, ya que la recomendación actual del Instituto Nacional de Salud es realizarla a partir del día 7 (2). En este sentido, en un estudio reciente se estableció que la PCR-RT puede ser positiva incluso después de dos pruebas negativas en el 21,4 % de los casos, lo que sugiere que estos falsos negativos podrían explicarse por un prolongado aclaramiento viral o por la conversión de ácidos nucleicos (17).

En cuanto a la infección concomitante de SARS-CoV-2 y rinovirus-enterovirus en esta paciente, en el estudio de Kim, *et al.* (18), se evidenció que el 116 (9,5 %) de los 1.217 pacientes con sintomatología respiratoria dio positivo para SARS-CoV-2 y 318 (26,1 %) para otro microorganismo diferente. Del grupo positivo para SARS-CoV-2, 24 (20,7 %) también lo fue para uno o más agentes patógenos adicionales, siendo los más frecuentes los rinovirus y los enterovirus (n=8; 6,9 %), el virus sincitial respiratorio (n=6; 5,2 %) y otros coronavirus (n=5; 4,3 %) (18). En otro estudio de 115 pacientes con infección por SARS-CoV-2, 5 (4,35 %) también tenían infección por influenza (19). Khodamoradi, *et al.*, reportaron una serie de cuatro casos que cursaron con neumonía grave y presentaban infección concomitante por SARS-CoV-2 e influenza de tipo A (20).

Por lo tanto, se recomienda que el panel respiratorio de PCR múltiple (PR-FilmArray) se haga solo para pacientes graves y aquellos en quienes el resultado positivo obligue a modificar el tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad e, incluso, la muerte (18).

En la actualidad, hay varios tratamientos en fase de experimentación, pero la información confirmada todavía es poca para recomendarlos en las guías de práctica clínica, en tanto que el desarrollo de las vacunas se encuentra en diferentes etapas (21,22). El uso de la cloroquina y la hidroxicloroquina tiene el mayor respaldo hasta el momento como tratamiento benéfico para pacientes con SARS-CoV-2 (23), aunque debe tenerse presente que se recomiendan a partir de estudios con importantes sesgos de selección e información que han recurrido a resultados surrogados y tamaños de muestra reducidos; además, deben considerarse los posibles riesgos adversos, como la prolongación del intervalo QT y la muerte súbita.

También se ha evaluado la azitromicina administrada conjuntamente con hidroxicloroquina en un estudio no aleatorizado de 36 pacientes en Francia, utilizando un resultado surrogado (carga viral) y descartando otros de importancia clínica y para el paciente (24). En el estudio de Gautret, *et al.*, de diseño observacional no controlado, se evaluó la evolución de 80 pacientes con infección por SARS-CoV-2 leve, tratados con azitromicina e hidroxicloroquina, lo

que disminuyó la carga viral y el tiempo de estancia en la unidad de infecciones (25). A pesar de la escasa evidencia, estos resultados son alentadores.

El uso de lopinavir y ritonavir en un reciente ensayo clínico no aleatorizado no demostró un beneficio evidente (26).

En este caso, se utilizaron varios medicamentos en estudio, incluidos antibióticos de amplio espectro, sin que pudiera determinarse la eficacia individual de cada uno en la mejoría clínica de la paciente puesto que se administraron simultáneamente. El único medicamento utilizado de forma individual y automedicado al inicio de la enfermedad fue la azitromicina, que no tuvo eficacia.

Se utilizaron las recomendaciones para la respiración mecánica invasiva actuales, como el uso de una elevada presión positiva al final de la espiración, la respiración en pronación por ciclos y un volumen corriente entre 4 y 8 ml/kg, lo que fue relevante en la mejoría clínica observada (27).

Por último, el delirio posterior al retiro de la intubación de la paciente pudo responder a diversos factores, pero se sugiere la posibilidad de una complicación del tipo de una encefalitis viral por SARS-CoV-2 ya descrita en la literatura especializada. Se ha evidenciado el neurotropismo y la neurovirulencia del virus, el cual tiene una vía de ingreso neuronal a través del epitelio y del bulbo olfatorio, y dada la alta expresión de la ECA2 en las neuronas y las células gliales (28).

En este caso se destacan varios aspectos relevantes para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2:

1. el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica (historia, resultados de laboratorio e imágenes) y los antecedentes de viajes o contactos;
2. se recomienda indagar sobre los factores de riesgo descritos en la literatura, y se propone incluir la obesidad como uno de ellos;
3. se deben tener presentes los síntomas no respiratorios del SARS-CoV-2 para el diagnóstico, como son los gastrointestinales y los neurológicos;
4. se resaltan las limitaciones de las pruebas diagnósticas, por lo que una primera PCR-RT negativa no debe descartar el diagnóstico cuando la sospecha clínica lo indique, ya que puede haber falsos negativos;
5. debe evaluarse la posibilidad de infección concomitante con otros agentes patógenos respiratorios que pueden generar duda en el diagnóstico y se recomienda utilizar PR-FilmArray en casos graves o en aquellos en que el resultado positivo pueda modificar el tratamiento a favor del pronóstico del paciente;
6. debe mantenerse un estricto aislamiento por gotas y por contacto del paciente con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2 utilizando siempre los elementos de protección personal y el lavado de manos, y
7. se debe tener presente la terapéutica y sus posibles efectos adversos dada la escasa evidencia actual, siendo la terapia respiratoria con posición en pronación ajustada a las recomendaciones del consenso nacional (29) y la guía internacional (27), un pilar fundamental en el tratamiento.

Agradecimientos

A los grupos de médicos y profesionales de la unidad de cuidados intensivos y al grupo de terapia respiratoria de la Clínica Comfamiliar a cargo de la atención de la paciente.

Referencias

- 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;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Nuevo coronavirus COVID-19. Fecha de consulta: 23 de abril del 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/portada-covid-19.html>
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323:1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 — Navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382:1268-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488-94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Fineberg HV. Ten weeks to crush the curve. *N Engl J Med.* 2020 382:e37. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2007263>
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:843-51. <https://doi.org/10.1111/apt.15731>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020;58:289-94. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158:1518-19. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:304-9. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13:851-63. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;20200285. <https://doi.org/10.1515/ccim-2020-0285>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020;e206266. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>

20. Khodamoradi Z, Moghadami M, Lotfi M. Co-infection of coronavirus disease 2019 and influenza A: A report from Iran. *Arch Iran Med.* 2020;23:239-43. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.04>
21. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38:1-9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
22. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14:58-60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
23. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
24. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
25. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
27. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
28. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995-8. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
29. Saavedra-Trujillo CH, Gutiérrez A, Rodríguez-Morales A, Javier A, Mejía N, *et al.* Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud - Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio.* 2020;24:1-102. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>

Presentación de caso

Sepsis neonatal tardía por SARS CoV-2

Hernando Baquero¹, María Elena Venegas^{2,3}, Lorena Velandia^{2,3}, Fredy Neira^{2,3}, Edgar Navarro⁴

¹ Centro de Investigación en Pediatría y Neonatología, Programa de Neonatología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

² Medicina de Alta Complejidad, S. A., MACSA, Hospital Niño Jesús, Barranquilla, Colombia

³ Programa de Neonatología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

⁴ Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Durante la pandemia por SARS CoV-2 la gran mayoría de pacientes ha presentado afectación pulmonar como síntoma cardinal. En los niños, especialmente en recién nacidos, la sintomatología debida al efecto en otros sistemas diferentes al respiratorio puede dificultar el diagnóstico.

Se reportan tres casos de recién nacidos atendidos durante la fase de mitigación de la pandemia por SARS CoV-2 en el servicio de urgencias de un hospital materno-infantil en Barranquilla, Colombia, por presentar cuadros febriles que afectaban su estado general. En su evolución clínica predominó la sintomatología gastrointestinal sin que desarrollaran nunca manifestaciones respiratorias. La investigación epidemiológica no evidenció contacto con casos sospechosos o positivos para COVID-19. Sus madres no habían tenido síntomas respiratorios en los 45 días transcurridos desde la declaración de la emergencia en salud pública en el país. La ausencia de manifestaciones clínicas respiratorias en este grupo de pacientes con COVID-19 debe llamar la atención de los clínicos sobre la necesidad de sospechar la infección por SARS CoV-2 en recién nacidos con estados febriles.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; recién nacido; sepsis neonatal; virus del SARS.

Neonatal late-onset infection with SARS CoV-2

During the SARS CoV-2 pandemic, the vast majority of infected patients are showing symptoms related to lung damage. At pediatric ages, especially newborns, symptoms from other organ systems without respiratory illness could make COVID-19 hard to diagnose. We are reporting three cases of newborns who were attended in the course of the mitigation phase in the emergency service of a maternal hospital in Barranquilla, Colombia, for high temperature and general compromised condition. During their clinical course, they developed gastrointestinal symptoms without showing any respiratory manifestations. They were not epidemiologically linked to a contact suspected to be a COVID-19 case and their mothers had had no respiratory symptoms since the public health emergency in our country was declared 45 days before. The absence of clinical respiratory manifestations in this group of patients with COVID-19 should draw clinicians' attention to the need to suspect SARS CoV-2 infection in febrile newborns.

Keywords: Coronavirus infections; infant, newborn; newborn, neonatal sepsis; SARS virus.

El coronavirus (SARS CoV-2), agente etiológico de la actual infección pandémica, recibe su nombre del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus*. Este virus ARN pertenece a la familia Coronaviridae, cuyos miembros producen en los humanos infecciones respiratorias con fiebre, tos y disnea y, ocasionalmente, manifestaciones gastrointestinales (1).

Hasta la fecha no se ha documentado la infección vertical por SARS CoV-2. Por la edad de aparición de las manifestaciones clínicas y la imposibilidad de documentar la presencia viral en el líquido amniótico y el tejido placentario, las escasas series de casos publicados de COVID-19 neonatal sugieren que la transmisión es horizontal, por contagio con casos positivos para la enfermedad (2-4).

En el estudio retrospectivo de Wei, *et al.* (5), se describen nueve pacientes menores de un año de edad diagnosticados en China con COVID-19, pero ninguno de ellos era menor de un mes. El curso de la enfermedad fue benigno en todos ellos. El reporte oficial de casos del Instituto Nacional de Salud de Colombia no determina cuáles corresponden a recién nacidos.

Recibido: 28/05/20
Aceptado: 08/06/20
Publicado: 09/06/2020

Citación:

Baquero H, Venegas ME, Velandia L, Neira F, Navarro E. Sepsis neonatal tardía por SARS CoV-2. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):44-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5609>

Correspondencia:

Hernando Baquero, Decanatura de Salud, Universidad del Norte, kilómetro 5, antigua vía a Puerto Colombia, Barranquilla, Colombia
Teléfono: (314) 595 7488
hbaquero@uninorte.edu.co

Contribución de los autores:

Hernando Baquero: desarrollo de la idea, recolección de los datos y búsqueda bibliográfica
María Elena Venegas, Lorena Velandia, Fredy Neira, Edgar Navarro: análisis clínico de los casos y discusión
Todos los autores participaron en la redacción y revisión del manuscrito.

Financiación:

El reporte de caso fue elaborado con recursos de los autores.

Conflicto de intereses:

Ninguno.

Hasta el 19 de mayo del 2020 se habían reportado 96 casos en menores de un año, tres de los cuales fallecieron y nueve fueron atendidos en unidades de cuidados intensivos (6).

Se presenta el reporte de tres casos de recién nacidos diagnosticados con COVID-19, cuyas madres no habían manifestado síntomas compatibles con la enfermedad.

Caso 1

Se trata de un recién nacido de 26 días de vida, procedente del área metropolitana de Barranquilla, de raza mestiza, producto del segundo embarazo y nacido por cesárea debido a bradicardia fetal; su peso al nacer fue de 3.100 g, la edad gestacional era de 38 semanas. Fue llevado a urgencias por presentar fiebre de tres días de evolución. La madre tenía 20 años de edad y era migrante irregular extranjera con pareja estable. La vacunación durante la gestación había sido adecuada y las serologías para HIV, hepatitis B, toxoplasmosis y sífilis (VDRL) no evidenciaron infección activa. Refirió que vivía en condiciones de hacinamiento y negó haber tenido contacto con personas que presentaran síntomas respiratorios en el último mes.

En el momento del ingreso, el niño se mostraba activo y reactivo, afebril, con los signos vitales en los límites normales; no se registraron datos sobre enfermedades en el examen físico. La impresión diagnóstica determinó la presencia de sepsis neonatal tardía, por lo que se hizo un estudio séptico y se inició el tratamiento con ampicilina y amikacina en las dosis usuales. Durante el primer día de hospitalización el estado general del niño se deterioró, con distensión abdominal acentuada, mala perfusión periférica y sangrado por sonda orogástrica.

En los exámenes de laboratorio se encontró hemoconcentración, leucopenia, función hepática alterada y dímero-D elevado, en tanto que la proteína C reactiva (PCR) fue negativa. Dado el riesgo epidemiológico por el lugar de residencia de la madre, se solicitó una PCR-RT para SARS CoV-2 en el segundo día de hospitalización, la cual resultó positiva (muestra de hisopado de nasofaringe). Sus síntomas se manejaron con hidratación endovenosa y tratamiento de sostén. La evolución fue satisfactoria y se le dio egreso en el décimo día de tratamiento (cuadro 1).

Las pruebas de PCR-RT en las muestras de hisopado nasofaríngeo de su padre y su madre se reportaron como positivas y se los clasificó como casos.

Cuadro 1. Valores registrados en el momento del ingreso de los pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad gestacional (semanas)	38	39	38
Días de vida al ingreso	26	16	20
Hemoglobina (g/dl)	19,6	15	14
Hematocrito (%)	58,7	45,2	42
Leucocitos (por mm ³)	10.800	11.000	11.500
Plaquetas (por mm ³)	383.000	224.000	105.000
Glucemia (md/dl)	115	133	
Bilirrubina indirecta (mg %)	0,6	9,8	1,53
Bilirrubina directa (mg %)	1,12	1,15	3,3
Dímero D (<200 ng/ml)	1.000	726	491
LDH (valor normal: 230-460 U)	1.227	777	---
Fibrinógeno (valor normal: 200-393 mg/dl)	---	98	274
AST (valor normal: 5-34 U/L)	18	74	88
GPT (valor normal: 0-55 U/L)	138	71	64
PCR	Negativa	Negativa	Negativa

LDH: lactato deshidrogenasa; AST: aspartato aminotransferasa; GPT: transaminasa glutámica pirúvica

Caso 2

Se trata de un recién nacido de 16 días de vida, procedente del área metropolitana de Barranquilla, afrodescendiente, producto del cuarto embarazo y nacido por cesárea motivada por una anterior. Su peso al nacer había sido de 3.600 g con una edad gestacional de 39 semanas; fue llevado a urgencias por presentar un cuadro de tres días de evolución con deposiciones líquidas acompañadas de sangre fresca en las últimas 24 horas. La madre tenía 39 años de edad, había recibido la vacunación adecuada durante la gestación y la serología para HIV, hepatitis B, toxoplasmosis y VDRL no evidenció una infección activa. Había sido hospitalizada en cuatro oportunidades por infección recurrente de vías urinarias y litiasis renal. El cultivo rectovaginal fue positivo para estreptococo del grupo B y negó haber tenido contacto con personas que presentaran síntomas respiratorios en el mes anterior.

En el ingreso, el niño presentaba apariencia tóxica y estaba icterico, por lo que la impresión diagnóstica fue de sepsis neonatal tardía y sospecha de enterocolitis necrosante (estado 1B) y trastorno hemorrágico del recién nacido. Se solicitó una PCR-RT para SARS CoV-2 cuyo resultado fue positivo (muestra de hisopado de nasofaringe). Se inició el tratamiento con ampicilina y amikacina en las dosis usuales.

En los exámenes de laboratorio se encontró que la función hepática estaba alterada y que el dímero D, el fibrinógeno y la deshidrogenasa láctica estaban elevados; los tiempos de coagulación eran prolongados, en tanto que la PCR fue negativa. El urocultivo fue positivo al tercer día de hospitalización (*Escherichia coli* sensible) y el paciente evolucionó satisfactoriamente. Se le dio egreso al séptimo día de tratamiento (cuadro 1).

La prueba de PCR-RT en la muestra de hisopado nasofaríngeo de su madre se reportó como positiva y se la clasificó como un caso asintomático.

Caso 3

Se trata de un recién nacido de 20 días, procedente de Barranquilla, mestizo, producto del primer embarazo y nacido por cesárea motivada por dilatación estacionaria. Su peso al nacer fue de 3.750 g y su edad gestacional de 38 semanas; fue llevado a urgencias por un cuadro de cuatro días de evolución con intolerancia a la vía oral, lesiones pustulosas en la piel del cuello e ictericia. La madre tenía 18 años de edad, había recibido la vacunación gestacional adecuada y la serología para HIV, hepatitis B, toxoplasmosis y VDRL no evidenció ninguna infección activa. Negó haber tenido contacto con personas con síntomas respiratorios en el mes anterior.

Al ingreso, el paciente tenía apariencia tóxica, estaba icterico y afebril; la impresión diagnóstica se determinó como de sepsis neonatal tardía y sospecha de enterocolitis necrosante (estado 1). Se solicitó la PCR-RT para SARS CoV-2, la cual fue positiva (muestra de hisopado de nasofaringe). Se inició el tratamiento con ampicilina y amikacina en las dosis usuales.

En los exámenes de laboratorio se encontró anemia, trombocitopenia, dímero D elevado y función hepática alterada, en tanto que la PCR fue negativa. El paciente evolucionó satisfactoriamente y se le dio egreso al séptimo día de tratamiento (cuadro 1).

Las pruebas de PCR-RT en muestras de hisopado nasofaríngeo tomadas a su padre, su madre y a los contactos domiciliarios se reportaron como negativas.

En este grupo de recién nacidos la proteína C reactiva (reactante de fase aguda con un alto valor predictivo de la inflamación) era negativa en el momento del ingreso y durante el curso de la hospitalización, lo que sugiere que la inflamación es poco frecuente en la evolución de la enfermedad (cuadro 1).

Consideraciones éticas

Este reporte de caso fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Área de la Salud de la Universidad del Norte.

Discusión

Cuando se produce una infección viral durante el embarazo, su transmisión intrauterina suele generar complicaciones serias en los niños. El último agente infeccioso incluido en el grupo de infecciones perinatales por contagio vertical fue el virus del Zika (7,8). Aunque hasta el momento ha habido, por lo menos, un reporte de la presencia del SARS CoV-2 en las células del sincitiotrofoblasto de la placenta de una mujer embarazada sintomática para COVID-19 con preeclampsia grave y desprendimiento de la placenta (9), aún no hay evidencia de transmisión vertical en madres con infección activa sintomática en el momento del parto (10,11).

En una serie de 214 mujeres gestantes a quienes se les hizo tamización universal con PCR-RT en muestras de cepillado nasofaríngeo para detectar SARS CoV-2 en el momento del parto, se encontró una positividad del 15,4 % (33/214), aunque solo cuatro tenían síntomas de la enfermedad en el momento de la hospitalización (12). Este tipo de pruebas ayudaría a detectar madres asintomáticas para así disminuir las posibilidades de contagiar al recién nacido en el periodo neonatal con medidas de aislamiento respiratorio, distanciamiento físico e higiene frecuente y adecuada de las manos. Tales medidas podrían contribuir a salvaguardar la salud de los neonatos, pues todavía no se ha documentado la presencia del SARS CoV-2 en la leche materna (10).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa, se ha identificado como el receptor funcional del SARS CoV-2. Se sabe que el ARNm de la ACE2 está presente en muchos órganos, pero su expresión proteica no se conoce del todo. Hamming, *et al.* (13), reportaron su expresión superficial en células epiteliales alveolares pulmonares y en enterocitos del intestino delgado. También fue posible identificarla en las células endoteliales arteriales y venosas y en las del músculo liso arterial de varios órganos, lo que ha contribuido al conocimiento de la patogenia de las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19.

El tropismo del SARS CoV-2 por el tracto gastrointestinal, así como su detección en materia fecal (14,15) pueden explicar perfectamente los cuadros gastrointestinales reportados en varias series de pacientes (16), una de las cuales incluía diez niños con síntomas inespecíficos y escaso compromiso pulmonar. En ocho de ellos la prueba de PCR-RT en las muestras de escobillado rectal seguía siendo positiva aún después del resultado negativo de las pruebas realizadas en las muestras de nasofaringe, lo que aumentaría la posibilidad de la transmisión fecal-oral (17).

En los pocos casos publicados de COVID-19 en recién nacidos se ha podido documentar que el curso de la enfermedad es más benigno. La sintomatología

en ellos suele manifestarse con una sepsis tardía; llama la atención que la afectación pulmonar no se ha descrito tan frecuentemente como en los grupos de mayor edad (18). La interacción del SARS CoV-2 con el sistema inmunitario de los adultos, y su posterior respuesta disfuncional, marca la progresión de la enfermedad (19). Por su inmadurez inmunológica, el curso y la gravedad de la enfermedad en los recién nacidos podría ser completamente diferente.

Implicaciones para la clínica

Los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 incluyen la infección y el compromiso del tracto gastrointestinal. En los recién nacidos con manifestaciones gastrointestinales, febriles o afebriles, evaluados por cuadros sugestivos de sepsis tardía durante la pandemia debe hacerse la prueba de detección de la infección por SARS CoV-2, independientemente de que haya o no un nexo epidemiológico demostrado. La presencia de material viral en la materia fecal de los pacientes afectados debe motivar medidas de bioseguridad específicas para este tipo de contaminación.

Agradecimientos

Al grupo asistencial de la Unidad Neonatal – MACSA del Hospital Niño Jesús de Barranquilla responsable de la atención clínica de los pacientes.

Referencias

1. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523-34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
2. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
3. Coronado-Muñoz A, Nawaratne U, McMan D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e49. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010614>
4. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
5. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA.* 2020;323:1313-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
6. Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. Casos positivos de COVID-19 en Colombia | Datos Abiertos Colombia. Fecha de consulta: 14 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/Casos-positivos-de-COVID-19-en-Colombia/gt2j-8ykr/data>
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects -- Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016;374:1981-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1604338>
8. Honein MA. Recognizing the global impact of Zika virus infection during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;378:1055-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1801398>
9. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, *et al.* SARS CoV-2 Infection of the placenta. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20083907>
10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809-15. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3)
11. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020:1-5. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>

12. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020;382:2163-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>
13. Hamming I, Timens W, Bultuis 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;203:631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
14. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, *et al*. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1337-9. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
15. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158:1831-3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
16. Cai X, Ma Y, Li S, Chen Y, Rong Z, Li W. Clinical characteristics of 5 COVID-19 cases with non-respiratory symptoms as the first manifestation in children. *Front Pediatr*. 2020;8:258. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00258>
17. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, *et al*. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26:502-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
18. Yu Y, Chen P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neonates and children from China: A review. *Front Pediatr*. 2020;8:287. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00287>
19. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

Presentación de caso

COVID-19 en pacientes en hemodiálisis en Colombia: reporte de siete casos

Gustavo Aroca^{1,2}, María Vélez-Verbel³, Andrés Cadena^{1,2}, Lil Geraldine Avendaño¹, Sandra Hernández¹, Angélica Sierra¹, Omar Cabarcas^{1,2}, Santos Ángel Depine^{1,4}

¹ Facultad de Nefrología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia

² Departamento de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

⁴ Confederación de Asociaciones de Diálisis de la República Argentina, Capital Federal, Argentina

A finales del 2019 se inició en Wuhan, China, el brote de un nuevo coronavirus que se dispersó por todo el mundo infectando y cobrando miles de vidas. Se ha encontrado que ciertas comorbilidades constituyen factores de riesgo para resultados poco satisfactorios de la enfermedad, pero es poco lo que se ha descrito sobre pacientes en hemodiálisis, a pesar de tratarse de una población de alto riesgo de infección, complicaciones y muerte.

En este artículo se describe el curso clínico, las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la COVID-19 en siete pacientes en hemodiálisis permanente y se hacen recomendaciones para el manejo de pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; diálisis renal; informes de casos.

COVID-19 in hemodialysis patients in Colombia: Report of seven cases

At the end of 2019, in Wuhan, China, the outbreak of a new coronavirus began and quickly spread throughout the world infecting and claiming thousands of lives. To date, certain comorbidities are known to be risk factors for unsatisfactory disease outcomes, but little has been reported regarding hemodialysis patients despite being a population at high risk of infection, complications, and death.

Here we describe the clinical course, clinical manifestations and complications of COVID-19 in seven patients on permanent hemodialysis. We also make recommendations for the management of patients with chronic kidney disease.

Keywords: Coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome; renal dialysis; case reports.

A finales del 2019 se inició en Wuhan, China, el brote de un nuevo coronavirus que infectó a más de 70.000 individuos y cobró más de 1.800 vidas durante los primeros cincuenta días de actividad (1). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia, hoy presente en más de 109 países, con 11'327.790 casos y 532.340 muertes registradas hasta el 6 de julio de 2020 (2). Hasta el 6 de julio de 2020 se habían reportado en Colombia 120.281 casos y 4.210 muertes, con 146 nuevos fallecimientos en esa fecha, 57 de ellos en Barranquilla y el departamento del Atlántico, donde habían muerto más de 1.000 personas (3,4).

El virus fue denominado SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (5). La principal forma de presentación de la enfermedad es la neumonía, la cual se manifiesta con fiebre, tos, disnea, dolor de garganta, mialgias, trastornos gastrointestinales y rinorrea (6), y las complicaciones más frecuentes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda con requerimiento de respiración mecánica asistida, insuficiencia renal aguda, arritmias, infarto agudo del miocardio y choque (7). Se ha determinado, además, que puede afectar otros tejidos diferentes al pulmonar, como el corazón, las vías digestivas, los riñones, la sangre y el sistema nervioso (8).

Se han encontrado múltiples factores de mal pronóstico asociados con el desarrollo de complicaciones, entre ellos, ciertos biomarcadores como la linfopenia, la elevación de los niveles de las enzimas hepáticas, la lactato

Recibido: 31/07/2020
Aceptado: 02/10/2020
Publicado: 02/10/2020

Citación:

Aroca G, Vélez-Verbel M, Cadena A, Avendaño LG, Hernández S, Sierra A, et al. COVID-19 en pacientes en hemodiálisis en Colombia: reporte de siete casos. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):50-67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5743>

Correspondencia:

Gustavo Aroca, Facultad de Nefrología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia
Teléfono: (316) 435 2749
garoca1@hotmail.com

Contribución de los autores:

Gustavo Aroca, María Vélez-Verbel, Andrés Cadena, Lil Geraldine Avendaño y Sandra Hernández: revisión bibliográfica y escritura del manuscrito
Todos los autores participaron en el análisis y discusión de los casos.

Financiación:

Con los propios recursos de los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

deshidrogenasa (LDH), los reactantes de fase aguda del tipo de la proteína C reactiva y la ferritina, el dímero-D, las troponinas y la creatina cinasa, así como el tiempo de coagulación prolongado. También se han considerado factores de riesgo la edad avanzada y la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, cáncer y enfermedad renal crónica (9-11).

Con corte al 31 de diciembre del 2019 en Colombia se registraba una prevalencia de 925.996 casos de pacientes con enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios; 45.615 se encontraban en estadio 5 y de estos, 43.153 estaban en tratamiento de reemplazo renal, 59 % en hemodiálisis, 22 % en diálisis peritoneal y el 18 % había recibido trasplante (12).

Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 dependientes de hemodiálisis no pueden cumplir la cuarentena impuesta por la pandemia de COVID-19, ya que deben asistir tres veces por semana a diálisis. Se trata de pacientes que sufren inmunosupresión y desnutrición, además de las condiciones de hipertensión arterial y diabetes mellitus, principales causas de la enfermedad renal crónica, todo lo cual contribuye a un mayor riesgo de gravedad de la COVID-19 (13,14).

La información sobre la epidemiología de la COVID-19 en pacientes en diálisis permanente es limitada y controversial, a pesar de tratarse de pacientes de alto riesgo debido a sus múltiples comorbilidades. A ello se suman factores logísticos que deben atenderse dada su obligada y recurrente asistencia a centros de salud y la proximidad física con otros pacientes durante la diálisis por la gran demanda: la norma habitual establece una superficie de 6 m² por unidad de diálisis, con una separación entre ellas de 60 cm a 1 metro. En muchos casos también deben considerarse las condiciones de vida de extrema pobreza y la poca alfabetización de los pacientes, lo que dificulta aún más el aislamiento y el distanciamiento social.

En China no se reportaron diferencias en el resultado final de la COVID-19 entre estos pacientes y la población general, sin embargo, en Italia y Estados Unidos se describió un mayor ingreso a las unidades de cuidados intensivos (15,16). En este artículo se describen siete casos de pacientes en diálisis permanente con COVID-19 en un centro hospitalario de cuarto nivel de Barranquilla, Colombia.

Reporte de casos

Caso 1

Hombre de 43 años residente en Barranquilla (Atlántico) con enfermedad renal crónica permanente secundaria a glomerulonefritis no especificada e hipertensión, en tratamiento de hemodiálisis desde el 19 de junio de 2019 con cuatro horas por sesión tres veces a la semana mediante fístula arteriovenosa con diuresis residual. La COVID-19 inició el 6 de junio de 2020 con tos acompañada de expectoración de tonalidad verdosa, anorexia, anosmia, ageusia, astenia y adinamia. Negó contacto con personas diagnosticadas con COVID-19. Desde el inicio de los síntomas el paciente no acudió a su centro de diálisis para continuar su terapia.

En el examen físico de ingreso se encontró presión arterial de 138/80 mm Hg, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, temperatura de 39,3 °C, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno del 94 %, examen pulmonar con disminución del murmullo vesicular

y estertores crepitantes bilaterales subescapulares; no se evidenciaron edemas, asterixis, deterioro del estado de consciencia ni debilidad muscular. Los resultados de los exámenes de laboratorio se presentan en el cuadro 1; la radiografía de tórax reveló infiltrados intersticiales y patrón hiliar de compromiso mixto y la tomografía de tórax, infiltrados bilaterales con patrón de vidrio esmerilado a nivel periférico y central en ambos campos pulmonares (figura 1).

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en el caso 1

Examen de laboratorio	Día 1	Día 2	Día 4	Día 6	Día 9
Leucocitos (número por mm ³)	3.600	NR	2.600	3.800	7.800
Neutrófilos (número por mm ³)	2.500	NR	1.800	2.500	6.300
Linfocitos (número por mm ³)	700	NR	400	900	800
Hemoglobina (g/dl)	9,2	NR	8,8	8,7	7,5
Plaquetas (número por mm ³)	87.000	NR	117.000	133.000	223.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	30	NR	NR	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	10,3	NR	11	NR	NR
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	24,4	NR	39	NR	NR
INR	0,9	NR	1	NR	NR
Creatinina (mg/dl)	21,6	NR	18	18,5	21,1
BUN (mg/dl)	88	NR	43	61	86
Urea (mg/dl)	187	NR	92	130	184
Sodio (mEq/L)	134	NR	145	143	135
Potasio (mEq/L)	5,1	NR	4,8	5,1	6,1
Magnesio (mg/dl)	2,2	NR	NR	NR	NR
Calcio (mg/dl)	9,3	NR	8,7	NR	6,4
Cloro (mEq/L)	93	NR	108	106	98
GOT (UI/L)	52	NR	127	NR	199
GPT (UI/L)	63	NR	126	NR	206
Bilirrubina total (mg/dl)	0,6	NR	NR	NR	NR
Bilirrubina directa (mg/dl)	0	NR	NR	NR	NR
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0	NR	NR	NR	NR
Fosfatasa alcalina (UI/L)	62	NR	NR	NR	NR
Deshidrogenasa láctica (U/L)	268	NR	408	NR	929
PCR (mg/dl)	NR	4,1	NR	NR	23,6
Panel respiratorio: influenza A, influenza B y H1N1 2009	NR	Negativo	NR	NR	NR
Parcial de orina	NR	NR	NR	Color: amarillo Aspecto: ligeramente turbio pH: 6,5 Densidad: 1.015 Proteínas: 1.000 mg/dl Sangre: + Leucocitos: negativo Nitritos: negativo Glucosa: 100 mg/dl Cuerpos cetónicos: negativo Urobilinógeno: normal Bilirrubina: negativo Células epiteliales altas: 0-2 por campo, bacterias: escasas, leucocitos: 0-2 por campo, hematias 2-4 por campo.	NR
Hemocultivo	NR	Negativo	NR	Negativo	NR
Urocultivo	NR	Negativo	NR	Negativo	NR
Coprocultivo	NR	NR	NR	Negativo	NR
Detección de gen regulador de toxinas para <i>Clostridium difficile</i>	NR	NR	NR	Negativo	NR

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

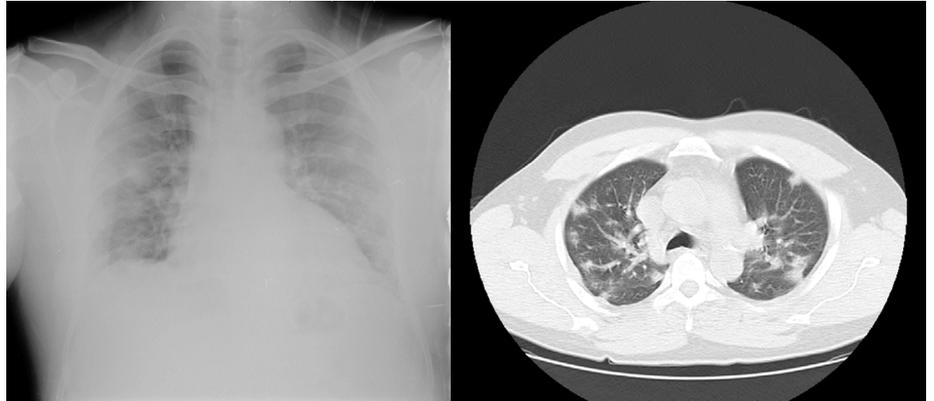


Figura 1. Radiografía y tomografía computarizada de tórax en el caso 1

El paciente fue hospitalizado en aislamiento respiratorio; se reinició la hemodiálisis en días alternados con sesiones de cuatro horas, ultrafiltración de 2.000 ml, filtro de 170, bomba de sangre a 300 ml/min, y flujo del líquido dializado de 500 ml/min. Se le administró tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam en dosis de 2,25 g intravenosos cada 12 horas y vancomicina en dosis de 1 g cada 48 horas después de la diálisis, así como 3 l/min de oxígeno suplementario por cánula nasal. La muestra de hisopado nasofaríngeo fue positiva para SARS-CoV-2. Durante la hospitalización presentó disnea de pequeños esfuerzos, náuseas, vómitos y deposiciones diarreicas, por lo que se le adicionaron 500 mg de metronidazol cada 8 horas por vía oral. La evolución clínica fue satisfactoria y hubo mejoría de la dinámica respiratoria, por lo que se dio el alta médica el día décimo de internación, sin complicaciones, indicándose continuidad de tratamiento dialítico en su centro de referencia.

Caso 2

Mujer de 43 años, residente en Barranquilla (Atlántico) con enfermedad renal crónica permanente e hipertensión, en tratamiento de hemodiálisis tres veces a la semana en sesiones de cuatro horas desde noviembre de 2019 mediante catéter “tunelizado” (sic) tras la utilización fallida de dos fistulas arteriovenosas, y sin diuresis residual. La COVID-19 inició el 8 de junio de 2020 con picos febriles no cuantificados acompañados de episodios diarreicos (4 deposiciones diarias) y disnea leve. Negó contacto con personas con COVID-19. Había dejado de asistir a su tratamiento de diálisis en los siete días anteriores y presentaba mal estado general, por lo cual consultó en urgencias.

En el examen físico se encontró presión arterial de 140/90 mm Hg, frecuencia cardiaca de 96 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 93 %, murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, edema de grado II en extremidades inferiores y debilidad muscular proximal, pero no se evidenció asterixis ni deterioro del estado de consciencia. Presentó hiperpotasemia y ondas T picudas en el electrocardiograma, por lo que en primera instancia se le administró una solución polarizadora de dextrosa al 10 %, insulina cristalina y gluconato de calcio y, posteriormente, diálisis durante cuatro horas, con una ultrafiltración de 1.000 ml, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min, y flujo de dializado de 500 ml/min. Se la hospitalizó y se indicó la continuación de la diálisis en días intercalados con los mismos parámetros en aislamiento respiratorio y 3 l/min de oxígeno suplementario. Se inició el tratamiento antibiótico con 500 mg

intravenosos de claritromicina cada 12 horas, 1 g intravenoso de cefepime cada 12 horas y 1 g intravenoso de vancomicina cada 48 horas después de la diálisis. La radiografía de tórax reveló aumento de la trama vascular bilateral, con patrón intersticial en la base derecha y TC de tórax con imagen en vidrio esmerilado bilateral (figura 2). Se tomó muestra con hisopado nasofaríngeo para la detección de SARS-CoV-2, la cual resultó positiva.

Los resultados de los exámenes de laboratorio durante la hospitalización se reportan en el cuadro 2. La evolución clínica fue satisfactoria y se completó un esquema de siete días de antibióticos. Se le dio el alta médica indicándose la continuidad de la diálisis en su centro de referencia.

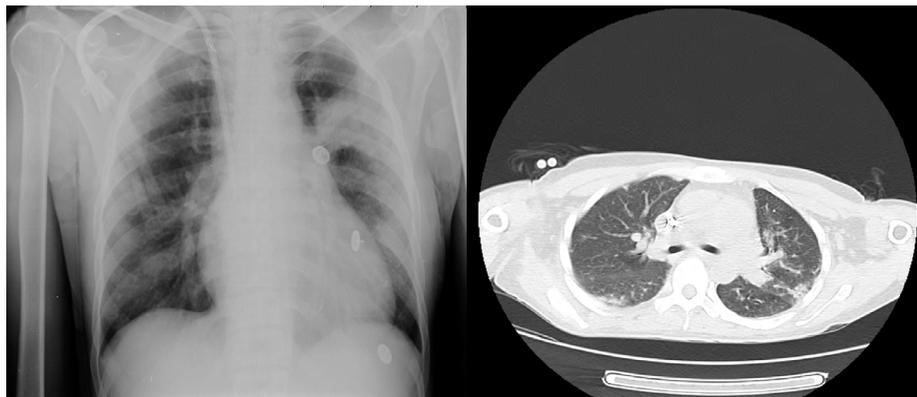


Figura 2. Radiografía y tomografía computarizada de tórax en el caso 2

Cuadro 2. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en piso y en la unidad de cuidados intensivos en el caso 2

Examen de laboratorio	Día 1	Día 2	Día 4	Día 6
Leucocitos (número por mm ³)	5.700	6.200	3.100	4.800
Neutrófilos (número por mm ³)	3.700	3.400	1.600	3.500
Linfocitos (número por mm ³)	1.500	2000	900	900
Hemoglobina (g/dl)	11,3	11,1	11,5	12,3
Plaquetas (número por mm ³)	91.000	85.000	94.000	94.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	25	NR	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	NR	10,2	14,5	11
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	NR	37	46,3	26,8
INR	NR	0,9	1,3	1
Creatinina (mg/dl)	19,3	19,4	8,2	11,1
BUN (mg/dl)	91	94	26	41
Urea (mg/dl)	194	201	55	87,7
Sodio (mEq/L)	145	146	134	135
Potasio (mEq/L)	7,2	7,4	4,4	49
Magnesio (mg/dl)	NR	2,4	NR	NR
Calcio (mg/dl)	NR	NR	8,2	NR
Cloro (mEq/L)	113	115	101	102
GOT (U/L)	32	35	46	42
GPT (U/L)	61	56	48	42
Bilirrubina total (mg/dl)	0,5	0,6	0,5	0,5
Bilirrubina directa (mg/dl)	0	0	0	0
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0	0	0,2	0,1
Fosfatasa alcalina (U/L)	NR	NR	192	NR
Deshidrogenasa láctica (U/L)	212	285	295	NR
PCR (mg/dl)	4,3	NR	NR	NR
Ferritina (µg/L)	211	277	455	472
Troponina I (ng/ml)	21,0	NR	0,029	0,023
Dímero D (ng/ml)	NR	NR	4.120	3.980
Panel respiratorio: influenza A, influenza B y H1N1 2009	Negativo	NR	NR	NR
Hemocultivo	Negativo	NR	NR	NR

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

Caso 3

Mujer de 44 años, residente en Galapa (Atlántico) con enfermedad renal crónica permanente e hipertensión, en tratamiento de hemodiálisis tres veces a la semana desde el 2007 en sesiones de cuatro horas cada una mediante catéter permanente, y con diuresis residual. La COVID-19 se inició el 13 de junio de 2020 con fiebre no cuantificada, tos seca y disnea, por lo que fue remitida desde su unidad renal. Entre sus antecedentes refirió tabaquismo durante más de 20 años.

En el examen físico de ingreso tenía presión arterial de 150/90 mm Hg, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, temperatura de 38,7 °C, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 90 %, y crepitación en ambos campos pulmonares en la auscultación. No se evidenció edema, asterixis, deterioro del estado de consciencia, ni debilidad.

Se tomó le muestra por hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 y resultó positiva. Los resultados de los exámenes de laboratorio durante la hospitalización se presentan en el cuadro 3. En la tomografía de tórax se evidenciaron infiltrados bilaterales con patrón de vidrio esmerilado (figura 3).

Se la puso en aislamiento respiratorio con oxígeno suplementario por cánula nasal en dosis de 3 l/min y se retomó la hemodiálisis en intervalos de un día y sesiones de cuatro horas cada una, con 2.500 ml de ultrafiltrado, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min y flujo de dializado de 500 ml/min; se le administraron 40 mg de metilprednisolona intravenosa cada 12 horas, piperacilina tazobactam en dosis de 2,25 g intravenosos cada 8 horas, 500 mg intravenosos de claritromicina cada 12 horas, 500 mg de acetaminofén por vía oral cada 8 horas y 600 mg de N-acetilcisteína por vía oral cada 8 horas durante siete días. La paciente tuvo una adecuada respuesta con mejoría de los parámetros respiratorios, por lo que se le dio el alta con indicación de continuar la diálisis en su centro de referencia.

Cuadro 3. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en el caso 3

Examen de laboratorio	Día 1	Día 3	Día 5
Leucocitos (número por mm ³)	5.400	3.300	3.300
Neutrófilos (número por mm ³)	4.200	2.300	2.500
Linfocitos (número por mm ³)	900	400	400
Hemoglobina (g/dl)	13	12,1	12,8
Plaquetas (número por mm ³)	277.000	316.000	384.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	36	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	11	NR	12,3
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	47,3	NR	33,2
INR	1	NR	1,1
Creatinina (mg/dl)	7,3	6	2,8
BUN (mg/dl)	67	79	41
Urea (mg/dl)	83,46	169,06	87,74
Sodio (mEq/L)	142	136	138
Potasio (mEq/L)	6,3	8,2	5,1
Magnesio (mg/dl)	2,1	2,3	1,9
Calcio (mg/dl)	9,4	8,5	NR
Cloro (mEq/L)	103	103	104
GOT (UI/L)	32	33	24
GPT (UI/L)	8	30,1	14
Bilirrubina total (mg/dl)	NR	1,2	0,6
Bilirrubina directa (mg/dl)	NR	0	0
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	NR	0,2	0,2
Fosfatasa alcalina (U/L)	NR	128	289
Deshidrogenasa láctica (U/L)	451	NR	274
PCR (mg/dl)	33,1	NR	NR
Ferritina (µg/L)	2.880	NR	NR
Dímero D (ng/ml)	3.160	NR	NR
Troponina I (ng/ml)	0,025	0,012	NR
Panel respiratorio: influenza A, influenza B y H1N1 2009	Negativo	NR	NR
Hemocultivo	Negativo	NR	NR

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

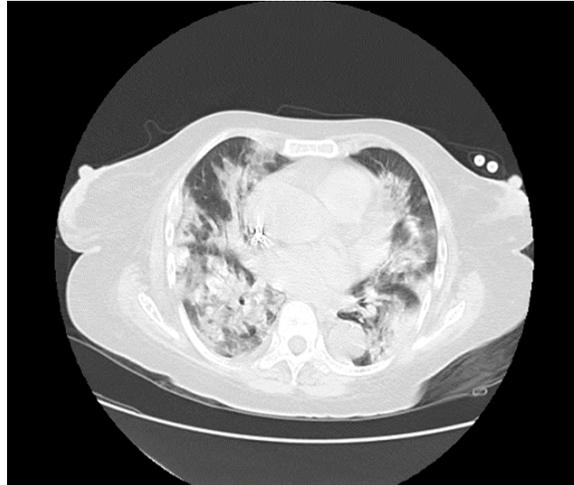


Figura 3. Tomografía de tórax en el caso 3

Caso 4

Hombre de 57 años con enfermedad renal crónica permanente, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento de hemodiálisis trisemanal en sesiones de cuatro horas por sesión desde el 1° de diciembre de 2017 utilizando fístula arteriovenosa, y sin diuresis residual. La COVID-19 se inició el 27 de mayo de 2020 con fiebre de 38,8 °C, acompañada de anosmia y ageusia. A partir del 2 de junio de 2020 presentó disnea en reposo, por lo que fue remitida con reporte de PCR-RT positiva para SARS-CoV-2.

En el examen físico la presión arterial era de 128/76 mm Hg, la frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 92 %, y temperatura de 38,5 °C. Se evidenció un mal patrón respiratorio, con presencia de crepitación en ambos campos pulmonares. No presentaba edema, asterixis, deterioro del estado de consciencia, ni debilidad. Dados estos hallazgos se inició la administración de 3 l/min de oxígeno y fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos. En el cuadro 4 se reportan los resultados de los exámenes de laboratorio durante su hospitalización.

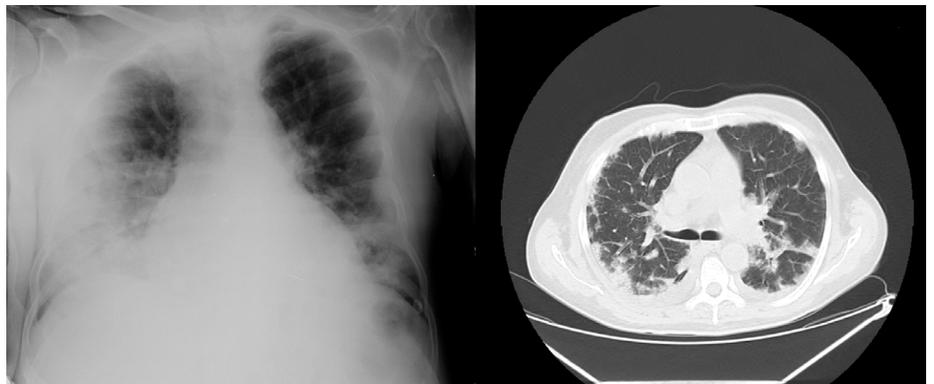
Se le tomó una radiografía de tórax que mostró consolidación alveolar e intersticial, con redistribución de flujo, y una tomografía de tórax que mostró un patrón reticular de vidrio esmerilado basal bilateral y hacia los segmentos laterales de ambos pulmones con múltiples lesiones hiperdensas de tipo nodular (figura 4).

Se continuó la hemodiálisis en días intercalados y sesiones de tres horas cada una, con ultrafiltración de 2.000 ml, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min, y flujo de dializado de 500 ml/min; se le administraron 400 mg intravenosos de manejo moxifloxacino diarios, 500 mg de claritromicina por vía oral cada 12 horas y 600 mg intravenosos de N-acetilcisteína cada 12 horas, durante siete días, con lo cual evolucionó satisfactoriamente con mejoría del patrón respiratorio, por lo que fue trasladado a la habitación y después de una vigilancia estricta durante 48 horas se le dio el alta médica con indicaciones de continuar la diálisis en su centro de referencia.

Cuadro 4. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en piso y en la unidad de cuidados intensivos en el caso 4

Examen de laboratorio	Día 1	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Leucocitos (número por mm ³)	5.300	6.900	7.100	6.000	7.900
Neutrófilos (número por mm ³)	4.400	5.800	5.800	5.100	7.300
Linfocitos (número por mm ³)	600	700	1.000	600	300
Hemoglobina (g/dl)	11,8	11,4	10,7	9,9	10,4
Plaquetas (número por mm ³)	141.000	128.000	131.000	132.000	163.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	25	NR	NR	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	11,5	11,3	11	12,4	13,1
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	46,6	27,1	40,1	47,7	47
INR	1	1	1	1,1	1,2
Creatinina (mg/dl)	10,8	9,5	10,9	10,6	9,9
BUN (mg/dl)	51	49	62	68	58
Urea (mg/dl)	109	104	132	145	124
Sodio (mEq/L)	131	141	138	139	140
Potasio (mEq/L)	4,6	4,3	4,3	3,6	4,2
Cloro (mEq/L)	89	94	94	97	96
GOT (UI/L)	62	76	76	58	46
GPT (UI/L)	38	38	41	45	39
Bilirrubina total (mg/dl)	0,7	0,8	0,8	1,5	1,4
Bilirrubina directa (mg/dl)	0	0	0	0,08	0,2
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0	0,1	0,1	0,2	0,2
Deshidrogenasa láctica (U/L)	485	663	653	440	NR
PCR (mg/dl)	12	NR	NR	NR	NR
Ferritina (µg/L)	695	922	873	867	705
Troponina I	NR	0,153	0,160	0,073	0,08
Dímero D (ng/ml)	350	3.708	2.680	4.240	4.260

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

**Figura 4.** Radiografía y tomografía computarizada de tórax en el caso 4

Caso 5

Hombre de 63 años residente en Maicao (La Guajira), con enfermedad renal crónica permanente e hipertensión y en tratamiento de hemodiálisis trisemanal desde el 2013 utilizando fístula arteriovenosa, y sin diuresis residual. La COVID-19 se inició el 14 de mayo de 2020 con fiebre y dolor lumbar que irradiaba al abdomen y los miembros inferiores. Se le internó en la unidad de cuidados intensivos de su localidad por neumonía adquirida en la comunidad e infección del torrente circulatorio; el hemocultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* y una resonancia magnética de columna lumbar evidenció inflamación y absceso epidural. Con ese cuadro fue remitido a este hospital de mayor complejidad. Entre sus antecedentes refirió alergia a las penicilinas.

En el examen físico de ingreso se encontró al paciente en mal estado general, con facies álgida, obesidad de grado II, presión arterial de 130/70 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minutos, frecuencia respiratoria de 34 respiraciones por minuto, y saturación de oxígeno de 93 %. No se evidenciaron edema, asterixis, deterioro del estado de consciencia, ni debilidad. Teniendo

en cuenta el antecedente de neumonía adquirida en la comunidad, se le hizo una tomografía de tórax que evidenció ocupación alveolar del tipo de neumonía y compromiso intersticial (figura 5). Se le tomó la muestra para la PCR-RT de detección del SARS-CoV-2, la cual fue positiva. Los resultados de los exámenes de laboratorio durante la hospitalización se reportan en el cuadro 5.

Se le indicó retomar la diálisis en días intercalados con ultrafiltración de 3.000 ml, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min, y flujo de dializado de 500 ml/min. Se le administraron 500 mg intravenosos diarios de meropenem y 500 mg intravenosos de vancomicina cada 48 horas después de la diálisis, y 30 mg intravenosos de meperidina cada seis horas, y oxígeno suplementario a 3 l/min, con lo cual hubo mejoría clínica. El paciente se encontraba casi a 350 km de su domicilio y familia y al quinto día de hospitalización solicitó el alta voluntaria. Se le indicó continuar con la diálisis y con los antibióticos en su centro de referencia.



Figura 5. Tomografía de tórax en el caso 5

Cuadro 5. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en el caso 5

Examen de laboratorio	Día 1	Día 3
Leucocitos (número por mm ³)	18.300	9.600
Neutrófilos (número por mm ³)	15.900	6.900
Linfocitos (número por mm ³)	1.400	1.700
Hemoglobina (g/dl)	9,3	7,8
Plaquetas (número por mm ³)	364.000	329.000
Tiempo de trombina (s)	11,1	NR
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	19,6	NR
INR	1	NR
Creatinina (mg/dl)	8,3	8,4
BUN (mg/dl)	64	54
Urea (mg/dl)	136	115
Sodio (mEq/L)	152	149
Potasio (mEq/L)	5,4	5
Cloro (mEq/L)	110	114
GOT (U/L)	63	28
GPT (U/L)	58	25
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9	NR
Bilirrubina directa (mg/dl)	0	NR
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0,1	NR
Fosfatasa alcalina (U/L)	113	NR
Deshidrogenasa láctica (U/L)	419	NR
PCR (mg/dl)	9	NR
Ferritina (µg/L)	1.290	1.280
Troponina I	0,494	NR
Hemocultivo	Negativo	NR

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

Caso 6

Mujer de 59 años, residente en Barranquilla (Atlántico), con enfermedad renal crónica permanente e hipertensión, diabetes mellitus tipo II con requerimiento de insulina, y obesidad. Recibía hemodiálisis trisemanal en sesiones de 4 horas mediante fístula arteriovenosa desde el 28 de abril de 2017, sin diuresis residual. La COVID-19 apareció el 10 de junio de 2020 con episodios eméticos, picos febriles no cuantificados, astenia, adinamia, tos no productiva y disnea de medianos esfuerzos. En el ingreso refirió haber debido asistir a diálisis cuatro días antes, pero no asistió a la sesión. También manifestó haber discontinuado la insulina y la medicación antihipertensiva 24 horas antes de la consulta.

En el examen físico de ingreso su presión arterial fue de 150/90 mm Hg, la frecuencia cardiaca de 109 latidos por minuto, la temperatura de 37 °C, la frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, la saturación de oxígeno de 88 %, una disminución del murmullo vesicular con crepitación fina en ambas bases, pero de predominio izquierdo, roncocal generalizados y edemas de grado III en miembros inferiores. No se evidenció asterixis, deterioro del estado de consciencia, ni debilidad. Los resultados de los exámenes de laboratorio se reportan en el cuadro 6. En la radiografía de tórax se evidenció un patrón reticular difuso con áreas de compromiso alveolar en el lóbulo medio y en la base del pulmón izquierdo, y en la tomografía de tórax, un patrón retículo-alveolar parahiliar bilateral, con imágenes del tipo de vidrio esmerilado (figura 6). Se le tomó muestra con hisopado nasofaríngeo para detectar el SARS-CoV-2 mediante PCR-RT y esta fue positiva.

Cuadro 6. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en el caso 6

Examen de laboratorio	Día 1	Día 4	Día 5
Leucocitos (número por mm ³)	8.700	7.500	6.700
Neutrófilos (número por mm ³)	7.200	6.100	5.600
Linfocitos (número por mm ³)	1.000	900	700
Hemoglobina (g/dl)	13,2	10,2	9,2
Plaquetas (número por mm ³)	276.000	318.000	324.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	28	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	10,8	NR	13,2
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	32,9	NR	49,4
INR	1	NR	1,2
Creatinina (mg/dl)	12,7	6,6	8,6
BUN (mg/dl)	55	32	53
Urea (mg/dl)	117,7	68,48	113,42
Sodio (mEq/L)	144	140	140
Potasio (mEq/L)	6,3	4,5	4,7
Magnesio mg/dl	2,1	1,8	NR
Calcio (mEq/L)	NR	8	8,2
Cloro (mEq/L)	103	100	100
GOT UI/L	40	NR	55
GPT UI/L	20	NR	22
Bilirrubina total mg/dl	NR	NR	1,3
Bilirrubina directa mg/dl	NR	NR	0
Bilirrubina indirecta mg/dl	NR	NR	0,5
Fosfatasa alcalina U/L	97	NR	NR
Deshidrogenasa láctica U/L	495	NR	41
PCR mg/dl	22,7	NR	NR
Ferritina Ug/L	1.990	NR	NR
Dímero D ng/ml	196,1	NR	NR
Troponina I ng/ml	<0,240	NR	NR
Panel respiratorio: influenza A, influenza B y H1N1 2009	Negativo	NR	NR

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*

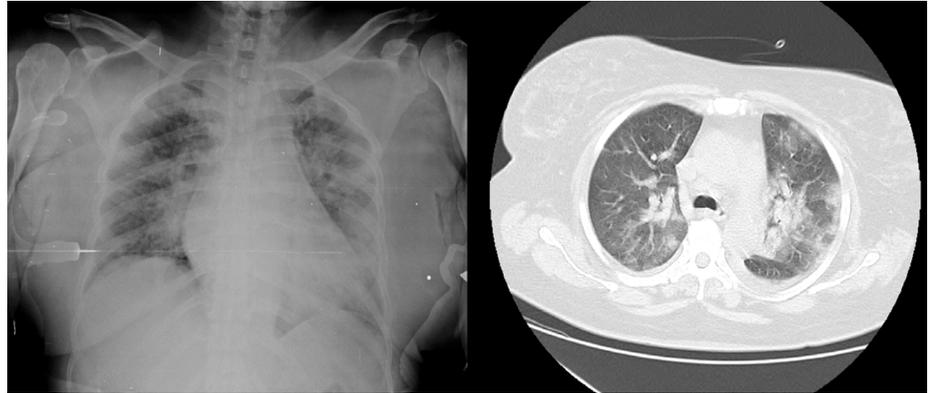


Figura 6. Radiografía y tomografía computarizada de tórax en el caso 6

La paciente fue hospitalizada en aislamiento respiratorio con indicación de continuar la hemodiálisis en días intercalados en sesiones de cuatro horas cada vez, con 2.000 ml de ultrafiltración, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min, y flujo de dializado de 500 ml/min. Se le aplicó tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam en dosis de 2,25 g intravenosos cada 8 horas, 500 mg intravenosos de claritromicina cada 12 horas, y 40 mg intravenosos de metilprednisolona cada 12 horas. Durante su hospitalización se observó mejoría y al noveno día de tratamiento se le dio el alta médica con recomendaciones estrictas e indicación de continuar la diálisis en su centro de referencia.

Caso 7

Hombre de 57 años, residente en Barranquilla (Atlántico) con enfermedad renal crónica permanente e hipertensión, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, sometido a hemodiálisis trisemanal desde enero de 2016 mediante fístula arteriovenosa y sin diuresis residual; ingresó el 5 de junio de 2020 por fiebre de 38 °C de predominio nocturno asociada a astenia y adinamia. No había asistido a su hemodiálisis en los últimos 4 días.

En el examen físico de ingreso el paciente presentó mal estado general, somnolencia, presión arterial de 127/65 mm Hg, frecuencia cardiaca de 105 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, temperatura de 37,7°C, saturación de oxígeno de 82 % con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) de 21 %, ruidos cardiacos rítmicos, murmullo vesicular disminuido, con crepitación en bases bilaterales, y presencia de fístula arteriovenosa funcional en miembro superior izquierdo. No se evidenció edema. Los resultados de los exámenes de laboratorio en el momento de ingreso y durante la hospitalización se presentan en el cuadro 7. En la radiografía de tórax se evidenciaron infiltrados alveolares bibasales (figura 7). Se le dieron 3 l/min de suplencia de oxígeno por cánula nasal, pero la evolución fue desfavorable: empeoramiento de la hipoxemia y alteración de la dinámica respiratoria, por lo que se le hizo intubación orotraqueal y fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos como caso sospechoso de COVID-19. Se le inició la hemodiálisis y el tratamiento con 500 mg intravenosos de claritromicina cada 12 horas, 1 g intravenoso de cefepime cada 12 horas, así como N-acetilcisteína e insulina.

Se mantuvo la hemodiálisis en días intercalados con sesiones de tres horas, ultrafiltración de 2.000 ml, filtro de 170, bomba de sangre a 250 ml/min, y flujo de dializado a 500 ml/min. El paciente presentaba inestabilidad hemodinámica, por lo que se inició el soporte vasopresor y el tratamiento

con 45 mg intravenosos de metilprednisolona cada 12 horas. Posteriormente se lo trató con hemodiafiltración. El paciente presentó síndrome de dificultad respiratoria grave, choque y bradicardia extrema con posterior asistolia, por lo que se le hicieron las maniobras de reanimación, pero no recuperó los signos vitales. Finalmente falleció.

Cuadro 7. Exámenes de laboratorio durante la hospitalización en el caso 9

Examen de laboratorio	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Leucocitos (número por mm ³)	9.300	17.100	11.700	13.000	8.200
Neutrófilos (número por mm ³)	7.900	15.900	10.179	10.920	7.380
Linfocitos (número por mm ³)	855	427	842	832	492
Hemoglobina (g/dl)	9,3	10,5	10	11	12,4
Plaquetas (número por mm ³)	133.000	162.000	160.000	181.000	121.000
Velocidad de sedimentación (mm/h)	43	NR	NR	NR	NR
Tiempo de trombina (s)	12,2	12,6	12,5	16,7	15,3
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	51,3	44,8	56,7	>60	>60
INR	1,1	1,1	1,1	1,5	1,4
Glicemia (mg/dl)	NR	218	91	NR	225
Creatinina (mg/dl)	18,1	11,9	12,3	NR	9
BUN (mg/dl)	51	56	62	40	49
Urea (mg/dl)	109,14	119,84	132,68	85	104,86
Sodio (mEq/l)	139	138	139	165	150
Potasio (mEq/l)	4,5	5,4	5	4,7	3,8
Calcio (mEq/l)	NR	NR	NR	8,9	8,6
Cloro (mEq/l)	93	94	96	120	110
GOT (U/L)	15	33	38	70	122
GPT (U/L)	10	14	12	15	15
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9	1	1	1,4	1,7
Bilirrubina directa (mg/dl)	0	0	0	0,038	0,172
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0,1	0	0	0,3	0,3
Deshidrogenasa láctica (U/L)	378	NR	390	537	658
PCR mg/dl	28,4	NR	NR	NR	NR
Ferritina (Ug/L)	NR	3.650	3.490	4.030	7.010
Dímero D (ng/ml)	2.788	441,3	440	720	6.180
Troponina I (ng/ml)	0,314	0,958	1,95	NR	0,894
Panel respiratorio: influenza A, influenza B y H1N1 2009	NR	Negativo	NR	NR	NR
Gases arteriales, pH			7,36	7,44	7,43
pO ₂			49	54	57
pCO ₂			41	41	41
Lactato	NR	NR	1,3	3,2	1,8
HCO ₃			23,3	27,8	27,2
Exceso de base			-2,2	3,6	2,9
Pa/FiO ₂			49	54	71

NR: no reportado; INR: *International Normalized Ratio*; BUN: *Blood Urea Nitrogen*; GOT: *Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; GPT: *Glutamic-Pyruvic Transaminase*; LDH: *Lactate Dehydrogenase*



Figura 7. Radiografía de tórax en el caso 7

Discusión

En el 2019 se reportaron en el departamento del Atlántico 2.600 pacientes dependientes de algún tipo de tratamiento de reemplazo renal, 1.620 de ellos en Barranquilla (12). Durante el pico de la pandemia de COVID-19 en el país (junio de 2020), cuando el mayor número de casos reportados se registraba precisamente en esta ciudad, se hospitalizaron en el Departamento de Nefrología de la Clínica de la Costa siete pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis a quienes se les comprobó la presencia de infección por el SARS-CoV-2, cuyas características clínicas, resultados de exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas se resumen en el cuadro 8.

En Colombia, especialmente en la región Caribe y en Barranquilla, coexisten la desigualdad social y la pobreza. En este contexto, los pacientes en diálisis tienen mayor vulnerabilidad sanitaria durante la etapa de pandemia, pues deben recorrer largas distancias y hacer uso del transporte público para acceder a su tratamiento. Además, el número de pacientes por unidad de diálisis es elevado, por lo que deben ser ubicados uno muy cerca de otro durante el tratamiento; además, estas unidades son espacios cerrados, lo que conlleva un alto riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 (17,18), y sus condiciones de pobreza y alfabetización limitan el cumplimiento del aislamiento y el distanciamiento social (19).

Cuadro 8. Resumen de los casos clínicos reportados

Características clínicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad (años)	43	43	44	57	63	59	57
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre	Hombre	Mujer	Hombre
Antecedentes de contacto con caso positivo de COVID-19	No						
Días que suspendió el tratamiento de reemplazo renal	7	5	0	0	0	4	0
Diabetes mellitus	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Hipertensión arterial	Sí						
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Tos	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Disnea	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Astenia o adinamia	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí
Diarrea	No	Sí	No	No	No	No	No
Vómitos	No	No	No	No	No	Sí	No
Anosmia	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Ageusia	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Datos de exámenes de laboratorio							
Leucocitosis	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Leucopenia	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Neutrofilia	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Neutropenia	No	Sí	No	No	No	No	No
Linfocitosis	No						
Linfopenia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Elevación de marcadores hepáticos	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Prolongación de tiempos de coagulación	No	No	No	No	No	No	Sí
Elevación de dímero D	NR	Sí	Sí	Sí	NR	No	Sí
Elevación de ferritina	NR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Elevación de LDH	Sí						
Elevación de troponina I	NR	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Elevación de proteína C reactiva	Sí						
Imágenes diagnósticas							
Patrón alveolar intersticial	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Patrón en vidrio esmerilado	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No

LDH: *Lactate Dehydrogenase*

Los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes de los casos descritos en el presente artículo fueron fiebre, tos y disnea, lo que concuerda con lo reportado en la literatura. Asimismo, se estableció la presencia de anosmia, ageusia, diarrea y vómito en algunos casos menos comunes, lo que también coincide con las publicaciones disponibles (20,21), y específicamente en pacientes con COVID-19 en hemodiálisis (22,23).

Por otra parte, en los exámenes de laboratorio de la mayoría de los pacientes se encontró linfopenia, la cual se ha asociado con la uremia debido al deterioro de la función de los linfocitos y los granulocitos, lo que conlleva una respuesta inmunitaria alterada frente a la infección por SARS-CoV-2 (24). También asociada con la linfopenia, se ha descrito una mayor gravedad de la enfermedad (25,26). En todos los pacientes que se presentan aquí hubo alteración en los marcadores de inflamación, como el dímero D, la proteína C reactiva y la ferritina, los cuales se consideran de mal pronóstico por su asociación con la tormenta de citocinas y el consecuente estado proinflamatorio sostenido (27,28), y la mayoría de ellos presentó elevación de los biomarcadores hepáticos previamente asociados con el mal pronóstico de la COVID-19 (29).

En cuanto a los hallazgos radiológicos, en la mayoría de los casos se encontró un patrón alveolar intersticial e imágenes en vidrio esmerilado, siendo estas las clásicas descripciones asociadas con la infección por SARS-CoV-2 (30,31) según la clasificación CO-RADS 6, es decir, hallazgos sospechosos de COVID-19 con prueba de PCR positiva (32).

En cuanto al diagnóstico, dado que en nuestro medio no se hace rutinariamente la PCR-RT para la detección del SARS-CoV-2, no se pudo determinar con certeza el inicio de la infección activa en los pacientes reportados. En el momento de su ingreso se les hizo la prueba diagnóstica, la cual fue positiva en los siete casos (33).

Los pacientes en hemodiálisis crónica se consideran un grupo de alto riesgo para complicaciones graves de la COVID-19 debido a su estado de inmunosupresión y la presencia de comorbilidades (24,34). A pesar de esto, en la mayoría de nuestros pacientes la evolución clínica fue satisfactoria, lo que es atribuible al diagnóstico y el tratamiento oportunos, y solo falleció un paciente con múltiples comorbilidades que aumentan el riesgo de mortalidad (35).

En vista de la elevada mortalidad de la COVID-19, en muchos países los ministerios de salud han establecido consensos y guías de manejo (36) que incluyen medidas de prevención, información y educación de los pacientes, la búsqueda de casos en las unidades renales, el aislamiento de los pacientes sospechosos o confirmados de infección activa por SARS-CoV-2, el uso del equipo de protección personal y la desinfección de superficies y equipos médicos (37). En Colombia los resultados del consenso se implementaron partir de junio de 2020 (38). Además, dado que la propagación en este grupo de pacientes es más elevada, llegando a cifras del 16 %, se sugiere que, una vez detectados los casos, se los traslade oportunamente a centros hospitalarios para tratar la enfermedad aguda y evitar la propagación de la infección en la unidad renal (39,40).

Conclusión

Hay suficiente evidencia de que los pacientes en hemodiálisis crónica tienen una mayor propensión a infectarse con el SARS-CoV-2, pero se han presentado datos controversiales sobre la mortalidad. En algunas series

publicadas, la mortalidad ha alcanzado el 30,5 % (41), en tanto que en el Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología, la mortalidad global es del 23 % (42), principalmente en los pacientes en hemodiálisis crónica con mayor edad, tratamientos de hemodiálisis más prolongados y desarrollo frecuente de neumonía. Según estas cifras, de cada cuatro pacientes en diálisis positivos para el coronavirus, uno no sobrevive. Sin embargo, otras publicaciones refieren una menor mortalidad global en pacientes en hemodiálisis comparados con la población general, lo que se atribuye a la anticoagulación propia del tratamiento, al deterioro de la función celular inmunitaria y la incapacidad de presentar tormenta de citocinas (43,44).

Lo que no se debe olvidar es que, debido a sus propias características y a las de su particular tratamiento crónico, estos pacientes necesitan una protección especial por su propia vulnerabilidad y por la cercanía de sus terapeutas, sobre todo ante la posibilidad de contactos cercanos con “portadores sanos.” Este inconveniente debe superarse estableciendo protocolos de detección precoz para así aislar a los pacientes afectados y evitar posibles brotes en las unidades de diálisis que difícilmente podrían controlarse y tendrían un efecto indeseable en el personal sanitario y en los pacientes.

Dada la incertidumbre que todavía existe sobre la prevención, el diagnóstico y el manejo de estos casos, es urgente que en todas las unidades renales se adopten los protocolos de trabajo generados por los ministerios de salud de los países que se revisan mediante consensos basados en los conocimientos aportados por las experiencias clínicas y la investigación para responder a los desafíos a los que nos enfrenta esta pandemia.

Colombia ha establecido recomendaciones sistemáticas de trabajo para las unidades renales con el objeto de proteger la salud de todos los pacientes que asisten a ellas y del personal de salud, incluidos los médicos nefrólogos tratantes (45); entre ellas se destacan las siguientes medidas: hacer la prueba de PCR y la rápida a todos los pacientes de las unidades de diálisis y al personal para establecer los cercos epidemiológicos, extremar el aislamiento y separar a los pacientes positivos de los negativos durante su desplazamiento y la hemodiálisis, contemplando la eventual hospitalización de los casos positivos en centros adecuadas para tal fin, así como espaciando las sesiones de hemodiálisis en los casos sospechosos hasta obtener el resultado de la PCR.

Es imperativo suministrar elementos de protección personal completos e idóneos al equipo de salud para no tener que implementar aislamientos preventivos que hagan dificultosa la continuidad de los tratamientos por falta de profesionales capacitados para ello, así como proteger a los cuidadores, dotar de tapabocas a los pacientes e iniciar el tratamiento temprano y oportuno de los casos de los sintomáticos para reducir las complicaciones y la mortalidad.

Es necesario hacer estudios prospectivos con el mayor número posible de pacientes para entender el espectro clínico completo y lograr un diagnóstico y tratamiento adecuados de los pacientes con COVID-19 en hemodiálisis, así como establecer protocolos de vigilancia epidemiológica para controlar tempranamente los eventuales focos de contagio masivo.

Referencias

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019, situation report 167. Fecha de consulta: 6 de julio de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200705-covid-19-sitrep-167.pdf?sfvrsn=17e7e3df_4
3. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. Fecha de consulta: 6 de julio de 2020. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
4. El Tiempo. 1.064 muertos por coronavirus suma el Atlántico. Fecha de consulta: 28 de junio de 2020. Disponible en: https://www.eltiempo.com/colombia/barranquilla/atlantico-superolos-1-000-muertos-por-coronavirus-512192?utm_medium=Social&utm_source=Twitter#EchoBox=1593390938
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
6. Norooznehad AH, Naja F, Riahi P, Moradinazar M, Shakiba E, Mostafaei S, *et al.* Primary symptoms, comorbidities, and outcomes of 431 hospitalized patients with confirmative RT-PCR results for COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:834-7. d <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0512>
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
8. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97:824-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from The Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
10. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323:1775-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
11. Iglesias S, Aroca-Martínez G, Vélez-Verbel M, Cadena A, Cadena-Bonfanti A, Correa-Monterrosa M, *et al.* Reporte de 4 casos COVID-19 hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en una institución hospitalaria en Barranquilla, Colombia. *Rev Colomb Nefrol.* 2020;7(Supl.2):327-42. <https://doi.org/10.22265/acnef.Supl.2.420>
12. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia 2019. Fecha de consulta: 1° de junio de 2020. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-erc-hip-art-dmell-col/?1598498732023>
13. Angel-Korman A, Brosh T, Glick K, Leiba A. COVID-19, the kidney and hypertension. *Harefuah.* 2020;159:231-4.
14. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, *et al.* Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1409-15. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470>
15. Ikizler TA. COVID-19 and dialysis units: What do we know now and what should we do? *Am J Kidney Dis.* 2020;76:1-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.008>
16. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in a hemodialysis patient. *Kidney Med.* 2020;20:19. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.03.001>
17. Instituto Nacional de Salud. Desigualdades sociales en salud en Colombia. Fecha de consulta: 2 de junio de 2020. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/SiteAssets/Paginas/publicaciones/6to informe ONS.pdf>
18. Esposito P, Russo R, Conti N, Falqui V, Massarino F, Moriero E, *et al.* Management of COVID-19 in hemodialysis patients: The Genoa Experience. *Hemodial Int.* 2020; 24:423-7. <https://doi.org/10.1111/hdi.12837>
19. Galvis LA, Roca AM. Persistencia de las desigualdades regionales Colombia. Bogotá: Banco de la República; 2010.

20. Yanga W, Cao Q, Qina L, Wang X, Chenga Z, Panc A, *et al.* Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80:388-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
21. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Nancy F, Lorraine U, *et al.* Evolution of olfactory disorders in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.28957>
22. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, *et al.* Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020;15:1-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354>
23. Jung HY, Lim JH, Kang SH, Kim SG, Lee YH, Lee J, *et al.* Outcomes of COVID-19 among patients on in-center hemodialysis: An experience from the epicenter in South Korea. *J Clin Med.* 2020;9:1688. <https://doi.org/10.3390/jcm9061688>
24. Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, *et al.* COVID-19 in hemodialysis patients: A report of 5 cases. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:141-3. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.009>
25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;5:846-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
26. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;20:1-7. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
27. Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xiec M, Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect.* 2020;81:205-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.039>
28. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2020;27. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
29. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl).* 2020. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>
30. Gravell RJ, Theodoreson MD, Buonsenso D, Curtis J. Radiological manifestations of COVID-19: Key points for the physician. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020;81:1-11. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0231>
31. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:338-343. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22961>
32. Smithuis F, Smithuis R. 32 cases of suspected COVID-19 Imaging findings and follow up. *Radiology Assistant.* 2020. Fecha de consulta: 8 de julio de 2020. Disponible en: <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19-ct-fi>
33. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, *et al.* Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020;40:351-60. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.5.351>
34. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortés-Ramírez J. A brief-review of the risk factors for Covid-19 severity. *Rev Saúde Pública.* 2020;54:60. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481>
35. Albitar O, Ballouze2 R, Ooi JP, Siti G, Sheikh M. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;10:82-93. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293>
36. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus. Fecha de consulta: 7 julio de 2020. Disponible en: <https://slanh.net/recomendaciones-para-el-manejo-de-pacientes-portadores-de-enfermedad-renal-frente-a-la-epidemia-de-coronavirus-covid-19/>
37. Vega-Vega O, Arvizu-Hernández M, Domínguez-Cherit JG, Sierra-Madero J, Correa-Rotter R. Prevención y control de la infección por unidades de hemodiálisis. *Salud Publica Méx.* 2020;62:341-7.
38. Baquero R, Yomayusa N, González C, Yama E, Vargas JG, Rico J, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a COVID-19. *Rev Colomb Nefrol.* 2020;1:1-9.

39. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: Major challenges to patient care. *Clin Invest.* 2020;130:2749-51. <https://doi.org/10.1172/JCI138871>
40. Izzedine H, Jhaveri K. D, Perazella M. A. COVID19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97:1297-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.015>
41. Goicoechea M, Sánchez-Cámara LA, Macías N, Muñoz-de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, *et al.* COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020;98:27-34. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.031>
42. Sánchez-Álvarez JE, Pérez-Fontán M, Jiménez-Martín C, Blasco-Pelicano M, Cabezas-Reina CJ, Sevillano-Prieto AM, *et al.* Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo: Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología.* 2020;40:272-8. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.002>
43. Pisani A, Rizzo M, Angelucci V, Riccio E. COVID-19 experience in hemodialysis patients: A cue for therapeutic heparin-based strategies? *Nephron.* 2020;144:383-5. <https://doi.org/10.1159/000508638>
44. Ma Y, Ph D, Diao B, Ph D, Lv X, Liang W, *et al.* COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
45. Valencia CAR, Depine SÁ, Parra EGC, Chacón T. Recomendaciones de bioseguridad para el nefrólogo en salas de atención a pacientes con la pandemia del COVID-19. *Rev Colomb Nefrol.* 2020;7(Sup.2):1-9.

Essay

Recommendations for the response against COVID-19 in migratory contexts under a closed border: The case of Colombia

Julián Alfredo Fernández-Niño¹, Andrés Cubillos-Novella², Ietza Bojórquez³, Michael Rodríguez⁴

¹ Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

² Instituto de Salud Pública, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Departamento de Estudios de Población, El Colegio de la Frontera Norte, Tijuana, México

⁴ Department of Family Medicine, The University of California, Los Angeles, USA

Despite the positive response of Colombia's health system to the arrival of Venezuelan migrants, the new challenges that accompany the COVID-19 pandemic have triggered a closed-borders response that runs the risk of encouraging a negative view of migrants and increasing their health risks.

This manuscript discusses the recommendations that could be proposed in the case of a country with limited resources such as Colombia to respond to the needs of the Venezuelan mixed migrant flows.

Keywords: Emigration and immigration; public health; pandemics; coronavirus infections; COVID-19; Venezuela; Colombia.

Recomendaciones para la respuesta contra la COVID-19 en contextos migratorios bajo una frontera cerrada: el caso de Colombia

A pesar de la respuesta positiva del sistema de salud de Colombia a la llegada de migrantes venezolanos, los nuevos desafíos que acompañan la pandemia de COVID-19 han desencadenado una respuesta de fronteras cerradas, con lo que se corre el riesgo de alentar una visión negativa de los migrantes e incrementar sus riesgos en salud. Este manuscrito discute las recomendaciones que podrían proponerse en el caso de un país con recursos limitados, como Colombia, para responder a las necesidades de una población vulnerable como la conformada por los flujos de migrantes mixtos venezolanos.

Palabras clave: emigración e inmigración; salud pública; pandemias; infecciones por coronavirus; COVID-19; Venezuela; Colombia.

Since 2016, the number of people arriving in Colombia from Venezuela as part of mixed migration flows has increased sharply. The exodus of Venezuelans was the result of a combination of political, economic, and social circumstances that resulted in millions of them leaving the country for neighboring nations in precarious conditions and with few economic resources. This population movement, which began in 2015, is still going on: while in 2017 the Venezuelan population entering Colombia reached 796,234 people, in 2019 almost one and a half million (1,488,373) Venezuelans crossed the border into Colombia. Colombia currently hosts the largest number of Venezuelans living abroad: 1,771,237, of which 1,017,152 are irregular migrants (1).

Colombia and Venezuela share a long border of 2,219 km, as well as a similar cultural background; historically, this relationship has been close as reflected in the motto "fraternal countries" that is written on the bridges spanning the border.

The trade between the two countries is also very important. Some areas of the border are heavily populated and local people have traditionally moved back and forth between countries as part of their daily activities. Individuals and families move constantly in a pendular manner outnumbering those who cross the boundary to migrate or to seek asylum. The Wayuú indigenous group constantly moves in what is for them a transnational territory.

In the past years, cities in the Colombian side have become an important resource for Venezuelans who benefit from the chance to buy food and other goods that are difficult to find in their country contributing in turn to enhance

Received: 07/04/2020

Accepted: 24/04/2020

Published: 24/04/2020

Citation:

Fernández-Niño JA, Cubillos-Novella A, Bojórquez I, Rodríguez M. Recommendations for the response against COVID-19 in migratory contexts under a closed border: The case of Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):68-72.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5512>

Corresponding author:

Julián Alfredo Fernández-Niño, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Km 5 Puerto Colombia, Torre Salud, oficina 20, Barranquilla, Colombia
Teléfono: (575) 350 9509, extensión 3958
aninoj@uninorte.edu.co

Author contributions:

Julián Alfredo Fernández-Niño and Andrés Cubillos-Novella prepared the first draft. All authors contributed equally to the conception and writing of the final manuscript.

Funding:

This manuscript was not related to any funded project.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest.

the economic activity of the zone. According to the *Consejo Nacional de Política Económica y Social* (CONPES) (2), most people from Venezuela cross into Colombia to buy food (47%) and many do so to visit family members (12%) or as farmworkers (5%). As one side of the border depends economically and socially on the other, people who live close to it have kept on crossing despite the restrictions implemented at different times in the past.

Acknowledging the importance of addressing the public health issues associated with the massive arrival of members of mixed migration flows –i.e., population movements that combine refugees, asylum seekers, and economic migrants, and may also include unaccompanied minors, environmental migrants, smuggled persons, victims of trafficking, and stranded migrants, among others–, Colombia's *Ministerio de Salud y Protección Social* issued the “*Plan de respuesta sectorial al fenómeno migratorio*” (“Response plan of the health sector to address the migration phenomenon”). The Plan defined actions addressed to Colombian returnees from Venezuela, Venezuelans with both regular and irregular migration status, transborder commuters, and indigenous communities whose ways of life encompass both sides of the Colombia-Venezuela border (3). The Plan and subsequent regulations granted regular migrants access to healthcare *on par* with the Colombian population. Irregular migrants have a more limited access, but a strong policy of regularization starting in 2017 and kept since then facilitated healthcare access for those that were able to obtain a special permanence permit. All these strategies were political decisions based on the right to health and intended to protect the members of mixed migration flows.

Despite this positive response by the Colombian health system to the arrival of Venezuelan migrants, faced with the challenge of the COVID-19 pandemic Colombia decided to close the border with Venezuela on March 16, 2020. This decision might have inadvertently promoted a negative view of migrants and increased their health risks. Nationality should never be equated to illness and people coming from Venezuela, a country where only a few cases of the virus had been identified at the time of the border closure, were less likely to be carriers of COVID-19 than those arriving from Europe or some parts of the United States when the decision was made.

The attempt of sealing an international border has not been proved to be efficacious for transmission containment. Previous modelling of different strategies for outbreak mitigation shows that selectively targeting points of entry that are closer to the source of the outbreak might be effective while other strategies are less so (4). As Venezuela is currently not at the center of the COVID-19 outbreak, closing the border with that country is likely to have limited containment effects. Studies of influenza have shown that travel restrictions can delay, but not prevent, the expansion of the epidemic and containment needs to be based on a range of public health actions (4).

Given the scale of international traveling and everyday cross-border movement of people, it is very unlikely that a country will be able to remain completely isolated. Furthermore, these measures only make sense when a geographic area is completely free of the presence of the pathogen agent, which is probably not the case in a country such as Colombia with a permanent inflow of international travelers. Additionally, the border between Colombia and Venezuela is a notoriously porous one. Every day, people move across it through more or less hidden footpaths and the decision to close the official border crossings will encourage people to use those paths, which might require moving across jungle or through rivers increasing the risks of traveling.

Besides avoiding transmission, another reason for border closing might be to protect the local health services from potential overflow due to an increase in the number of people coming into the country. So far, however, there is no evidence of such an increase. A related reason could be the fear of the selective arrival of those who are already ill and cannot find healthcare in the deprived Venezuelan health system. In this regard, it is important to remember that while the increase in the number of Venezuelans in Colombia in the past few years has certainly tasked the healthcare system, according to an analysis by the World Bank the economic consequences could be offset in the medium and long term by the increase in productivity thanks to immigration (5). As for the second issue, there is no proof that the Venezuelan migration is mainly motivated by healthcare and even if this were the case in the context of the COVID-19 pandemic, it would be the time for the international community – not just for Colombia– to respond in accordance to the principle that a global public health concern requires a global response.

Additionally, in the last month, there has been an unexpected phenomenon of a flow of Venezuelan migrants returning to Venezuela whose number is not exactly known. These migrants returned forced by the economic difficulties derived from the obligatory social isolation and the subsequent loss of their employment. Venezuela's capacity to receive and protect them is also unknown.

What recommendations could then be proposed when a country with limited resources such as Colombia must respond to the needs of vulnerable populations like Venezuelan mixed migrant flows? We would like to advance four arguments:

First, the public health response should be centered on the two aims proposed by the World Health Organization of reducing human-to-human transmission and identifying, isolating, and caring for patients early.

Second, to achieve these aims in a mobile migrant population, allowing for their movement to take place in a “safe and orderly” context will make detection and control easier than when migrants are pushed towards irregular border crossings and forced to hide (6).

Third, as social distancing measures seem to be the best option for reducing transmission, it is imperative to provide migrants with the means to do so. If people are forced to wait at border areas without adequate protections, it will be impossible for them to self-quarantine when needed. On the other hand, providing adequate shelter and access to healthcare will make it easier to identify and treat cases and their contacts promptly. The ethical principle of “ought implies can” (i.e., that a person is not responsible for not adhering to law when she is not able to do so) means that for migrants to be able to self-quarantine or even hand-wash as recommended by the health authorities, they need to be provided with the means for it.

Fourth, restrictive measures in public health are only acceptable under the “harm principle,” according to which individual freedom should only be limited when the common good is at stake. While every country has the right to define its migration policies and make decisions on who can enter through its borders, changing these decisions for public health reasons should only be done when the resulting strategy has been proven to be effective. Border closure, besides being a restrictive measure, runs the risk of encouraging racism and prejudice for which there should be zero tolerance.

In this sense, in the last month, the Colombian Government has been working in the inclusion of migrant population in the framework of the response against COVID-19 through a policy action plan that includes:

1. responsible and humanitarian political management of the border including the creation of humanitarian corridors for special populations such as students, indigenous people, pregnant women, and people with chronic diseases;
2. guarantee of access to healthcare services according to migratory status;
3. readjustment of international cooperation actions to respond to the current pandemic in migrant populations including cash money transfers, water, sanitation, and hygiene, care givers and care facilities adapted for isolation measures, food delivery, and hostels adaptation for homeless and walkers;
4. psychosocial attention for the most vulnerable population such as children and teenagers;
5. resources focalization in high impact municipalities such as Villa del Rosario (Norte de Santander), Maicao (La Guajira), and Soacha (Cundinamarca), and
6. information management and coordination for policy makers (*Ministerio de Salud y Protección Social. Balance general. Colombia incluye a los migrantes en su respuesta frente al COVID-19, pero necesita más apoyo internacional. Bogotá; 2020*).

This action plan follows some of the recommendations suggested by the World Health Organization (WHO), the United Nations High Commission for Refugees (UNHCR), and the International Organization for Migration (IOM).

Additionally, this plan complements the previously published “guidelines for the prevention, detection, and case management of COVID-19 for migrant population in Colombia” assigned to local and department governments, socio-healthcare teams, public social service centers, as well as healthcare providers involved in the care of migrants at risk, suspects or those with COVID-19 disease, especially for the detection, diagnosis, and isolation of suspected cases (7).

Besides, the Colombian government recognizes the importance of adopting inclusive actions and avoiding discrimination against the migrant population. The fact that there could be present barriers to healthcare, together with a discriminatory treatment, would lead to an environment where people diagnosed with the virus, infected or sick, may not receive the required treatment generating a very high level of virus spread (7).

However, the implementation of all these strategies continues to represent a great logistical and financial challenge for Colombia, especially since it is not known whether the flow of migrants will increase during the progress of the epidemic. Colombia has called for increased international aid and the consequences of the shortcomings of the Venezuelan health system on health and migration from that country are unpredictable.

Finally, measures that affect whole communities (in this case both Venezuelan migrants and Venezuelan and Colombian people living in the border regions) should be taken after discussion and coordination between national governments and policymakers in all sectors, as well as the public health community (academics, researchers, and practitioners). National

governments must act in coordination and migrants should be included in all decisions that impact their health and wellbeing (8). A deeper binational dialogue and effective cooperation between Colombia and Venezuela are therefore imperative. Regional and international agencies and States should rebalance migration policymaking to give greater importance to health including public health experts and decision-makers in high-level forums for migration policymaking. Leaders and health professionals should be fully involved in conversations about the macroeconomic forces affecting population mobility and participate in multi-sectorial budgeting and planning for migrant programs.

To conclude, we hope that the COVID-19 pandemic will not become an excuse for the implementation of restrictive migration policies and that no additional burden will be placed on already vulnerable populations. If anything, this should be the opportunity to develop strategies to ensure that the migrant population, regardless of age, gender, or legal status, receives equitable healthcare in a framework of truly universal coverage (8).

References

1. Migración Colombia. Venezolanos en Colombia corte a 31 diciembre de 2019. 2019;2-36. Accessed: April 15, 2020. Available from: <https://www.migracioncolombia.gov.co/infografias/259-infografias-2020/total-de-venezolanos-en-colombia-corte-a-31-de-diciembre-de-2019>
2. Ministerio de Relaciones Exteriores. CONPES 3950 Estrategia para la atención de la migración desde Venezuela. Bogotá: Ministerio de Relaciones Exteriores; 2018. Accessed: April 15, 2020. Available from: <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Conpes/Econ%C3%B3micos/3950.pdf>
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan de respuesta sectorial al fenómeno migratorio. Avances y retos. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2018. Accessed: April 15, 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/COM/plan-respuesta-salud-migrantes.pdf>
4. Mateus ALP, Otete HE, Beck CR, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam JS. Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2014;92:868-80. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.135590>
5. World Bank Group. Migración desde Venezuela a Colombia: impactos y estrategia de respuesta en el corto y mediano plazo. Bogotá: World Bank; 2018. Accessed: April 15, 2020. Available from: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/30651>
6. United Nations. Global compact for safe, orderly and regular migration. *Int Leg Mater*. 2019;58:160-94. <https://doi.org/10.1111/imig.12672>
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la prevención, detección y manejo de casos de COVID-19 para población migrante en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. p. 33. Accessed: April 15, 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/TEDS05.pdf>
8. Abubakar I, Aldridge RW, Devakumar D, Orcutt M, Burns R, Barreto ML, *et al*. The UCL Lancet Commission on migration and health: The health of a world on the move. *Lancet*. 2018;392:2606-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32114-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32114-7)

Ensayo

Epidemiología del autocuidado, más allá de lo individual y lo sanitario

José Moreno-Montoya

Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

En medio de la crisis pandémica a nivel global, la preocupación internacional ha girado en torno a la adopción de medidas de control y prevención orientadas a la reducción de la velocidad de propagación del virus en espera de que se disponga de una medida sanitaria radical como la vacuna. El esfuerzo gubernamental y social ha tenido un gran impacto en diversos sectores de la sociedad y las consecuencias han superado el ámbito sanitario. En este ensayo se discute su alcance en el sentido de la apropiación de las medidas de control del riesgo y se propone el método epidemiológico como una alternativa que va más allá de la cuantificación de los riesgos y la atribución de responsabilidades. Por último, se plantea la necesidad de fomentar procesos de socialización de la información que ayuden a la comprensión de las consecuencias de los actos individuales y favorezcan la superación de la expectativa de control pandémico únicamente basada en el uso de medidas coercitivas.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; virus del SRAS; autocuidado; vacunas; epidemiología; salud pública.

Epidemiology of self-care beyond the individual and the sanitary spheres

Amid the global pandemic crisis, international concern has centered on the control and prevention measures aimed at reducing the speed of the virus transmission while a more radical sanitary measure, such as vaccines, is achieved. Governmental and social efforts have had great impact on various sectors of society and their consequences have exceeded the sphere of health.

This essay discusses the scope of specific measures in the sense of the appropriation of risk control measures and proposes the epidemiological method as an alternative that goes beyond the quantification of risks and the attribution of responsibilities. To conclude, the emphasis is placed on the need to promote information about socialization processes to better understand the consequences of individual acts favoring alternatives other than pandemic control based on the use of coercive measures.

Keywords: Coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome; SARS virus; self-care; vaccines; epidemiology; public health.

Diversas organizaciones a nivel mundial han promovido el desarrollo de medidas cuya finalidad principal es la desaceleración del contagio masivo de lo que, hasta ahora, parece no tener solución inmediata: la pandemia de COVID-19, cuyas consecuencias superan por mucho el problema de la mortalidad y la morbilidad (1). En este sentido, buena parte de los esfuerzos científicos se han centrado hasta ahora en el desarrollo de vacunas aptas para su aplicación masiva en la población. Como es natural, la complejidad de los procesos técnicos y los aspectos éticos de esta tarea entraña desafíos: se ha estimado que el desarrollo exitoso de una vacuna puede tomar, por lo menos, 18 meses, tiempo crucial para caracterizar el posible antígeno y el modelo animal, así como la efectividad y la seguridad esperadas de cualquiera de las vacunas candidatas (2).

En este contexto, mientras se logra el desarrollo de vacunas óptimas y se masifica su producción y distribución, los entes gubernamentales y sanitarios alrededor del mundo han implementado diversas medidas interinas que buscan disminuir la velocidad de la transmisión y el impacto de la COVID-19 en la sociedad. Tales esfuerzos han incluido medidas de estricta restricción social, como el confinamiento, la ley seca y el cierre escolar, con la consecuente merma de las actividades industriales, comerciales y productivas (3). Las preocupaciones derivadas del efecto de dichas iniciativas han superado, naturalmente, la esfera de lo sanitario y afectan de manera

Recibido: 06/08/2020

Aceptado: 10/09/2020

Publicado: 10/09/2020

Citación:

Moreno-Montoya J. Epidemiología del autocuidado, más allá de lo individual y lo sanitario. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):73-6.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5761>

Correspondencia:

José Moreno-Montoya, Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (320) 484 7588

josemorenomontoya@gmail.com

Contribución de los autores:

Financiación:

El trabajo se financió con recursos propios.

Conflicto de intereses:

El autor no tiene ningún conflicto de intereses con respecto al contenido del artículo.

no menos grave ámbitos como la sostenibilidad económica, el empleo y la capacidad fiscal de los gobiernos que, en aras de mantener a salvo a sus pueblos y sus sistemas sanitarios, desplazan y postergan inversiones de gran magnitud, con el fin de garantizar los recursos necesarios para el adecuado control de los efectos de la pandemia, lo que inevitablemente afecta otros aspectos de los sistemas de protección y desarrollo social (4).

En este proceso, y como parte de la urgente necesidad de información frente a una situación desconocida en el ámbito sanitario mundial del último siglo, es común encontrar en los medios de comunicación información sobre los avances en la compra e instalación de equipos de respiración asistida para pacientes con graves insuficiencias respiratorias derivadas del contagio, así como sobre promisorias alternativas farmacéuticas e, incluso, opciones menos ortodoxas, algunas discutibles, y otras que requieren tiempo dada la rigurosidad científica necesaria en estos casos y la escasez de ensayos clínicos que proporcionen el adecuado sustento a las decisiones médicas (5).

Tal masificación mediática ha impulsado el resurgimiento de la epidemiología como componente fundamental de la salud pública y ha generado una avalancha de opiniones que exceden los ámbitos médico y científico e inundan nuestra cotidianidad, planteándonos nuevos desafíos en torno a la necesidad constante de mejorar los procesos de reporte y socialización de la información (6). Así las cosas, abundan por estos días los expertos que en profundas disertaciones se esfuerzan por proporcionar claridad sobre los alcances, limitaciones y tiempos requeridos para lograr la anhelada cura. Ha sido tal el alud de información, que las entidades gubernamentales en cada país han debido liderar procesos que velen por la rigurosidad en la divulgación de los datos relativos a la sorpresiva invasión del virus y sus consecuencias (7).

Y no es para menos. Pocos esperaban, entre ellos los más versados epidemiólogos, el ataque de un enemigo microscópico que pusiera en entredicho la efectividad de nuestros procesos sanitarios y entrara a saco en las arcas gubernamentales, industriales y personales. En ese contexto, la posibilidad de acceder a una vacuna o un fármaco efectivo ha revelado la profunda brecha de las desigualdades económicas y de acceso entre los países (8), pues las economías poderosas ya han empezado a asegurar una adecuada participación en la distribución del producto biológico salvador, en tanto que aquellos países con recursos limitados o mal distribuidos aguardan por una oportunidad de compra.

La situación trasciende el ámbito internacional y se ha hecho evidente en cada país en la lucha diaria de quienes no tienen la opción de una sala cómoda de hospital y se debaten entre el hambre, la urgencia de conseguir el sustento diario y las medidas de prevención que, de un modo u otro, afectan sus débiles economías (9). Muchos hogares y grupos enteros de la población deben enfrentar estas preocupaciones además de la amenaza del SARS-Cov2. Su bienestar implica derechos que van más allá de lo sanitario y ello invita a la discusión de aspectos sociales como la posibilidad del teletrabajo, de desplazarse, de educar sus hijos y de disfrutar de su libertad.

Dichas limitaciones sociales han abonado el terreno para el restablecimiento del puesto que la ciencia reclama en la sociedad actual. Ante la urgencia de respuestas, se le ha delegado a esta toda la responsabilidad y ahora recae sobre sus hombros la obligación de una solución que libere a los sujetos individuales de sus propias responsabilidades de autocuidado y garantice el retorno a una normalidad que, nueva o no, permita el libre

desarrollo de las actividades que antes ocultaban la verdadera dimensión de problemas a los que solo se les prestaba apenas la atención usual.

A esto debe añadirse el ya conocido horizonte de las inequidades, ante lo cual urge considerar el avance real de nuestras sociedades como colectivos desarrollados y sostenibles, capaces, entre otros deberes, de velar por su propio cuidado (10). Las vacunas, los fármacos, las pociones mágicas o cualquier solución que nuestros experimentados científicos logren desarrollar, no remplazan la necesidad de trasladar también a los sujetos la responsabilidad de la atención, porque ellos, justamente por ser los responsables del contagio, son los primeros llamados a su control. Además, el manejo pandémico tampoco da la debida consideración a la simultánea presencia de otras problemáticas tanto o más graves que la COVID-19, cuyas consecuencias son potencialmente catastróficas, como el cambio climático, las guerras y la violencia en sus diversas formas, entre muchas otras (11, 12).

Medidas como el lavado de manos, el uso de tapabocas, la limitación de las reuniones sociales y el distanciamiento físico no son suficientes a pesar de su efecto positivo (12). Quizá la solución más efectiva está al alcance de nuestras manos, y el propósito de tener una cantidad adecuada de salas de atención médica disponibles y justos niveles de acceso a los servicios sanitarios para así retomar las actividades productivas y académicas y todo aquello que empezamos a extrañar, no dependa de una conjetura química o genética, sino pedagógica y de responsabilidad social (13). Con la COVID-19 ha llegado la hora de asumir el desafío de una epidemiología que vaya más allá de lo individual y lo sanitario.

Sin embargo, la responsabilidad de las acciones individuales no depende completamente de los sujetos en sí mismos. En las sociedades organizadas es deber primordial de las instituciones y organizaciones gubernamentales y sociales favorecer la implementación de las medidas necesarias, de largo aliento, que promuevan el desarrollo de las capacidades de individualización en el control del riesgo, por lo menos ante las epidemias, y siembren la semilla necesaria de conciencia del acto individual en favor del bien colectivo (14). Huelga decir que las medidas de choque, como los toques de queda, reflejan en el fondo la incapacidad de la voluntad popular en pro del beneficio derivado de limitar sus acciones individuales (15).

La pandemia deja un mensaje claro. La crisis no es solo un problema sanitario y su caracterización epidemiológica no puede responder únicamente a una visión exclusivamente biológica y médica sino también de alcances sociales, económicos y culturales de profundo arraigo poblacional (16). Si bien las herramientas del método epidemiológico favorecen la cuantificación de los acontecimientos y resultan de utilidad para la validación de las relaciones plausibles entre las variables principales en una crisis sanitaria, en el futuro los esfuerzos deben orientarse a la aplicación de los modelos epidemiológicos como punto de apoyo para la valoración de la salud mediante un enfoque que integre el ámbito económico, las políticas de equidad y la normatividad, pero, sobre todo, la responsabilidad individual y pública. Es el momento de promover y facilitar la socialización de cifras y estimaciones que, en el marco de la epidemiología moderna y sus métodos, ayuden a comprender la gravedad y las consecuencias de las acciones individuales y gubernamentales y a dejar de lado las medidas coercitivas como únicas soluciones ante una crisis como la provocada por la pandemia de COVID-19.

Referencias

1. Arsalan M, Mubin O, Alnajjar F, Alsinglawi B. COVID-19 global risk: Expectation vs. reality. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:5592. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155592>
2. Badgujar KC, Badgujar VC, Badgujar SB. Vaccine development against coronavirus (2003 to present): An overview, recent advances, current scenario, opportunities and challenges. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1361-76. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.022>
3. Raveendran AV, Jayadevan R. Reverse quarantine and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1323-5. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.029>
4. Bispo Júnior JP, Brito Morais M. Community participation in the fight against COVID-19: Between utilitarianism and social justice. *Cad Saúde Pública*. 2020;36:e00151620. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00151620>
5. Angileri SA, Petrillo M, Di Meglio L, Arrichiello A, Rodà GM, Ierardi AM. Adverse events in coronavirus disease patients' management: A pictorial essay. *J Clin Imaging Sci*. 2020;10:42. https://doi.org/10.25259/JCIS_72_2020
6. Kwok M, Linh Tran TM. For the future and possible ensuing waves of COVID-19: A perspective to consider when disseminating data. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020;27:e53-7. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27SP1.716>
7. Al-Dmour H, Masadeh R, Salman A, Abuhashesh M, Al-Dmour R. The influence of social media platforms on public health protection against coronavirus (COVID-19) pandemic disease via the mediating effects of public health awareness and behavioral change: An integrated model. *J Med Internet Res*. 2020;22:e19996. <https://doi.org/10.2196/19996>
8. Rhodes R. Justice and guidance for the COVID-19 pandemic. *Am J Bioeth*. 2020;20:163-6. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1777354>
9. Ong MM, Ong RM, Reyes GK, Sumpaico-Tanchanco LB. Addressing the COVID-19 nutrition crisis in vulnerable communities: Applying a primary care perspective. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720946951. <https://doi.org/10.1177/2150132720946951>
10. Schuch FB, Bulzing RA, Meyer J, Vancampfort D, Firth J, Stubbs B, *et al*. Associations of moderate to vigorous physical activity and sedentary behavior with depressive and anxiety symptoms in self-isolating people during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey in Brazil. *Psychiatry Res*. 2020;292:113339. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113339>
11. Caplan P. Struggling for food in a time of crisis: Responsibility and paradox. *Anthropol Today*. 2020;36:8-10. <https://doi.org/10.1111/1467-8322.12573>
12. Chiang CH, Chiang CH, Chiang CH. Letter to editor - Can universal masking help with our recovery from the COVID-19 pandemic? *Int J Surg*. 2020;79:125-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.058>
13. Hsieh CC, Lin CH, Chung-Wang WY, Pauleen DJ, Chen JV. The outcome and implications of public precautionary measures in Taiwan - Declining respiratory disease cases in the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:4877. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134877>
14. Watson MF, Bacigalupe G, Daneshpour M, Han WJ, Parra-Cardona R. COVID-19 interconnectedness: Health inequity, the climate crisis, and collective trauma. *Fam Process*. 2020;59:832-46. <https://doi.org/10.1111/famp.12572>
15. Lange S, Probst C, Rehm J. Coronavirus disease 2019 crisis and intentional injuries: Now is not the time to erode alcohol control policies. *Can J Public Health*. 2020;111:466-8. [https://doi.org/10.17269\(s41997-020-00391-6](https://doi.org/10.17269(s41997-020-00391-6)
16. Gauthier GR, Smith JA, García C, García MA, Thomas PA. Exacerbating inequalities: Social networks, racial/ethnic disparities, and the COVID-19 pandemic. *J Gerontol B Psychol Soc Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa117>

Commentary

Telehealth in Colombia, challenges associated with COVID-19

Luis Mauricio Figueroa

Sección de Cirugía Pediátrica, Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

The COVID-19 pandemic has generated a revolution of such magnitude that no aspect of human life will be the same from now on. The provision of health services and health education are not unrelated to this new normality imposed by the disease, and its consequences have been reflected in the need to use protocols and resources based on virtuality that most of us had not valued in their real dimension. Telehealth and telemedicine will be basic tools for professionals and teachers and it is our obligation to know them, apply them, and innovate to adapt to this reality.

Keywords: Coronavirus infections; epidemics; telemedicine; health education; information technology.

Telesalud en Colombia, retos asociados con el COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha generado una revolución de tal magnitud que ningún aspecto de la vida del ser humano será igual a partir de ahora. La prestación de los servicios de salud y la educación en salud no son ajenas a esta nueva normalidad impuesta por la enfermedad, y sus consecuencias se han visto reflejadas en la necesidad de utilizar protocolos y recursos basados en la virtualidad que la mayoría no habíamos valorado en su real dimensión. La telesalud y la telemedicina serán herramientas básicas para profesionales y docentes y es nuestra obligación conocerlas, aplicarlas e innovar para adaptarnos a esta realidad.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; epidemias; telemedicina; educación en salud; tecnología de la información.

The transmission of medical information through different means of communication has been a need since the antiquity. At the time of the bubonic plague in Europe, the heliograph was used; during the American Civil War, the telegraph, and during the First World War, the field telephone.

The year 2002 marked the 100th anniversary of the refinement of the electrocardiography machine and its first transmissions by the physician, physiologist, and winner of the Nobel Prize in Medicine Willem Einthoven. He was the first clinical scientist to develop, in the most modern sense of the word, a systematic telehealth technique (1).

In the United States, the pioneers in distance learning were the physicians Cecil Wittson and Reba Benschoter from the University of Nebraska Medical Center. Doctor Wittson conceived the first two-way closed-circuit television system in the United States developed and tested through grant support secured in 1963 (2). This television system made possible face-to-face communication between the Nebraska Psychiatric Institute (NPI), located on the medical campus in Omaha (now the site of Durham Research Center towers) and the Norfolk State Mental Hospital, located in Norfolk 112 miles away (3).

The term telehealth (assisted healing) was coined by Thomas Bird in 1970 and its progress was marked by two major milestones: The development of the telecommunications and the space race (4). Although there are numerous publications in the world about the use of telehealth in different specializations and online education in different programs in the field of health, in Colombia the first projects were only structured in the XXI century by institutions such as *Universidad de Caldas*, *Universidad Nacional de Colombia*, *Universidad del Cauca*, and *Universidad de Antioquia*, among others, and by foundations such as *Fundación Santa Fe de Bogotá* and *Fundación Cardiovascular de Bucaramanga* (5).

Received: 12/05/2020

Accepted: 29/05/2020

Published: 01/06/2020

Citation:

Figueroa LM. Telehealth in Colombia, challenges associated with COVID-19. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):77-9.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5594>

Corresponding author:

Luis Mauricio Figueroa, Carrera 19b No 94-96, MB Casa 19, Villasol, Pereira, Colombia
Mobile: (313) 737 1166
figueroa.luis@correounivalle.edu.co

Author contributions:

Funding:

This manuscript was not related to any funded project.

Conflicts of interest:

The author declares no conflict of interest.

Despite the demonstrated benefits of these care strategies for patient access to health services, reduction of costs, and the rapprochement by institutions and specialists to distant communities, obstacles such as the absence of technological resources and communications in the regions and the lack of training in the operation of digital platforms, among others, have deterred the dissemination of telehealth throughout the country. Regarding online education, universities have tried to translate many of their contents and offer programs through online education but not many of the educators and students are familiarized with these resources or they do not have access to technological devices and means of communication such as the internet (6).

Until 2010, there were only 43 research or health service-provision telehealth projects in Colombia and they benefitted only 550,000 people and 650 healthcare institutions, which is a rather poor offer in a country as large and diverse where most of its almost 50 million inhabitants have low income and would be greatly benefited by these strategies (7). Although today the offer of telehealth and online education programs has increased in Colombia and there is strong legislative support (8), the flaws of such programs have become evident after the COVID-19 pandemic.

Healthcare centers, higher education institutions tasked with the training of healthcare personnel, and government entities have to endeavor in an urgent and joint effort to invest in the qualification of human resources, the infrastructure, the deployment of connectivity networks, the endowment of technological resources (software and hardware), and the acquisition of communication devices (9) to ensure the population's access to healthcare services via teleconsultation and, thus, avoid breaking isolation and social distancing that may expose patients and caregivers to infection.

Regarding health education, resources like simulation, online education, telementoring, telepresence, and telesupervision should help students to obtain the necessary knowledge and achieve the competencies they will need as professionals despite the difficulties springing from the need to temporarily marginalize from the experience of direct training practices due to the pandemic by reducing contact with patients in real life during their instruction (10,11).

This is possible, as shown by the progress achieved by institutions such as the *Universidad Nacional de Colombia* and *Hospital Universitario Nacional de Colombia* in Bogotá, which have already taken the first steps and are formulating strategies like the "TeleUCI" (remote intensive care unit) with the participation of an interdisciplinary team made up of specialists in critical care, physiotherapists, and nurses intent on creating the first national telemedicine unit in intensive care for adults to assist referral centers for distant populations that do not have enough human resources to face the increase in patients due to the pandemic.

It is the responsibility of health professionals to adapt and plan innovative strategies and change existing paradigms (9,12) vis-à-vis the new challenges patients may pose as a result of their updated access to information. The same should apply to the field of education as institutions have to ensure the quality of curricula, biosafety, competencies by area, and lower risks for students and professors.

Finally, it is a must that the support from government entities be reflected in the necessary modifications allowing universities and health service providers to streamline their link to this different, but not new, form of education and care without affecting patients' privacy, information management, and the quality of services (13).

References

1. Strehle EM, Shabde N. One hundred years of telemedicine: Does this new technology have a place in paediatrics? *Arch Dis Child*. 2006;91:956-59. <http://doi.org/10.1136/adc.2006.099622>
2. Schleicher J. UNMC a pioneer in telemedicine. Accessed: Mayo 5, 2020. Available at: <https://www.unmc.edu/news.cfm?match=16468>
3. Zundel KM. Telemedicine: History, applications and impact on librarianship. *Bull Med Libr Assoc*. 1996;84:71-9.
4. Murphy RL Jr, Bird KT. Telediagnosis: A new community health resource. Observations on the feasibility of telediagnosis based on 1,000 patient transactions. *Am J Public Health*. 1974;64:113-19. <https://doi.org/10.2105/ajph.64.2.113>
5. Rengifo HF. E-health y m-health en Colombia: antecedentes, restricciones y consideraciones para el desarrollo de nuevas tecnologías basadas en software. *Revista de la Escuela Colombiana de Ingeniería*. 2018;109:89-99.
6. Hoyos BL, Correa LF. Development of telehealth activities in Colombia. *Latin Am J Telehealth*. 2010;2:223-35.
7. Rey-Moreno C, Reigadas JS, Villaba EE, Vinagre JJ, Fernández AM. A systematic review of telemedicine projects in Colombia. *J Telemed Telecare*. 2010;16:114-9. <https://doi.org/10.1258/jtt.2009.090709>
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2654 de 2019. Accessed: May 5, 2020. Available at: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202654%20del%202019.pdf
9. Berwick DM. Choices for the “New Normal”. *Jama Network*. May 4, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6949>
10. Eadie LH, Seifalian AM, Davidson BR. Telemedicine in surgery. *Br J Surg*. 2003;90:647-58. <https://doi.org/10.1002/bjs.4168>
11. Cabrera-Vargas LF, Luna Jaspe C, Pedraza Ciro M. Adaptación de la residencia de cirugía general en Colombia a la pandemia del COVID-19: programa de enseñanza quirúrgica virtual. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2020;35:256-63.
12. Torous J, Wykes T. Opportunities from the coronavirus disease 2019 pandemic for transforming psychiatric care with telehealth. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1640>
13. Shachar C, Engel J, Elwyn G. Implications for telehealth in a postpandemic future: Regulatory and privacy issues. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7943>

Artículo original

Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria

Juan Pimentel^{1,2,3}, Neil Andersson^{1,4}

¹ Community Information and Epidemiological Technologies - Participatory Research at McGill, CIET-PRAM, Department of Family Medicine, McGill University, Montreal, Canada

² Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

³ Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales, Universidad Autónoma de Guerrero, Acapulco, México

Introducción. Recientemente, investigadores chinos y franceses reportaron la eficacia de la cloroquina y la hidroxiclороquina para inhibir la replicación *in vitro* del virus SARS-CoV-2. La diseminación oportuna de la información científica es clave en tiempos de pandemia. Es urgente contar con una revisión sistemática sobre el efecto y la seguridad de estos medicamentos en la COVID-19.

Objetivo. Describir el estado actual de la literatura científica publicada hasta el 25 de marzo de 2020 sobre el uso de la cloroquina o sus derivados en el manejo de pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión sistemática exploratoria en PubMed, Embase, Lilacs y 15 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se incluyeron publicaciones empíricas y teóricas en inglés, español, italiano, francés o portugués, y se hizo una síntesis narrativa de los resultados.

Resultados. Se incluyeron 19 documentos y 24 registros de ensayos clínicos (n=43) de 18.059 pacientes. El 66 % (16/24) de los ensayos están registrados en China. Nueve ensayos evalúan la cloroquina exclusivamente y ocho, la hidroxiclороquina. Los documentos son comentarios (n=9), estudios *in vitro* (n=3), revisiones narrativas (n=2), guías de práctica clínica (n=2), así como una revisión sistemática, un consenso de expertos y un ensayo controlado.

Conclusiones. Un ensayo clínico pequeño (n=26), no aleatorizado y defectuoso, respalda el uso de la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Se requiere de manera urgente tener acceso a los resultados de otros ensayos clínicos para determinar la efectividad y la seguridad de la cloroquina y sus derivados en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: cloroquina; hidroxiclороquina; coronavirus; revisión sistemática; ensayo clínico; pandemias; SARS-CoV-2.

Chloroquine and its derivatives in the management of COVID-19: A scoping review

Introduction: Recently, researchers from China and France reported on the effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine for the inhibition of SARS-CoV-2 viral replication *in vitro*. Timely dissemination of scientific information is key in times of pandemic. A systematic review of the effect and safety of these drugs on COVID-19 is urgently needed.

Objective: To map published studies until March 25, 2020, on the use of chloroquine and its derivatives in patients with COVID-19.

Materials and methods: We searched on PubMed, Embase, Lilacs, and 15 registries from the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform for theoretical and empirical research in English, Spanish, Italian, French, or Portuguese until March 25, 2020, and made a narrative synthesis of the results.

Results: We included 19 records and 24 trial registries (n=43) including 18,059 patients. China registered 66% (16/24) of the trials. Nine trials evaluate chloroquine exclusively and eight hydroxychloroquine. The records are comments (n=9), *in vitro* studies (n=3), narrative reviews (n=2), clinical guidelines (n=2), as well as a systematic review, an expert consensus, and a clinical trial.

Conclusions: One small (n=26), non-randomized, and flawed clinical trial supports hydroxychloroquine use in patients with COVID-19. There is an urgent need for more clinical trial results to determine the effect and safety of chloroquine and hydroxychloroquine on COVID-19.

Keywords: Chloroquine; hydroxychloroquine; coronavirus; systematic review; clinical trial; pandemics; SARS-CoV-2.

Recibido: 29/03/2020

Aceptado: 07/04/2020

Publicado: 09/04/2020

Citación:

Pimentel J, Andersson N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):80-95.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5478>

Correspondencia:

Juan Pimentel, Centro de Investigación de Community Information and Epidemiological Technologies - Participatory Research at McGill, CIET-PRAM, Department of Family Medicine, McGill University, 5858 Chemin de la Côte-des-Neiges, 3rd floor, Montreal H3S 1Z1, Quebec, Canada
Teléfono: (+1) (514) 398 7375
juan.pimentel@mail.mcgill.ca

Contribución de los autores:

Juan Pimentel: diseño del estudio
Neil Andersson: interpretación de los resultados
Ambos autores participaron en la recolección y análisis de los datos y en la escritura del manuscrito.

Financiación:

Ninguna

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

El 12 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia la enfermedad emergente por coronavirus (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 (1). El 8 de abril de 2020, las cifras de la pandemia de COVID-19 incluían 1'356.780 casos confirmados, 79.385 muertes y 212 países, áreas o territorios afectados (2).

Los efectos antivirales de la cloroquina fueron descritos en la década de 1960, aunque el interés por ellos se ha renovado desde el 2006 (3). En la epidemia de SARS del 2003 (4), varios investigadores exploraron la efectividad de diferentes moléculas contra el coronavirus SARS-CoV. En el 2004, una concentración efectiva (EC_{50}) de 8 μ M de cloroquina, antes o después de la exposición de las células al virus, demostró eficacia *in vitro* (5). Según algunos autores, estos hallazgos terminaron siendo olvidados por razones que no están claras (6,7).

La cloroquina es un inhibidor potente de la mayoría de coronavirus, incluido el SARS-CoV (8) y el MERS-CoV (9). Se ha demostrado que el medicamento alcaliniza los endosomas celulares, lo cual entorpece algunos pasos de la replicación viral que requieren un pH bajo, como la fusión virus-endosoma y el despojo de la cápside vírica (10). Algunos autores han propuesto que la cloroquina también interfiere con la glucosilación de los receptores celulares, como el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 del SARS-CoV. Además, la cloroquina tiene un efecto inmunomodulador favorable para la eliminación viral (11), al reducir la producción de citocinas proinflamatorias y activar los linfocitos T CD8+ anti-SARS-CoV-2 (12).

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina podrían ayudar a controlar la 'tormenta citoquímica' experimentada por los pacientes con COVID-19 (13). Dado que la administración de corticoides puede ser deletérea en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos (14), los efectos inmunomoduladores de la cloroquina y de la hidroxiclороquina representan un valor agregado de estos medicamentos.

El 4 de febrero de 2020, Wang, *et al.*, publicaron un artículo en la revista *Cell Research* que recibió la atención del mundo científico (11). Los investigadores evaluaron la actividad de la cloroquina frente al nuevo virus SARS-CoV-2, y encontraron que dosis de 1,13 μ M (CE_{50}) y de 6,90 μ M (CE_{90}) del medicamento prevenían la replicación *in vitro* del virus en células Vero E6. Según los autores, tales concentraciones pueden alcanzarse fácilmente en seres humanos con la dosis estándar debido a la penetración favorable del fármaco en los tejidos, incluido el pulmón. Como resultado, la cloroquina es hoy la molécula más usada a nivel internacional para el tratamiento de la COVID-19 (12). El 6 de abril de 2020, la cloroquina y la hidroxiclороquina fueron autorizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para el tratamiento de esta enfermedad (15).

En un comentario publicado el 5 de marzo de 2020, Touret, *et al.*, reportaron 16 registros de ensayos clínicos que exploraban la efectividad y la seguridad de la cloroquina o la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 en China (16). Sin embargo, no se sabe si los resultados de alguno de estos estudios ya están publicados, y tampoco se conocen la efectividad y la seguridad del uso de la cloroquina y de sus derivados en pacientes con COVID-19.

La disseminación oportuna de la información científica es clave en tiempos de pandemia. Es necesaria para orientar a los epidemiólogos, a los profesionales de la salud que atienden a los pacientes infectados, a los

investigadores que exploran las tendencias de la enfermedad y los efectos de las intervenciones en salud e, incluso, para reducir el pánico público (17). En este sentido, es urgente contar con una revisión sistemática que explore la información científica sobre la efectividad y la seguridad de la cloroquina y sus derivados.

La presente revisión sistemática exploratoria aspira a comunicar al público hispano la información científica disponible hasta el 25 de marzo de 2020 sobre el papel de la cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19.

Materiales y métodos

En la revisión se siguieron los pasos propuestos por Arksey, *et al.* (18) y Levac (19):

- i. determinar la pregunta de investigación,
- ii. buscar los documentos relevantes,
- iii. seleccionar los estudios,
- iv. extraer los datos, y
- v. resumir y reportar los resultados.

La revisión respondió a la pregunta: ¿cuál es el estado actual de la literatura científica sobre el uso de la cloroquina o sus derivados en el manejo de pacientes con COVID-19? Para responderla, previamente se desarrolló un protocolo (disponible por pedido a los autores).

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- i. publicaciones con datos empíricos (*in vitro* o *in vivo*) o publicaciones teóricas (revisiones narrativas, comentarios, cartas al editor);
- ii. que la publicación estudiara o discutiera el papel de la cloroquina o de cualquiera de sus derivados (hidroxicloroquina, amodiaquina, imiquimod o primaquina);
- iii. que presentara resultados de investigación sobre el COVID-19 o el SARS-CoV-2, y
- iv. que estuviera en inglés, español, italiano, francés o portugués.

También se incluyeron otros idiomas cuando el resumen estaba en cualquiera de los idiomas considerados en la revisión.

No se consideró límite de fecha en la búsqueda y la última actualización correspondió al 25 de marzo de 2020.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, Embase a través de Ovid, y Lilacs. Usamos operadores booleanos y palabras clave de acuerdo con cada sistema de datos. El algoritmo de búsqueda está disponible en el archivo suplementario 1. Además, se incluyeron las referencias citadas en los documentos si cumplían con los criterios de inclusión y no se habían detectado previamente, así como dos referencias adicionales publicadas después del 25 de marzo sugeridas por expertos en el tema.

Se buscaron los registros de estudios en 15 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS (20): Chinese Clinical Trial Registry, U.S. National Library of Medicine, International

Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Japan Primary Registries Network (JPRN), Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, Clinical Trials Registry, India (CTRI), Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC), German Clinical Trials Register (DRKS), Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT), The Netherlands National Trial Register (NTR), Pan African Clinical Trial Registry (PACTR), y Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC). Estos registros cumplen con los criterios específicos de contenido, calidad y validez, accesibilidad y capacidad técnica y administrativa (20).

Selección de estudios y extracción de datos

Usando la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan (21), se revisaron y escogieron independientemente los títulos y los resúmenes de las publicaciones candidatas. Los investigadores resolvieron discrepancias mediante discusión y consenso. Posteriormente, se eliminaron los duplicados y se obtuvieron los documentos seleccionados en texto completo a través de la librería de la Universidad McGill (Montreal QC, Canadá).

El siguiente paso fue la extracción de datos. Se usó Microsoft Excel para crear dos formatos basados en las variables que responderían a la pregunta de investigación: un formato para los registros de ensayos clínicos y otro para los documentos restantes. En este paso se hicieron reuniones regulares para discutir y ajustar los formatos.

Se usó el método descriptivo-analítico sugerido por Arksey, *et al.* (18), para recolectar la información estándar de cada documento. Primero, se calibró el formato usando el 5 % de los documentos para determinar si el método de extracción de datos era adecuado. A continuación, se extrajo la información de todos los documentos restantes.

Se extrajo la siguiente información cuando estaba disponible: autores, título del documento, tipo de documento (comentario, carta al editor, estudio *in vitro*, estudio clínico), objetivo, idioma, fecha de publicación, revista, país de los autores, y hallazgos principales. En el caso de los registros de ensayos clínicos, se recolectó la siguiente información: código de identificación, estado de reclutamiento, diseño del ensayo, país, tamaño de muestra, intervención, control, medida primaria de resultado, fecha de inicio o de registro, fecha anticipada de terminación y fuente.

Síntesis y presentación de los resultados

Los resultados de la revisión se presentan siguiendo las categorías propuestas por Grudniewicz, *et al.* (22):

- i. un resumen de las características y la distribución de las publicaciones incluidas, y
- ii. una síntesis narrativa de los resultados.

En este artículo se empleó la extensión de la declaración PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR) (23). La lista de chequeo diligenciada está disponible en el archivo suplementario 2. El presente estudio no requirió aprobación ética.

Resultados

Se incluyeron 19 documentos y 24 registros de ensayos clínicos (n=43) (figura 1 y archivo suplementario 3).

Ensayos clínicos de exploración de la efectividad y la seguridad de la cloroquina

Se encontró que el 66 % (16/24) de los ensayos clínicos están registrados en China, dos en el Reino Unido y uno en Estados Unidos, México, Noruega, Corea del Sur, Tailandia y Japón cada uno. Sumando todos los ensayos clínicos, la muestra total es de 18.059 participantes. El ensayo más grande se propone explorar el papel profiláctico de la cloroquina en 10.000 profesionales de la salud a cargo de pacientes con COVID-19 en Inglaterra. Las características de estos ensayos clínicos se describen en el cuadro 1.

El 83 % (20/24) de los ensayos fue controlado y aleatorizado, en tanto que dos (8 %) son ensayos controlados no aleatorizados y otros dos intervenciones no controladas. Nueve ensayos evalúan la cloroquina únicamente, ocho exclusivamente la hidroxiclороquina y el resto añade un segundo medicamento a cualquiera de estos dos.

En el caso del grupo de control, en el 54 % (12/22) de los estudios controlados se emplea el manejo convencional para la COVID-19, tres usan placebo, tres, medicamentos (arbidol o lopinavir-ritonavir), y en el resto de los ensayos esta información no se determinó. Los ensayos usarán diferentes medidas primarias de resultados, como carga y conversión viral, duración de la enfermedad, mortalidad, síntomas respiratorios y fiebre, y marcadores sanguíneos como la proteína C reactiva. Tres de ellos (NCT04308668, NCT04307693 y NCT04261517) ya están reclutando participantes (23 de marzo de 2020), aunque esta información no está disponible en el *Chinese Clinical Trial Registry*, por lo que el número es en realidad mayor.

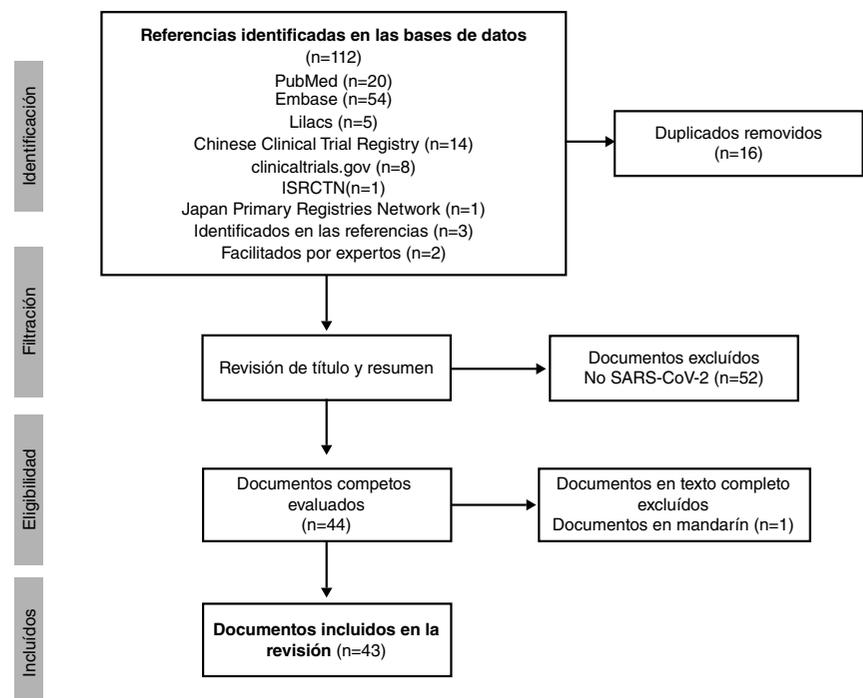


Figura 1. Diagrama PRISMA de la revisión

Cuadro 1. Características de los ensayos clínicos que exploran la efectividad y la seguridad de la cloroquina o sus derivados en pacientes con COVID-19

ID	Diseño del ensayo	País	Tamaño de la muestra	Intervención	Control †	Medida primaria de resultado	Fecha de inicio o registro	Fecha esperada de finalización
NCT04303507	Ensayo controlado aleatorizado paralelo doble ciego ^a	Inglaterra	10.000	Dosis de carga de 10 mg/kg de cloroquina seguida por 150 mg al día por 3 meses	Placebo	Número de infecciones sintomáticas COVID-19	Mayo, 2020	Mayo, 2022
ISRCTN86534580	Ensayo controlado aleatorizado pragmático basado en la comunidad ^a	Reino Unido	3.000	200 mg sulfato de hidroxiclороquina dos al día por 7 días más tratamiento usual	Tratamiento usual	Necesidad de hospitalización por COVID-19	12 de marzo, 2020	24 de marzo, 2020
NCT04308668	Ensayo controlado aleatorizado paralelo de múltiples brazos ^b	Estados Unidos	1.500	800 mg de hidroxiclороquina seguidos por 600 mg tras 6-8 horas, seguidos por 600 mg al día por 6 días	Placebo siguiendo el régimen de intervención	Incidencia de COVID-19 y escala de gravedad de la infección	17 de marzo, 2020	Mayo, 2021
NCT04286503	Ensayo controlado aleatorizado paralelo ^a	China	520	Fosfato de cloroquina o lopinavir/ritonavir	Tratamiento básico	Fiebre; resolución de la inflamación pulmonar; conversión negativa de SARS-CoV-19 en frotis de garganta	23 de febrero, 2020	28 de febrero, 2021
NCT04315896	Ensayo controlado aleatorizado de dos brazos, doble ciego, paralelo ^a	México	500	200 mg de hidroxiclороquina cada 12 horas por 10 días	Placebo siguiendo el régimen de intervención	Mortalidad hospitalaria por todas las causas	23 de marzo, 2020	22 de marzo, 2021
ChiCTR2000029868	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico abierto	China	360	Sulfato de hidroxiclороquina oral	Tratamiento convencional para COVID-19	Test de ácido nucleico viral	15 de febrero, 2020	No disponible
ChiCTR2000029803	Ensayo controlado aleatorizado abierto	China	320	Hidroxiclороquina	Clorhidrato de arbidol	Progresión de sospechoso a infectado por SARS-CoV-2	14 de febrero, 2020	No disponible
ChiCTR2000029559	Ensayo controlado aleatorizado paralelo	China	300	Hidroxiclороquina	Comprimido de almidón	Conversión viral negativa; tiempo de recuperación de células T	04 de febrero, 2020	No disponible
ChiCTR2000029609	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico abierto	China	205	Brazo 1: fosfato de cloroquina Brazo 2: lopinavir/ritonavir	Cloroquina más lopinavir/ritonavir	Conversión viral negativa	06 de febrero, 2020	No disponible
ClinicalTrials.gov: NCT04316377 EudraCT Number: 2020-001010-38	Ensayo controlado aleatorizado de dos brazos pragmático paralelo ^a	Noruega	202	400 mg hidroxiclороquina dos veces al día por 7 días más tratamiento estándar	Tratamiento estándar	Tasa de disminución en la carga viral de SARS-CoV-2	23 de marzo, 2020	03 de marzo de 2025
NCT04307693	Ensayo controlado aleatorizado paralelo multicéntrico ^b	Corea del Sur	150	400 mg de hidroxiclороquina cada 12 horas por 7-10 días	Sin hidroxiclороquina	Carga viral SARS-CoV-19	11 de marzo, 2020	Mayo de 2020
ChiCTR2000030987	Ensayo controlado aleatorizado paralelo	China	150	Favapivir más fosfato de cloroquina	Placebo	Mejoría de síntomas respiratorios	20 de marzo, 2020*	No disponible
ChiCTR2000029741	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico, abierto	China	112	Fosfato de cloroquina	Lopinavir / ritonavir	Duración de la enfermedad; mortalidad por todas las causas; valores del hemograma, marcadores de inflamación, indicadores de coagulación, ácido nucleico viral	11 de febrero, 2020*	No disponible
ChiCTR2000030054	Ensayo controlado aleatorizado abierto	China	100	Brazo 1: fosfato de cloroquina Brazo 2: sulfato de hidroxiclороquina	Tratamiento recomendado para COVID-19	Tiempo de mejoría clínica	22 de febrero, 2020*	No disponible
ChiCTR2000029992	Ensayo controlado aleatorizado abierto	China	100	Brazo 1: fosfato de cloroquina Brazo 2: sulfato de hidroxiclороquina	Tratamiento recomendado para COVID-19	Tiempo de mejoría clínica; cambios en la carga viral en muestras de vías respiratorias superior e inferior	18 de febrero, 2020*	No disponible
ChiCTR2000029939	Ensayo controlado aleatorizado	China	100	Fosfato de cloroquina más tratamiento convencional para COVID-19	Tratamiento convencional para COVID-19	Duración de hospitalización	16 de febrero, 2020*	No disponible

ChiCTR2000029935	Intervención de un solo brazo	China	100	Fosfato de cloroquina más tratamiento convencional para COVID-19	Sin grupo de control	Duración de hospitalización	16 de febrero, 2020*	No disponible
NCT04303299	Ensayo controlado aleatorizado paralelo de múltiples brazos ^a	Tailandia	80	Tres brazos usarán cloroquina más varios antivirales (oseltamivir, darunavir, ritonavir)	Cuarentena convencional	Tiempo de erradicación del SARS-CoV-2	15 de marzo, 2020	30 de noviembre, 2020
ChiCTR2000030718	Ensayo controlado aleatorizado paralelo	China	80	Fosfato de cloroquina	Nada	Tiempo de mejoría clínica	11 de marzo, 2020*	No disponible
ChiCTR2000029988	Ensayo controlado	China	80	Fosfato de cloroquina	Nada	Tiempo de mejoría clínica	18 de febrero, 2020*	No disponible
jRCTs031190227	Intervención multicéntrica no controlada ^a	Japón	50	Lopinavir, ritonavir e hidroxicloroquina con o sin oseltamivir	No mencionado	Proteína C reactiva antes y después del tratamiento	27 de febrero, 2020	No disponible
NCT04261517	Ensayo controlado aleatorizado paralelo ^b	China	30	400 mg de hidroxicloroquina al día por 5 días más tratamiento convencional	Tratamiento convencional	Tasa de eliminación viral en esputo, frotis de garganta o secreciones de vía respiratoria inferior; tasa de mortalidad de participantes	06 de febrero, 2020	31 de diciembre, 2020
ChiCTR2000029542	Ensayo controlado no aleatorizado	China	20	Cloroquina	Manejo convencional	Conversión viral negativa; mortalidad por todas las causas a 30 días	03 de febrero, 2020*	No disponible
ChiCTR2000029975	Intervención de un solo brazo	China	10	Fosfato de cloroquina	Sin grupo de control	Tiempo de conversión viral negativa; mortalidad por todas las causas	18 de febrero, 2020*	No disponible

^a No iniciado; ^b Iniciado; [†] Los detalles del manejo convencional no se describen en los registros; * Fecha de registro

Dos ensayos (NCT04303299 y ISRCTN86534580) planean terminar en el 2020, tres en el 2021, tres en el 2022, uno en el 2020 y el último en el 2025. En el resto de los ensayos la fecha es incierta.

Síntesis de los hallazgos de las publicaciones incluidas en la revisión

Nueve de los 19 documentos incluidos son comentarios, cartas o editoriales, tres son estudios *in vitro*, dos son revisiones narrativas sobre la farmacología de la cloroquina y la hidroxicloroquina, dos son guías de práctica clínica, uno es una revisión sistemática y otro, un consenso de expertos (archivo suplementario 3). Solo se encontró un ensayo controlado. Dieciséis documentos están en inglés y los otros tres en mandarín, italiano y holandés cada uno. Los documentos en mandarín y holandés tienen resumen en inglés en concordancia con los criterios de inclusión. Ocho documentos son de China, cinco de Francia, dos de Italia, dos de Estados Unidos, uno de Irán y el otro de Holanda. Los hallazgos principales de cada uno de estos documentos se describen en el cuadro 2.

El 4 de febrero de 2020, Wang, *et al.*, publicaron en la revista *Cell Research* el primer estudio sobre la actividad de la cloroquina en el SARS-CoV-2 (11). Reportaron que esta previene la replicación *in vitro* del virus en células Vero E6 y animaron a la comunidad científica a investigar la efectividad del medicamento en pacientes con COVID-19.

En una publicación del 19 de febrero de 2020, Gao, *et al.*, reportaron que los “resultados de más de 100 pacientes demostraron que el fosfato de cloroquina es superior al tratamiento de control al inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos en las imágenes diagnósticas pulmonares (tomografía axial computarizada), promover la conversión negativa del virus, y acortar la duración de la enfermedad.” (24). No se reportaron reacciones adversas graves al medicamento.

Cuadro 2. Características de las publicaciones incluidas en la revisión

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación (año: 2020)	Revista	País de los autores	Hallazgo principal / contribución
Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, <i>et al.</i>	Carta al editor - Estudio <i>in vitro</i> ^a	Evaluar la eficiencia antiviral de cinco medicamentos aprobados por la FDA y dos antivirales de amplio espectro en el COVID-19	04 de febrero	Cell Research	China	Primer estudio en reportar actividad de la cloroquina <i>in vitro</i> frente al SARS-CoV-2.
Colson P, Rolain JM, Raoult D	Comentario - sección <i>Hot Topic</i> ^a	NA	15 de febrero	International Journal of Antimicrobial Agents	Francia	Los investigadores, expertos en hidroxiclороquina en infecciones intracelulares, resaltan la importancia del hallazgo de Wang, <i>et al.</i> Plantean potencial uso profiláctico y terapéutico del medicamento en COVID-19.
Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia	Consenso de expertos ^{b*}	Guiar y regular el uso de cloroquina en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2	20 de febrero	Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi (Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases)	China *	Recomendó el tratamiento de COVID-19 con fosfato de cloroquina, 500 mg, dos veces al día, durante 10 días para pacientes diagnosticados con neumonía por SARS-CoV-2 leve y moderada a grave, sin contraindicación para la cloroquina.
Dong L, Hu S, Gao J	Comentario ^a	NA	29 de febrero	Drug Discoveries & Therapeutics	China	Comenta que el fosfato de cloroquina ha sido incluido en la sexta edición de las guías para la prevención, diagnóstico, y tratamiento de la neumonía por el nuevo coronavirus de la Comisión Nacional de Salud del gobierno chino. Discute otros medicamentos con efectos potenciales sobre el SARS CoV-2 como arbidol, remdesivir, y favipiravir.
Gao J, Tian Z, Yang X	Comentario ^a	NA	29 de febrero	BioScience Trends	China	Reporta que los resultados en 100 pacientes indican que el fosfato de cloroquina es superior al tratamiento de control en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.
Song P, Karako T	Editorial ^a	NA	29 de febrero	BioScience Trends	China	Resalta el papel potencial de la cloroquina en el tratamiento de COVID-19.
Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D	Comentario - sección <i>Hot Topic</i> ^a	NA	04 de marzo	International Journal of Antimicrobial Agents	Francia	Resalta hallazgos de Wang, <i>et al.</i> y Gao, <i>et al.</i> , y sugiere que la hidroxiclороquina podría ser también efectiva contra el SARS-CoV-2. Resume estudios sobre la actividad de la cloroquina o la hidroxiclороquina en coronavirus (no SARS-CoV-2).
Touret F, Lamballerie X	Comentario ^a	NA	05 de marzo	Antiviral Research	Francia	Llama la atención sobre la necesidad de interpretar los hallazgos de Wang, <i>et al.</i> y Gao, <i>et al.</i> con precaución.
Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, <i>et al.</i>	Estudio <i>in vitro</i> ^a	Explorar la actividad farmacológica de la cloroquina y la hidroxiclороquina en células Vero infectadas con SARS-CoV-2	09 de marzo	Clinical Infectious Diseases	China	Encontraron que la hidroxiclороquina es más potente que la cloroquina <i>in vitro</i> .
Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S	Revisión sistemática ^a	Explorar la evidencia sobre la efectividad y la seguridad de la cloroquina para el tratamiento de COVID-19	10 de marzo	Journal of Critical Care	Italia e Israel	Encontraron 6 publicaciones y 23 ensayos clínicos en curso.
Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult	Revisión narrativa ^a	Describir los posibles mecanismos de acción de la cloroquina sobre la replicación de SARS-CoV-2	12 de marzo	International Journal of Antimicrobial Agents	Francia	Describe en detalle los varios mecanismos de acción antivirales de la cloroquina.
Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A	Carta al editor ^a	NA	17 de marzo	International Journal of Antimicrobial Agents	Irán	Comenta que en algunos países como Irán, la disponibilidad de la cloroquina es limitada, por lo cual la hidroxiclороquina es una opción válida.
Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, <i>et al.</i>	Carta al editor - Estudio <i>in vitro</i> ^a	Evaluar el efecto antiviral de la hidroxiclороquina contra el SARS-CoV-2, en comparación con la cloroquina <i>in vitro</i>	18 de marzo	Cell Discovery	China	Reportan un efecto más potente de la cloroquina, en comparación con la hidroxiclороquina. Reportan 7 ensayos clínicos en curso que exploran la efectividad de la hidroxiclороquina en China.

Zhou D, Dai SM, Tong Q	Revisión narrativa ^a	NA	20 de marzo	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	China	Resalta el potencial rol de la hidroxiclороquina en modular la "tormenta citoquímica". Comenta que es más segura que la cloroquina y que puede ser usada en mujeres embarazadas. También, que es más económica y está disponible en China.
Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M	Ensayo controlado ^a	Evaluar el efecto de la hidroxiclороquina en pacientes infectados con SARS-CoV-2	20 de marzo	International Journal of Antimicrobial Agents	Francia	Primer estudio experimental sobre efectividad de la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19
Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (Simit, acrónimo en italiano)	Guía de práctica clínica ^c	NA	Marzo	NA	Italia	Recomienda uso de cloroquina o hidroxiclороquina para manejo de pacientes con COVID-19.
Grupo de Trabajo Holandés sobre Política Antibiótica (SWAB, acrónimo en holandés)	Guía de práctica clínica ^{d*}	NA	Marzo	NA	Holanda *	Recomienda el uso de cloroquina o hidroxiclороquina para el manejo de pacientes con COVID-19.
Wilson FP	Comentario ^{a†}	Revisar la calidad del estudio de Gautret, <i>et al.</i>	Marzo, 2026	NA	Estados Unidos	Presenta los fallos metodológicos del estudio.
Hinton DM	Carta [†]	Autorizar uso de emergencia de medicamentos en Estados Unidos	Marzo, 2028	NA	Estados Unidos	Emitió una Autorización de Uso de Emergencia para el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina en Estados Unidos.

^a Inglés; ^b Mandarín; ^c Italiano; ^d Holandés

* Solo se revisaron los resúmenes de estos documentos

† Documentos sugeridos por expertos aparecidos después de marzo 25, 2020

NA: no aplica

En su comentario publicado el 5 de marzo de 2020, Touret, *et al.*, piden mesura frente a los hallazgos de Gao, *et al.* (16). Comentan que si bien el hallazgo es una noticia excelente dado el bajo costo y la disponibilidad de la cloroquina en todo el mundo, los resultados deben interpretarse con precaución, pues los datos que respaldan las conclusiones del estudio aún no están disponibles. Además, según ellos, el estudio de Gao, *et al.*, se realizó en 10 hospitales diferentes, con protocolos clínicos distintos, diversos grupos de control (placebo, otros antivirales, nada, etc.), y variables heterogéneas.

Posteriormente, el 9 de marzo, Yao, *et al.*, publicaron un estudio *in vitro* comparando la actividad farmacológica de la cloroquina y la hidroxiclороquina en células Vero 6 infectadas con SARS-CoV-2. Encontraron que la hidroxiclороquina ($EC_{50}=0,72 \mu M$) también es eficaz contra el SARS-CoV-2 y es más potente que la cloroquina ($EC_{50}=5,47 \mu M$) *in vitro* (25).

El 18 de marzo de 2020, Liu, *et al.*, publicaron un estudio en el que exploraron el efecto antiviral *in vitro* de la hidroxiclороquina contra el SARS-CoV-2 en comparación con la cloroquina (26). Reportaron valores de EC_{50} de 2,71, 3,81, 7,14 y 7,36 μM de cloroquina y de 4,51, 4,06, 17,31 y 12,96 μM de hidroxiclороquina para diferentes multiplicidades de infección. Estos datos sugieren un efecto más potente de la cloroquina que de la hidroxiclороquina (diferencias estadísticamente significativas). Usando técnicas de inmunofluorescencia, los autores también reportaron que ambos medicamentos bloquean el transporte del SARS-CoV-2 desde los endosomas tempranos hasta los endolisosomas, lo que parece ser un requisito para liberar el genoma vírico a nivel intracelular. Asimismo, observaron cambios morfológicos de los endosomas tempranos en las células expuestas a cualquiera de los dos medicamentos, lo que sugiere un bloqueo de la maduración en las etapas intermedias de la endocitosis que dificultaría el transporte del virión al sitio de liberación intracelular.

El 20 de marzo de 2020, los investigadores franceses Gautret, *et al.*, publicaron el primer ensayo clínico sobre la efectividad de la hidroxicloroquina en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (27). El ensayo no fue aleatorizado, pero sí contó con grupo de control; 26 pacientes recibieron 200 mg del medicamento tres veces al día durante 10 días. Algunos de los pacientes recibieron azitromicina adicional para prevenir la infección bacteriana. Después de seis días de tratamiento encontraron, mediante reacción en cadena de la polimerasa en cultivo de frotis nasofaríngeo, que el 70 % de los pacientes en el grupo de intervención estaba virológicamente curado, comparado con el 12,5 % de los 16 pacientes del grupo de control. Más aún, al día seis de la intervención todos los pacientes que habían recibido una combinación de hidroxicloroquina y azitromicina estaban virológicamente curados, en comparación con el 57 % de los pacientes que habían recibido únicamente hidroxicloroquina y del 12,5 % de los pacientes del grupo control. Seis pacientes del grupo de intervención no finalizaron el estudio por diferentes razones: tres casos fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos, uno murió y los otros dos interrumpieron su tratamiento. Estos pacientes no fueron incluidos en el análisis final.

Los autores concluyeron que el tratamiento con hidroxicloroquina se asociaba significativamente con una reducción o desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y que, además, este efecto era sinérgico con la azitromicina. Los investigadores recomendaron que los pacientes con COVID-19 sean tratados con hidroxicloroquina y azitromicina para curar su infección y para limitar la transmisión del virus a otras personas. Sugirieron que deben hacerse nuevos estudios para determinar si la hidroxicloroquina puede usarse como quimioprofilaxis contra la COVID-19, especialmente en trabajadores de la salud.

Al analizar el estudio de Gautret, *et al.*, Wilson comentó que hubo pérdida diferencial e importante durante el seguimiento a los pacientes en los dos grupos del estudio (28). A diferencia del grupo de intervención, ningún paciente del grupo control murió o fue remitido a la unidad de cuidados intensivos. Según Wilson, si estos seis pacientes hubieran sido incluidos en el análisis, la hidroxicloroquina hubiese estado asociada con un aumento del riesgo de muerte y transferencia a la unidad de cuidados intensivos en los pacientes con COVID-19. El descartar a los seis pacientes mencionados permitió a los autores reportar un aparente impacto positivo de la hidroxicloroquina en su estudio.

El 28 de marzo de 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos emitió una “autorización de uso de emergencia” para el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxicloroquina. La institución autorizó el uso de estos medicamentos para tratar pacientes adultos o adolescentes con peso de 50 kg o más hospitalizados con COVID-19, para quienes la participación en ensayos clínicos no estuviera disponible o no fuera posible (29).

Discusión

Se encontraron 24 registros de ensayos clínicos y 19 documentos sobre el efecto de la cloroquina o la hidroxicloroquina en la COVID-19. La mayoría de los ensayos clínicos son aleatorizados, se desarrollan en China y en total acumulan un tamaño de muestra de más de 18.000 pacientes. Un número similar de ensayos evalúan los efectos de la cloroquina y la hidroxicloroquina, a veces combinadas con un segundo medicamento. La mayoría de los ensayos utiliza el tratamiento convencional en el grupo de control, aunque los registros no describen los componentes del tratamiento convencional y emplean diferentes tipos de variables.

La mayoría de los documentos incluidos son teóricos y solo cuatro son estudios empíricos. De estos, se encontró solamente un ensayo controlado no aleatorizado en humanos. Los datos de los estudios empíricos sugieren que la cloroquina y la hidroxiclороquina son efectivas para controlar la replicación del virus SARS-CoV-2 y, tal vez, para mejorar el curso de la COVID-19. Sin embargo, las conclusiones del único ensayo clínico disponible no son concluyentes (27) debido al reducido tamaño de la muestra y al deficiente diseño del estudio (28). Tampoco se cuenta con los datos del ensayo clínico de Gao, *et al.*, en 100 pacientes (24).

Los autores de los documentos incluidos en esta revisión comentan que la cloroquina y la hidroxiclороquina son medicamentos generalmente seguros, y que los efectos adversos comunes son menores y transitorios (16). Sin embargo, dado que especialmente la cloroquina puede ser cardiотóxica y neurotóxica, estos medicamentos deben ser usados con precaución y debe evitarse la automedicación (16).

En todo el mundo los investigadores están estudiando la actividad de otros medicamentos contra el SARS-CoV-2, como el lopinavir, el ritonavir, la ribavirina, el penciclovir, la nitazoxanida y el nafamostat. Sin embargo, a diferencia de la cloroquina, dichos fármacos no están ampliamente disponibles para el tratamiento de un número elevado de pacientes con COVID-19. Por lo tanto, de todos estos medicamentos la cloroquina parece el medicamento de mayor potencial para el uso a gran escala debido a su disponibilidad, seguridad y bajo costo (26). La FDA ya emitió una "autorización de uso de emergencia" para el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina (29), la primera autorización de este tipo emitida en Estados Unidos. Compañías como Sandoz y Novartis donaron 30 millones de dosis para la lucha contra la COVID-19. Además, otras compañías han redoblado la producción para cubrir la creciente demanda en Estados Unidos y otros países (30).

Limitaciones

Debido al poco tiempo de preparación y la urgencia de los resultados, la estrategia de búsqueda de la presente revisión no contó con la orientación de un bibliotecólogo. Sin embargo, nuestro equipo tiene experiencia en la elaboración de revisiones sistemáticas (31-36). Solo se incluyeron tres bases de datos, pero cada una de ellas aporta un aspecto clave a la búsqueda: Embase está especializada en farmacología, PubMed es la base de datos médica más nutrida del mundo, y Lilacs es la base de datos latinoamericana más completa. No incluimos documentos exclusivamente en mandarín, pero incluimos estudios en cinco idiomas.

La revisión no incluyó una evaluación de la calidad de los datos, pues las revisiones sistemáticas exploratorias, por lo general, no incluyen este tipo de evaluaciones, ya que a diferencia de las revisiones sistemáticas clásicas, la pregunta de investigación es menos específica (18). Además, este tipo de estudios reporta la evidencia independientemente de su calidad (37). La extensión de la declaración PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas exploratorias (23), la cual se siguió en este estudio, desaconseja realizar análisis de la calidad de la información. Por último, los hallazgos que se presentan reflejan la escasa información disponible y el deficiente diseño de los estudios encontrados.

Conclusiones

La utilización de medicamentos conocidos para enfrentar la COVID-19 es una estrategia práctica porque ya se cuenta con información sobre los efectos adversos, la posología y las interacciones farmacológicas. A la luz de la información disponible, se recomienda el uso de la cloroquina y la hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 única y exclusivamente bajo autorización y vigilancia médica en ensayos controlados aleatorizados. El uso de estos medicamentos por fuera del ámbito clínico puede ocasionar reacciones adversas potencialmente fatales, por lo que su venta sin vigilancia y su uso indiscriminado deben controlarse estrictamente.

Hasta el momento, solo un ensayo clínico no aleatorizado con un reducido tamaño de muestra e importantes deficiencias, ha reportado que la hidroxiclороquina es efectiva para eliminar el SARS-CoV-2 en seres humanos. Es urgente el acceso a análisis interinos de otros ensayos clínicos para determinar la efectividad y la seguridad de la cloroquina y la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Se sabe de por lo menos dos ensayos clínicos cuyos resultados están previstos para el 2020.

Además de averiguar el perfil de seguridad y la efectividad de los medicamentos para controlar la COVID-19, es importante saber si es posible recomendar la cloroquina o la hidroxiclороquina como quimioprofilaxis para los profesionales de la salud que se infectan en sus labores y mueren por esta enfermedad. También debe determinarse si el efecto clínico depende de la edad de los pacientes, la presentación clínica o la etapa de la enfermedad. Estas son preguntas clave que deberán ser respondidas en futuros estudios clínicos.

Agradecimientos

A Cassandra Laurie del *Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health* de la McGill University, que contribuyó en la recolección de datos y prestó asesoría en virología. La investigadora expresó su aprobación para aparecer en los agradecimientos.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Fecha de consulta: 23 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019. Fecha de consulta: 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:67-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9)
4. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, *et al*. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1953-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
5. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:264-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>
6. Yu IT-S, Qiu H, Tse LA, Wong TW. Severe acute respiratory syndrome beyond Amoy gardens: Completing the incomplete legacy. *Clin Infect Dis*. 2014;58:683-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cit797>
7. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>

8. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3416-21. <https://doi.org/10.1128/AAC.01509-08>
9. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, *et al.* Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4875-84. <https://doi.org/10.1128/AAC.03011-14>
10. Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:297-308. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015>
11. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30:269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
12. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
13. 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;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
14. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395:683-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
15. Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia. Hidroxicloroquina y cloroquina se podrán usar para tratamiento de covid – 19. 2020. Fecha de consulta: 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hidroxicloroquina-y-cloroquina-se-podran-usar-para-tratamiento-de-covid---19.aspx>
16. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
17. Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends.* 2020;14:1–2. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01056>
18. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz021>
19. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
20. World Health Organization. WHO Registry Network. 2020. Fecha de consulta: 25 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
22. Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham H V., X Nie J, *et al.* Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6:e011869. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011869>
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
24. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14:72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
25. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
26. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.* 2020;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
27. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

28. Wilson P. COVID-19, hydroxychloroquine, and the death of evidence-based medicine. *The Methods Man*. 2020. Fecha de consulta: 2 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.methodsman.com/blog/covid-19-evidence>
29. Hinton DM. US Food & Drug Administration Emergency Use Authorization for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate use for the treatment of COVID-19. 2020. p. 1–8. Fecha de consulta: 2 de abril de 2020. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f398f8a9-92f3-47cb-81c2-6078806a464d>
30. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). HHS accepts donations of medicine to Strategic National Stockpile as possible treatments for COVID-19 patients | HHS.gov. News. 2020. Fecha de consulta: 2 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.hhs.gov/about/news/2020/03/29/hhs-accepts-donations-of-medicine-to-strategic-national-stockpile-as-possible-treatments-for-covid-19-patients.html#>
31. O'Brien N, Hong QN, Law S, Massoud S, Carter A, Kaida A, *et al*. Health system features that enhance access to comprehensive primary care for women living with HIV in high-income settings: A systematic mixed studies review. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32:129-48. <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0305>
32. Alvarado-Castro V, Paredes-Solís S, Nava-Aguilera E, Morales-Pérez A, Alarcón-Morales L, Balderas-Vargas NA, *et al*. Assessing the effects of interventions for *Aedes aegypti* control: Systematic review and meta-analysis of cluster randomised controlled trials. *BMC Public Health*. 2017;17(Supl.1):384. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4290-z>
33. Shalabi D, Mitchell S, Andersson N. Review of gender violence among arab immigrants in Canada: Key issues for prevention efforts. *J Fam Violence*. 2015;30:817–25. <https://doi.org/10.1007/s10896-015-9718-6>
34. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al*. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
35. Pimentel J, Arias A, Ramírez D, Molina A, Chomat A-M, Cockcroft A, *et al*. Game-based learning interventions to foster cross-cultural care training: A scoping review. *Games Health J*. 2020. <https://doi.org/10.1089/g4h.2019.0078>
36. Pimentel J, Ansari U, Omer K, Gidado Y, Baba MC, Andersson N, *et al*. Factors associated with short birth interval in low- and middle-income countries: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20:156. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2852-z>
37. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13:141-6. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>

Archivo suplementario 1

1. Estrategia de búsqueda (última actualización, marzo 25 de 2020)

Pubmed
(((((Coronavirus[Title]) OR COVID[Title]) OR SARS-CoV-2[Title/Abstract]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR "COVID-19" [Supplementary Concept])) AND (((Aminoquinolines"[Mesh]) OR chloroquine[Title]) OR hydroxychloroquine[Title])
Embase
1. exp SARS coronavirus/ or exp Coronavirinae/ 2. exp aminoquinoline derivative/ 3. exp chloroquine/ 4. hydroxychloroquine/ 5. 2 or 3 or 4 6. 1 and 5
Lilacs
("Covid" OR "Coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "Virus del SARS") AND (Aminoquinolinas OR Cloroquina OR Hidroxicloroquina)

2. Número de ensayos clínicos incluidos en cada base de datos (búsqueda, marzo 23, 2020)

Nombre	Sitio Web	Incluidos
U.S. National Library of Medicine	clinicaltrials.gov	8
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	anzctr.org.au	0
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	ensaiosclinicos.gov.br	0
Chinese Clinical Trial Registry	chictr.org.cn	14
Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea	cris.nih.go.kr	0
Clinical Trials Registry - India (CTRI)	ctri.nic.in/Clinicaltrials/advsearch.php	0
Cuban Public Registry of Clinical Trials(RPCEC)	registroclinico.sld.cu/en/home	0
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	clinicaltrialsregister.eu	0
German Clinical Trials Register (DRKS)	drks.de/drks_web/	0
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	irct.ir	0
ISRCTN	isrctn.com/	1
Japan Primary Registries Network (JPRN)	rctportal.niph.go.jp/	1
The Netherlands National Trial Register (NTR)	trialregister.nl/	0
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	pactr.samrc.ac.za/	0
Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC)	ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/	0

Los términos de búsqueda en cada base de datos fueron: (Aminoquinolinas OR Cloroquina OR Hidroxicloroquina)

Archivo suplementario 2

PRISMA Extension for Scoping reviews (PRISMA-ScR) 2018 Checklist¹

Section/topic	#	PRISMA-ScR Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review question(s)/objective(s) lend themselves to a scoping review approach.	2-3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the question(s) and objective(s) being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts and context), or other relevant key elements used to conceptualize the review question(s) and/or objective(s).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	3
Eligibility criteria	6	Specify the characteristics of the sources of evidence (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, and provide a rationale.	3
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional sources) in the search and date last searched.	3-4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Archivo suplementario 1
Selection of sources of evidence	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility) included in the scoping review.	4
Data charting process	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g. piloted forms; forms that have been tested by the team before their use, whether data charting was done independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	4
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	4
Critical appraisal of individual sources of evidence	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	NA
Summary measures	13	Not applicable for scoping reviews.	NA
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	4
Risk of bias across studies	15	Not applicable for scoping reviews.	NA
Additional analyses	16	Not applicable for scoping reviews.	NA
RESULTS			
Selection of sources of evidence	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	Figura 1
Characteristics of sources of evidence	18	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	Tablas 1 y 2
Critical appraisal within sources of evidence	19	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	NA
Results of individual sources of evidence	20	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review question(s) and objective(s).	Tablas 1 y 2
Synthesis of results	21	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review question(s) and objective(s).	5-10
Risk of bias across studies	22	Not applicable for scoping reviews.	NA
Additional analysis	23	Not applicable for scoping reviews.	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), explain how they relate to the review question(s) and objectives, and consider the relevance to key groups	10-11
Limitations	25	Discuss the limitations of the scoping review process.	11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results with respect to the review question(s) and objective(s), as well as potential implications and/or next steps.	12
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	1

Artículo original

Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días

Edgar F. Manrique-Hernández¹, José Moreno-Montoya², Alexandra Hurtado-Ortiz¹, Franklyn E. Prieto-Alvarado³, Álvaro J. Idrovo¹

¹ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

³ Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La pandemia de COVID es un desafío para la vigilancia en salud pública y una oportunidad para evaluar sus fortalezas y debilidades en aras de mejorar la respuesta.

Objetivo. Evaluar el desempeño del sistema de vigilancia en salud pública colombiano durante los primeros 50 días de la pandemia de COVID-19 en el país.

Materiales y métodos. Se analizaron los datos publicados entre el 6 de marzo y el 24 de abril de 2020 por el Instituto Nacional de Salud y la Organización Mundial de Salud (OMS). Se consideraron en la evaluación: i) la calidad de los datos según la ley de Benford y ii) la oportunidad de la información, medida como la diferencia en fechas entre los datos generados en el Instituto Nacional de Salud y los recogidos en el informe situacional de la OMS. La variabilidad en el cumplimiento de la ley de Benford se evaluó con los valores de p en las pruebas de razón del logaritmo de la verosimilitud, ji al cuadrado o exacta de Moreno.

Resultados. Hasta el 24 de abril hubo 4.881 casos de COVID-19 en Colombia. En la mayoría de los primeros 50 días se cumplió la ley de Benford, excepto en los primeros días de la epidemia. La diferencia entre los informes del Instituto Nacional de Salud y la OMS ha dependido, en gran medida, de la diferencia en los horarios de cierre de la información.

Conclusión. En general, el sistema de vigilancia en salud pública colombiano cumplió con la ley de Benford, lo cual sugiere que hubo calidad en los datos. En futuros estudios que comparen el desempeño de los departamentos y distritos se podrá mejorar el diagnóstico de la vigilancia en salud pública del país.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; epidemias; notificación de enfermedad; monitoreo epidemiológico; distribuciones estadísticas; Colombia.

Performance of the Colombian surveillance system during the COVID-19 pandemic: A rapid evaluation of the first 50 days

Introduction: The COVID pandemic is a challenge for public health surveillance and an opportunity to assess its strengths and weaknesses to improve the response.

Objective: To evaluate the performance of the Colombian public health surveillance system during the first 50 days of the COVID-19 pandemic in the country.

Materials and methods: We analyzed the data published between March 6 and April 24, 2020, by the *Instituto Nacional de Salud* and the World Health Organization (WHO). We evaluated: i) the quality of the data according to the fulfillment of Benford's law, and ii) the timeliness of the information measured as the difference in dates between the data generated by the *Instituto Nacional de Salud* and WHO's situational reports. We assessed the fulfillment of Benford's law using the p values of the log-likelihood ratio, the chi square or Moreno's exact tests.

Results: Until April 24 there were 4,881 cases of COVID-19 in Colombia. During most of the first 50 days of the pandemic, Benford's law was fulfilled except the first days of the epidemic. The difference between *Instituto Nacional de Salud* and WHO reports largely depends on the different reporting times.

Conclusion: In general, the Colombian public health surveillance system fulfilled Benford's law suggesting that there was quality in the data. Future studies comparing the performance of the departments and districts will improve the diagnosis of the Colombian surveillance system.

Keywords: Coronavirus infections; epidemics; disease notification; epidemiological monitoring; statistical distributions; Colombia.

Recibido: 08/05/2020

Aceptado: 21/05/2020

Publicado: 21/05/2020

Citación:

Manrique-Hernández EF, Moreno-Montoya J, Hurtado-Ortiz A, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):96-103.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5582>

Correspondencia:

Álvaro Javier Idrovo, Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 N° 29-31, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (577) 634 4000, extensión 3195
idrovoaj@yahoo.com.mx

Contribución de los autores:

Edgar F. Manrique-Hernández, José Moreno-Montoya y Alexandra Hurtado-Ortiz: participación en todas las etapas del estudio
Álvaro J. Idrovo: análisis de los datos
Todos los autores participaron en la discusión de resultados y en la redacción del manuscrito.

Financiación:

El estudio no tuvo financiamiento.

Conflicto de intereses:

Franklyn E. Prieto-Alvarado es el director nacional de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, responsable de dirigir el proceso de vigilancia en salud pública durante la pandemia.

La vigilancia en salud pública es una herramienta útil para la monitorización de enfermedades, particularmente las infecciosas, y se originó en el puerto marítimo de Venecia, Italia, en 1348, cuando tres guardianes de salud pública tenían como función detectar e impedir el desembarco de personas con peste negra. Este tipo de iniciativas dieron origen a estrategias preventivas como la cuarentena, la detección temprana de casos y el aislamiento (1). Con el paso de los años, dicha vigilancia se ha ido refinando hasta convertirse en un elemento esencial para el manejo sanitario y la seguridad en cualquier país, especialmente en cuanto a las enfermedades infecciosas con potencial pandémico (2,3).

Según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, la vigilancia en salud pública consiste en la “recolección continua y sistemática, el análisis, la interpretación y la difusión de datos sobre un evento relacionado con la salud para su uso en acciones de salud pública encaminadas a reducir la morbilidad y la mortalidad y mejorar salud” (4). Si bien existen otras definiciones, todas con elementos comunes, la vigilancia en salud pública es la herramienta fundamental para el control de las epidemias, especialmente en lo tocante a los tratamientos o las vacunas para su prevención (5,6), como en el caso de la pandemia de COVID-19.

En Colombia, la vigilancia en salud pública no ha sido ajena a los desarrollos técnico-científicos y ha seguido fundamentalmente la estrategia de formación de epidemiólogos de campo del CDC (7). Un hito en la historia de la epidemiología de campo en Colombia ocurrió en 1993, cuando se inició la consolidación del grupo del Instituto Nacional de Salud encargado del manejo y el estudio de epidemias bajo parámetros modernos.

A partir de entonces, han sido innumerables los casos de manejo de conglomerados y epidemias que pueden considerarse como éxitos de la epidemiología de campo colombiana (8). Es el caso del manejo de pandemias como la de la influenza A(H₁N₁) en el 2009, que permitió hacer una evaluación de la percepción de las competencias de los epidemiólogos y profesionales de salud pública para manejar este tipo de emergencias sanitarias (9) y contrastarla con los análisis objetivos del desempeño de la vigilancia en salud pública de otros países (10). En ese momento pudieron detectarse, asimismo, algunas deficiencias que han tenido diversos cursos de solución con el paso del tiempo.

En ese sentido, el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el desempeño del sistema de vigilancia en salud pública colombiano durante los primeros 50 días de la pandemia de COVID-19 en el país.

Materiales y métodos

Se analizaron los datos oficiales del sistema colombiano disponibles en la página web del Instituto Nacional de Salud (<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>) y los informes situacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>). Si bien el sistema de vigilancia en salud pública está activo todo el tiempo, se incluyeron en este análisis los datos a partir del día en que fue diagnosticado el primer caso de COVID-19, el cual se reportó en Bogotá el 6 de marzo de 2020.

Se entiende que la evaluación cobija todos los procesos involucrados en las labores de los epidemiólogos de campo en los equipos de respuesta inmediata,

así como el procesamiento de muestras en el laboratorio y la generación de los reportes situacionales que se divulgan a nivel nacional e internacional.

Se consideraron dos indicadores: i) la calidad de los datos según el cumplimiento de la ley de Benford, y ii) la oportunidad de la información. Este último indicador se consideró en atención a las necesidades internacionales o fronterizas de vigilancia de los fenómenos migratorios en el curso de una pandemia.

La ley de Benford

Esta ley matemática, también denominada “ley de los primeros dígitos”, “ley de Newcomb–Benford” o “ley de los números anómalos” (11), señala que en un conjunto de números, aquellos que empiezan con el número 1 son más frecuentes que los que empiezan con otros dígitos, siguiendo un orden decreciente que se puede expresar como $P(d) = \log [1 + (1/d)]$ $d=1, 2, \dots, 9$, donde una serie de números $P(d)$ corresponde a la probabilidad de que un dígito sea el número inicial (12,13).

Este método matemático ha sido particularmente útil y exitoso en la detección de datos fraudulentos (14,15). En el campo de la vigilancia en salud pública, se usó por primera vez durante la pandemia de influenza A(H₁N₁) y, después, en las epidemias de dengue en Paraguay (16), de Zika en América (17) y de COVID-19 en China (18).

La oportunidad de la información se evaluó calculando la diferencia entre el tiempo en que se informaba el número de casos y fallecidos de Colombia en el portal del Instituto Nacional de Salud y el tiempo en que aparecía dicha información en el portal de la OMS. Dada la importancia de contar con información integral y oportuna a nivel mundial para definir las acciones multinacionales, este indicador puede entenderse como una evaluación de la magnitud del “rezago temporal”.

Métodos estadísticos

Para evaluar el nivel de cumplimiento de la distribución descrita por la ley de Benford en los datos observados (casos diarios acumulados), se usaron las pruebas de razón del logaritmo de la verosimilitud y de χ^2 al cuadrado mediante la macro *digdis* desarrollada por Ben Jann (ETH, Zurich). Para verificar el cumplimiento de la ley de Benford en los datos de las muestras pequeñas durante los primeros días de reporte, se usó la prueba exacta de Moreno (19), ya que resultó tener un mejor desempeño que la prueba de Kuiper (20). Dichos análisis se hicieron con el programa estadístico Stata 14™ (Stata Corporation, USA) o el programa R.

Resultados

En el cuadro 1 se encuentran los resultados del análisis del cumplimiento de la ley de los primeros dígitos en el número de casos acumulados día a día desde el 6 de marzo hasta el 24 de abril de 2020.

Dado que las pruebas estadísticas para evaluar el cumplimiento de la ley de Benford son pruebas de bondad de ajuste, los valores de p más pequeños sugieren que esta no se cumplió. Debido a que se contaba con pocas observaciones en los primeros días, para estos datos se usó exclusivamente la prueba exacta de Moreno, cuyos resultados sugieren un buen desempeño el primer día; después disminuyó la calidad de los datos hasta que entre los días 3 y 11 de la vigilancia (8 a 16 de marzo) no se cumplió la ley de Benford.

Cuadro 1. Cumplimiento de la ley de Benford de cada uno de los reportes de número de casos de COVID-19 en Colombia (casos acumulados)

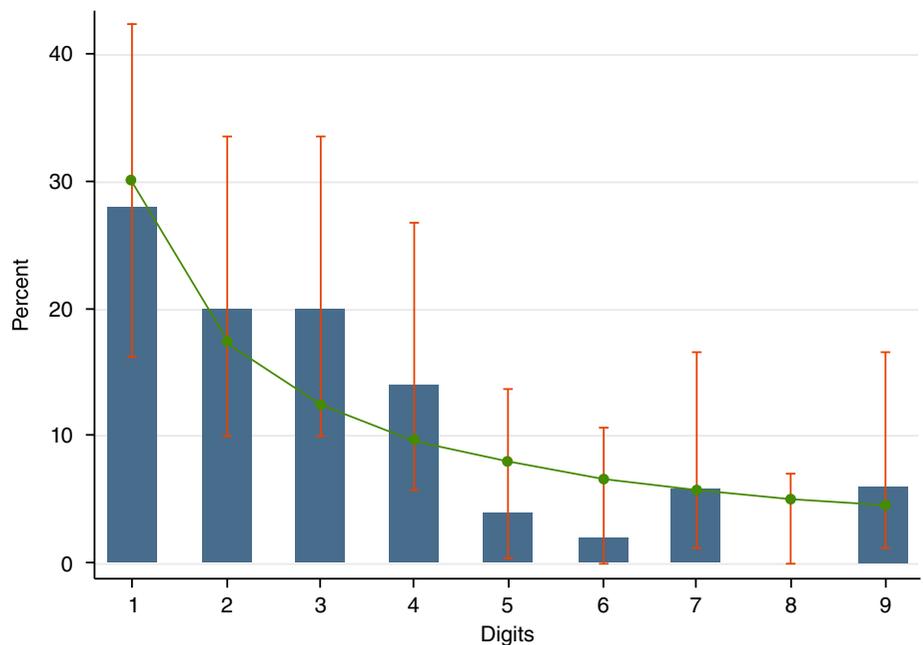
Reporte (n)	Fecha	Casos acumulados	Primeros dígitos									Exacta de Moreno	Razón del logaritmo de la verosimilitud	χ ²
			1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	06/03/2020	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3010		
2	07/03/2020	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0906		
3	08/03/2020	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0272		
4	09/03/2020	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0,0136		
5	10/03/2020	3	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0,0042		
6	11/03/2020	9	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0,0011		
7	12/03/2020	9	3	0	2	0	0	0	0	0	2	0,0001		
8	13/03/2020	16	4	0	2	0	0	0	0	0	2	0,0001	0,0920	0,0936
9	14/03/2020	24	4	1	2	0	0	0	0	0	2	0,0001	0,2121	0,2129
10	15/03/2020	45	4	1	2	1	0	0	0	0	2	0,0001	0,3434	0,3544
11	16/03/2020	57	4	1	2	1	1	0	0	0	2	0,0001	0,4986	0,5055
12	17/03/2020	75	4	1	2	1	1	0	1	0	2		0,6284	0,6243
13	18/03/2020	102	5	1	2	1	1	0	1	0	2		0,5890	0,6356
14	19/03/2020	128	6	1	2	1	1	0	1	0	2		0,5232	0,6081
15	20/03/2020	158	7	1	2	1	1	0	1	0	2		0,4413	0,5505
16	21/03/2020	210	7	2	2	1	1	0	1	0	2		0,5710	0,6953
17	22/03/2020	235	7	3	2	1	1	0	1	0	2		0,6058	0,7607
18	23/03/2020	306	7	3	3	1	1	0	1	0	2		0,5775	0,7604
19	24/03/2020	378	7	3	4	1	1	0	1	0	2		0,4891	0,6793
20	25/03/2020	470	7	3	4	2	1	0	1	0	2		0,5422	0,7548
21	26/03/2020	491	7	3	4	3	1	0	1	0	2		0,4947	0,7261
22	27/03/2020	539	7	3	4	3	2	0	1	0	2		0,5255	0,7768
23	28/03/2020	608	7	3	4	3	2	1	1	0	2		0,8306	0,9140
24	29/03/2020	702	7	3	4	3	2	1	2	0	2		0,8156	0,9097
25	30/03/2020	798	7	3	4	3	2	1	3	0	2		0,6969	0,7875
26	31/03/2020	906	7	3	4	3	2	1	3	0	3		0,5296	0,5611
27	01/04/2020	1.065	8	3	4	3	2	1	3	0	3		0,5430	0,6018
28	02/04/2020	1.161	9	3	4	3	2	1	3	0	3		0,5374	0,6214
29	03/04/2020	1.267	10	3	4	3	2	1	3	0	3		0,5157	0,6219
30	04/04/2020	1.406	11	3	4	3	2	1	3	0	3		0,4807	0,6050
31	05/04/2020	1.485	12	3	4	3	2	1	3	0	3		0,4354	0,5727
32	06/04/2020	1.579	13	3	4	3	2	1	3	0	3		0,3833	0,5273
33	07/04/2020	1.780	14	3	4	3	2	1	3	0	3		0,3277	0,4714
34	08/04/2020	2.054	14	4	4	3	2	1	3	0	3		0,4214	0,5809
35	09/04/2020	2.223	14	5	4	3	2	1	3	0	3		0,4816	0,6589
36	10/04/2020	2.473	14	6	4	3	2	1	3	0	3		0,5087	0,7036
37	11/04/2020	2.709	14	7	4	3	2	1	3	0	3		0,5065	0,7176
38	12/04/2020	2.776	14	8	4	3	2	1	3	0	3		0,4801	0,7036
39	13/04/2020	2.852	14	9	4	3	2	1	3	0	3		0,4348	0,6634
40	14/04/2020	2.979	14	10	4	3	2	1	3	0	3		0,3763	0,5990
41	15/04/2020	3.105	14	10	5	3	2	1	3	0	3		0,3981	0,6410
42	16/04/2020	3.233	14	10	6	3	2	1	3	0	3		0,3875	0,6437
43	17/04/2020	3.439	14	10	7	3	2	1	3	0	3		0,3518	0,6098
44	18/04/2020	3.621	14	10	8	3	2	1	3	0	3		0,2995	0,5429
45	19/04/2020	3.792	14	10	9	3	2	1	3	0	3		0,2394	0,4499
46	20/04/2020	3.977	14	10	10	3	2	1	3	0	3		0,1798	0,3431
47	21/04/2020	4.149	14	10	10	4	2	1	3	0	3		0,2078	0,3993
48	22/04/2020	4.356	14	10	10	5	2	1	3	0	3		0,2107	0,4200
49	23/04/2020	4.561	14	10	10	6	2	1	3	0	3		0,1931	0,4038
50	24/04/2020	4.881	14	10	10	7	2	1	3	0	3		0,1622	0,3554

Para los datos a partir del día 8 de la vigilancia (13 de marzo) la evaluación se hizo con las pruebas de razón del logaritmo de la verosimilitud y de ji al cuadrado, las cuales registraron una mejoría en el cumplimiento de la ley de Benford; los días de mejor desempeño fueron el 28 y el 29 de marzo ($p > 0,80$). Con valores más bajos, aunque estadísticamente satisficieron la ley de Benford, aparecen los días 20, 23 y 24 de abril, con valores de p entre 0,15 y 0,20. En el cuadro 2 y la figura 1 se presentan en detalle los resultados del último día de vigilancia incluido en este análisis.

En la figura 2 se observan los casos acumulados según lo reportado por el Instituto Nacional de Salud y la OMS para Colombia en las mismas fechas. Como se puede apreciar, la línea azul se encuentra siempre por debajo de la línea negra, lo que equivale a una igualdad en los reportes, por lo que se concluye que hay un claro rezago (de dos días usualmente) en la información publicada por la OMS.

Cuadro 2. Cumplimiento de la ley de Benford en el día 50 de epidemia de COVID-19 en Colombia (casos acumulados)

Primer dígito	Conteo	%	p
1	14	28	0,8777
2	10	20	0,7095
3	10	20	0,1295
4	7	14	0,3322
5	2	4	0,4338
6	1	2	0,2592
7	3	6	0,7659
8	0	0	0,1838
9	3	6	0,4987



Las columnas corresponden a los datos obtenidos del reporte, con sus intervalos de confianza, y la línea en verde a la distribución teórica de la ley de Benford

Figura 1. Frecuencia de los primeros dígitos en la distribución de la ley de Benford reportados en el último día analizado

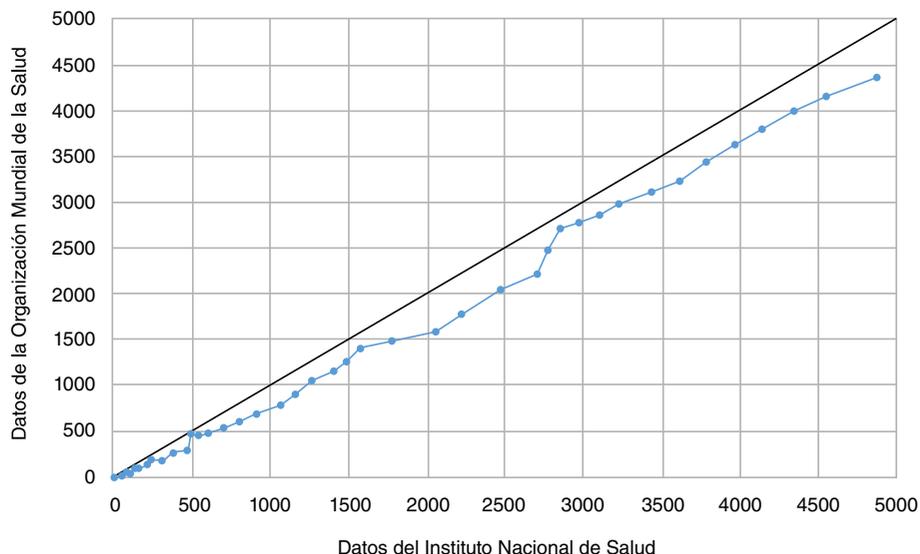


Figura 2. Diferencia en los casos acumulados diarios de COVID-19 reportados en los portales del Instituto Nacional de Salud y la Organización Mundial de la Salud (6 de marzo y el 24 de abril de 2020).

Discusión

Los hallazgos de estos análisis sugieren que los primeros días de la vigilancia del COVID-19 en territorio colombiano fueron los más difíciles y la calidad de los datos no fue óptima. En los dos primeros días se cumplió la ley de Benford; al no registrarse más que un solo caso; luego, entre el día 3 y el día 11 (8 a 16 de marzo), la ley de los primeros dígitos no se cumplió porque durante tres días hubo un único caso y se pasó directo a tres y de allí a nueve casos de COVID-19. Este es un comportamiento esperable dado que apenas se empezaban a afinar las actividades de la vigilancia en salud pública.

La problemática de los primeros días de epidemia en Colombia se relacionó con las dificultades para garantizar la continuidad de la oferta de la prueba por no disponerse de suficientes reactivos, de equipos para la operación en serie, de infraestructura a nivel regional y local para descentralizar el diagnóstico, y por el proceso particular de la prueba estandarizada por la OMS, entre otros.

En los primeros días también se detectó que se priorizaba la prueba sobre el registro de la vigilancia, situación que se fue ajustando rápidamente. Además, algunos niveles locales asumieron la gobernanza para organizar más estructuradamente en su territorio la notificación, la investigación epidemiológica de campo, el estudio de contactos y la recolección de muestras. Después de esos primeros días, en general, los datos de la vigilancia en salud pública sugieren que se ha cumplido con la ley de Benford, aunque con fluctuaciones. El cumplimiento de la ley de Benford a juzgar por los valores de p de la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud muestra altibajos.

Al poner estos datos en el contexto que brindan los análisis del desempeño de la vigilancia en salud pública durante las epidemias de influenza A(H₁N₁), de Zika y ahora de COVID-19 (cuadro 3), se observa que su ejercicio en Colombia se ha consolidado y que el componente basado en el laboratorio (21) ha tenido mejor desempeño cuando los agentes infecciosos son transmitidos de persona a persona por vía respiratoria que cuando estos son

Cuadro 3. Cumplimiento de la ley de Benford (valores de p en la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud) de la vigilancia en salud pública en Colombia durante las epidemias de influenza A(H1N1), Zika y COVID-19

Casos	Influenza A(H1N1) 2009	Virus Zika 2016	Virus COVID-19 2020*
Confirmados (semanas)	0,190 (25)	0,068 (42)	0,162 (50)
Sospechosos (semanas)	ND	0,467 (41)	ND

* Incluye solamente los primeros 50 días a partir del diagnóstico del primer caso en Colombia.

transmitidos por insectos vectores. Sin embargo, cabe destacar que el mejor desempeño del sistema se registró con los casos probables de Zika valorados a partir de criterios clínicos y epidemiológicos, y relacionado con un mayor reconocimiento de cuadros sindrómicos específicos, como el de Guillain-Barré, y el de los defectos congénitos relacionados (22).

En cuanto a la oportunidad de la información, se pudo observar un rezago temporal importante entre el Instituto Nacional de Salud y la OMS, que corresponde, en gran medida, a las diferentes horas de cierre de cada informe situacional. La OMS suele hacer su cierre de datos hacia las 03:00 hora de Colombia (10:00, hora de verano de Europa Central), en tanto que el Instituto Nacional de Salud ha variado las horas, siendo más frecuente en las tardes (14:00 a 18:00) de cada día.

En este sentido, es interesante anotar que el *Center for Systems Science and Engineering* (CSSE) de la *Johns Hopkins University* organizó un tablero interactivo en internet (<https://coronavirus.jhu.edu/>) que disminuye notoriamente este rezago temporal, pues recibe directamente de cada país o territorio los datos y va actualizando la información, lo que permite tenerla casi en tiempo real (23). Este tablero ha sido la fuente más confiable en tiempo real de la pandemia alrededor del mundo.

Uno de los avances más importantes del sistema de vigilancia colombiano es la disponibilidad de datos abiertos (<https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>), que permiten verificar la oportunidad del sistema en términos del reporte de los casos confirmados, casos que han sido investigados desde la condición probable en términos de la contención.

Los hallazgos aquí descritos no corresponden a una evaluación completa de un sistema de vigilancia en salud pública. Otros elementos como la simplicidad, la flexibilidad, la aceptabilidad, la sensibilidad, la representatividad, la estabilidad y el valor predictivo positivo (24) deben contemplarse para tener una visión integral. Sin embargo, este análisis preliminar de la calidad de los datos y de su oportunidad en etapas iniciales de una epidemia resulta muy útil, pues permite realimentar rápidamente el sistema de vigilancia, con el fin de adoptar medidas correctivas si es el caso.

Dado que en Colombia son muy diversas las capacidades en salud pública y epidemiología, en futuros análisis se podrán evaluar los sistemas de vigilancia en los departamentos y distritos para así determinar acciones a ese nivel que favorezcan el mejoramiento continuo de la vigilancia en salud pública.

Referencias

1. Declich S, Carter AO. Public health surveillance: Historical origins, methods and evaluation. *Bull World Health Organ.* 1994;72:285-304.
2. Aldis W. Health security as a public health concept: a critical analysis. *Health Pol Plan.* 2008;23:369-75. <https://doi.org/10.1093/heapol/czn030>

3. Weir L, Mykhalovskiy E. The geopolitics of global public health surveillance in the twenty-first century. In: Bashford A, editors. *Medicine at the border*. London: Palgrave Macmillan; 2007. p. 240-63.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR Suppl*. 1988;37:1-18.
5. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, *et al*. COVID-19: Towards controlling of a pandemic. *Lancet*. 2020;395:1015-8. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30673-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30673-5)
6. Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MIC, Clapham HE, *et al*. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: Implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020;395:1039-46. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
7. Idrovo AJ, Eslava JC, Ruiz-Rodríguez M, Rodríguez JM. La otra transición epidemiológica: hitos en el desarrollo de la epidemiología de los factores de riesgo en Colombia. *Biomédica*. 2008;28:480-96. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v28i4.54>
8. Dáguer CF, Hernández-Tasco A. *Héroes de a pie: voces y memorias de los detectives de la salud y la epidemiología de campo en Colombia*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2019.
9. Idrovo AJ, Fernández-Niño JA, Bojórquez-Chapela I, Ruiz-Rodríguez M, Agudelo CA, Pacheco O, *et al*. Percepción de competencias en epidemiología en México y Colombia durante la epidemia de influenza A(H₁N₁) entre estudiantes de salud pública. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30:361-9.
10. Idrovo AJ, Fernández-Niño JA, Bojórquez-Chapela I, Moreno-Montoya J. Performance of public health surveillance systems during the influenza A(H₁N₁) pandemic in the Americas: Testing a new method based on Benford's law. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1827-34. <http://doi.org/10.1017/S095026881100015X>
11. Benford F. The law of anomalous numbers. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 1938;78:551-72.
12. Hill TP. The first digit phenomenon. *American Scientist*. 1998;86:358-63.
13. Formann AK. The Newcomb-Benford law in its relation to some common distributions. *PLoS One*. 2010;5:e10541. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0010541>
14. Durtschi C, Hillison W, Pacini C. The effective use of Benford's law to assist in detecting fraud in accounting data. *J Forensic Account*. 2004;5:17-34.
15. Lacasa L. Newcomb-Benford law helps customs officers to detect fraud in international trade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:11-3. <http://doi.org/10.1073/pnas.1819470116>
16. Gómez-Camponovo M, Moreno J, Idrovo AJ, Páez M, Achkar M. Monitoring the Paraguayan epidemiological dengue surveillance system (2009-2011) using Benford's law. *Biomédica*. 2016;36:583-92. <http://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2731>
17. Manrique-Hernández EF, Fernández-Niño JA, Idrovo AJ. Global performance of epidemiologic surveillance of Zika virus: Rapid assessment of an ongoing epidemic. *Public Health*. 2017;143:14-6. <http://doi.org/10.1007/s10900-016-0177-7>
18. Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF. Data quality of Chinese surveillance of COVID-19: Objective analysis based on WHO's situation reports. *Asia Pac J Public Health*. 2020. <http://doi.org/10.1177/1010539520927265>
19. Moreno-Montoya J. Benford's law with small sample sizes: A new exact test useful in health sciences during epidemics. *Rev Salud UIS*. 2020;52:153-5. <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020010>
20. Kuiper NH. Tests concerning random points on a circle. *Proceedings Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (Series A)*. 1962;63:38-47.
21. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018;19:9-20. <http://doi.org/10.1038/nrg.2017.88>
22. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, *et al*. Zika virus disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1604037>
23. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120)
24. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, *et al*. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR*. 2001;50:1-35.

Artículo original

Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana sobre COVID-19

Orlando Gregorio-Chaviano¹, César H. Limaymanta², Evony K. López-Mesa³

¹ Departamento de Ciencia de la Información, Facultad de Comunicación y Lenguaje, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Línea de Estadística, Departamento de Ciencias, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

³ Coordinación de Servicios al Usuario, Biblioteca, Universidad La Gran Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La propagación de la COVID-19, una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se ha convertido en una pandemia que, a la par de su rápida diseminación a nivel mundial, ha traído consigo un aumento exponencial de la cantidad de estudios relacionados con el tema, fenómeno en el que los investigadores de Latinoamérica han participado activamente.

Objetivo. Llevar a cabo un estudio bibliométrico descriptivo para identificar las tendencias de la investigación sobre COVID-19 producida en Latinoamérica.

Materiales y métodos. Se recurrió a las bases de datos Web of Science, Scopus y Pubmed para recuperar la producción científica latinoamericana sobre COVID-19. Se analizaron los indicadores bibliométricos de producción, visibilidad, impacto y colaboración para evaluar la participación regional en la investigación sobre el tema.

Resultados. El análisis de 142 documentos evidenció un crecimiento exponencial de la producción científica en el corto periodo analizado, una significativa colaboración internacional (51,4 %), y el liderazgo de las instituciones regionales (71 %) en la investigación con aportes en revistas de alta visibilidad, especialmente de Colombia, Brasil y México.

Conclusiones. El estudio evidenció resultados relevantes sobre la participación regional en la investigación sobre COVID-19, no solo en cuanto a la cantidad y el crecimiento exponencial, sino también a su calidad y excelencia, con una elevada tasa de colaboración internacional y de publicación en revistas de reconocido prestigio, lo que, además de ser clave para la visibilidad de los países, es un considerable aporte a las investigaciones que se realizan en otros contextos geográficos.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; bibliometría; indicadores bibliométricos; gestión de la información; América Latina.

Bibliometric evaluation of Latin American contributions on COVID-19

Introduction: The propagation of COVID-19, an infectious disease caused by the novel SARS-CoV-2 coronavirus, has become a pandemic which, along with its rapid dissemination worldwide, has brought about an exponential increase in the amount of research related to the subject to which Latin American researchers have contributed actively.

Objective: To conduct a descriptive bibliometric study of the main trends in research on COVID-19 produced in Latin America.

Materials and methods: We searched in the Web of Science, Scopus, and Pubmed databases to retrieve the Latin American scientific production on COVID-19. Bibliometric indicators of production, visibility, impact, and collaboration were analyzed to assess the regional participation in studies on the subject.

Results: The analysis of 142 documents evidenced an exponential growth of scientific production in the period analyzed, an important level of international collaboration (51.4%) in scientific production, and the leadership of regional institutions (71%) in the research with publications in high-visibility journals especially in Colombia, Brazil, and México.

Conclusions: The results regarding the regional participation in the research on COVID-19 were relevant not only in relation to its quantity and exponential growth during the period analyzed but also in terms of its quality and excellence with a high rate of international collaboration and publications in important scientific journals, which besides their visibility, represent a considerable contribution to the research compared to the other geographical contexts.

Keywords: Coronavirus infections; bibliometrics; bibliometric indicators; information management; Latin America.

Recibido: 05/05/2020
Aceptado: 27/05/2020
Publicado: 28/05/2020

Citación:

Gregorio-Chaviano O, Limaymanta CH, López-Mesa EK. Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana sobre COVID-19. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):104-15.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5571>

Correspondencia:

Orlando Gregorio-Chaviano, Departamento de Ciencia de la Información, Facultad de Comunicación y Lenguaje, Pontificia Universidad Javeriana, Edificio José Rafael Arboleda, S.J., Transversal 4 N° 42-00, sexto piso, Bogotá, D.C, Colombia
Teléfono: (571) 320 8320, extensión 4622
ogregorio@javeriana.edu.co

Contribución de los autores:

Orlando Gregorio-Chaviano: planificación de la investigación, búsqueda de la información, análisis e interpretación de los resultados finales, proceso de escritura y revisión crítica del manuscrito
Cesar H. Limaymanta: diseño del análisis estadístico y de los mapas de visualización, interpretación de los resultados y mejoramiento de indicadores bibliométricos
Evony K. López-Mesa: gestión de la base de datos en EndNote y apoyo en el proceso de limpieza y normalización de la información, elaboración de gráficos y tablas, apoyo en el proceso metodológico y análisis e interpretación de los indicadores

Financiación:

La presente investigación no contó con fuente de financiación, ni forma parte de proyectos de investigación institucional.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

La situación global provocada por la COVID-19, enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar el estado de pandemia (1). La necesidad de encontrar posibles tratamientos para frenar la enfermedad ha llevado al aumento de la producción científica sobre el tema. En este contexto, la colaboración entre países e instituciones y el trabajo coordinado que aporte soluciones para la prevención y mitigación de la pandemia cobran especial relevancia (2). En este sentido, se han emitido recomendaciones encaminadas al fortalecimiento de las políticas de emergencia de salud pública y se ha reforzado el trabajo en cada país para determinar los factores de riesgo y hacerle seguimiento a su comportamiento, dando cumplimiento a las normas sanitarias internacionales.

El crecimiento y la expansión de esta enfermedad desde diciembre de 2019 han traído consigo un aumento considerable de la producción científica a nivel mundial en diferentes frentes de trabajo debido a la necesidad de encontrar soluciones sanitarias y controlar la enfermedad y su avance en los países afectados (3).

A partir de la necesidad de soluciones que frenen el avance de la enfermedad, un gran número de investigaciones e importantes editoriales como Elsevier, Taylor and Francis y Springer han dado acceso abierto a sus contenidos relacionados con la COVID-19 (3). Esta iniciativa busca incrementar el acceso a las nuevas investigaciones como soporte para la generación de conocimientos y la búsqueda rápida de soluciones.

Entre los innumerables estudios disponibles, los análisis bibliométricos han dado cuenta del ritmo acelerado de la producción científica, sus tendencias y regularidades, los muchos países e instituciones contribuyentes y los temas más tratados (4). También han descrito las principales tendencias de la producción existente, como las características de la enfermedad y los posibles tratamientos (5). Se ha evidenciado el liderazgo de China en la producción científica global, además de la representatividad de otros países como Estados Unidos, Francia y Alemania. Desde el punto de vista temático, es notable la orientación hacia la investigación de temas epidemiológicos y de virología (6).

En este marco, se hizo un estudio bibliométrico de corte descriptivo de la investigación latinoamericana sobre COVID-19, analizando la participación de la región a partir de indicadores bibliométricos. Al igual que en estudios recientes (3), se espera que los resultados que aquí se resumen contribuyan al desarrollo de investigaciones futuras y sirvan de guía en la gestión del control de la enfermedad. Aunque restringido a un periodo limitado, el análisis de la información registrada en una muestra de algunas de las más importantes fuentes de datos, ofrece resultados cuantitativos y revela regularidades y comportamientos de la temática, por lo que pueden ser punto de partida para análisis posteriores, además de un aporte a la gestión de las investigaciones sobre la enfermedad en las instituciones de Latinoamérica.

La pregunta de investigación se planteó en los siguientes términos:
¿cuáles son las principales tendencias en la producción científica latinoamericana sobre COVID-19?

Materiales y métodos

Los documentos que sirvieron de fuente para el análisis bibliométrico provienen de las bases de datos Web of Science (SCI), Scopus y PubMed,

la fecha de corte de la búsqueda fue el 23 de abril de 2020. Se empleó la ecuación de búsqueda para la extracción de documentos (“COVID-19” OR “2019-nCoV” OR “SARS-CoV-2” OR “new coronavirus” OR “coronavirus disease 2019”) en los campos de título, resumen y palabras clave, y las tipologías de “Article” y “Review” en los países de la región. Se normalizaron las variables de autor, institución, país y palabras clave, dado que a partir de ellas se generaron los indicadores bibliométricos.

Mediante esta estrategia de búsqueda se recuperaron 215 documentos, los cuales fueron sometidos a un proceso de normalización de metadatos y de eliminación de documentos duplicados. La muestra final para el análisis bibliométrico quedó compuesta por 142 documentos (figura 1).

Se empleó la herramienta bibliográfica EndNote 7.0 para el procesamiento de los datos, en tanto que las listas de distribución de frecuencia se generaron con los programas Microsoft Excel 2016. Para el estudio del comportamiento de la productividad de los autores se recurrió al modelo inverso de Lotka (ley de Lotka), el cual permite conocer cuáles son los autores élite y transitorios en una disciplina (7-9), además, el modelo de Bradford para conocer las revistas más productivas que se encuentran en el núcleo (10) y el modelo de Price como instrumento para analizar el crecimiento acumulado de la producción científica (11).

Para estudiar la colaboración latinoamericana, se analizaron los patrones de colaboración y el liderazgo científico. Para complementar el estudio, se analizaron las redes de coautoría y de coocurrencia de palabras clave generadas con VOSviewer, v1.6.15, programa que permitió la visualización de mapas basados en la distancia de los nodos (12), además del método *fractional counting*, el cual se recomienda para este tipo de análisis dado que asigna el mismo peso a cada acción (12,13). Para una mejor comprensión de la metodología y los resultados, se exponen los principales indicadores analizados con su respectiva descripción (cuadro 1).

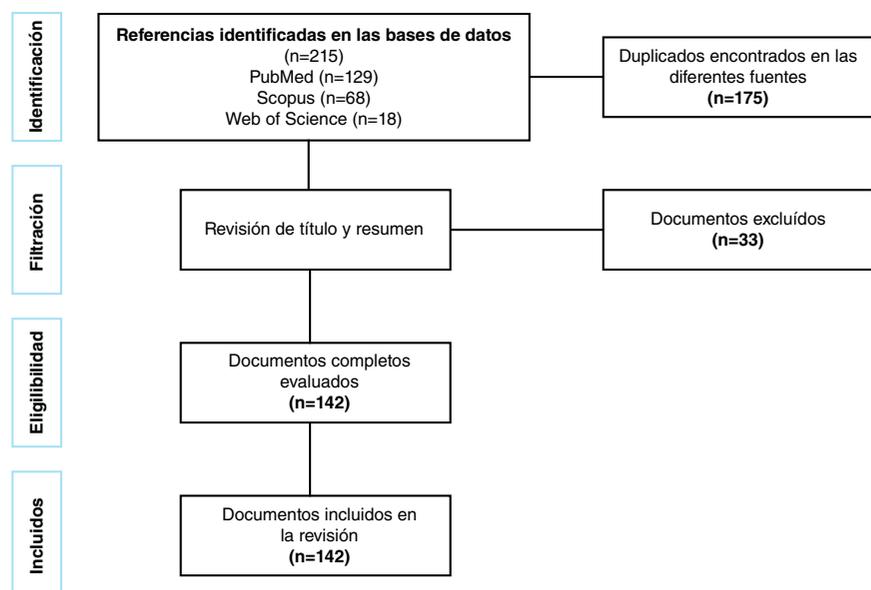


Figura 1. Proceso metodológico de búsqueda, recuperación y selección de la información para el análisis

Resultados

Comportamiento semanal de la producción sobre COVID-19

En la figura 2 se presenta la producción científica acumulada mediante el modelo exponencial de Price (11) con una tasa de crecimiento semanal de 41,3 % y con un índice de bondad de ajuste de $R^2=95,5\%$. Este volumen de producción está registrado en 86 revistas científicas con la participación de 874 autores de diversas instituciones. La semana 1 inició el 29 de enero con un aumento sostenido en el crecimiento a partir de la séptima semana.

Producción de los autores

En la figura 3 se presenta la participación de los autores según el número de documentos publicados. Del total de 874 autores, 788 publicaron un solo documento, en tanto que un solo autor publicó 23 documentos. Se cumple, por lo tanto, que una cantidad reducida de autores concentra el mayor volumen de la producción científica, en tanto que la mayoría de ellos registra poca productividad.

Cuadro 1. Descripción de los principales indicadores bibliométricos analizados de la producción científica sobre COVID-19

Indicador	Descripción
Comportamiento de la producción	Indica el comportamiento de la producción científica sobre COVID-19 en el periodo para conocer sus regularidades y tendencias. El modelo de Price permitió evaluar el ritmo de crecimiento de la producción científica.
Productividad de los autores	Evidencia si una menor cantidad de autores concentra el mayor volumen de la producción científica. Se emplea la ley de Lotka que permite conocer cuáles son los autores más importantes (élite), frente a los transitorios (poco especializados).
Producción por revistas	Establece las revistas fuente de la producción científica sobre COVID-19 y sus indicadores de visibilidad e impacto. Se utiliza el modelo de Bradford para conocer en un listado de productividad por revistas, aquellas de mayor número de documentos sobre el tema (núcleo), frente a las de mediana y escasa productividad (centro y periferia).
Patrones de colaboración	Los patrones de colaboración indican la forma en que los autores se relacionan en el proceso de escritura y da cuenta de la apertura de la investigación.
Liderazgo científico	Indica la participación latinoamericana en las investigaciones en cuanto a si se genera o no investigación en la región. Datos extraídos del autor de correspondencia de cada documento.
Red de coautoría	Se utiliza para determinar la forma en que los autores trabajan en red formando colegios invisibles.
Red de palabras clave	Indica cómo aparecen los principales descriptores en el conjunto de documentos analizados y permite analizar el enfoque temático y los frentes de investigación en la producción científica a partir de los clúster.

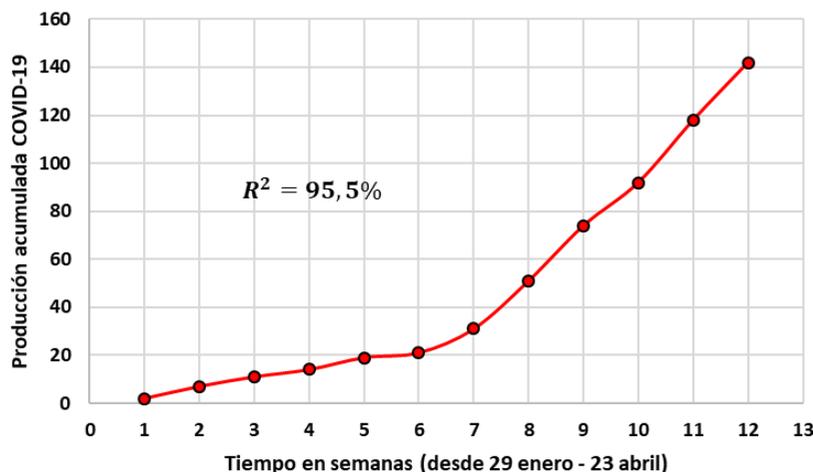


Figura 2. Modelo exponencial del crecimiento acumulado de la producción latinoamericana sobre la COVID-19

Este fenómeno, conocido como el Efecto Mateo en la producción científica (14), refleja la existencia de un número pequeño de autores especializados que concentra el flujo de información y una gran cantidad de autores transitorios con pocas publicaciones. El modelo inverso de Lotka, cuyo coeficiente de determinación es de $R^2 = 77,3\%$, se ajusta a los datos analizados.

La importancia del modelo aplicado en el presente análisis es que permite conocer cuáles son esos investigadores élite que lideran la investigación sobre el tema.

En el cuadro 2 se evidencia la relación de los autores que hasta la fecha han aportado la mayor cantidad de estudios sobre COVID-19. Los 874 autores de los 142 documentos analizados se agrupan en pequeños, medianos y grandes productores según la ley de Lotka. Entre aquellos que han aportado más de tres documentos hasta la fecha, se destacan investigadores como Rodríguez-Morales, Bonilla-Aldana, Giovanetti y Balbin-Ramón, entre otros.

Liderazgo científico y patrones de colaboración

El liderazgo científico de una institución se refleja en la cantidad de estudios cuyo investigador principal (autor de correspondencia) pertenece a ella y refleja la capacidad que tiene para generar proyectos de investigación (15) y, en este caso específico, de generar proyectos relacionados con la COVID-19. De los 142 documentos regionales, un alto porcentaje refleja el liderazgo latinoamericano (71 %) comparados con los de investigación participativa (como integrantes de proyectos de otras instituciones) (29 %), lo que evidencia la labor de las instituciones regionales y su capacidad para generar proyectos.

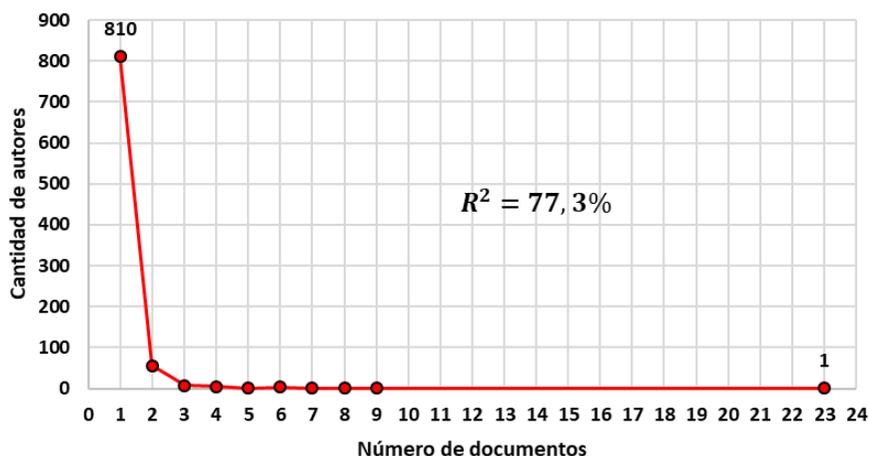


Figura 3. Productividad de autores según número de documentos publicados sobre COVID-19 con la ecuación del modelo inverso de Lotka

Cuadro 2. Autores latinoamericanos con la mayor producción de documentos sobre COVID-19

Autores	Número de documentos	Institución
Rodríguez-Morales AJ	23	Universidad Tecnológica de Pereira
Bonilla-Aldana DK	8	Fundación Universitaria Autónoma de las Américas
Giovanetti M	7	Fundação Oswaldo Cruz
Balbin-Ramón GJ	4	Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, Perú
Franco-Paredes C	4	Hospital Infantil de México
García LP	4	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
Paniz-Mondolfi A	4	Instituto de Investigaciones Biomédicas, IDB
Zambrano LI	4	Universidad Nacional Autónoma de Honduras
Codeço CT	3	Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
Croda JHR	3	Ministério da Saúde, Brasil

La coautoría como vía explícita de la colaboración permite el aumento de la visibilidad, del impacto de la investigación y la existencia de colegios invisibles, es decir, agrupaciones de investigadores y de grupos de investigación en torno a temas específicos. Existe una relación entre la calidad, el impacto, la relevancia científica y la cantidad de autores que aparecen en los textos, lo que es muy diferente entre las disciplinas científicas (16).

Un total de 874 autores participan en los 142 documentos obtenidos, lo que equivale a un índice de colaboración de la producción científica de 6,15 (promedio de autores firmantes por trabajo), y a un grado de colaboración de 0,87 (el 87 % de los documentos fue escrito por dos o más autores). Esta tendencia refleja la elevada participación de autores en las investigaciones, lo que responde no solo al comportamiento por disciplinas: las básicas y las aplicadas tienden a tener un mayor número de autores en los documentos (17), y a los diferentes hábitos de producción y citación (18), sino también a la necesidad de cooperación en las investigaciones sobre el tema analizado.

Red de coautoría

La coautoría, es decir, cuando dos o más autores deciden escribir un documento en colaboración, es la manifestación más clara de la colaboración científica y refleja los vínculos entre los investigadores. En la red de coautoría, los nodos o vértices representan a los autores y los vínculos son las relaciones en la producción de documentos (19), lo que refleja los autores que trabajan en red y los que trabajan en solitario. En la figura 4 se presenta el mapa de la red de coautoría obtenido con el programa VOSviewer, donde cada círculo (nodo) representa a un investigador.

El autor más productivo es A. J. Rodríguez-Morales, afiliado a la Universidad Tecnológica de Pereira y a la Universidad Autónoma de las Américas, ambas en Colombia, con 23 documentos publicados, seguido de D. K. Bonilla-Aldana, con ocho documentos. Según la red de coautoría, cuanto más cerca uno de otro se ubican los investigadores en la red, mayor es la relación de coautoría entre ellos, por ejemplo, Bonilla-Aldana con C. Franco-Paredes. Los colores indican agrupaciones de investigadores que están relativamente relacionados entre sí. De las 18 agrupaciones, 11 están conformadas solo por un autor, lo que evidencia la tendencia al trabajo individual por parte de algunos autores.

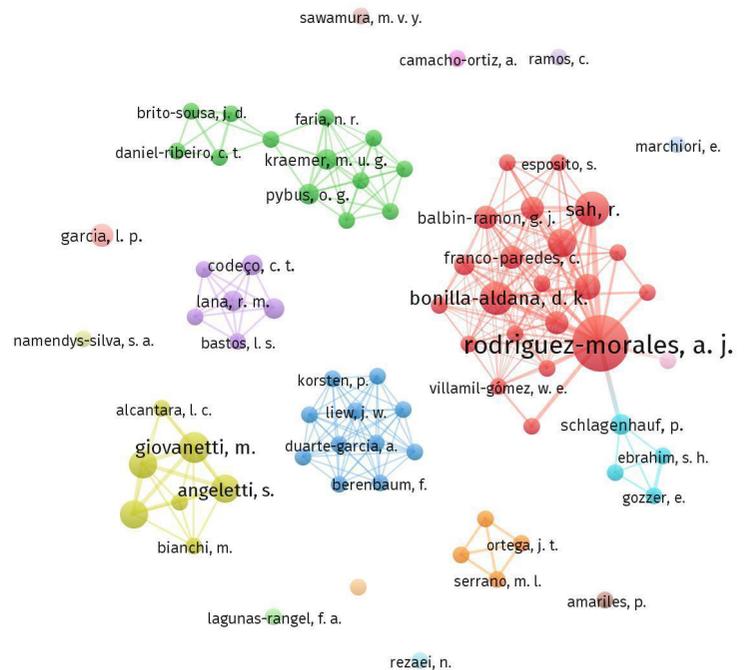
En el estudio se encontraron 120 documentos con colaboración, 75 de ellos (52,8 %) con colaboración internacional y 48 (33,8 %), con colaboración nacional. Se demostró un patrón determinante de colaboración internacional, comportamiento lógico, dada la urgencia del tema y la necesidad de compartir información y esfuerzos para el logro de vacunas y resultados positivos frente a la pandemia. Es de destacar, además, la presencia de 19 contribuciones de un solo autor (13,4 % del total de los 142 documentos).

Productividad por institución

En cuanto a la productividad por institución, 546 instituciones internacionales han participado en la producción latinoamericana sobre COVID-19 y solo 21 (4 %) han producido más de cinco artículos. En el cuadro 3 se presentan los resultados de las instituciones con una frecuencia de publicación de cuatro o más documentos, entre los que se destacan las instituciones de Colombia, Brasil y México. Como dato de interés, el autor de mayor productividad (Rodríguez-Morales), ya mencionado, pertenece a las dos primeras instituciones.

Cuadro 3. Principales instituciones latinoamericanas que participan en la investigación sobre COVID-19

R	Institución	País	Número de documentos
1	Universidad Tecnológica de Pereira	Colombia	35
2	Fundación Universitaria Autónoma de las Américas	Colombia	29
3	Fundação Oswaldo Cruz	Brasil	18
4	University of São Paulo	Brasil	12
5	Instituto Nacional Ciencias Médicas Salvador Zubirán	México	10
6	Universidad Científica del Sur	Perú	8
7	Instituto Nacional de Salud Pública, México	México	7
8	Ministerio da Saúde	Brasil	7
9	Ministry of Health, La Paz	Bolivia	6
10	Universidad Nacional de Colombia	Colombia	5
11	Universidad de Antioquia	Colombia	5
12	Asociación Colombiana de Infectología	Colombia	5
13	Latin American Society for Travel Medicine (SLAMVI)	Argentina	5
14	Clínica del Country	Colombia	4
15	Clínica Universitaria Colombia	Colombia	4
16	Hospital Albert Einstein	Brasil	4
17	Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa	Perú	4
18	Hospital Infantil de México Federico Gómez	México	4
19	Hospital Universitario San Ignacio	Colombia	4
20	Instituto de Investigaciones Biomédicas, IDB	México	4
21	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada	Brasil	4
22	Instituto Nacional de Cancerología	Colombia	4
23	Universidad Autónoma de Nuevo León	México	4
24	Universidad Nacional Autónoma de Honduras	Honduras	4
25	Universidade Federal do Rio de Janeiro	Brasil	4



Nota: se tuvieron en cuenta autores con dos documentos como mínimo (n=2). De los 887 autores, 77 cumplían con el umbral (8,7 %); método de conteo: fractional counting; método de normalización: fuerza de asociación; atracción: 2; repulsión: -3; resolución de agrupamiento: 0,5

Figura 4. Visualización de una red de coautoría.

Revistas más productivas

En el cuadro 4 se presenta el listado de las revistas más productivas, entre las que se destaca *Travel Medicine Infectious Diseases* (15 documentos). Esta revista se ubica en el cuartil 1 del SJR y está clasificada en las categorías de enfermedades infecciosas y salud pública. La producción científica está concentrada en revistas de los cuartiles 2 y 3, lo que demuestra no solo la alta visibilidad de las contribuciones sino también su posible calidad.

El modelo de dispersión de Bradford describe el comportamiento de la distribución de las revistas en zonas centrales y periféricas según la productividad (20). La cantidad de revistas en el núcleo y en las zonas sucesivas permite visualizar las más utilizadas por los investigadores latinoamericanos en el tema objeto de estudio.

Siguiendo el proceso metodológico de Bradford, los 142 documentos publicados en 86 revistas. En la zona 1 aparecen siete revistas en las que se ha publicado el 32 % de los estudios. La zona 2 está conformada por 30 revistas (35 %) y la zona 3 por 49 revistas (57 %) para el total de 86 revistas. Como se observa en la figura 5, el crecimiento exponencial de la producción mantiene un ritmo de dispersión hacia la periferia.

Red de coocurrencia de palabras claves

En la figura 6 se observa que el descriptor de mayor frecuencia es COVID-19 (nombre de la enfermedad), con 79 apariciones, le siguen *humans* y *pandemic*, con 43 y 39 apariciones, respectivamente. En este caso, el número de coocurrencias de dos palabras indica el número de publicaciones en el cual ambas palabras aparecen en la lista de las palabras clave de los documentos seleccionados (7).

Cuadro 4. Distribución de revistas más productivas en el tema de COVID-19 con frecuencia mayor o igual a dos

N°	Revista*	Número de documentos	Cuartil 2018	SJR	Categorías
1	Travel Medicine Infectious Diseases	15	Q1	1,306	Enfermedades infecciosas, salud pública
2	Journal of Medical Virology	7	Q2, Q3	0,966	Infectious diseases, virología
3	Salud Pública de México	6	Q2	0,633	Salud pública
4	Revista de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical	5	Q3	0,701	Enfermedades infecciosas, microbiología, parasitología
5	Cadernos de Saúde Pública	5	Q2	0,585	Medicina, salud pública
6	Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde	4	PubMed		Salud pública
7	Le Infezioni in Medicina	4	Q3	0,356	Enfermedades infecciosas, microbiología
8	Jornal Brasileiro de Pneumologia	3	Q3	0,414	Medicina pulmonar y respiratoria
9	Revista Brasileira de Epidemiologia	3	Q3	0,708	Epidemiología
10	Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba	3	Q4	0,137	Medicina
11	Lancet	2	Q1	15,871	Medicina
12	Revista de Saúde Pública	2	Q1, Q2	0,89	Medicina, salud pública
13	Medwave	2	Q4	0,158	Medicina
14	Jornal de Pediatria	2	Q2	0,693	Pediatría
15	BMJ	2	Q1	1,321	Medicina
16	Research in Social and Administrative Pharmacy	2	Q1	0,876	Ciencia farmacéutica, farmacia
17	Excli Journal	2	Q2, Q3	0,612	Ciencia animal, hallazgo de medicamentos, medicina molecular, farmacología
18	Cureus	2	PubMed		Medicina
19	Annals of the Rheumatic Diseases	2	Q1	7,081	Bioquímica, inmunología, reumatología
20	Infectio	2	Q3	0,164	Enfermedades infecciosas, microbiología, farmacología
21	Archivos Brasileños de Cardiología	2	Q3	0,407	Cardiología

Cuadro 5. Enfoques temáticos dentro de cada clúster de palabras clave

Clúster	Palabra clave	Apariciones	Enfoque temático
1 Rojo	Coronavirus disease 2019	36	El SARS-CoV-2, epidemia y animales
	SARS-CoV-2	28	
	Epidemic	16	
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	10	
2 Verde	2019-ncov	8	Población, brotes de enfermedad y posibles consecuencias del contagio
	Humans	43	
	Pneumonia, viral	39	
	Betacoronavirus	32	
	Coronavirus infections/ epidemiology	27	
3 Azul	Disease outbreaks	9	Pandemia, incidencia en el sexo masculino y los factores de riesgo
	Pandemic	39	
	Brazil/epidemiology	12	
	Virus pneumonia	7	
4 Amarillo	Male	5	El covid-19 y la relación con tratamientos médicos
	Risk factors	5	
	Covid-19	79	
	Coronavirus infections	18	
5 Morado	Hydroxychloroquine	4	La enfermedad vista desde China, el brote y su reproducción y su transmisión
	Chloroquine	3	
	Diabetes mellitus	3	
	China/epidemiology	10	
	Outbreak	7	
	Clinical features	5	
	Transmission	5	
	Basic reproduction number	4	

Discusión

Aunque incipiente, la producción científica latinoamericana sobre COVID-19 registrada en las bases de datos utilizadas evidencia un ritmo de crecimiento sostenido y exponencial. Este comportamiento es similar al de otras investigaciones recientes, con gran número de documentos publicados (6) y ritmos de crecimiento acelerados, incluso en el término de una semana (3).

Esta tendencia permite ver la importante participación de las regiones en las investigaciones referentes al tema en un periodo de tiempo reducido, pero, además, un fenómeno importante como la rapidez con la que las revistas científicas se encuentran publicando la investigación sobre COVID-19, con el fin de divulgar en el menor tiempo posible los resultados de los estudios y ofrecer una gran parte de ellos en acceso abierto.

Resultados como la alta colaboración, el liderazgo y la publicación en revistas internacionales reflejan los esfuerzos coordinados en la búsqueda de respuestas a la enfermedad, la gran cantidad de países e instituciones que realizan aportes conjuntos a la investigación mundial mediante el trabajo colaborativo, en una dinámica que revela no solo liderazgos individuales sino el aporte de muchos como la práctica que se impone. La alta tasa de colaboración internacional encontrada en el análisis (52,8 %), resultado de la cooperación en torno al tema, así como la elevada producción con liderazgo, muestra la capacidad de las instituciones regionales de generar investigaciones y aportar recursos a la investigación mundial.

El liderazgo de un importante grupo de autores, instituciones y países en la región con investigaciones relativas a la contribución y la transmisión zoonótica de la COVID-19, su relación con el SARS-CoV-2 y otros aspectos importantes, así como su relación con instituciones de países que lideran la investigación como India, Estados Unidos y Alemania, es más que un

resultado de tendencia y visibilidad, pues refleja, además, los aportes de la región a través de instituciones como la Universidad Tecnológica de Pereira, la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas y otras de Brasil, México y Colombia. Estos patrones de colaboración en la producción científica latinoamericana sobre COVID-19 siguen los patrones de colaboración internacional usuales en la investigación médica de la región (21).

La publicación de los artículos en revistas internacionales (más que en las regionales), en su mayoría de elevada visibilidad e impacto (cuartiles intermedios en el SJR), muestra una tendencia positiva en cuanto a la calidad de las investigaciones. En este sentido, el 8 % de las revistas núcleo cubren más del 30 % de la producción de la región, especialmente la revista *Travel Medicine and Infectious Disease* del Reino Unido, situada en el Q1, con 15 documentos sobre el tema y autores cuya filiación corresponde a instituciones de algunos de los países latinoamericanos. Este resultado es importante si se tiene en cuenta que, como se ha expuesto (22), la publicación en revistas con buenos indicadores (citas, impacto, cuartil), supone una mayor cantidad de citas.

Asimismo, la cantidad de países e instituciones dedicadas a la investigación sobre COVID-19 supone que en el mediano plazo aumenten considerablemente los resultados científicos de investigaciones de todo tipo y los artículos producto de las investigaciones. Los resultados que se presentan evidencian que la mayoría de documentos se han publicado en revistas internacionales como resultado de la colaboración internacional, visión que las revistas de nuestros países pueden también adoptar.

El análisis de coocurrencia de palabras o descriptores arrojó cinco agrupaciones y refleja los diferentes enfoques en las investigaciones, lo que clarifica las tendencias de la investigación sobre el tema estudiado. Términos como SARS-CoV-2, el virus causante de la enfermedad, y sus diferentes nombres adoptados, así como los factores de riesgo de la pandemia, los tratamientos necesarios, la transmisión de la enfermedad y las consecuencias del contagio, se relacionan con los resultados de otras investigaciones globales (23). Lo importante de este resultado es que la investigación en Latinoamérica se desarrolla en línea con la que se lleva a cabo en los principales países, entre ellos, China, Alemania, Estados Unidos, y otros también mencionados en estudios recientes de corte bibliométrico (24).

Referencias

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – March 3, 2020. Fecha de consulta: 20 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>
2. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez-Duque JA, Botero SH, Pérez-Díaz CE, Villamil-Gómez WE, Méndez CA, et al. Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. *Acta Med Perú*. 2020;37:3-7.
3. Torres-Salinas D. Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre Covid-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto. *El Profesional de la Información*. 2020;29:e290215. <https://doi.org/10.3145/epi.2020.mar.15>
4. Alba-Ruiz R. Covid-19, coronavirus pandemic: aproximación bibliométrica y revisión de los resultados. *Zenodo*. 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3734062>
5. Lou J, Tian SJ, Niu SM, Kang XQ, Lian HX, Zhang LX, et al. Coronavirus disease 2019: A bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:3411-21. https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20712
6. Chahrour M, Assi S, Bejjani M, Nasrallah AA, Salhab H, Fares MY, et al. A bibliometric analysis of Covid-19 research activity: A call for increased output. *Cureus*. 2020;12:e7357. <https://doi.org/doi:10.7759/cureus.7357>

7. Da Silva S, Perlin M, Matsushita R, Santos AA, Imasato T, Borenstein D. Lotka's law for the Brazilian scientific output published in journals. *J Inf Sci.* 2019;45:705-09. <https://doi.org/10.1177/0165551518801813>
8. Kumar S. Author productivity and the application of Lotka's law in LIS publications. *Author productivity and the application of Lotka's law in LIS publications.* 2017;64:234-41.
9. Rau J. ¿Siguen la producción de artículos ISI de los ecólogos chilenos (*sensu lato*) la ley de Lotka (1926)? *Rev Chil Hist Nat.* 2011;84:213-6. <https://doi.org/10.4067/S0716-078X2011000200007>
10. Urbizagástegui-Alvarado R. Una revisión crítica de la ley de Bradford. *Investigación bibliotecológica: archivonomía, bibliotecología e información.* 1996;10:16-26. <https://doi.org/10.22201/ibi.0187358xp.1996.20.3835>
11. Price D. *Little science, big science.* New York: Columbia University Press; 1963.
12. van Eck, NJ, Ludo W. Visualizing bibliometric networks. En: Ding Y, Rousseau R, Wolfram D, editors. *Measuring scholarly impact: Methods and practice.* Basel: Springer; 2014. p. 285-320. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10377-8_13
13. Perianes-Rodríguez A, Waltman L, Van Eck N. Constructing bibliometric networks: A comparison between full and fractional counting. *J Informetr.* 2016;10:1178-95. <https://doi.org/10.1016/j.joi.2016.10.006>
14. Merton RK. The Matthew effect in science: The reward and communication systems of science are considered. *Science.* 1968;159:56-63. <https://doi.org/10.1126/science.159.3810.56>
15. De-Moya-Anegón F. Liderazgo y excelencia de la ciencia española. *El Profesional de la información.* 2012;21:125-8. <https://doi.org/10.3145/epi.2012.mar.01>
16. Glänzel W. Coauthorships patterns and trends in the Sciences (1980-1998): A bibliometric study with implications for database indexing and search strategies. *Library Trends.* 2002;50:461-73.
17. Abramo G, D'Angelo CA, Rosati F. Measuring institutional research productivity for the life sciences: The importance of accounting for the order of authors in the byline. *Scientometrics.* 2013;97:779-95. <https://doi.org/10.1007/s11192-013-1013-9>
18. González PD, González MI. Hábitos de publicación y citación según campos científicos: principales diferencias a partir de las revistas JCR. *Rev Esp Doc Cient.* 2013;36:en012. <https://doi.org/10.3989/redc.2013.4.1003>
19. Lazcano-Peña D, Reyes-Lillo D. Redes académicas en la investigación en Comunicación en Chile: análisis de coautorías en el trabajo científico. *Rev Esp Doc Cient.* 2020;43:e259. <https://doi.org/10.3989/redc.2020.1.1626>
20. Osma ER de. Aplicación del modelo Bradford en la producción científica del área biomédica de la Universidad de Granada (1988-1996). *Encontros Bibli.* 2007;11:1-23. <https://doi.org/10.5007/1518-2924.2006v11nesp2p1>
21. Quilindo C. Investigación médica en Latinoamérica. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.* 2019; 21:50-1.
22. Dumas-Mallet E, Garenne A, Boraud T, Gonon F. Does newspapers coverage influence the citations count of scientific publications? An analysis of biomedical studies. *Scientometrics.* 2020;123:413-27. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03380-1>
23. Kokol P, Blažun H, Završnik, J. Application of bibliometrics in medicine: A historical bibliometrics analysis. *Health Info Libr J.* 2020. <https://doi.org/10.1111/hir.12295>
24. Zhang L, Li B, Jia P, Pu J, Bai B, Li Y, et al. An analysis of global research on SARS-CoV-2. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2020;37:236-45. <https://doi.org/10.7507/1001-5515.202002034>

Artículo original

Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia

Juan Camilo Motta¹, Danny Novoa², Carmen Cecilia Gómez², Julián Moreno², Lina Vargas², Jairo Pérez³, Henry Millán³, Álvaro Ignacio Arango³

¹ Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

² Servicio de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, D.C., Colombia

³ Servicio de Infectología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 es una emergencia de salud pública en todo el mundo; su diagnóstico se basa en pruebas moleculares, en tanto que su pronóstico depende de los antecedentes del paciente y de algunos exámenes paraclínicos. En Colombia aún no se cuenta con datos de pronóstico en una población local.

Objetivo. Evaluar los factores asociados con el desarrollo de la enfermedad grave en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, así como los factores pronósticos de la mortalidad.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio de cohorte ambispectivo en pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil entre marzo y junio de 2020.

Resultados. De los 104 pacientes analizados, en el 31,7 % (n=33) la infección fue grave y en el 9,6 % (n=10) se produjo la muerte. El factor pronóstico más importante de la mortalidad fue el desarrollo de la enfermedad grave, seguido de una edad de más de 60 años y la desnutrición. Para el desarrollo de la enfermedad grave los factores pronósticos fueron los antecedentes de hemodiálisis (*hazard ratio*, HR=135), diabetes (HR=4,4) y el aumento en el nivel de la lactato deshidrogenasa (LDH) (HR=1,004), en tanto que un conteo de linfocitos superior a 1.064 fue un factor protector (HR=0,9). El puntaje del *National Early Warning Score* (NEWS2) correspondiente a las categorías de alto y bajo riesgo fue el que mejor rendimiento tuvo. No hubo diferencia entre los tratamientos administrados.

Conclusiones. Los factores pronósticos más importantes para la mortalidad fueron tener más de 60 años, hipertensión, diabetes y cirrosis, en tanto que para el desarrollo de la enfermedad grave fueron la enfermedad renal crónica con hemodiálisis, un puntaje de NEWS2 de alto riesgo al ingreso, y aumento en los niveles de LDH y proteína C reactiva, y leucocitosis.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; mortalidad; pronóstico; pacientes internos.

Prognostic factors in hospitalized patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection, Bogotá, Colombia

Introduction: Infection with the new SARS-Cov-2 coronavirus is a worldwide public health emergency; its diagnosis is based on molecular tests, while its prognosis depends on the patient's history and on some paraclinical tests. In Colombia, forecasts are not yet counted.

Objective: To assess the factors associated with the development of severe disease in hospitalized patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection, as well as the prognostic factors for the outcome of mortality.

Materials and methods: We conducted an ambispective cohort study in hospitalized patients at the *Fundación Cardioinfantil* from March to June, 2020.

Results: Of the 104 patients analyzed, 31.7% (n=33) had a severe presentation and 9.6% (n=10) had a mortality outcome. For mortality, the most important prognostic factor was the development of severe disease followed by age over 60 years and malnutrition. For the development of the severe disease, prognostic factors were a history of hemodialysis (HR=135), diabetes (HR=4.4), and an increased level of lactate dehydrogenase (LDH) (HR=1,004), while the lymphocyte count over 1,064 was a protective factor (HR=0.9). In the classification of patients, the National Early Warning Score (NEWS2) score in the high and low-risk categories corresponded to the best performance. There was no difference between the treatments administered.

Conclusions: The most important prognostic factors for mortality were being over 60 years of age, hypertension, diabetes, and cirrhosis, while for the development of severe disease they were chronic kidney disease with hemodialysis, NEWS2 with high risk at admission, increased levels of LDH and C reactive protein (CRP), and leukocytosis.

Keywords: Coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome; mortality; prognosis; inpatients.

Recibido: 11/08/2020

Aceptado: 02/10/2020

Publicado: 02/10/2020

Citación:

Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, Millán H, Arango AI. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):116-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5764>

Correspondencia:

Juan Camilo Motta, Calle 163A No 13B-60, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 667 2727
juan.motta@urosario.edu.co

Contribución de los autores:

Juan Camilo Motta: recolección de los datos. Todos los autores participaron en la concepción del estudio, el análisis de datos y la escritura del manuscrito.

Financiación:

No se recibió financiación para la realización del estudio.

Conflicto de intereses:

Los autores no declaran conflictos de intereses.

La enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19), descrita inicialmente en diciembre de 2019 en Wuhan, capital de la provincia de Hubei (China) (1,2), ha tenido una rápida expansión mundial: hasta el 14 de septiembre de 2020 en 188 países ubicados en los cinco continentes se habían contabilizado 28'637.952 contagiados y 917.417 muertos (3). Hasta el 15 de septiembre del 2020 en Colombia se habían reportado 728.590 contagios y 23.288 muertes (4).

El nuevo coronavirus, denominado SARS-Cov-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (5), es un virus envuelto de cadena sencilla y ARN en sentido positivo perteneciente al género *Betacoronavirus* de la familia Coronaviridae del orden Nidoviral (6-8). Está constituido por una envoltura de membrana con una bicapa lipídica y proteínas estructurales como la proteína de membrana (M), la proteína de envoltura (E) y la proteína *spike* (S), y un ARN de cadena sencilla unido a una nucleocápside (8,9).

La infección por SARS-Cov-2 produce la COVID-19, enfermedad que tiene un periodo de incubación medio de 5,2 días con un percentil 95 de 12,5 días (2). Entre los síntomas que presentan los pacientes, los más importantes son la fiebre (90 %), la tos (70 %), la disnea (40 %), las mialgias (25 %) y la producción de esputo (27 %), además de síntomas gastrointestinales como diarrea y emesis (17-27 %) (1,2,10,11).

La mayoría de los pacientes cursa con una enfermedad leve (81 %), pero el 14 % desarrolla la enfermedad moderada, el 5 %, la enfermedad grave y el 2,3 % muere (2). Entre los factores pronósticos descritos para el desarrollo de la enfermedad crítica y mortalidad, los más importantes son la edad, ya que se ha reportado una mortalidad del 8 % en pacientes de 70 años y del 14,8 % en pacientes de más de 80 años (12), y la presencia de ciertas comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, asma, obesidad y antecedentes de tabaquismo activo (10,13,14). Asimismo, los resultados de los exámenes de laboratorio relacionados con las peores consecuencias son la elevación del dímero D (con punto de corte de 1 ng/ml), linfopenia (<800), niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (>350 UI/L) y ferritina (>1.000), y prueba de troponina positiva (10,14,15).

Considerando los datos de los estudios internacionales realizados hasta la fecha, es importante contar con datos epidemiológicos sobre el comportamiento de la infección a nivel local y nacional. En ese sentido, en el presente estudio se planteó el objetivo de describir las características de nuestra población cautiva como las comorbilidades (10,15) y los síntomas en el momento del ingreso para evaluar el comportamiento clínico previo a la hospitalización, así como variables paraclínicas ya establecidas como factores pronósticos y hallazgos en las imágenes diagnósticas y su posible relación con los resultados clínicos de mortalidad en nuestro medio y bajo las condiciones sociodemográficas locales.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohorte ambispectivo en adultos hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, Colombia, entre el 26 marzo de 2020, fecha de inicio del protocolo de atención para pacientes con sospecha de infección por SARS-Cov-2 (código plateado), y el 8 de junio, cuando se inició el estudio. La recolección de los datos se realizó de forma retrospectiva en el periodo del 26 de marzo al 8 de junio, y desde

esa fecha la recolección de los datos se hizo de forma prospectiva hasta el 30 de junio, fecha en la que acabó la recolección de los datos. Los pacientes incluidos fueron diagnosticados según el consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-Cov-2 (16).

Se hizo un muestreo no probabilístico consecutivo de todos los pacientes con indicación de hospitalización que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. Se consideró como caso confirmado a cualquier “persona con un cuadro clínico sospechoso o asintomática con un resultado positivo en alguna de las pruebas moleculares o genómicas que detectan SARS-CoV2/ COVID-19” (16, p. 8). Se excluyeron los pacientes que no tenían resultados de exámenes de laboratorio establecidos como factores pronósticos (gases arteriales, dímero D, ferritina, LDH, hemograma, troponina y creatinina).

Se recolectaron de forma retrospectiva los datos de antecedentes patológicos, síntomas, resultados de pruebas de laboratorio e imágenes diagnósticas, tratamiento, complicaciones y resultado final registrados entre el 26 de marzo y el 8 de junio de 2020 en la historia clínica electrónica de los pacientes; a partir de esa fecha, se recolectaron los datos concurrentemente a medida que se incluían los individuos en el estudio y hasta el 30 de junio de 2020. El seguimiento de los pacientes se extendió hasta el día del egreso hospitalario.

Se definieron dos grupos: el de casos graves, es decir, aquellos pacientes que requirieron soporte respiratorio mediante intubación orotraqueal, y el de casos no graves, constituido por los pacientes que no lo requirieron (17). Teniendo en cuenta que la probabilidad de sobrevivir en el grupo de casos no graves era del 98 % y en el grupo de casos graves del 80 % (18), se calculó un tamaño de muestra de 94 pacientes. Las características radiológicas y la definición de caso de COVID-19 se describen en el apéndice o material suplementario enviado a la revista, en los que se amplían algunas definiciones.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el programa Stata 14.2™ de la siguiente manera.

Estadística descriptiva

Se usó estadística descriptiva básica para las variables continuas (media con desviación estándar, moda con rango intercuartílico) y las variables categóricas (frecuencias y porcentajes) para caracterizar los pacientes según la gravedad de la infección y la mortalidad.

Análisis bivariado

En las variables continuas, las comparaciones entre los casos graves y la mortalidad se hicieron mediante la prueba t de Student para las variables distribuidas normalmente y la prueba de Mann-Whitney para aquellas sin distribución normal, en tanto que para los datos nominales se utilizó la prueba de ji al cuadrado. La distribución de los datos se analizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, métodos gráficos, valores de simetría y medidas de curtosis.

Análisis de supervivencia

La supervivencia global se analizó con el estimador de Kaplan-Meier estableciendo como evento de interés la mortalidad y como resultado secundario, la gravedad. Todos los pacientes tuvieron seguimiento completo

y no hubo censuras. El tiempo hasta el evento correspondió a los días transcurridos desde el inicio de la hospitalización hasta la muerte o el egreso. Las variables con valores de $p < 0,20$ en el análisis bivariado se consideraron para el análisis multivariado.

Análisis multivariado

La asociación entre el grupo de variables independientes con un valor de $p < 0,2$ en la prueba de Mantel-Cox (*log rank*) y el tiempo hasta la muerte se evaluó mediante un modelo de regresión de Cox que después se redujo a uno más parsimonioso, proceso que se repitió para evaluar la gravedad. La evaluación del supuesto de riesgos proporcionales se hizo para cada modelo obtenido mediante los residuales de Schoenfeld.

Resultados

Se incluyeron 104 pacientes que cumplían con los criterios de selección. En el 68,2 % ($n=71$), de ellos la infección no fue grave y en el 31,7 % ($n=33$), lo fue (figura 1). El 9,6 % ($n=10$) murió y de dicho porcentaje el 90 % (9 casos) tenía la infección grave.

Características sociodemográficas y clínicas

En cuanto a la edad, la media fue de 59 años (desviación estándar, DE de 16,9) y se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que murieron y los que sobrevivieron, con medias de 58,5 (DE de 16,8 y 73,1, respectivamente) ($p=0,009$). En cuanto al sexo, el 52,8 % correspondió a hombres ($n=55$) y no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la gravedad o la mortalidad. La media del índice de masa corporal (IMC) fue de 26,5 (DE=5,1) y no se observaron diferencias significativas para esta variable entre los grupos. En cuanto al grupo sanguíneo, la mayoría de los pacientes eran O+ (62,5 %, $n=65$), y no se encontraron diferencias para la gravedad o la mortalidad. El 29,5 % de los pacientes tenía historia de tabaquismo o eran fumadores activos, aunque no hubo diferencias entre los grupos. La prevalencia de hipertensión arterial fue de 53,8 % ($n=56$) y 8 de los 10 pacientes que murieron tenían antecedente de esta condición. El 28,8 % de los pacientes era diabético y 8 de los 10 que murieron tenían la enfermedad ($p=0,000$). La descripción detallada de las características sociodemográficas y clínicas de los individuos incluidos en el estudio se presenta en el cuadro 1.

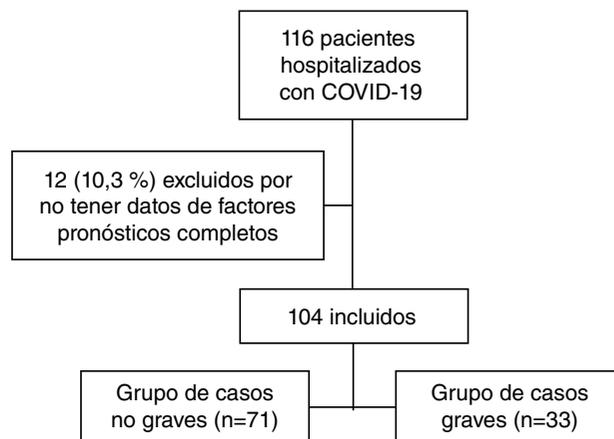


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes incluidos en el estudio

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Todos	Casos graves (n=71)	Casos no graves (n=33)	p	Sobrevivientes (n=94)	Fallecidos (n=10)	p
Edad (años), media (DE)	59,9 (16,9)	59,3 (18,0)	61,1 (14,6)	0,603	58,5 (16,8)	73,1 (11,8)	0,009*
Edad (años), n (%)							
<40	16 (15,3)	12 (16,9)	4 (12,1)	0,864	16 (17,0)	0	0,029
40-65	46 (44,2)	32 (45,07)	14 (42,4)	0,864	44 (46,8)	2 (20)	0,029
66-80	27 (25,9)	17 (23,9)	10 (30,3)	0,864	23 (24,4)	4 (40)	0,029
>80	15 (14,4)	10 (14,0)	5 (15,1)	0,864	11 (11,7)	4 (40)	0,029
Edad (años), n (%)				0,993			0,053
<60	51 (49,0)	35 (49,3)	16 (48,4)		49 (52,1)	2 (20)	
>60	53 (50,9)	36 (50,7)	17 (51,2)		45 (47,8)	8 (80)	
Sexo, n (%)				0,817			0,848
Hombre	55 (52,8)	37 (52,1)	18 (54,5)		50 (53,1)	5 (50)	
Mujer	49 (47,1)	34 (47,8)	15 (45,4)		44 (46,8)	5 (50)	
IMC, media (DE)	26,5 (5,1)	26,4 (4,8)	26,7 (5,8)	0,764	26,7 (5,0)	24,0 (5,0)	0,103*
IMC (kg/m ²), n (%)							
<18,5	3 (2,8)	1 (1,4)	2 (6,0)	0,187	2 (2,1)	1 (10)	0,157*
18,5-24,9	41 (39,4)	31 (43,6)	10 (30,3)	0,194	36 (38,3)	5 (50)	0,472
25-29,9	34 (32,6)	24 (33,8)	10 (30,3)	0,723	31 (32,9)	3 (30,0)	0,849
>30	26 (25)	15 (21,1)	11 (33,3)	0,181	25 (26,6)	1 (10)	0,249
Grupo sanguíneo, n (%)				0,503			0,248
A+	29 (27,8)	22 (30,9)	7 (21,2)		28 (29,7)	1 (10)	
A-	1 (0,96)	1 (1,4)	0		1 (1,0)	0	
B+	7 (6,7)	6 (8,4)	1 (3,0)		6 (6,3)	1 (10)	
O+	65 (62,5)	41 (57,7)	24 (72,2)		58 (61,7)	7 (70)	
O-	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,0)		1 (1,06)	1 (10)	
Tabaquismo, n (%)				0,608			0,644
Nunca fumó	70 (67,3)	50 (70,4)	20 (60,6)		63 (67,0)	7 (70)	
Historia de tabaquismo	29 (27,8)	18 (25,3)	11 (33,3)		27 (28,7)	2 (20)	
Fumador activo	5 (4,8)	3 (4,2)	2 (6,0)		4 (4,2)	1 (10)	
Antecedentes, n (%)							
Hipertensión arterial	56 (53,8)	38 (53,5)	18 (54,5)	0,922	48 (51,0)	8 (80)	0,081*
Diabetes	30 (28,8)	18 (25,3)	12 (36,3)	0,249	22 (23,4)	8 (80)	0,000*
Enfermedad coronaria	15 (14,4)	11 (15,4)	4 (12,1)	0,649	12 (12,7)	3 (30)	0,140*
Enfermedad renal crónica	11 (10,5)	7 (9,8)	4 (12,1)	0,727	9 (9,5)	2 (20)	0,308
EPOC	12 (11,5)	10 (14,0)	2 (6,06)	0,233	9 (9,5)	3 (30)	0,055*
Asma	5 (4,8)	0	5 (5,1)	0,001	4 (4,2)	1 (10)	0,419
EPID	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0,493	1 (1,0)	0	0,743
Neoplasia sólida	9 (8,6)	6 (8,4)	3 (9,0)	0,914	7 (7,4)	2 (20)	0,179
Neoplasia hematológica	4 (3,8)	4 (5,6)	0	0,164	4 (4,2)	0	0,506
ACV	6 (5,7)	3 (4,2)	3 (9,0)	0,322	3 (3,1)	3 (30)	0,001*
Artritis reumatoide	4 (3,8)	2 (2,8)	2 (6,0)	0,423	3 (3,1)	1 (10)	0,287
Trasplante de riñón	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0,493	1 (1,0)	0	0,743
Vasculitis	1 (0,9)	0	1 (3,0)	0,141	1 (1,0)	0	0,743
Cirrosis	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0,493	0	1 (10)	0,002*
Trasplante de corazón	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0,493	1 (1,0)	0	0,743
Lupus	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,0)	0,575	1 (1,06)	0	0,743
Trasplante de hígado	1 (0,9)	1 (1,4)	0	0,493	1 (1,0)	0	0,743
Toma IECA o ARA	46 (44,2)	30 (42,2)	16 (48,8)	0,552	40 (42,5)	6 (60)	0,291
Falla cardiaca				0,761			0,975
40-50	1 (0,9)	1 (1,4)	0		1 (1,06)	0	
<40	8 (7,6)	6 (8,4)	2 (6,0)		7 (7,4)	1 (10)	
>50	9 (8,6)	7 (9,8)	2 (6,0)		8 (8,5)	1 (10)	
Hemodiálisis, n (%)	4 (3,8)	2 (2,8)	2 (6,0)	0,423	2 (2,1)	2 (20)	0,005*
Uso crónico de corticoides, n (%)	9 (8,6)	5 (7,0)	4 (12,1)	0,391	8 (8,5)	1 (10)	0,873
Uso de micofenolato, n (%)	5 (4,8)	5 (7,0)	0	0,118	5 (5,3)	0	0,455
Uso de tacrolimus, n (%)	6 (5,7)	6 (8,4)	0	0,085	6 (5,7)	0	0,410

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; ACV: accidente cerebrovascular; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina

El 72,1 % (n=75) no había tenido contacto reconocido con personas contagiadas, el 23,1 % (n=24) había tenido contacto estrecho con una persona positivo para SARS-CoV-2 y el 4,8 % (n=5) correspondía a trabajadores de la salud. El síntoma más frecuente fue la tos (74,1 %, n=75), seguido de fiebre (66,7 %, n=70), disnea (62,9 %, n=66) y odinofagia (17,1%, n=18). Además, se detectaron síntomas gastrointestinales: diarrea (20 %, n=21), vómito (12,4 %, n=13) y náuseas (4 %, n=4), así como síntomas neurológicos: cefalea (17,1%; n=18), alteración de la conciencia (7,6 %, n=8), disgeusia (5,7 %, n=6), anosmia (4,8 %, n=5) y convulsiones (1 %, n=1).

Características de la hospitalización

La hospitalización en la unidad de cuidados intensivos fue necesaria en 56 pacientes (53,8 %), con una media de estancia de cinco días (DE=7,2). Se encontró una diferencia significativa en el tiempo de estancia entre los pacientes con enfermedad grave y aquellos que no la presentaron, con medias de 12,9 (DE=7,7) y 1,4 días (DE=2,7), respectivamente (p=0,000). La media de tiempo con necesidad de respiración mecánica asistida fue de 3,7 días (DE=9,7) y fue más alta entre los fallecidos (8,8 días, DE=8,4; p=0,010). El 31,7 % de los pacientes presentó síndrome de dificultad respiratoria aguda, siendo esta variable un factor de riesgo significativo para la gravedad (p=0,000) y la mortalidad (p=0,001). Todos los pacientes que requirieron pronación y relajación (n=24; 23 %) pertenecían al grupo de casos graves (p=0,000) y, de ellos 5 murieron (p=0,034). Asimismo, todos los pacientes que requirieron uso de vasopresores (n=16, 15,3 %) pertenecían al grupo de los casos graves y, de estos, 7 fallecieron (p=0,000).

El 16,3 % de los pacientes (n=17) presentó choque séptico y el 24 % (n=25), lesión renal aguda, y de estos últimos, el 50 % murió. Todos los pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal (4,8 %, n=5) fallecieron (p=0,000). Dos pacientes presentaron coagulación intravascular diseminada (1,9 %), pero ninguno falleció. Otras complicaciones observadas fueron la miocarditis (n=1), el choque cardiogénico (n=2), la tromboembolia pulmonar (n=6) y las infecciones asociadas con la atención en salud (n=16). La descripción de las variables hospitalarias se presenta en el cuadro 2.

Características radiológicas y paraclínicas

El patrón radiológico típico de la COVID-19 se evidenció en 62 pacientes (69,6 %): 79 con patrón radiológico en vidrio esmerilado (75,9 %); 30 con patrón en empedrado (28,8 %), y en 3 se observó el signo del halo invertido (2,8 %). No se encontró una relación entre estos hallazgos y la gravedad o la mortalidad. De los 34 (32,9 %) pacientes que tuvieron consolidación, 20 (19,4 %) presentaron el patrón clásico de la COVID-19; 3 (2,9 %), uno diferente, y 11 (10,6 %) se consideraron hallazgos indeterminados. Se encontró una asociación significativa entre la consolidación y la mortalidad (p=0,004). Se observaron nódulos aleatorios en 5 pacientes (4,8 %) y anomalías intersticiales en 10 (9,5 %). Los resultados radiológicos y paraclínicos se presentan en el cuadro 3.

Cuadro 2. Características hospitalarias de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Todos	Casos no graves (n=71)	Casos graves (n=33)	p	Sobrevivientes (n=94)	Fallecidos(n=10)	p
Días de estancia en UCI, media (DE)	5,0 (7,2)	1,4 (2,7)	12,9 (7,7)	0,000	4,7 (7,1)	8,6 (7,8)	0,107*
Días de respiración mecánica asistida, media (DE)	3,7 (9,7)	0,05 (8,6)	11,8 (9,5)	0,000	3,2 (9,8)	8,8 (8,4)	0,010*
SDRA, n (%)	33 (31,7)	2 (2,8)	31 (93,9)	0,000	25 (26,6)	8 (80)	0,001*
Pronación, n (%)	24 (23,0)	0	24 (72,7)	0,000	19 (20,2)	5 (50)	0,034*
Relajación, n (%)	24 (23,0)	0	24 (72,7)	0,000	19 (20,2)	5 (50)	0,034*
Vasopresor, n (%)	16 (15,3)	0	16 (48,4)	0,000	9 (9,5)	7 (70)	0,000*
Choque séptico, n (%)	17 (16,3)	16 (48,4)	1 (1,4)	0,000	7 (7,4)	10 (100)	0,000*
LRA, n (%)	25 (24,0)	12 (16,9)	13 (39,3)	0,001	20 (21,2)	5 (50)	0,000*
TRR, n (%)	5 (4,8)	1 (1,4)	4 (12,1)	0,001	7 (7,4)	10 (100)	0,000*
CID, n (%)	2 (1,9)	2 (6,0)	0	0,036	0	2 (20)	0,000*
Miocarditis, n (%)	1 (0,9)	0	1 (3,0)	0,141	1 (1,0)	0	0,743
Choque cardiogénico, n (%)	2 (1,9)	0	2 (6,0)	0,038	2 (2,1)	0	0,640
TEP, n (%)	6 (5,7)	1 (1,4)	5 (15,1)	0,005	5 (5,3)	1 (10)	0,546
Infección asociada con la atención en salud, n (%)				0,000			0,114*
Asociada a catéter	3 (2,8)	0	3 (9,0)		2 (2,1)	1 (10)	
Urinaria	5 (4,8)	3 (4,2)	2 (6,0)		4 (4,2)	1 (10)	
Neumonía asociada con respirador	6 (5,7)	0	6 (18,1)		4 (4,2)	2 (20)	
Neumonía adquirida en el hospital	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,0)		2 (2,1)	0	
Días desde inicio de los síntomas, media (DE)	6,4 (4,1)	6,7 (4,4)	5,7 (3,4)	0,235	6,4 (4,0)	6,7 (5,5)	0,840
Puntaje NEWS en el ingreso, n (%)	5,6 (0,33)	4,2 (0,2)	8,6 (0,6)	0,000	5,1 (0,3)	10,6 (1,1)	0,000*
Riesgo bajo	0,4 (0,04)	0,5 (0,05)	0,09 (0,05)	0,000	0,46 (0,05)	0	0,004*
Riesgo medio	0,27 (0,07)	0,29 (0,05)	0,24 (0,07)	0,576	0,29 (0,04)	0,1 (0,1)	0,181
Riesgo alto	0,29 (0,04)	0,12 (0,03)	0,66 (0,08)	0,000	0,23 (0,04)	0,9 (0,1)	0,000*
Puntaje SOFA en el ingreso, media (DE)	3,3 (0,2)	2,8 (0,3)	4,5 (0,48)	0,002	3,0 (0,2)	6,2 (0,9)	0,000*
Signos vitales en el ingreso, media (DE)							
Frecuencia respiratoria	21,0 (8,9)	19,2 (3,2)	25 (14,6)	0,002	20,8 (9,0)	23 (9,0)	0,477
SO ₂	86,1 (9,9)	87,9 (6,7)	82,5 (14,0)	0,009	86,1 (10,2)	87 (5,2)	0,787
Frecuencia cardíaca	95 (19,2)	93,3 (19,8)	98,7 (17,4)	0,182	94,9 (18,8)	96,3 (23,2)	0,835
Tensión sistólica	123,8 (24,2)	124,2 (24,1)	123,0 (24,8)	0,814	124,4 (23,7)	117,9 (29,6)	0,416
Tensión diastólica	72,0 (14,8)	73,0 (14,1)	69,8 (16,2)	0,311	72,5 (13,7)	67,8 (23,3)	0,343
Tensión media	89,2 (16,3)	89,9 (15,7)	87,7 (17,7)	0,531	89,6 (15,4)	85,3 (24,3)	0,426
Temperatura	36,9 (0,9)	36,8 (0,1)	37,1 (0,19)	0,085	36,9 (0,1)	36,9 (0,3)	0,898
Signos vitales durante hospitalización, media (DE)							
Frecuencia respiratoria	19,6 (6,3)	20,0 (7,2)	18,6 (4,0)	0,279	19,7 (6,6)	18,1 (2,3)	0,436
SO ₂	92,0 (8,1)	92,1 (9,6)	91,6 (3,5)	0,773	92,1 (8,5)	91,1 (3,3)	0,704
Frecuencia cardíaca	82,3 (16,9)	81,2 (17,1)	84,7 (16,4)	0,327	81,9 (16,3)	86,4 (21,9)	0,430
Tensión sistólica	113,2 (17,1)	112 (17,6)	113,9 (16,3)	0,787	112,8 (16,7)	117,7 (21,4)	0,396
Tensión diastólica	65,9 (11,4)	66,3 (11,9)	65,0 (10,4)	0,602	66,3 (11,6)	62,2 (9,0)	0,281
Tensión media	81,2 (11,5)	81,2 (12,0)	81,3 (10,6)	0,983	81,3 (11,6)	80,8 (11,8)	0,893
Temperatura	36,7 (0,7)	36,7 (0,9)	36,7 (0,1)	0,996	36,7 (0,7)	36,7 (1,3)	0,928

DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto; LRA: lesión renal aguda; TRR: terapia de reemplazo renal; CID: coagulación intravascular diseminada; TEP: tromboembolia pulmonar; NEWS: *National Early Warning Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

Cuadro 3. Características radiológicas y de laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Todos	Casos no graves (n=71)	Casos graves (n=33)	p	Sobrevivientes (n=94)	Fallecidos (n=10)	p
Patrón radiológico, n (%)				0,850			0,189*
No tiene TC	23 (22,1)	17 (23,9)	6 (18,1)		21 (22,3)	2 (20)	
Patrón típico	62 (59,6)	42 (59,1)	20 (60,6)		58 (61,7)	4 (40)	
Indeterminado	16 (15,3)	10 (14,0)	6 (18,1)		13 (13,8)	3 (30)	
No COVID-19	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,0)		1 (1,0)	1 (10)	
Normal	1 (0,9)	1 (1,4)	0		1 (1,0)	0	
Vidrio esmerilado, n (%)	79 (75,9)	53 (74,6)	26 (78,7)	0,643	72 (76,6)	7 (70)	0,643
Patrón en empedrado, n (%)	30 (28,8)	19 (26,7)	11 (33,3)	0,491	28 (29,7)	2 (20)	0,516
Signo halo inverso, n (%)	3 (2,8)	1 (1,4)	2 (6,0)	0,187	3 (3,1)	0	0,566
Consolidación, n (%)				0,987			0,004*
Patrón no COVID-19	3 (2,9)	2 (2,8)	1 (3,0)		1 (1,0)	2 (20)	
Patrón clásico	20 (19,4)	14 (20)	6 (18,1)		18 (19,3)	2 (20)	
Patrón indeterminado	11 (10,6)	7 (10)	4 (12,1)		9 (9,6)	2 (20)	
Nódulos aleatorios, n (%)							
Patrón no COVID-19	5 (4,8)	3 (4,2)	2 (6,0)	0,684	4 (4,2)	1 (10)	0,419
Intersticial, n (%)				0,720			0,001*
Patrón no COVID-19	6 (5,7)	4 (5,6)	2 (6,0)		3 (3,1)	3 (30)	
Patrón indeterminado	4 (3,8)	2 (2,8)	2 (6,0)		3 (3,1)	1 (10)	
Exámenes de laboratorio, media (DE)							
PO ₂	65,0 (17,6)	64,3 (13,1)	66,5 (24,8)	0,559	64,1 (16,2)	73,7 (27,0)	0,103*
pCO ₂	35,2 (11,4)	34,6 (11,4)	36,6 (11,3)	0,413	35,2 (11,9)	34,9 (4,9)	0,938
PAFI	236,3 (68,1)	258,4 (53,6)	188,7 (72,4)	0,000	241,5 (63,8)	186,9 (89,9)	0,015*
Lactato	3,9 (21,9)	4,7 (26,5)	2,0 (1,1)	0,555	4,1 (23,0)	2,0 (0,9)	0,780
Leucocitos	8275 (4297)	7665 (3656)	9588 (5252)	0,032	7920 (3829)	11614 (6790)	0,009*
Neutrófilos	6243 (4034)	5674 (3661)	7467 (4560)	0,034	5920 (3725)	9283 (5613)	0,011*
Linfocitos	1209 (592)	1275 (631)	1065 (474)	0,091	1195 (582)	1333 (700)	0,485
Plaquetas	231706 (89976)	233739 (87670)	227333 (96000)	0,737	235675 (90483)	194400 (79621)	0,169*
Hemoglobina	14,5 (2,8)	14,3 (2,6)	14,8 (3,2)	0,399	14,7 (2,6)	12,5 (4,1)	0,023*
AST	56,6 (56,3)	50,0 (41,9)	69,8 (76,8)	0,104	50,4 (40,6)	109,4 (120,5)	0,001*
ALT	54,2 (54,0)	56,6 (60,8)	49,5 (37,2)	0,546	55,3 (55,7)	44,9 (36,1)	0,565
Bilirrubina total	0,88 (0,8)	0,91 (0,9)	0,8 (0,5)	0,693	0,8 (0,8)	0,9 (0,5)	0,959
Bilirrubina directa	0,46 (0,5)	0,46 (0,6)	0,44 (0,3)	0,865	0,46 (0,5)	0,43 (0,2)	0,851
LDH	386,8 (170)	344,1 (147,5)	476,1 (184,0)	0,000	374,7 (166,4)	512,4 (175,5)	0,020*
Troponina	3,7 (36,5)	5,4 (44,0)	0,04 (0,1)	0,505	4,1 (38,3)	0,12 (0,2)	0,755
Dímero D	16,1 (80,5)	21,7 (96,2)	3,3 (5,2)	0,299	17,2 (83,9)	3,3 (3,7)	0,641
Creatinina	1,1 (1,0)	1,1 (0,8)	1,2 (1,0)	0,697	1,0 (0,77)	1,8 (1,7)	0,018*
BUN	19,5 (1,3)	20 (15,4)	18,5 (8,3)	0,606	19,1 (136)	23,4 (10,1)	0,346
Ferritina	1450 (1711)	1101 (1245)	2235 (2298)	0,003	1341 (1334)	2760 (4140)	0,034*
Sodio	103,1 (10,8)	101,9 (5,4)	105,6 (10,8)	0,099	103,2 (11,2)	102 (5,5)	0,728
Potasio	4,1 (0,6)	4,0 (0,5)	4,3 (0,6)	0,048	4,1 (0,5)	4,1 (0,5)	0,972
Glucosa	115,4 (46,2)	110,8 (42,6)	125,1 (52,7)	0,143	113,4 (45,7)	134,2 (49,2)	0,178
PCR	10,1 (8,8)	6,8 (6,6)	16,5 (9,1)	0,000	9,1 (8,1)	18,9 (10,3)	0,000*

TAC: tomografía computarizada; COVID-19: *Coronavirus disease* 2019; DE: desviación estándar; PAFI: PaO₂/FiO₂; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: deshidrogenasa láctica; BUN: nitrógeno ureico en sangre; PCR: proteína C reactiva

Uso de medicamentos

De los 26 pacientes que recibieron hidroxiquina, 12 eran casos graves y 14 no lo eran; 2 de los pacientes que recibieron este tratamiento fallecieron. De los 10 pacientes que fallecieron, 2 presentaron prolongación del intervalo QT; del grupo total, 8 (7,6%) presentaron esta alteración del ritmo cardiaco y 4 de ellos habían recibido tratamiento con hidroxiquina. El 55,7 % de los pacientes recibió tratamiento con claritromicina (n=58) y se encontró una relación significativa entre el uso de este medicamento y la gravedad de la enfermedad, ya que el 75,7 % de los pacientes con infección grave lo recibieron (p=0,005); 23 (24,2 %) pacientes recibieron tratamiento con corticoide y no se observó una relación entre su uso y la gravedad o la mortalidad. La información sobre el uso de medicamentos se presenta en el cuadro 4.

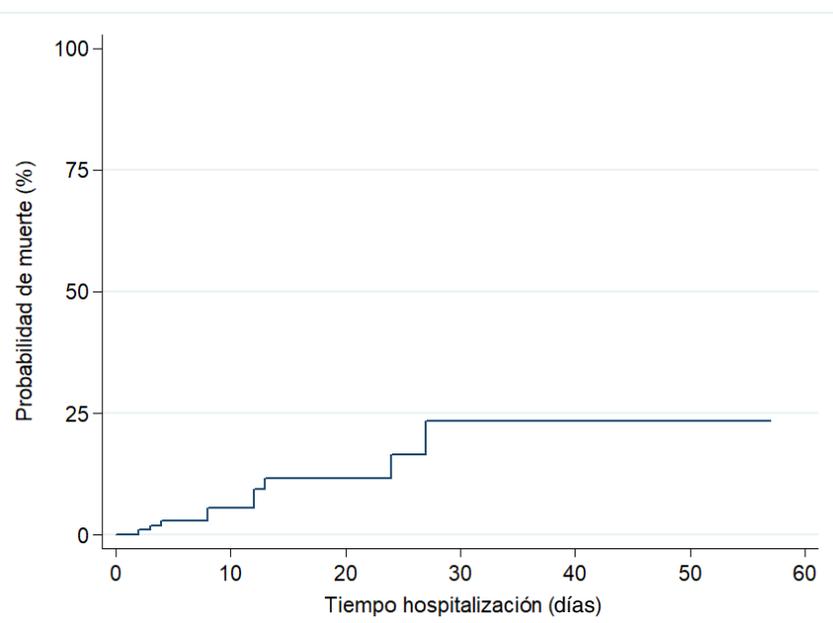
Cuadro 4. Uso de medicamentos en los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Todos	Casos no graves (n=71)	Casos graves (n=33)	p	Sobrevivientes (n=94)	Fallecidos (n=10)	p
Medicamentos, n (%)							
Hidroxicloroquina	26 (25)	14 (19,7)	12 (36,3)	0,068	24 (25,5)	2 (20)	0,701
Claritromicina	58 (55,7)	33 (46,4)	25 (75,7)	0,005	51 (54,2)	7 (70)	0,341
Corticoides				0,359			0,261
Dexametasona	18 (19,3)	13 (18,5)	5 (15,6)		18 (19,3)	0	
Prednisolona	5 (4,9)	2 (2,8)	3 (9,3)		4 (4,3)	1 (11,1)	

Análisis de la mortalidad

La incidencia acumulada de muerte fue de 9,6 %. El tiempo de hospitalización fluctuó entre 2 y 57 días, y los 104 pacientes acumularon un total de tiempo en riesgo de 1.403 días. Con 10 fallecimientos en la cohorte, se estimó una tasa de mortalidad de 0,69 por 100 pacientes-día (figura 2). Al comparar los grupos se encontró que la probabilidad de muerte durante la hospitalización en el grupo de casos graves fue de 37,9 %, en tanto que en el de casos no graves fue de 4,7 % (figura 3).

Para el análisis multivariado se tomaron las variables con $p < 0,2$ en el análisis previo y se tuvo en cuenta la plausibilidad biológica para incluirlas en el modelo, de manera que en un primer modelo se incluyeron las siguientes variables: gravedad, edad, IMC, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, lesión renal aguda, coagulación intravascular diseminada, infecciones asociadas con la atención en salud, consolidación y presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2). A partir de este modelo, y con el fin de tener uno más parsimonioso, se sacaron las variables con los valores más altos de p una a una y se dejaron solo aquellas con significación estadística. Se encontró que la gravedad aumentó el riesgo de mortalidad 21,2 veces ($p=0,003$), la edad mayor de 60 años, 13,5 veces ($p=0,014$), el IMC menor de 18, 21 veces ($p=0,009$), tener lesión renal aguda, 1,9 veces ($p=0,014$) y tener consolidación, 5,8 veces ($p=0,010$). No se encontró violación del supuesto de riesgos proporcionales en la evaluación de los residuales de Schoenfeld ($p=0,91$) (cuadro 5).

**Figura 2.** Probabilidad de muerte en toda la cohorte

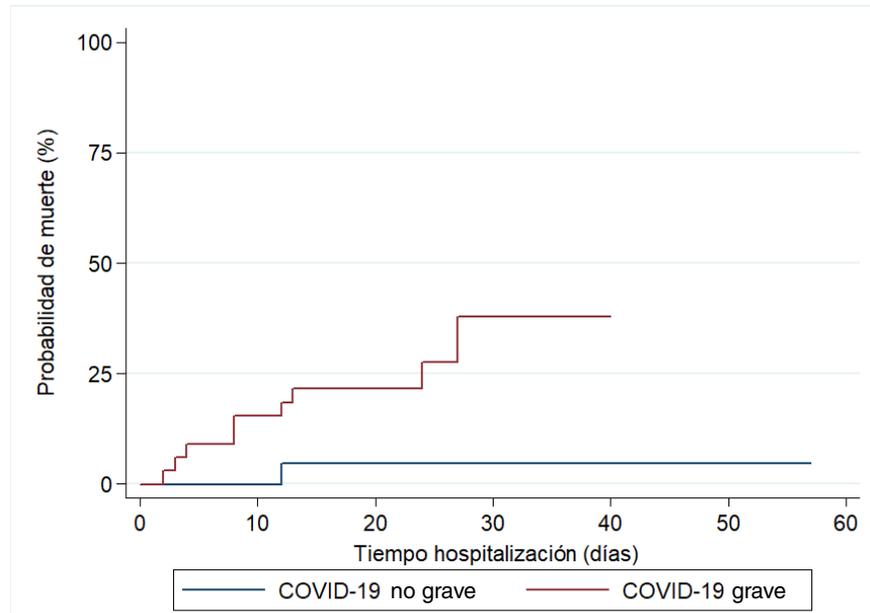


Figura 3. Probabilidad de muerte según la gravedad de la enfermedad

Cuadro 5. Factores asociados con la mortalidad por COVID-19

Variable	HR	IC _{95%}	p	Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales
Gravedad	21,2	2,2-197,5	0,003	0,8782
Edad > 60 años	13,5	1,7-104,9	0,014	0,6300
IMC < 18	21,0	1,2-344,0	0,009	0,9489
LRA	1,9	0,9-4,1	0,014	0,9415
Consolidación	5,8	1,4-24,0	0,010	0,4428
				Prueba global: 0,9102

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LRA: lesión renal aguda

Análisis de la gravedad

Se encontraron 33 casos graves y la incidencia acumulada de gravedad fue de 31,7 %. Teniendo en cuenta que el tiempo en riesgo de los 104 pacientes fue de 1.403 días, se estimó una tasa de gravedad en la cohorte de 2,3 por 100 pacientes-día (figura 4).

Para el análisis multivariado se tomaron las variables con $p < 0,2$ en el análisis previo y se tuvo en cuenta la plausibilidad biológica para incorporarlas en el modelo, de manera que en un primer modelo se incluyeron las variables de edad, asma, diabetes, uso de tacrolimus, uso de micofenolato, hemodiálisis, infección asociada con el cuidado de la salud, puntaje NEWS2 en el momento del ingreso, puntaje del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en el momento del ingreso, frecuencia cardíaca, dióxido de azufre (SO_2), temperatura en el momento del ingreso, frecuencia respiratoria en el momento del ingreso, índice PAFI, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, LDH, ferritina, sodio, potasio, glucosa y proteína C reactiva.

A partir de este modelo, y con el fin de tener uno más parsimonioso, se excluyeron las variables con los valores más altos de p una a una y se dejaron solo aquellas con significación estadística. Se encontró que las variables asociadas con el riesgo de gravedad fueron la hemodiálisis (HR=135,6; $p=0,000$), la diabetes (HR=4,4; $p=0,002$), la LDH (HR=1,004;

$p=0,000$), el puntaje NEWS2 en el ingreso ($HR=1,15$; $p=0,010$) y los leucocitos ($HR=1,002$; $p=0,000$). Se determinó que los linfocitos eran un factor protector frente a la gravedad ($HR=0,99$; $p=0,001$). No se encontró violación del supuesto de riesgos proporcionales en la evaluación de los residuales de Schoenfeld ($p=0,99$) (cuadro 6).

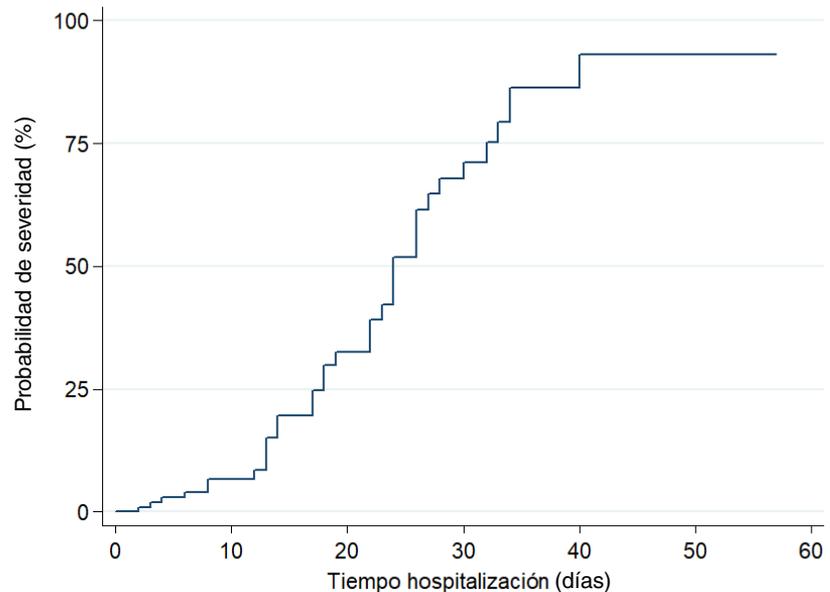


Figura 4. Probabilidad de gravedad

Cuadro 6. Factores asociados con la gravedad de la COVID-19

Variable	HR	IC _{95%}	p	Evaluación del supuesto de riesgos proporcionales
Hemodiálisis	135,6	11,4-16,01	0,000	0,6388
Diabetes	4,4	1,7-11,5	0,002	0,7734
Linfocitos	0,99	0,996-0,999	0,001	0,8348
LDH	1,004	1,002-1,006	0,000	0,9335
Puntaje en NEWS al ingreso	1,15	1,03-1,28	0,010	0,7027
PCR	1,04	0,99-1,09	0,055	0,8305
Leucocitos	1,002	1,001-1,003	0,000	0,6597

Prueba global: 0,9902

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; LDH: deshidrogenasa láctica; NEWS: *National Early Warning Score*; PCR: proteína C reactiva

Discusión

El presente estudio es el primero que evalúa en Colombia las características clínicas de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-Cov-2 y los factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad grave y la mortalidad. Se encontró que cerca de una tercera parte de los pacientes hospitalizados cursó con enfermedad grave, similar a lo reportado por Li, *et al.* y Wu, *et al.* (18,19), sin embargo, la mortalidad encontrada fue cercana al 20 %, menor que lo reportado en otros estudios (10,14,15,20). Un factor pronóstico bien establecido como la edad fue similar a lo reportado previamente (2,10,15,18): las personas de mayor edad son frágiles, tienen mayor carga de comorbilidades y un pronóstico menos favorable; en el estudio, a pesar de tener un porcentaje similar de personas mayores de 65 años, como ya se dijo, la mortalidad fue menor, lo que podría explicarse porque hasta el momento del estudio no se había superado la capacidad de

camas disponibles en unidades de cuidados intensivos en la ciudad, lo que permitiría sugerir que la disponibilidad de camas en las unidades de cuidados intensivos sería un factor relacionado con una menor mortalidad. A diferencia de otros estudios, no se determinó el tabaquismo como un factor de riesgo de progresión de la enfermedad (10,14,15).

En cuanto a la sintomatología, dos terceras partes de los pacientes tenía fiebre al ingresar a urgencias, hallazgo llamativo que difiere del de otros estudios en las que se ha reportado un porcentaje cercano al 90 % (1,2,10,11). En el resto de los síntomas los porcentajes fueron similares a lo reportado en otros estudios (1,2,10,11,18), por lo que se puede inferir que la presencia de fiebre no tiene la misma importancia para el diagnóstico ni el manejo hospitalario en nuestra población, pero que la ausencia de este síntoma no descarta la enfermedad. Por otro lado, el porcentaje de síntomas gastrointestinales fue importante: 37 % de los pacientes los presentaron, dato de importancia para sospechar la presencia de la COVID-19, incluso en ausencia de síntomas respiratorios.

No se encontraron diferencias en los resultados relacionadas con el grupo sanguíneo. Si bien en estudios previos se ha asociado el grupo A con un mayor riesgo de infección (21,22), ello no se consideró un factor pronóstico en la población del estudio.

Entre las comorbilidades con significación estadística frente a la mortalidad aparece la diabetes mellitus en primer lugar, la cirrosis hepática, el accidente cerebrovascular y la hipertensión arterial crónica; sin embargo, no se observó una asociación entre la mortalidad y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), por lo cual se considera que los pacientes no deben suspender estos medicamentos porque el riesgo de afectar el control de la enfermedad de base sería mayor.

Por otra parte, el antecedente de asma y la hemodiálisis se asociaron con el desarrollo de la enfermedad grave, lo que no ha tenido la misma importancia en otros estudios (10,14). Por ello los pacientes con estos antecedentes, incluso en ausencia de otros factores de mal pronóstico, deben vigilarse con cuidado debido al riesgo de tener peores resultados finales.

No se encontró asociación entre un peor resultado final de la enfermedad y los antecedentes de cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trasplante de órgano sólido ni con la toma de inmunosupresores, variables que no habían sido estudiadas en detalle en estudios previos (1,2,10,11) y cuya poca frecuencia en este podría ser insuficiente para evaluar su valor pronóstico.

En cuanto a la obesidad, que se ha descrito como un factor independiente de mal pronóstico (23), no se encontró asociación con un peor resultado final, aunque la mortalidad sí fue mayor en pacientes con un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, lo que sugiere que el mal pronóstico estaría ligado al peso extremo y no solo a la obesidad. El punto de corte del IMC para la obesidad en otros estudios fue de 35 kg/m^2 (23), en tanto que en este se estableció a partir de los 30 kg/m^2 , y no se hizo un análisis por grados de obesidad, lo que explicaría que no se haya determinado la obesidad como factor pronóstico en esta cohorte.

El puntaje NEWS2, que valora parámetros clínicos en el momento del ingreso, tuvo una excelente correlación con el resultado clínico, con una

significación estadística para discriminar y predecir los resultados finales en los grupos de bajo y alto riesgo, en tanto que el puntaje SOFA tuvo significación estadística, con un punto de corte mayor de 6 puntos para predecir la mortalidad. Ello permite concluir que el NEWS2 debe realizarse en todos los pacientes para determinar su riesgo de mortalidad y enfermedad grave (24).

En cuanto a los resultados de los exámenes de laboratorio, la linfopenia no se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave ni con la mortalidad, por el contrario, el conteo de linfocitos mayor de 1.100 células/μl fue un factor protector frente a la enfermedad grave (1,2,10,11). Otros resultados asociados con la mortalidad y la gravedad fueron la elevación de las enzimas hepáticas por encima de 100, el aumento de la LDH (>470 UI/L) y de la proteína C reactiva, con lo cual se plantea el posible beneficio de cambiar los puntos de corte descritos en otros estudios (13,15,16,20), hipótesis que debe corroborarse en estudios multicéntricos en la población colombiana con un mayor tamaño de muestra.

El patrón radiológico en la tomografía de tórax más frecuente fue el clásico para la COVID-19: patrón de vidrio esmerilado en 76 % de los pacientes, sobre todo en pacientes con sospecha de infección, en quienes la probabilidad previa a la prueba de cursar con la enfermedad aumentó en un porcentaje similar a lo descrito en otros estudios (25-27).

Las complicaciones más importantes fueron el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, el choque séptico y la lesión renal aguda, con una asociación estadísticamente significativa para la mortalidad, lo que los convierte en factores pronósticos importantes dado que su desarrollo durante la atención de los pacientes debe alertar al médico sobre los peores resultados finales, lo cual concuerda con lo descrito en otros estudios (14,28,29).

Con respecto al tratamiento, no se observaron diferencias en la mortalidad ni en el desarrollo de la enfermedad grave con el uso de la hidroxiclороquina o la claritromicina, pero sí hubo pacientes que los recibieron y presentaron prolongación significativa del intervalo QT. En concordancia con otros estudios, la ausencia de beneficio con estos fármacos (30) y el hallazgo de manifestaciones de toxicidad sugieren que no deben considerarse como opciones terapéuticas para la COVID-19. Tampoco se encontró beneficio en el uso de esteroides, a diferencia de lo reportado por otros autores (31), lo que se debería al bajo porcentaje de los pacientes que los recibieron en el presente estudio (24 %), pues los datos sobre su utilidad, principalmente de la dexametasona, se publicaron cuando este estudio ya había avanzado.

Una fortaleza de esta cohorte es el análisis de la mayoría de los factores asociados con la mortalidad y la gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19, así como la inclusión de aquellos con comorbilidades no estudiadas previamente o con reportes aún controversiales acerca del verdadero riesgo de un resultado adverso, como es el caso de personas con trasplante de órgano sólido. Entre las limitaciones cabe mencionar que se trató de un estudio en un solo centro, lo cual podría limitar la extrapolación de resultados a una población específica, además de que el tamaño muestral podría ser insuficiente para demostrar diferencias en ciertas variables.

No se incluyeron pacientes atendidos ambulatoriamente, pues no respondía al objetivo del estudio, caracterizado como observacional y sin muestreo aleatorio, pues incluyó a todos los pacientes que consultaron y cumplían con los criterios de hospitalización. Esto no permite proponer

hipótesis sobre los pacientes ambulatorios ni conocer las implicaciones de la selección en el análisis de los resultados.

Deben hacerse estudios multicéntricos con un tamaño de muestra mayor para confirmar los hallazgos descritos en este y, además, validar otros factores de riesgo como la obesidad, el tabaquismo y la inmunosupresión por diferentes causas en la población del país.

La infección por SARS-Cov-2 (COVID 19), ha generado un impacto significativo en la morbimortalidad global, por lo que es necesario conocer los factores asociados con la gravedad y la muerte para priorizar la atención, enfocar el seguimiento y racionalizar los recursos. En este estudio las comorbilidades asociadas con una mayor mortalidad fueron la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica en hemodiálisis, la desnutrición y la cirrosis. Los resultados de exámenes paraclínicos asociados con un mal pronóstico fueron una LDH mayor de 470 UI/L y leucocitosis.

Como dato novedoso, el conteo de linfocitos superior a 1.100 cél/ μ l fue un factor protector. La mejor escala pronóstica fue el NEWS2, la cual debe usarse sistemáticamente en todos los pacientes para evaluar el pronóstico y definir el lugar de atención.

Referencias

- 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;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation report - Weekly Epidemiological Update. Fecha de consulta: 16 de septiembre de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200914-weekly-epi-update-5.pdf?sfvrsn=cf929d04_2
- Instituto Nacional Salud. Coronavirus (COVID-19) en Colombia. Fecha de consulta: 16 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* The species of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Koichi Y, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;5105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- 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. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>

13. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
16. Saavedra-Trujillo CH. Consenso Colombiano de Atención, Diagnóstico y Manejo de la Infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio.* 2020;24:1-153. <http://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
17. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, *et al.* Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e45-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
18. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, *et al.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:110-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
20. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
21. Zietz M, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>
22. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>
23. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:655-9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>
24. Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H, *et al.* Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: A multi-hospital study. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20078006>
25. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214:1280-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
26. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296:e32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
27. Li Y, Yang Z, Ai T, Wu S, Xia L. Association of "initial CT" findings with mortality in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur Radiol.* 202. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06969-5>
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
29. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
30. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;395:1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) Retracted article.
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Artículo original

Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre

Alexandra Hurtado-Ortiz¹, José Moreno-Montoya², Franklyn E. Prieto-Alvarado³, Álvaro J. Idrovo¹

¹ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

³ Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia

Introducción. La vigilancia en salud pública y las decisiones sanitarias recomendadas son fundamentales para el manejo adecuado de la pandemia de SARS-CoV-2.

Objetivo. Hacer una evaluación comparativa del desempeño de los departamentos colombianos de este atributo del sistema de vigilancia con base en la calidad de los datos y construir la clasificación nacional según el desempeño.

Materiales y métodos. Se analizaron los casos acumulados publicados por el Instituto Nacional de Salud entre el 6 de marzo y el 1° de septiembre de 2020. Para la comparación, los análisis consideraron el día en que se diagnosticó el primer caso como la primera fecha de análisis de cada departamento. El cumplimiento de la ley de Benford se evaluó con los valores de p en las pruebas de razón del logaritmo de la verosimilitud o ji al cuadrado. Se completó el análisis del atributo de calidad del dato con la letalidad observada en cada departamento, y se estableció la clasificación según el desempeño.

Resultados. La ciudad de Bogotá y el departamento del Valle del Cauca tuvieron un desempeño óptimo en la vigilancia en salud pública durante todo el periodo observado. Los datos sugieren que los departamentos de Antioquia, Nariño y Tolima tuvieron una buena contención y una adecuada vigilancia en salud pública después de la apertura económica iniciada el 1° de junio de 2020.

Conclusión. Se obtuvo una clasificación de los departamentos y de Bogotá según la calidad de los datos de vigilancia en salud pública. Los mejores cinco entes territoriales pueden ser casos de estudio para determinar los elementos asociados con el buen desempeño.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; epidemias; notificación de enfermedades; monitoreo epidemiológico; distribuciones estadísticas; Colombia.

Benchmarking of public health surveillance of COVID-19 in Colombia: First semester

Introduction: Public health surveillance together with good sanitary decisions is essential for the proper management of the SARS-CoV-2 pandemic.

Objective: To compare the performance of Colombian departments based on the quality of the data and to build the national ranking.

Materials and methods: We analyzed the accumulated cases published between March 6 and September 1, 2020, by the *Instituto Nacional de Salud*. To achieve comparability, the analyses considered the day the first case was diagnosed as the first analysis date for each department. The fulfillment of Benford's law was assessed with p -values in the log-likelihood ratio or chi-square tests. The analysis was completed with the lethality observed in each department and then the performance ranking was established.

Results: Bogotá and Valle del Cauca had optimal public health surveillance performance all along. The data suggest that Antioquia, Nariño, and Tolima had good containment and adequate public health surveillance after the economic opening beginning on June 1, 2020.

Conclusion: We obtained the ranking of the departments regarding the quality of public health surveillance data. The best five departments can be case studies to identify the elements associated with good performance.

Keywords: Coronavirus infections; epidemics; disease notification; epidemiological monitoring; statistical distributions; Colombia.

La vigilancia en salud pública, además de las decisiones sanitarias nacionales, departamentales y municipales, son los elementos fundamentales de la respuesta a la pandemia de SARS-CoV-2. En la ciudad de Bogotá, la principal decisión adoptada fue el confinamiento generalizado en los hogares a partir del 20 de marzo de 2020 como un "simulacro obligatorio", decisión que fue implementada por el Gobierno Nacional del país desde el 24 de marzo de

Recibido: 17/09/2020

Aceptado: 05/10/2020

Publicado: 05/10/2020

Citación:

Hurtado-Ortiz A, Moreno-Montoya J, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):131-38.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5812>

Correspondencia:

Álvaro Javier Idrovo, Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 N° 29-31, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (577) 634 4000, extensión 3195
idrovoaj@yahoo.com.mx

Contribución de los autores:

Alexandra Hurtado-Ortiz: recolección de datos y organización de las bases de datos
José Moreno-Montoya: análisis de los datos
Franklyn E. Prieto Alvarado y Álvaro J. Idrovo: diseño y preparación de la primera versión del manuscrito
Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y en la redacción del manuscrito final.

Financiación:

El estudio no tuvo financiamiento.

Conflicto de intereses:

Franklyn E. Prieto-Alvarado es el Director Nacional de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, responsable de dirigir el proceso de vigilancia en salud pública durante la pandemia.

2020 (1). Si bien en el lenguaje cotidiano se usó más la palabra *cuarentena*, es más adecuado usar la palabra *confinamiento*, dado que se encerraron personas sanas (cuarentena) y personas diagnosticadas con SARS-CoV-2 (aislamiento) (2). El confinamiento sirve para evitar la transmisión de una enfermedad infecciosa y permite ganar tiempo para mejorar la respuesta ante una epidemia; esto último implica mejoras en la vigilancia en salud pública, en la capacidad de hacer pruebas y en el número de camas hospitalarias y unidades de cuidados intensivos para el caso de la pandemia de COVID-19.

En Colombia, el primer caso de SARS-CoV-2 se notificaron en Bogotá el 6 de marzo de 2020 (3) y a partir de ahí se reportaron casos en diversos lugares del país, configurándose, así, una pandemia con manifestaciones heterogéneas en las regiones. En unos lugares, después del diagnóstico del primer caso se presentó rápidamente la transmisión comunitaria, y en otros, brotes dispersos, lo que implicaba momentos diferentes de inicio del incremento de casos que fueron modificándose según las actividades propias de cada lugar y su relación con otras regiones. En general, se puede decir que hay dos hitos fundamentales para entender la pandemia en cada departamento: por un lado, está el día del primer caso diagnosticado, que es variable, y, en segundo lugar, el día de levantamiento del confinamiento nacional, es decir, el 1° de junio de 2020. Por ello, después de seis meses de pandemia hay lugares donde ya pasó el primer "pico", otros que están en ese "pico" y otros que van subiendo la pendiente hacia el "pico" (4-6). Las directrices nacionales han seguido más estrechamente el comportamiento de las regiones donde más población afectada y que corresponden a la situación general del país.

En un estudio previo se presentaron los resultados de la evaluación del desempeño del sistema de vigilancia en salud pública nacional durante los primeros 50 días de pandemia, pues en ese momento los datos no eran suficientes para hacer análisis regionales. El análisis se basó en el cumplimiento de la ley de Benford, que ha demostrado ser útil para este tipo de evaluaciones durante las epidemias (7-10) (Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF, Fernández-Niño JA. COVID-19 data quality in Brazil: Between applied science and politics. En prensa). Se observó que en la mayoría de los días la calidad de los datos fue buena (11). La acumulación de datos que ha tenido lugar en el proceso de vigilancia en salud pública durante el avance de la pandemia ha permitido la desagregación de los análisis a nivel regional.

En este estudio se presentan los resultados de una evaluación comparativa del desempeño de los departamentos y la ciudad de Bogotá, con el fin de determinar los casos más exitosos, que pueden servir de modelo a los demás.

Materiales y métodos

Se hizo una evaluación comparativa (conocida como *benchmarking*) (12) del desempeño de los 32 departamentos colombianos y del distrito de Bogotá, D.C. Los datos analizados corresponden a los que el sistema oficial de vigilancia en salud pública de Colombia genera como datos abiertos, y que se encuentran disponibles en <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>. Si bien la información pública tiene varias variables, las usadas en este análisis incluyeron los datos de los casos acumulados entre el 6 de marzo y el 1° de septiembre de 2020 (180 días) sometidos a un proceso de evaluación basado en la ley de Benford, y los datos de letalidad. La lógica subyacente a la evaluación planteada es que para tener datos de calidad se deben hacer bien todos los procesos involucrados en las labores

de notificación y de búsqueda activa por los equipos de respuesta inmediata, así como el procesamiento de muestras en el laboratorio y la generación de los reportes situacionales que se divulgan a nivel nacional.

En la figura 1 se resume el algoritmo usado para la evaluación. El primer paso consistió en evaluar si se cumplía la ley de Benford para los primeros dígitos de los datos acumulados para todo el periodo analizado. Si esta se cumple, se puede inferir que se trata de entidades territoriales con un buen desempeño de la calidad del dato de la vigilancia en salud pública. En este grupo se estableció luego un orden según la letalidad (razón de fallecidos por casos diagnosticados como positivos), clasificando como mejor la entidad con menor fatalidad.

Cuando no se cumple la ley de Benford para el primer dígito durante todo el periodo, es posible que la contención de la epidemia se haya logrado, por lo que los casos nuevos podrían incrementarse a un ritmo mucho menor. Por ello se decidió explorar el cumplimiento de la distribución del segundo dígito de los casos acumulados hasta el 31 de mayo, último día antes de la primera apertura económica o levantamiento del confinamiento; además, se exploró el cumplimiento de la ley de Benford del primer dígito entre el 1° de junio y el 1° de septiembre.

De esta manera, si se cumple la distribución en ambos casos, es posible concluir que ha habido un buen desempeño de la calidad del dato de la vigilancia en salud pública y también es posible definir un posicionamiento basado en la fatalidad.

La ley de Benford

Esta ley matemática, también conocida como “ley de Newcomb–Benford” o “ley de los números anómalos” (13), plantea que, en un conjunto de números, los que ocupan las primeras posiciones siguen una distribución conocida. La distribución esperada, según la ley de Benford, arroja un 30,103 % para el uno, 17,609 % para el dos, 12,494 % para el tres, 9,691 % para el cuatro, 7,918 % para el cinco, 6,695 % para el seis, 5,799 % para el siete, 5,115 % para el ocho y 4,576 % para el nueve. Los datos empíricos han demostrado que la frecuencia en que ocurren muchas situaciones de la naturaleza es una función inversa de su tamaño, por lo que los objetos más pequeños ocurren mucho más frecuentemente que los grandes (14, 15).

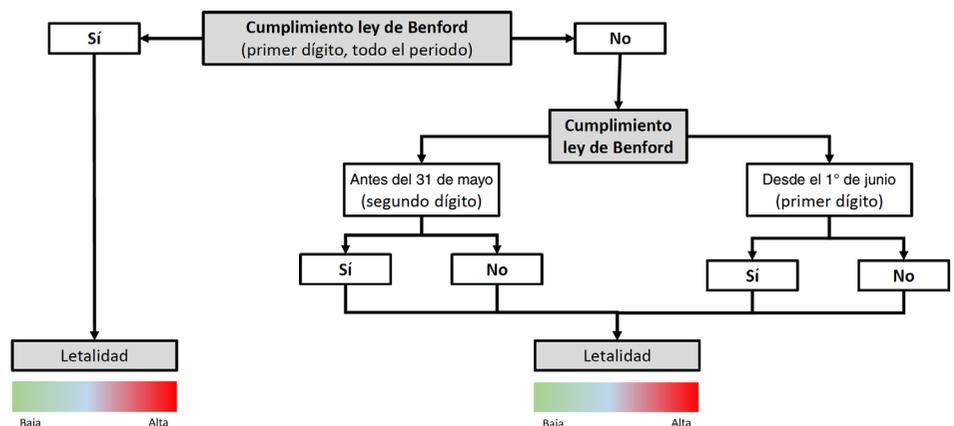


Figura 1. Algoritmo propuesto para evaluar el desempeño de la vigilancia en salud pública de los territorios colombianos durante los primeros seis meses de la pandemia

Algo similar se ha observado para los demás dígitos, siendo más útil para fines prácticos el segundo, que permite una mayor variabilidad de los datos (16). La distribución esperada en este caso indica un 11,968 % para el cero, seguido de 11,389 %, 10,882 %, 10,433 %, 10,031 %, 9,668 %, 9,337 %, 9,035 % y 8,757 %, para los dígitos de uno a nueve sucesivamente. En estudios previos, el cumplimiento de la ley de Benford para el segundo dígito ha servido como indicador de la calidad de los datos en las epidemias (8), lo cual podría extrapolarse a las condiciones de una epidemia en condiciones de contención.

Métodos estadísticos

Para evaluar el nivel de cumplimiento de la distribución descrita por la ley de Benford en los datos observados (casos diarios acumulados), se realizaron, en orden, los siguientes análisis: primeros dígitos de casos acumulados en todo el periodo de observación mediante la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud (17). Dado que la contención real puede generar un estancamiento o un aumento muy bajo en la aparición de casos, se hizo un análisis con datos hasta el 31 de mayo usando la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud para los segundos dígitos. Por último, es posible que a partir de la apertura económica se iniciara un crecimiento acorde con la ley de Benford, lo que se evaluó con la prueba de ji al cuadrado (18) para analizar cada uno de los primeros dígitos de los datos posteriores al 1° de junio de manera independiente. Para ello se utilizó la macro *digdis* desarrollada por Ben Jann (ETH, Zurich) en el programa estadístico Stata 14™ (Stata Corporation, USA).

Resultados

El desempeño nacional de la calidad del dato de la vigilancia, incluidos todos los casos acumulados hasta el día 180 de la pandemia, fue adecuado ($p=0,44$, prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud) y siguió la tendencia que ya se había observado (11). La heterogeneidad de los entes territoriales se puede apreciar en el cuadro 1, en el cual se resume el cumplimiento de la ley de Benford enfocada en el primer dígito. Para hacer comparables los entes territoriales, se comenzaron a contar los días para el análisis de todos ellos a partir de aquel en que se diagnosticó el primer caso en cada territorio. Allí se puede apreciar que los entes territoriales han enfrentado la pandemia en diferentes periodos: algunos desde marzo y otros un par de meses después. Dieciséis de los entes territoriales cumplieron con la ley de Benford al inicio, lo cual sugiere un desempeño inicial adecuado en la calidad del dato, y Bogotá y el Valle del Cauca han mantenido un adecuado desempeño durante todo el periodo analizado.

Dado que el 1° de junio de 2020 se decretó una flexibilización del confinamiento que buscaba reactivar la economía y ello implicaba una mayor probabilidad de transmisión del SARS-CoV-2, se analizaron los datos antes y después de esa fecha. Los resultados resumidos en el cuadro 2 sugieren que Antioquia, Nariño y Tolima tuvieron una buena contención, dado que la calidad del dato de segundos dígitos cumplieron con la distribución de Benford, y una adecuada vigilancia en salud pública después de la apertura económica iniciada el 1° de junio. Los departamentos de Cauca, Cesar, La Guajira y Norte de Santander lograron una buena calidad en los datos después de la apertura económica, pese a que antes no cumplían la ley de Benford; esto sugiere que se mejoró la vigilancia, lo cual suele ser el resultado de la preparación durante la contención. Bolívar, Cundinamarca y Sucre tuvieron una buena vigilancia en salud pública durante la contención, pero después de la apertura económica la calidad bajó, lo que sugiere que la capacidad instalada fue superada por la pandemia.

Cuadro 1. Cumplimiento de la ley de Benford (primer dígito)* de los reportes de casos de COVID-19 en Colombia (casos acumulados) en diferentes momentos de la pandemia en cada territorio

Entidad territorial	Días desde el primer caso reportado																	
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180
Amazonas	0,05	0,13	0,22	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01					
Antioquia	<0,01	0,03	0,08	0,41	0,29	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Arauca	<0,01	0,03	0,08	0,41	0,29	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01					
Atlántico	0,08	0,25	0,07	0,33	0,77	0,40	0,44	0,87	0,39	0,52	0,53	0,40	0,54	0,45	0,02	0,01		
Bogotá	0,07	0,14	0,61	0,75	0,17	0,43	0,57	0,84	0,99	0,78	0,49	0,74	0,82	0,91	0,99	0,81	0,30	0,31
Bolívar	0,17	0,50	0,65	0,43	0,23	0,30	0,60	0,22	0,15	0,06	0,67	0,85	0,78	0,39	0,07	0,13	0,04	
Boyacá	0,06	0,07	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Caldas	0,67	0,02	<0,01	0,14	0,09	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Caquetá	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01					
Casanare	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01		
Cauca	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,09	0,07	0,08	0,02	0,11	0,27	0,39	0,24	0,09	0,12		
Cesar	0,34	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Chocó	0,01	<0,01	<0,01	0,02	<0,01	<0,01	0,08	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01				
Córdoba	0,07	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,02	<0,01	0,06	0,08	0,11			
Cundinamarca	0,50	0,09	0,52	0,32	0,05	<0,01	0,01	0,29	0,41	0,16	0,01	0,01	0,10	0,29	0,52	0,32	0,10	
Guainía	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01									
Guaviare	0,29	0,48	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,06	0,34										
Huila	0,04	0,06	0,09	0,11	0,02	0,01	0,07	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
La Guajira	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	<0,01	<0,01	0,04	0,04			
Magdalena	0,04	0,34	0,27	0,22	0,18	0,60	0,38	0,08	0,05	0,26	0,31	0,58	0,41	0,13	0,04	0,16		
Meta	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,01	0,04	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nariño	0,27	0,05	0,01	0,01	0,01	<0,01	0,07	0,38	0,15	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,24	0,74		
Norte de Santander	0,03	0,02	0,10	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,03	0,03	0,16	0,11	0,04	
Putumayo	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01							
Quindío	0,50	0,16	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,05	0,03	0,02		
Risaralda	0,08	0,15	0,12	0,11	0,09	0,10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,03	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
San Andrés	<0,01	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Santander	0,13	0,12	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Sucre	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Tolima	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,02		
Valle del Cauca	0,34	0,52	0,19	0,95	0,28	0,30	0,05	0,26	0,70	0,94	0,44	0,34	0,12	0,13	0,33	0,51	0,71	
Vaupés	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01							
Vichada	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01									

* Se presentan los valores de p de la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud.

Cuadro 2. Cumplimiento de la ley de Benford complementario de los reportes de casos de COVID-19 en Colombia (casos acumulados)

Entidad territorial	Hasta 31 de mayo de 2020	Desde el 1° de junio de 2020 Primer dígito*								
	Segundo dígito*	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Amazonas	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,02	0,02
Antioquia	0,10	0,21	0,79	0,75	0,29	0,70	0,14	0,07	1,00	0,45
Arauca	ND	0,57	0,50	<0,01	0,22	0,70	0,83	<0,01	0,81	0,20
Atlántico	0,75	<0,01	0,42	0,34	0,11	<0,01	<0,01	0,38	0,09	0,45
Bolívar	0,92	0,11	0,03	0,08	0,60	0,45	0,22	0,81	1,00	1,00
Boyacá	0,15	<0,01	<0,01	0,01	0,29	0,12	1,00	0,82	0,24	0,45
Caldas	<0,01	0,37	<0,01	0,75	<0,01	0,12	0,02	0,82	0,09	0,45
Caquetá	0,01	<0,01	<0,01	0,43	0,29	0,17	0,83	0,04	0,81	0,45
Casanare	<0,01	0,02	0,01	<0,01	0,38	0,56	0,01	0,38	0,15	0,32
Cauca	<0,01	0,37	0,50	0,16	0,72	1,00	0,09	0,82	0,24	0,13
Cesar	<0,01	0,43	0,17	1,00	0,16	0,17	1,00	0,26	0,81	1,00
Chocó	0,07	<0,01	0,01	<0,01	0,03	0,12	0,09	0,04	0,24	1,00
Córdoba	0,04	<0,01	0,79	0,34	0,86	1,00	0,22	0,82	0,81	0,45
Cundinamarca	0,43	<0,01	0,68	0,53	0,38	0,12	1,00	0,82	0,63	0,80
Guainía	ND	<0,01	0,02	<0,01	0,01	<0,01	0,29	0,01	0,09	0,80
Guaviare	ND	0,91	0,48	0,19	0,58	1,00	0,03	1,00	1,00	0,80
Huila	<0,01	<0,01	0,01	<0,01	0,16	0,70	0,22	0,82	0,09	0,80
La Guajira	<0,01	0,82	0,22	0,75	0,29	0,85	1,00	0,38	0,63	0,80
Magdalena	0,10	0,26	0,17	0,04	0,60	0,25	1,00	0,01	0,34	0,08
Meta	<0,01	<0,01	0,42	0,21	0,22	0,45	0,53	0,82	1,00	0,01
Nariño	0,97	0,37	1,00	0,75	1,00	1,00	0,53	1,00	0,81	0,62
Norte de Santander	<0,01	0,37	0,59	0,43	0,38	0,84	1,00	0,66	0,48	0,80
Putumayo	ND	<0,01	0,06	0,53	0,08	0,01	0,02	0,38	0,24	0,32
Quindío	0,21	<0,01	0,79	0,04	0,38	0,45	0,83	0,18	0,24	0,45
Risaralda	<0,01	<0,01	0,34	0,16	0,48	0,05	0,41	1,00	0,63	0,80
San Andrés	<0,01	0,82	<0,01	0,27	0,86	0,12	0,02	0,04	0,09	0,13
Santander	<0,01	0,02	0,79	0,34	0,38	0,85	1,00	0,82	0,81	1,00
Sucre	0,39	0,91	0,79	0,01	0,72	0,56	0,68	0,26	0,15	0,62
Tolima	0,10	0,43	0,34	0,43	0,86	0,33	0,68	0,50	0,09	0,45
Vaupés	<0,01	0,31	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	<0,01	0,01	0,02	0,02
Vichada	ND	<0,01	0,68	<0,01	0,03	0,70	0,83	0,04	0,09	0,13

* Valores de p de la prueba de razón del logaritmo de la verosimilitud

* Valores p de la prueba de ji al cuadrado

ND: sin datos suficientes debido al inicio tardío de la pandemia

Los datos de la letalidad y la tasa por 100.000 habitantes se presentan en el cuadro 3. Es notorio que los departamentos con mayor letalidad son Córdoba, Norte de Santander, Magdalena, Putumayo y Atlántico, en tanto que los de menor letalidad son Vaupés, Guaviare, San Andrés y Providencia, Vichada y Risaralda. Al incorporar estos datos a los tres grupos generados con base en el cumplimiento de la ley de Benford, se obtuvo la clasificación del desempeño de la calidad del dato de la vigilancia en salud pública de los entes territoriales colombianos (cuadro 4).

Cuadro 3. Letalidad entre individuos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 en los territorios colombianos durante los primeros seis meses de pandemia

Entidad	Letalidad (%)
Córdoba	6,741
Norte de Santander	5,512
Magdalena	5,507
Putumayo	4,559
Atlántico	4,524
La Guajira	4,463
Sucre	4,203
Santander	4,113
Amazonas	4,105
Valle del Cauca	3,737
Chocó	3,688
Nariño	3,676
Caquetá	3,309
Quindío	3,051
Cauca	2,997
Bolívar	2,793
Cesar	2,792
Cundinamarca	2,784
Huila	2,668
Bogotá, D. C.	2,597
Tolima	2,525
Meta	2,284
Casanare	2,206
Antioquia	2,132
Boyacá	2,019
Caldas	1,952
Guainía	1,923
Arauca	1,856
Risaralda	1,769
Vichada	1,754
San Andrés	1,145
Guaviare	0,358
Vaupés	0,294

Cuadro 4. Clasificación del desempeño de la calidad del dato de la vigilancia en salud pública de las entidades territoriales colombianas durante los primeros 180 días de la pandemia de COVID-19

Desempeño	Entidad
Alto	Antioquia
	Tolima
	Bogotá
	Nariño
	Valle del Cauca
Intermedio	Cesar
	Cauca
	La Guajira
	Norte de Santander
Bajo	Vaupés
	Guaviare
	San Andrés
	Vichada
	Risaralda
	Arauca
	Guainía
	Caldas
	Boyacá
	Casanare
	Meta
	Huila
	Cundinamarca
	Bolívar
	Quindío
	Caquetá
	Chocó
	Amazonas
	Santander
	Sucre
Atlántico	
Putumayo	
Magdalena	
Córdoba	

El orden lo determina la calidad del alto y la letalidad, dentro de cada categoría

Discusión

El presente estudio de la calidad del dato de la vigilancia en salud pública presenta los resultados hasta el 1° de septiembre del desempeño de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en los departamentos colombianos. Lo primero que resalta es que el desempeño ha sido variado, con casos muy destacables y otros que no. El proceso de agregación ponderado por el número de casos reportados en cada ente territorial, encabezado por Bogotá y el Valle del Cauca, que suman entre los dos cerca del 38 % de los casos del total nacional, favoreció que el resultado global del desempeño nacional sea bueno. Con este efecto de la agregación de datos se puede entender que

la vigilancia, como muchos temas de salud pública, conceptualmente tiene múltiples niveles que están interconectados.

Análisis como el que aquí se presenta han tenido gran acogida durante la pandemia de COVID-19. Es así como varios estudios han usado la ley de Benford para detectar posibles fraudes en los datos de la pandemia (19,20), establecer las características comunes de los países que no cumplen la ley de Benford (21) e, incluso, usar la distribución de Benford como criterio para definir si hay "aplanamiento" o no de la curva epidémica (22). En todos estos casos, los autores refieren que la objetividad del método es su mayor fortaleza.

En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que Antioquia, Tolima, Bogotá, Nariño y Valle del Cauca tuvieron los mejores desempeños en cuanto a la calidad de los datos en los sistemas de vigilancia en salud pública. En futuros estudios se podrá completar la evaluación revisando otros indicadores sanitarios y sociales que muestren la complejidad del manejo de la pandemia. Dado que este estudio evaluó uno de los atributos de la vigilancia en salud pública, debe complementarse con la evaluación de los otros: la sensibilidad, el valor predictivo positivo, la flexibilidad, la aceptabilidad y la simplicidad, entre otros, pero en especial, del principio de utilidad (23). Estos hallazgos podrán contrastarse con aquellos alcanzados mediante otros indicadores, entre ellos, el número necesario de personas que deben diagnosticarse (número de pruebas por caso positivo), cuyo número mínimo aceptable es 20; el rastreo de los contactos evaluado mediante la proporción de casos relacionados con un caso previo que se detecte, y el aislamiento efectivo de los casos y contactos a partir de dicho rastreo (24).

Agradecimientos

Los autores agradecen a Edgar Fabián Manrique-Hernández por su apoyo en la recolección de datos.

Referencias

1. Sánchez-Gómez JS. Estado de excepción por coronavirus en Colombia: entre la colaboración armónica y la descentralización. *Revista Política, Globalidad y Ciudadanía*. 2020;6:188-206.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Quarantine and isolation. Fecha de consulta: 30 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/quarantine/index.html>
3. Ramírez JD, Flórez C, Muñoz M, Hernández C, Castillo A, Gómez S, *et al*. The arrival and spread of SARS-CoV-2 in Colombia. *J Med Virol*. 2020. (Online ahead of print) <https://doi.org/10.1002/jmv.26393>
4. Gómez-Ríos D, Ramírez-Malule D, Ramírez-Malule H. The effect of uncontrolled travelers and social distancing on the spread of novel coronavirus disease (COVID-19) in Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101699. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101699>
5. De la Hoz-Restrepo F, Alvis-Zakzuk NJ, De la Hoz-Gómez JF, De la Hoz-Gómez A, Gómez del Corral L, Alvis-Guzmán N. Is Colombia an example of successful containment of the COVID-19 2020 pandemic? A critical analysis of the epidemiological data. March to July, 2020. *Int J Infect Dis*. 2020;99:522-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.017>
6. Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF, Nieves-Cuervo GM. Crónica de una pandemia anunciada: caso Santander (Parte 1). *Salud UIS*. 2020;52:225-38. <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v52n3-2020005>
7. Idrovo AJ, Fernández-Niño JA, Bojórquez-Chapela I, Moreno-Montoya J. Performance of public health surveillance systems during the influenza A(H1N1) pandemic in the Americas: Testing a new method based on Benford's Law. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1827-34. <https://doi.org/10.1017/S095026881100015X>

8. Gómez-Camponovo M, Moreno J, Idrovo AJ, Páez M, Achkar M. Monitoring the Paraguayan epidemiological dengue surveillance system (2009-2011) using the Benford's law. *Biomédica*. 2016;36:583-92. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2731>
9. Manrique-Hernández EF, Fernández-Niño JA, Idrovo AJ. Global performance of epidemiologic surveillance of Zika virus: Rapid assessment of an ongoing epidemic. *Public Health*. 2017;143:14-6. <https://doi.org/10.1007/s10900-016-0177-7>
10. Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF. Data quality of Chinese surveillance of COVID-19: Objective analysis based on WHO's situation reports. *Asia Pac J Public Health*. 2020;32:165-7. <https://doi.org/10.1177/1010539520927265>
11. Manrique-Hernández EF, Moreno-Montoya J, Hurtado-Ortiz A, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días. *Biomédica* 2020;40(Supl.2):96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5582>
12. Ettorchi-Tardy A, Levif M, Michel P. Benchmarking: A method for continuous quality improvement in health. *Health Policy*. 2012;7:e101-19.
13. Benford F. The law of anomalous numbers. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 1938;78:551-72.
14. Hill TP. The first digit phenomenon. *American Scientist*. 1998;86:358-63.
15. Formann AK. The Newcomb-Benford Law in its relation to some common distributions. *PLoS One*. 2010;5:e10541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010541>
16. Diekmann A. Not the first digit! Using Benford's law to detect fraudulent scientific data. *J Appl Stat*. 2007;34:321-9. <https://doi.org/10.1080/02664760601004940>
17. Woolf B. The log likelihood ratio test (the G-test). *Ann Hum Genet*. 1957;21:397-409. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1972.tb00293.x>
18. Lesperance M, Reed WJ, Stephens MA, Tsao C, Wilton B. Assessing conformance with Benford's law: Goodness-of-fit tests and simultaneous confidence intervals. *PLoS One*. 2016;11:e0151235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151235>
19. Zhang J. Testing case number of coronavirus disease 2019 in China with Newcomb-Benford law. arXiv:2002.05695
20. Koch C, Okamura K. Benford's law and COVID-19 reporting. Fecha de consulta: 28 de abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3586413>
21. Balashov VS, Yan Y, Zhu X. Are less developed countries more likely to manipulate data during pandemics? Evidence from Newcomb-Benford law. arXiv:2007.14841
22. Lee KB, Han S, Jeong Y. COVID-19, flattening the curve, and Benford's law. *Physica A*. 2020;559:125090. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2020.125090>
23. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, Guidelines Working Group Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50:1-35.
24. Vecino A. Tres indicadores para calificar alcaldes en el manejo de la pandemia. *La Silla Vacía*. Fecha de consulta: 16 de agosto 2020. Disponible en: <https://lasillavacia.com/silla-llena/red-social/tres-indicadores-calificar-alcaldes-manejo-de-la-pandemia-76740>

Artículo original

Desempeño de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en la vigilancia ocupacional de COVID-19 en empresas colombianas

Álvaro J. Idrovo¹, José Moreno-Montoya², Carlos E. Pinzón-Flórez³

¹ Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C, Colombia

³ Subgerencia de Medicamentos, EPS Sanitas, Bogotá D.C, Colombia

Introducción. Las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas pueden tener un papel importante en la vigilancia de la COVID-19 y en su diagnóstico, así como en la evaluación de la respuesta inmunológica y la verificación de los avances hacia la inmunidad de rebaño.

Objetivo. Evaluar el desempeño de las pruebas rápidas de anticuerpos en la vigilancia ocupacional de la COVID-19 en un grupo de empresas colombianas.

Materiales y métodos. Se usaron datos de la vigilancia ocupacional de empresas que hicieron pruebas serológicas periódicas a todo el personal desde finales de abril hasta comienzos de julio de 2020. Los trabajadores laboraban en grupos pequeños (“burbujas sociales”) para evitar brotes y optimizar la vigilancia. La sensibilidad se estimó como si el muestreo respondiera a un diseño prospectivo. Se describieron, asimismo, los cambios en las pruebas serológicas por medio de rondas periódicas.

Resultados. Se obtuvieron datos de 4.740 trabajadores, de los cuales solo 23 eran sintomáticos. En ellos se evidenciaron cambios de IgM(-)/IgG(-) a IgM(+), y luego a IgM(+)/IgG(+) e IgG(+). La sensibilidad fue de 40,94 % para las IgM(+) y 47,95 % para las IgM(+)/IgG(+), lo que implica que se pudo detectar un poco menos de la mitad de los casos.

Conclusión. Las pruebas rápidas de anticuerpos tienen un papel en el proceso diagnóstico de la infección y deben evaluarse teniendo en cuenta el momento de la epidemia, el tipo de prueba comprada y las poblaciones de riesgo, dado que sus resultados dependen del número de contagios y de casos. En el contexto de la presente crisis sanitaria pueden optimizarse si se organizan los trabajadores en “burbujas sociales”.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; epidemias; inmunidad; salud laboral.

Performance of rapid IgM-IgG combined antibody tests in the occupational surveillance of COVID-19 in Colombian enterprises

Introduction: Rapid IgM-IgG combined antibody tests can play an important role in the COVID-19 surveillance by supporting the diagnosis of infection, assessing the immune response, and verifying the progress towards herd immunity.

Objective: To evaluate the performance of rapid IgM-IgG combined antibody tests in COVID-19 occupational surveillance in a group of Colombian enterprises.

Materials and methods: We used the occupational surveillance data from companies that had performed periodic serological tests on all personnel from the end of April to the beginning of July, 2020. Workers were organized in small groups (“social bubbles”) to prevent outbreaks and optimize surveillance. The sensitivity was estimated as if the sampling had a prospective design. We describe here the changes in serological testing through periodic rounds.

Results: Data were obtained from 4,740 workers, of whom only 23 were symptomatic showing changes from IgM(-)/IgG(-) to IgM(+) and then to IgM(+)/IgG(+) and IgG(+). The sensitivity was 40.94% for IgM(+) and 47.95% for IgM(+)/IgG(+). This implies that a little less than half of the cases can be detected.

Conclusion: Antibody rapid tests have a role in the diagnostic process of infection and they must be evaluated taking into account the moment of the epidemic, the type of test purchased, and the populations at risk since their results depend on the number of infections and cases. In the context of a health crisis, they can be optimized by organizing workers into “social bubbles”.

Keywords: Coronavirus infections; epidemics; immunity; occupational health.

Recibido: 29/09/2020

Aceptado: 09/10/2020

Publicado: 14/10/2020

Citación:

Idrovo AJ, Moreno-Montoya J, Pinzón-Flórez CE. Desempeño de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en la vigilancia ocupacional de COVID-19 en empresas colombianas. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):139-47. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5829>

Correspondencia:

Álvaro Javier Idrovo, Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 No 29-31, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (577) 634 4000, extensión 3195
idrovoaj@yahoo.com.mx

Contribución de los autores:

Álvaro J. Idrovo y José Moreno-Montoya: diseño, análisis y redacción del manuscrito
Carlos E. Pinzón-Flórez: redacción de la discusión a partir de los resultados del estudio
Los autores asumen responsabilidad por la integridad del estudio plasmada en la versión final enviada a la revista.

Financiación:

El estudio fue financiado por las empresas participantes.

Conflicto de intereses:

Ninguno.

La pandemia de COVID-19 ha resultado ser un desafío sin precedentes como crisis sanitaria global. Más allá de la infección, la enfermedad y la muerte asociadas con el SARS-CoV2, con la pandemia se han evidenciado múltiples sindemias, es decir, la presencia concurrente de varios problemas de salud (1), así como de efectos sociales, económicos y políticos de diversa índole (2). Una visión simplista ha centrado la discusión en si se debe priorizar la salud o la economía de las sociedades (3), pero la problemática es compleja y hay que intentar minimizar ambos efectos dado que en el corto, mediano y largo plazo están íntimamente relacionados con consecuencias negativas en lo económico y en lo sanitario.

Aunque se sabe que la mayoría de contagios ocurre en el hogar (4), por las condiciones de intimidad y cercanía de los miembros de las familias, el sitio de trabajo también es un lugar donde debe mitigarse la pandemia sin detener la producción. En ese sentido, las empresas pueden convertirse en sitio de diagnóstico de la infección, de evaluación de la respuesta inmunológica y de verificación del arribo a la inmunidad de rebaño, con lo que se completa el cuadro de la vigilancia basada en los casos confirmados, que constituyen solo la punta del iceberg de la epidemia (5). Dado que todos estos elementos son fundamentales para la adecuada planeación empresarial, una opción razonable es propiciar la continuación de las actividades económicas con bioseguridad y vigilancia ocupacional adecuadas, de manera que la productividad se mantenga sin menoscabo de la salud de los trabajadores.

En tal contexto, este estudio presenta el desempeño de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en empresas colombianas de diferentes regiones que decidieron hacer frente a la pandemia reorganizando el trabajo y haciendo vigilancia ocupacional con pruebas serológicas masivas, las cuales se complementaron con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase quantitative PCR*, RT-qPCR). Aunque los resultados aquí presentados son parciales (primeros tres meses), la estrategia puede implementarse en otras empresas para mantener la productividad y contribuir al manejo de la pandemia.

Materiales y métodos

Se usaron los datos de la vigilancia ocupacional de empresas localizadas en diversas regiones del país que prefirieron mantener su anonimato y siguieron un programa de vigilancia de la infección con SARS-CoV2 en el marco de las actividades de salud ocupacional usando pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas y una organización de los trabajadores en grupos pequeños como ejes de la estrategia. Entre una empresa y otra hubo las diferencias lógicas inherentes al sector económico y los procesos productivos específicos, aunque la mayoría de ellas están en la producción de alimentos o en actividades relacionadas con sus subproductos o con su logística. La estrategia empezó a implementarse en la segunda mitad de abril del 2020 cuando los casos de COVID-19 en Colombia se concentraban principalmente en Bogotá, Cali y el departamento de Antioquia (6). En ese momento, la capacidad de los laboratorios para hacer el diagnóstico de la infección de SARS-CoV2 era muy limitada, por lo que la vigilancia ocupacional se basaba en la detección de síntomas y en el uso de pruebas serológicas combinadas de IgM e IgG rápidas.

Los datos para los análisis se recolectaron de manera *ad hoc* según los lineamientos definidos por un comité empresarial creado para tal fin, el cual contaba con la participación de uno de los autores del presente estudio. Se

partió de la premisa de que, por definición, los trabajadores son más sanos que las poblaciones de las que proceden (7), es decir, al llamado “efecto del trabajador sano” (8), por lo que *a priori* se sabía que la mayor parte de los trabajadores sería asintomática. Los trabajadores aceptaron los cambios organizacionales después de las actividades de información y comunicación de los riesgos asociados con la infección por SARS-CoV2.

Estrategia de organización del trabajo

Siguiendo los protocolos y lineamientos gubernamentales (principalmente la Resolución 666 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social), se establecieron y reforzaron diversas estrategias básicas de bioseguridad en el trabajo. Las más frecuentes incluyeron el uso adecuado y constante de tapabocas, el lavado periódico y correcto de las manos, no compartir objetos personales y de trabajo en lo posible, y diversas medidas de distanciamiento físico entre los trabajadores. La principal estrategia complementaria fue la reorganización de los trabajadores en grupos pequeños, independientes y aislados los unos de los otros, estrategia que puede considerarse una expresión de lo que posteriormente se ha conocido como “burbujas sociales” en la literatura científica (9). Para garantizar que el distanciamiento fuera real, se adoptaron medidas como el uso de colores en la indumentaria y otros elementos para identificar más fácilmente los miembros de los grupos y la delimitación de áreas permitidas y prohibidas para ellos, entre otras.

Las llamadas “burbujas sociales” se basan en redes conductuales que sirvieron de fundamento de tres estrategias de manejo del contagio con SARS-CoV2: el contacto con personas similares, el fortalecimiento del contacto en las comunidades, y la interacción repetida con las mismas personas dentro de una burbuja (9). Esta última fue la utilizada en las empresas participantes en este estudio y en ese marco los individuos decidieron con quiénes interactuarían regularmente, restringiendo su interacción social a dichas personas, con el fin de disminuir la probabilidad de infección y, en caso de que esta ocurriera, la transmisión a otras. De las tres estrategias basadas en redes sociales, la que ha resultado teóricamente más efectiva es la de “burbujas sociales” (9).

Estrategia de vigilancia ocupacional

Todos los trabajadores con actividades presenciales en las empresas fueron incorporados a un programa de vigilancia ocupacional con pruebas serológicas periódicas combinadas de IgM e IgG rápidas (10) y encuestas diarias sobre los síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV2. En la figura 1 se presenta un resumen de la estrategia de vigilancia ocupacional. Cuando uno o más trabajadores de un grupo pequeño resultaba positivo en una prueba [IgM(+)/IgG(-) o IgM(+)/IgG(+)], todos los trabajadores del grupo eran aislados en sus hogares y se les aplicaba una RT-qPCR. Quienes resultaban positivos en la prueba RT-qPCR quedaban aislados en sus domicilios hasta obtener resultados negativos de la prueba RT-qPCR y, una vez se cumplía esta condición, podían volver a incorporarse a otros grupos conformados especialmente por trabajadores temporales, y el proceso de vigilancia ocupacional continuaba. Las pruebas serológicas cumplían con los requisitos exigidos en Colombia (11) y con todos los lineamientos empresariales para la prevención de COVID-19, los cuales son más exigentes que las normas adoptadas por el gobierno.

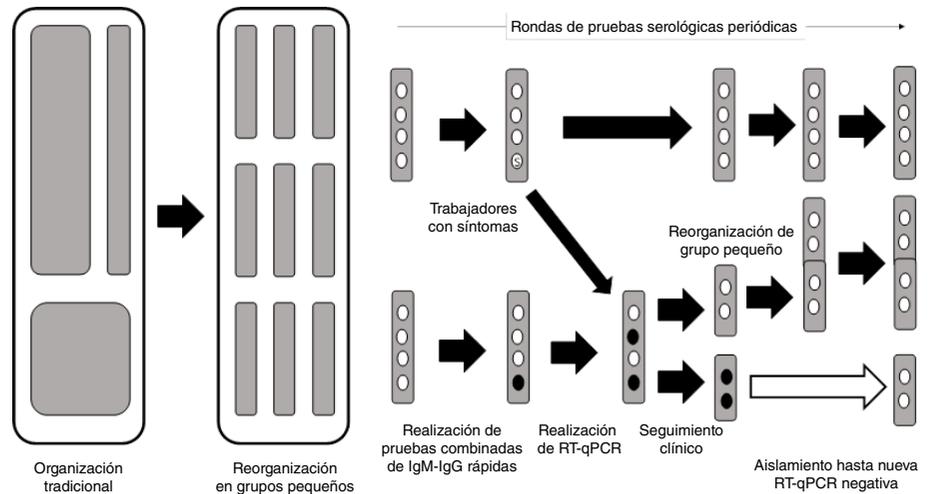


Figura 1. Esquema de reorganización del trabajo en grupos pequeños, pruebas serológicas periódicas y manejo de casos positivos en las empresas colombianas participantes

Evaluación de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas

Dado que las pruebas se utilizaron en un contexto de vigilancia ocupacional, es decir, primero se aplicaban masivamente las pruebas rápidas y luego se complementaban con la RT-qPCR, no fue posible usar las fórmulas habituales para la evaluación de pruebas diagnósticas (12). El diseño de la vigilancia ocupacional se parece más al llamado diseño con muestreo prospectivo de evaluación de tecnologías diagnósticas, por lo que las características de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas se verificaron mediante el ajuste de las probabilidades condicionales, tal como fue propuesto por Kraemer (13).

Explicado brevemente, dado que solo un subgrupo de los sometidos a las pruebas rápidas fue diagnosticado con la RT-qPCR, se recurrió a procedimientos bayesianos para estimar los verdaderos positivos (VP) y los falsos negativos (FN) en la muestra. Cada estimación se hizo a partir de quienes resultaron positivos dentro de la muestra sometida a la prueba rápida, es decir, el llamado nivel de la prueba (Q), así como el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los sometidos tanto a la prueba rápida como a la RT-qPCR. De esta manera, los VP son el resultado del producto de Q y el VPP, y los FN, del producto de (1-Q) y (1-VPN). Con estos datos fue posible estimar la prevalencia (P) como la suma de VP y FN, es decir: $P = (Q \times VPP) + [(1-Q) \times (1-VPN)]$ y a partir de allí se estimó la sensibilidad (S) como el producto de Q y (VPP / P) y la especificidad como el producto de (1-Q) y $[(VPN / (1-P))]$ (12).

Evaluación de la respuesta inmunológica

La historia natural de la infección con SARS-CoV2 puede seguirse con la medición de la presencia del virus y la respuesta inmunológica del individuo infectado. Así es posible evidenciar que los estadios iniciales de la infección se detectan con la RT-qPCR, en tanto que con la IgM se constata la primera respuesta inmunitaria del individuo infectado, en tanto que la IgG se mantiene positiva hasta después de terminada la infección (14-16). Para fines ocupacionales, los trabajadores con IgM(-)/IgG(-) o IgG(+) son aptos para trabajar porque no presentan la infección, o ya la superaron; si los trabajadores están en los estadios de IgM(+) o IgM(+)/IgG(+), la infección está activa y podrían contagiar a los compañeros.

El conocimiento de la transición de la respuesta inmunitaria permite la planificación empresarial, pues determina el momento en que los trabajadores deben ser aislados, el tiempo que deben permanecer así y el momento en que pueden retornar a las actividades laborales sin convertirse en un posible foco de contagio para el resto de los trabajadores.

Resultados

En el análisis se incluyeron datos de 4.234 trabajadores cuyas labores exigían su presencia en la empresa, es decir, cerca del 90 % del personal de las empresas participantes. Este número varió porque a los trabajadores con múltiples enfermedades o edad avanzada se les invitó a quedarse en sus hogares por prevención y se los reemplazó con trabajadores temporales. Los cálculos para obtener las características de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas se encuentran en el cuadro 1. Como puede apreciarse, los resultados no muestran un desempeño óptimo, como el requerido en la práctica clínica. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas IgM e IgM/IgG fueron menores a las esperadas de este tipo de prueba en el proceso diagnóstico. Los valores predictivos negativos en ambos escenarios tuvieron un rendimiento de 18,55 y 4,3 %, respectivamente.

Sin embargo, dado que la detección de un trabajador positivo obligaba al aislamiento preventivo y a la confirmación con RT-qPCR, sí resultó ser una estrategia efectiva para evitar la presencia de brotes mediante medidas de aislamiento, sanitización y reorganización empresarial y, en algunos casos, la detención temporal de algunas operaciones de las empresas. Por cada trabajador positivo detectado con las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas [IgM(+) o IgM(+)/IgG(+)], y consecuentemente aislado, se aislaron preventivamente uno o dos compañeros de trabajo de su mismo grupo pequeño ("burbuja social") con IgM(-)/IgG(-). Dado que a todos los trabajadores del grupo pequeño se les hacía la RT-qPCR, se pudieron diagnosticar casos positivos que fueron notificados a las autoridades sanitarias cuando ya llevaban algunos días de aislamiento. De esta manera, además, se aumentó artificialmente la sensibilidad de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas.

Los resultados indican que hubo 171 muestras con algún nivel de inmunoglobulina positiva y 82 muestras con resultados negativos. Del total de positivas, 67 tuvieron IgM(+), 82 tuvieron IgM(+)/IgG(+), y 70, IgG(+), como se observa en la figura 2. La IgG de un muy pequeño grupo de trabajadores evidenció que la infección ya había pasado sin haber tenido síntomas, lo cual ocurrió en los municipios donde la epidemia llegó con más fuerza y primero que a otros lugares.

Cuadro 1. Cálculos de las características de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en trabajadores mayoritariamente asintomáticos

RT-qPCR*	IgM(+)		IgM(+)/IgG(+)	
	+ / n	%	+ / n	%
VPP	70 / 129	54,26	82 / 160	51,25
VPN	23 / 124	18,55	4 / 93	4,30
Q = (VP + FP)	(70 + 59) / 253	50,99	(82 + 78) / 253	63,24
Q' = 1 - Q	49,01		36,76	
P	67,59		67,59	
P' = 1 - P	32,41		32,41	
S	40,94		47,95	
E	28,05		4,88	

* Prueba de referencia

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Q: nivel de la prueba; P: prevalencia; S: sensibilidad; E: especificidad

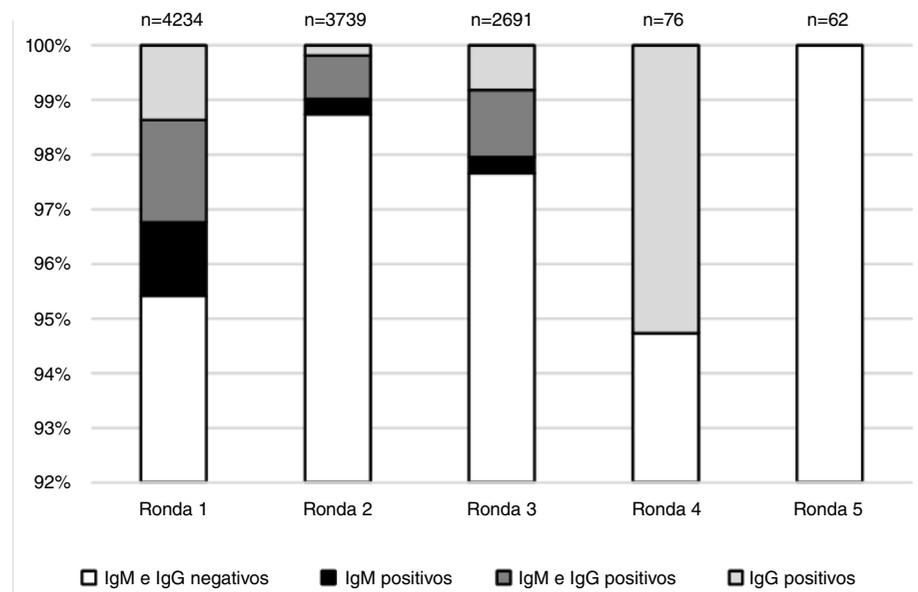


Figura 2. Cambios observados en las rondas de pruebas serológicas realizadas a los trabajadores de las empresas incluidas en el estudio

Discusión

Los hallazgos de este estudio indican que las características y rendimientos operativos de las pruebas fueron inferiores a los esperados para este tipo de pruebas, que suelen ser muy sensibles. Esto se explicaría porque, por un lado, en la mayoría de los lugares donde las empresas del estudio operan, la epidemia estaba en sus fases iniciales, lo que significaba que la prevalencia de la enfermedad no era suficiente para un adecuado rendimiento de las pruebas (17) y, por otro, las características operativas de las pruebas deben considerarse en el momento de comprarlas, ya que su comportamiento en términos de detección de casos depende de ellas y del estado de la epidemia en el contexto local (17,18).

Si bien las características de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas no se consideran adecuadas para el uso clínico individualizado, desde el punto de vista de la salud ocupacional y la vigilancia epidemiológica sí tienen utilidad. Nuestros hallazgos son similares a los reportados en estudios previos (16), en los que las pruebas serológicas rápidas tuvieron una baja sensibilidad y los falsos negativos constituyen un problema inherente. No debe olvidarse que en el contexto laboral se busca hacer la tamización entre los trabajadores asintomáticos para adoptar acciones preventivas poblacionales y no tanto para hacer diagnósticos clínicos individuales. En situaciones de crisis sanitaria, cuando los asintomáticos tienen un papel fundamental en la transmisión de la enfermedad, varios autores han propuesto aplicar pruebas rápidas seriadas cada dos o tres días en ellos para mejorar así el desempeño de la prueba en términos de la sensibilidad y la probabilidad de detección y, por lo tanto, disminuir la posible propagación del virus mediante medidas de aislamiento temprano, esto en contraposición con la PCR, la cual confirma la infección pero en momentos epidemiológicos tardíos (4 o 5 días después del inicio de los síntomas) (19,20).

La utilización de las pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas en los grupos pequeños de trabajo (“burbujas sociales”) permitió controlar, por lo menos parcialmente, la pandemia dentro de las empresas. Si no se hubiera

implementado esta estrategia, no se habría podido conocer la infección de los trabajadores asintomáticos, con la consecuente incertidumbre y la imposibilidad de controlar la situación. Hasta donde se sabe, estos hallazgos son similares a los de los brotes ocurridos en empresas parecidas en varios lugares del mundo. En este sentido, vale la pena señalar que el control parcial permitió definir, probar y cambiar estrategias rápida y oportunamente, ajustándolas a las diversas situaciones de la operación de las empresas.

Esta forma de manejo se asemeja al agrupamiento de múltiples muestras biológicas conocido como agrupación de pruebas de diagnóstico (*pooling diagnostic tests*), el cual se basa en la propuesta de Dorfman hecha a mediados del siglo pasado para hacer más eficiente la inspección de grandes poblaciones (21), y cuyo uso en los diagnósticos de salud ha probado ser beneficioso, especialmente en situaciones de contagio rápido de enfermedades infecciosas, pues se agrupan varias muestras en una única para el análisis (22). En la figura 3 se comparan los agrupamientos de múltiples muestras diagnosticadas con la prueba de referencia y la estrategia de los grupos pequeños y se evidencia que el diagnóstico inicial con las pruebas rápidas fue de menor sensibilidad. Es evidente que el tiempo requerido con las pruebas rápidas es menor, lo que permite disminuir también el tiempo de aislamiento de los individuos y, lo que es más importante, la transmisión del contagio por SARS-CoV2. También es posible que, en algunas situaciones que dependen de la magnitud del evento, resulte ser menos costoso el diagnóstico de grandes poblaciones, por lo que el agrupamiento de muestras y el uso de grupos pequeños son estrategias que aumentan la eficiencia de las pruebas diagnósticas.

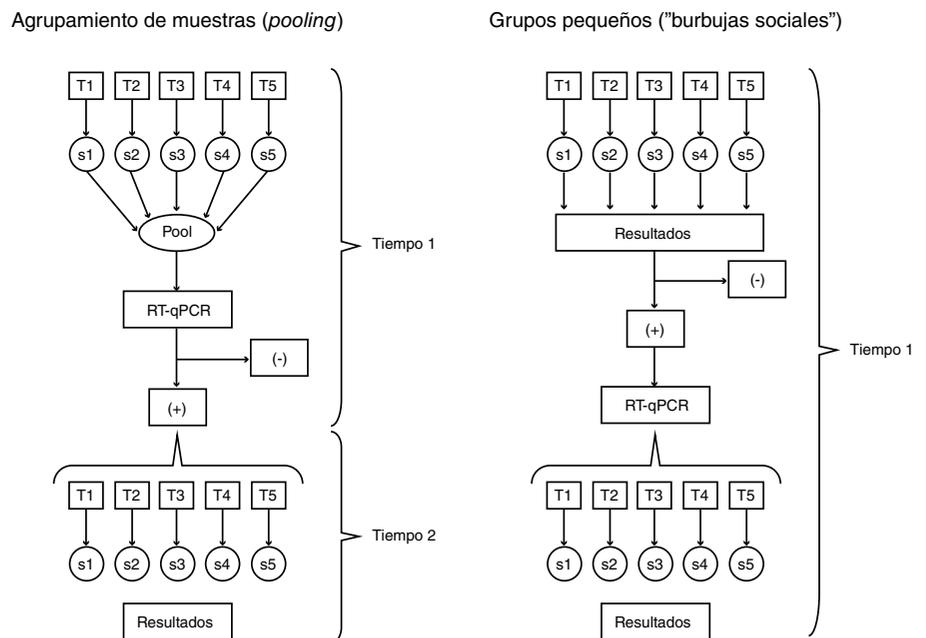


Figura 3. Comparación teórica entre el análisis de muestras mediante agrupación de muestras (*pooling*) y la organización de grupos pequeños ("burbujas sociales")

Este estudio presenta una experiencia exitosa de manejo de la pandemia de COVID-19 en un grupo de empresas privadas colombianas que, reconociendo el riesgo, decidieron organizar una estrategia en un contexto de poca disponibilidad de pruebas diagnósticas (23). Se sabe que las reuniones en lugares de culto religioso, los dormitorios empresariales, los hospicios para adultos mayores, los hospitales, los bares, las escuelas, los eventos deportivos

masivos y los cruceros pueden ser la ocasión perfecta para los brotes (4), a ellos se suman las empresas procesadoras de alimentos (como varias de las incluidas en este estudio), pues sus trabajadores suelen laborar en proximidad con controles de temperatura para la manipulación de los alimentos (24).

En conclusión, la experiencia ocupacional aquí presentada es un ejemplo de cómo salvaguardar la salud de los trabajadores y mantener simultáneamente las actividades productivas. Es un claro esfuerzo de un grupo de empresas privadas para afrontar la pandemia que puede servir de modelo para otras que busquen ajustarse a la llamada “nueva normalidad”. En futuros estudios se podrá evaluar el nivel de inmunidad de rebaño registrado al emplear pruebas combinadas de IgM e IgG rápidas (25,26), que en este no se hizo porque el momento de la epidemia en el país no estaba suficientemente avanzado para recabar los datos necesarios. A finales de septiembre de 2020, fecha de redacción de este manuscrito, ya se estaban empleando las pruebas de antígenos (27), las cuales tienen mejor sensibilidad y especificidad que las serológicas, por lo que las empresas rápidamente se adaptaron a esta nueva situación y las introdujeron en la vigilancia ocupacional.

Agradecimientos

A todos los profesionales encargados de la seguridad y la salud en el trabajo, la producción y la calidad, y a los miembros del comité que lideró el manejo de la pandemia en las empresas incluidas en el estudio.

Referencias

1. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74:964-8. <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214401>
2. Douglas M, Katikireddi SV, Taulbut M, McKee M, McCartney G. Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *Br Med J*. 2020;369:m1557. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1557>
3. McKee M, Stuckler D. If the world fails to protect the economy, COVID-19 will damage health not just now but also in the future. *Nature Med*. 2020;26:640-2. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0863-y>
4. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, CMMID COVID-19 Working Group, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res*. 2020;5:83. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.2>
5. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396:535-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
6. Manrique-Hernández EF, Moreno-Montoya J, Hurtado-Ortiz A, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Desempeño del sistema de vigilancia colombiano durante la pandemia de COVID-19: evaluación rápida de los primeros 50 días. *Biomédica* 2020;40(Supl.2):96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5582>
7. Coronel-Sánchez VH, Álvarez-Pabón Y, Esteban LY, Vargas-Valero Ó, Omaña JJ, Idrovo AJ. Lay-based morbidity profiles of sugar cane workers: Testing a new method using free lists. *J Prim Prev*. 2020;41:39-49. <https://doi.org/10.1007/s10935-019-00575-y>
8. Shah D. Healthy worker effect phenomenon. *Indian J Occup Environ Med*. 2009;13:77-9. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.55123>
9. Block P, Hoffman M, Raabe IJ, Dowd JB, Rahal C, Kashyap R, Mills MC. Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. *Nat Hum Behav*. 2020;4:588-96. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0898-6>
10. Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Mercado-Reyes M. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device”. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2020.

11. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR, pruebas de antígeno y pruebas serológicas para SARS-COV-2 (COVID-19) en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.
12. Orozco LC, Camargo DM. Evaluación de tecnologías diagnósticas y tipos de muestreos. *Biomédica*. 1997;17:321-4. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v17i4.964>
13. Kraemer HC. Evaluating medical tests. Objective and quantitative guidelines. Newbury Park: Sage Publications; 1992.
14. dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110493. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>
15. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323:2249-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
16. Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, *et al*. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2020;370:m2516. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
17. Mahé C, Gaffikin L. Screening test accuracy studies: How valid are our conclusions? Application to visual inspection methods for cervical screening. *Cancer Causes Control*. 2005;16:657-66. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0296-4>
18. Kosack CS, Page AL, Klatser PR. A guide to aid the selection of diagnostic tests. *Bull World Health Organ*. 2017;95:639-45. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.187468>
19. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, *et al*. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136309>
20. Show J, Failing the coronavirus-testing test. *Harvard Magazine*, 2020. Fecha de consulta: 17 de julio de 2020. Disponible en: <https://harvardmagazine.com/2020/08/covid-19-test-for-public-health>
21. Dorfman R. The detection of defective members of large populations. *Ann Mat Stat*. 1943;14:436-40.
22. Nguyen NT, Bish EK, Aprahamian H. Sequential prevalence estimation with pooling and continuous test outcomes. *Stat Med*. 2018;37:2391-426. <https://doi.org/10.1002/sim.7657>
23. Procuraduría General de la Nación. 15.053 resultados de pruebas para COVID-19 no han sido entregados: Bogotá: Procuraduría General de la Nación; 2020. Fecha de consulta: 28 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.procuraduria.gov.co/portal/15053-resultados-de-pruebas-para-covid-19-no-han-sido-entregados-Procuraduria.news>
24. Guenther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, Robitailles A, Tenhaken P, Exner M, *et al*. Investigation of a superspreading event preceding the largest meat processing plant-related SARS-Coronavirus 2 outbreak in Germany. Fecha de consulta: 17 de julio de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3654517>
25. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52:737-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
26. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020;368:860-8. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
27. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>

Artículo original

Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de SARS-CoV-2 durante la epidemia de 2020 en Medellín, Colombia

Francisco J. Díaz¹, Wbeimar Aguilar-Jiménez¹, Lizdany Flórez-Álvarez¹, Gladys Valencia², Katherine Laiton-Donato³, Carlos Franco-Muñoz³, Diego Álvarez-Díaz³, Marcela Mercado-Reyes³, María T. Rugeles¹

¹ Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Ayudas Diagnósticas de Laboratorio Clínico, ADILAB, Medellín, Colombia

³ Unidad de Secuenciación Genómica, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. El nuevo coronavirus causante de un brote de enfermedad respiratoria aguda en China en diciembre de 2019 se identificó como SARS-CoV-2. La enfermedad, denominada COVID-19, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El primer caso de COVID-19 en Colombia se reportó el 6 de marzo de 2020; en este estudio se caracterizó un aislamiento temprano del virus SARS-CoV-2 de una muestra recolectada en abril de 2020.

Objetivos. Describir y caracterizar una cepa temprana a partir de un aislamiento de SARS-CoV-2 durante la pandemia en Colombia.

Materiales y métodos. Se obtuvo una muestra de un paciente con COVID-19 confirmada por qRT-PCR; la muestra fue inoculada en diferentes líneas celulares hasta la aparición del efecto citopático. Para confirmar la presencia de SARS-CoV-2 en el cultivo, se utilizó la qRT-PCR a partir de los sobrenadantes, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Vero-E6, así como microscopía electrónica y secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*).

Resultados. Se confirmó el aislamiento de SARS-CoV-2 en células Vero-E6 por la aparición del efecto citopático tres días después de la infección, así como mediante la qRT-PCR y la IFI positiva con suero de paciente convaleciente positivo para SARS-CoV-2. Además, en las imágenes de microscopía electrónica de transmisión y de barrido de células infectadas se observaron estructuras compatibles con viriones de SARS-CoV-2. Por último, se obtuvo la secuencia completa del genoma, lo que permitió clasificar el aislamiento como linaje B.1.5. **Conclusiones.** La evidencia presentada en este artículo permite confirmar el primer aislamiento de SARS-CoV-2 en Colombia. Además, muestra que esta cepa se comporta en cultivo celular de manera similar a lo reportado en la literatura para otros aislamientos y que su composición genética está acorde con la variante predominante en el mundo. Finalmente, se resalta la importancia que tiene el aislamiento viral para la detección de anticuerpos, para la caracterización genotípica y fenotípica de la cepa y para probar compuestos con potencial antiviral.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; virus del SARS; secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; microscopía electrónica; técnica indirecta del anticuerpo fluorescente.

Isolation and characterization of an early SARS-CoV-2 isolate from the 2020 epidemic in Medellín, Colombia

Introduction: SARS-CoV-2 has been identified as the new coronavirus causing an outbreak of acute respiratory disease in China in December, 2019. This disease, currently named COVID-19, has been declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO). The first case of COVID-19 in Colombia was reported on March 6, 2020. Here we characterize an early SARS-CoV-2 isolate from the pandemic recovered in April, 2020.

Objective: To describe the isolation and characterization of an early SARS-CoV-2 isolate from the epidemic in Colombia.

Materials and methods: A nasopharyngeal specimen from a COVID-19 positive patient was inoculated on different cell lines. To confirm the presence of SARS-CoV-2 on cultures we used qRT-PCR, indirect immunofluorescence assay, transmission and scanning electron microscopy, and next-generation sequencing.

Results: We determined the isolation of SARS-CoV-2 in Vero-E6 cells by the appearance of the cytopathic effect three days post-infection and confirmed it by the positive results in the qRT-PCR and the immunofluorescence with convalescent serum. Transmission and scanning electron microscopy images obtained from infected cells showed the presence of structures compatible with SARS-CoV-2. Finally, a complete genome sequence obtained by next-generation sequencing allowed classifying the isolate as B.1.5 lineage.

Recibido: 30/09/2020

Aceptado: 15/10/2020

Publicado: 19/10/2020

Citación:

Díaz FJ, Aguilar-Jiménez W, Flórez-Álvarez L, Valencia G, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, *et al.* Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de SARS-CoV-2 durante la epidemia de 2020 en Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):148-58. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5834>

Correspondencia:

María T. Rugeles, Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Calle 62 No 52-59, Medellín, Colombia
Teléfonos: (574) 219 6551
maria.rugeles@udea.edu.co

Contribución de los autores:

María T. Rugeles, Gladys Valencia y Francisco J. Díaz: reclutamiento del paciente y obtención de datos epidemiológicos
Francisco J. Díaz, Wbeimar Aguilar-Jiménez y Lizdany Flórez-Álvarez: experimentos de cultivo y cuantificación viral
Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, Diego Álvarez-Díaz y Marcela Mercado-Reyes: secuenciación de nueva generación
Francisco J. Díaz, Wbeimar Aguilar-Jiménez, Lizdany Flórez-Álvarez y María T. Rugeles: escritura del manuscrito
Todos los autores revisaron y aceptaron la versión final del manuscrito.

Financiación:

Universidad de Antioquia

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con este trabajo.

Conclusion: The evidence presented in this article confirms the first isolation of SARS-CoV-2 in Colombia. In addition, it shows that this strain behaves in cell culture in a similar way to that reported in the literature for other isolates and that its genetic composition is consistent with the predominant variant in the world. Finally, points out the importance of viral isolation for the detection of neutralizing antibodies, for the genotypic and phenotypic characterization of the strain and for testing compounds with antiviral potential.

Keywords: Coronavirus infections; viral isolation severe acute respiratory syndrome; SARS virus; high-throughput nucleotide sequencing; microscopy, electron; fluorescent antibody technique, indirect.

En diciembre de 2019 en Wuhan, República Popular de China, se describieron los primeros casos de una enfermedad febril con neumonía grave que se presentaba con un espectro clínico variable y, en algunos casos, resultados fatales, principalmente en adultos mayores y en pacientes con ciertas comorbilidades (1,2). A principios de 2020 se aisló en muestras de lavado broncoalveolar un nuevo agente que se identificó como un betacoronavirus (2,3). Este virus, inicialmente denominado 2019-nCoV (*novel coronavirus 2019*), se conoce hoy como SARS-CoV-2 por su similitud genética y clínica con otro betacoronavirus, el SARS-CoV, causante de la epidemia de síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) que se presentó entre 2002 y 2003 en Asia y que se diseminó de forma limitada a otros países (4).

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, ahora denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), se ha extendido por todo el mundo causando más de 25 millones de casos confirmados y más de 850.000 muertes en los primeros ocho meses, lo que la ha convertido en la mayor pandemia de los últimos tiempos (*Coronavairus resource center, Johns Hopkins University (JHU) Global*, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

El origen de los coronavirus que afectan a los humanos parece ser zoonótico; de hecho, los betacoronavirus humanos están filogenéticamente relacionados con los coronavirus de murciélagos y pueden transmitirse a los humanos directamente o por medio de un huésped intermediario; según se ha sugerido, este es el caso del SARS-CoV-2 (4,5).

Al ser un virus con genoma ARN, el SARS-CoV-2 tiene una alta tasa de evolución, lo que ha llevado a que durante los pocos meses de la pandemia se haya descrito un gran número de variables (6). Entre los cambios genéticos ocurridos en los primeros meses de 2020 se destaca la mutación D614G, un cambio de ácido aspártico por glicina en la proteína S (*spike*) que hace más eficiente la unión del virus a su receptor en células humanas y que hoy predomina en todos los continentes (7). El efecto de estas variantes en términos de complicaciones clínicas se desconoce, aunque se ha establecido una correlación positiva entre la variante G614 y la tasa de mortalidad (8).

El primer caso confirmado de COVID-19 en Colombia se reportó el 6 de marzo de 2020 (9). En este estudio se describe el primer aislamiento del virus SARS-CoV-2 en Colombia –en abril de 2020– a partir de una muestra de aspirado nasofaríngeo de un paciente de Medellín.

Descripción del caso

El aislamiento provino de una muestra de aspirado nasofaríngeo de uno de los primeros pacientes diagnosticados con COVID-19 en Colombia.

Se trataba de un hombre de 59 años residente en Medellín con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, todas ellas en tratamiento en el momento de la infección.

El paciente había viajado por el norte de España, Madrid y Portugal durante 17 días y regresó a Medellín el 12 de marzo de 2020. A su llegada se le ordenó permanecer en confinamiento domiciliario. Cuatro días más tarde, el 16 de marzo, tuvo los primeros síntomas que incluían cefalea, dolor dorsal alto, malestar en la faringe, tos leve y fiebre (38,2 °C). En los días siguientes, el dolor dorsal se extendió por la espalda y el paciente presentó somnolencia, pérdida del apetito y ageusia sin anosmia, y se le trató únicamente con acetaminofén.

El 19 de marzo se le tomó un aspirado nasofaríngeo, el cual resultó positivo en la prueba de qRT-PCR (protocolo del Charité, Berlín) (10). En los días siguientes a la toma de la muestra el paciente presentó astenia prolongada y malestar mal definido en la espalda, pero con tendencia a la mejoría. El 25 de marzo, aún con sintomatología leve, se tomó otra muestra de aspirado nasofaríngeo y una de sangre para el aislamiento viral y la determinación de los títulos de anticuerpos, respectivamente. El 14 de abril (después del aislamiento) se tomó una nueva muestra de sangre durante la fase convaleciente. En el último control clínico, realizado por teléfono el 19 de abril, el paciente informó estar completamente recuperado.

Materiales y métodos

Muestras

Las muestras de sangre y aspirado nasofaríngeo se tomaron en las fechas mencionadas. El paciente dio su consentimiento después de ser informado sobre el propósito de la investigación. Parte de la muestra del aspirado nasofaríngeo fue sometida a la prueba de qRT-PCR para SARS-CoV-2 y el resto se conservó a -80 °C para el aislamiento viral.

Aislamiento viral

El aislamiento viral se hizo en el laboratorio de nivel 3 de bioseguridad (BSL-3) de la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia, siguiendo las prácticas y procedimientos recomendados (11).

Se emplearon las líneas celulares LLC-MK2, Vero-76 y Vero-E6. Las células se cultivaron en DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) con suplemento de suero bovino fetal (SBF) (Gibco, Grand Island, NY, USA) al 10 % y penicilina-estreptomicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) al 1 % en frascos de cultivo celular de 25 cm². Una vez alcanzada una confluencia del 80 % se procedió a inocular la monocapa con 80 µl del aspirado nasofaríngeo diluidos en 1 ml de medio DMEM. Las células se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 90 minutos agitando suavemente cada 15 minutos. Después de la incubación se retiró el inóculo y se reemplazó con 5 ml de medio DMEM con 2 % de SBF y 1 % de penicilina-estreptomicina. Los cultivos se inspeccionaron bajo el microscopio diariamente para detectar el efecto citopático. Para cada línea celular se incluyó un control sin infección para determinar la apariencia de las células en ausencia del efecto citopático.

Detección del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en tiempo real

Se extrajo ARN viral a partir de la muestra de aspirado nasofaríngeo del paciente y de los sobrenadantes del cultivo de células inoculadas usando el estuche comercial QIAamp Viral RNA Mini Kit™ (Qiagen, Hilden, Germany) según las instrucciones de la casa comercial.

La transcripción inversa y la posterior amplificación del genoma viral del SARS-CoV-2 en tiempo real (qRT-PCR) se hizo en un solo paso utilizando el estuche comercial qScript XLT 1-Step RT-qPCR Tough Mix™ (Quantabio Beverly, MA, USA) con los oligonucleótidos y sondas del protocolo CDC RT-PCR para el gen *N1* (IDT, Coralville, Iowa USA) (secuencias disponibles en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>).

Inmunofluorescencia indirecta

Para confirmar el aislamiento viral se utilizó inmunofluorescencia indirecta (IFI) en placas sensibilizadas con células Vero-E6. A los cuatro días de cultivo se desprendieron mecánicamente las monocapas de células Vero-E6 inoculadas y no inoculadas y se suspendieron de nuevo en 3 ml de tampón fosfato salino (PBS) (Lonza, Rockland, ME, USA). Se agregaron 20 µl/pozo de la suspensión de células en láminas portaobjetos de 12 pozos (Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA), se dejaron secar y luego se fijaron por inmersión en acetona pura durante 15 minutos.

A partir del suero del paciente se hicieron diluciones seriadas dobles desde 1:5 hasta 1:80 en PBS. Se agregaron 20 µl de cada dilución a las células fijadas en las láminas y se incubaron en cámara húmeda a 37 °C durante 30 minutos. Después de la incubación las placas se lavaron dos veces con PBS durante 5 minutos con agitación lenta, se dejaron secar y en cada pozo se agregaron 20 µl de conjugado Anti-human IgG (Fc specific)-FITC antibody produced in goat™ (Sigma-Aldrich) en PBS. Las placas se incubaron en cámara húmeda a 37 °C durante 30 minutos protegidas de la luz, luego se lavaron dos veces con PBS y se montaron con anti-fade Fluosaver™ (Calbiochem) y lámina cubreobjetos. Las placas se visualizaron en un microscopio invertido de luz fluorescente Axio Vert.A1™ (Zeiss, Oberkochen, Alemania) con 400X.

Caracterización viral mediante microscopía electrónica

El estudio ultraestructural del virus se hizo mediante microscopía electrónica de transmisión y microscopía electrónica de barrido en el Centro de Microscopía Avanzada de la Universidad de Antioquia. Para la microscopía electrónica de transmisión se procesaron células Vero-E6 inoculadas con la muestra nasofaríngea después de la aparición del efecto citopático. Estas se fijaron con glutaraldehído al 2,5 % y posteriormente se fijaron con tetróxido de osmio al 1-2 %. A continuación, las células se lavaron en PBS dos veces y se trataron con alcoholes en concentraciones ascendentes (70, 95 y 100 %) para deshidratarlas. Después, las muestras se embebieron en resina epóxica y se sometieron a polimerización en cápsulas para obtener bloques de los cuales se sacaron cortes de 60 a 90 nanómetros con un ultramicrotomo. Estos se montaron en rejillas y se contrastaron inicialmente con acetato de uranilo y luego con citrato de plomo. Los cortes en las rejillas se observaron en un microscopio electrónico de transmisión Tecnai G2 F20™ (FEI Company, Hillsboro, OR, USA).

Para la microscopía electrónica de barrido las muestras deshidratadas se colocaron en un secador de punto crítico SPC SAMDRI-795™ (Tousimis, Rockville, MD, USA). Luego se fijaron en una cinta de grafito, se les realizó un recubrimiento delgado en oro y se analizaron en el microscopio electrónico de barrido JEOL JSM 6490 LV™ (JEOL; Peabody, MA, USA) en alto vacío. Se empleó el detector de electrones secundarios para evaluar la morfología y la topografía de las muestras.

Cuantificación de los títulos virales mediante ensayo en placa

El virus aislado se tituló mediante ensayo en placa de monocapas de células Vero-E6. Las células se cultivaron en medio DMEM con suplemento de 10 % de SBF a 37 °C y 5 % de CO₂. Para preparar las placas se sembraron células Vero-E6 en una densidad de 1 x 10⁵ células/pozo en platos de 24 pozos con 500 µl de medio DMEM y suplemento de 2 % de SBF; las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C con 5 % de CO₂ y después de la incubación se infectaron durante una hora con 200 µl/pozo de diluciones en base diez del aislamiento viral a 37 °C con 5 % de CO₂. Pasada una hora, se retiró el inóculo y se reemplazó con 1 ml de medio semisólido (DMEM con 2 % de SFB más 1,5 % de carboximetilcelulosa). Las células se incubaron durante cuatro días a 37 °C con 5 % de CO₂.

Pasados cuatro días se retiró el medio semisólido y se lavaron las células dos veces con PBS. Posteriormente, se hicieron la tinción y fijación con 500 µl por pozo de una solución de formaldehído al 4 % y cristal violeta al 1 % durante 30 minutos a temperatura ambiente. Por último, las células se lavaron dos veces con PBS.

Para determinar el título viral, se hizo el recuento de las placas. El promedio de dos réplicas se multiplicó por el inverso de la dilución y el volumen del inóculo para obtener el número de unidades formadoras de placa por ml (UFP/ml). Para establecer el título del aislamiento en UFP/ml se hicieron tres experimentos independientes.

Secuenciación de nueva generación

Para secuenciar el genoma se utilizó el ARN extraído del sobrenadante del cultivo de células con efecto citopático y resultado positivo en la qRT-PCR. La preparación y secuenciación de la librería se hizo con tecnologías de nanopore siguiendo el protocolo ARTIC (12). Se obtuvo un conjunto de amplicones de ~400 pb de todo el genoma del SARS-CoV-2 con los cebadores nCoV-2019/V3 (13).

Los amplicones se mezclaron, se cuantificaron y se etiquetaron con el estuche Native Barcoding Kit EXPNBD104™ (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) y se combinaron en una cantidad equimolar. Se prepararon librerías genómicas con el estuche de ligadura 1D SQK-LSK109™ (Oxford Nanopore Technologies) y se secuenciaron usando una celda de flujo FLO-MIN106-R9.4™ y el instrumento MinION™ (Oxford Nanopore Technologies).

Las bases nitrogenadas se identificaron usando Guppy, versión 3.2.2™ (Oxford Nanopore Technologies). Las lecturas procesadas se alinearon con el genoma de referencia del SARS-CoV-2 (GenBank NC_045512.2) utilizando el algoritmo BWA-MEM (14) y el BBMap (<https://www.osti.gov/biblio/1241166-bbmap-fast-accurate-splice-aware-aligner>) para generar la secuencia de consenso. Por último, el linaje de la secuencia se clasificó usando PANGOLIN (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages) (15).

Resultados

Aislamiento viral

Antes del aislamiento se hizo la qRT-PCR a la muestra tomada el 25 de marzo, la cual resultó positiva con un ciclo umbral de 19, lo que demostró que el paciente seguía excretando gran cantidad de virus. A los tres días de la infección,

las monocapas de células control eran confluentes, en tanto que las monocapas inoculadas con la muestra mostraban un efecto citopático significativo (figura 1A-B). Se tomaron muestras de sobrenadante y se incubó el cultivo hasta el día siguiente. Al cuarto día de la infección se observó un desprendimiento del 65 % de la monocapa y se recolectaron las células para la IFI.

Con el sobrenadante recolectado a los tres días de la infección se hizo la qRT-PCR con oligos específicos para el gen *N* del SARS-CoV-2, con resultado positivo y un ciclo umbral de 12 ciclos. En la IFI realizada con el primer suero del paciente se observó una fluorescencia de baja intensidad (figura 1 C y D). Sin embargo, cuando se repitió con el suero del paciente ya convaleciente se obtuvo una fluorescencia con un patrón periférico bien definido (figura 1E).

Caracterización viral mediante microscopía electrónica

Para comprender mejor la morfología del aislamiento de SARS-CoV-2 se utilizó microscopía electrónica en las partículas virales. En la muestra de células Vero-E6 con efecto citopático observadas con microscopía electrónica de transmisión, estas presentaron tamaños entre los 86 y los 180 nm de diámetro (figura 2A y 2B). Aunque no se evidenció en ellas la típica apariencia de corona, sí se observaron algunas estructuras compatibles con espículas (figura 2A). En cortes finos las espículas virales no suelen preservarse (Dr. Vsevolod Popov, UTMB, Galveston TX, USA, comunicación personal). La forma y el tamaño de los viriones se confirmaron mediante microscopía electrónica de barrido. Las partículas virales se observan redondas y llenas, algunas de ellas adheridas unas a otras (figura 2C). También se observaron imágenes sugestivas de viriones en proceso de gemación y partículas elongadas de identidad desconocida (figura 2D).

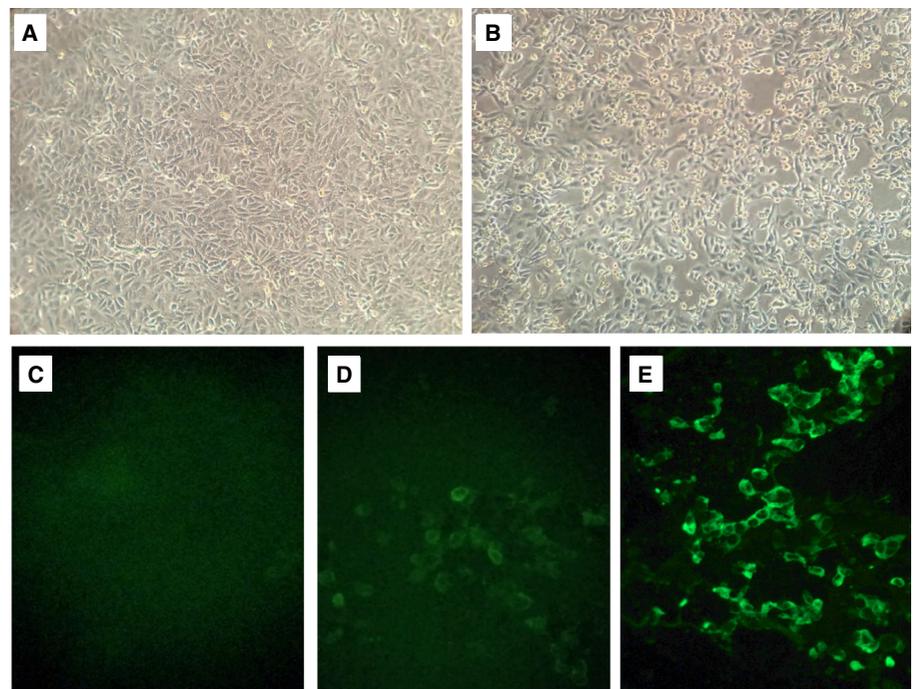


Figura 1. Identificación de un aislamiento colombiano de SARS-CoV-2. A. y B. Monocapa de células Vero-E6 sin infectar e infectadas; se observa el efecto citopático del SARS-CoV-2 en monocapas de células Vero-E6 a tres días de la inoculación. C., D. y E. Fotografías de placas de IFI preparadas con el suero del paciente en células no infectadas, suero de la etapa aguda en células infectadas y suero de convaleciente en células infectadas

Quantificación de los títulos virales mediante ensayo en placa

Se obtuvieron títulos de $3,4 \pm 0,7 \times 10^6$ UFP/ml a los 4 días después de la infección en el ensayo en placas con células Vero E6. En estas monocapas se evidenció que el SARS-CoV-2 generó dos tamaños de placa como se observa en la figura 3.

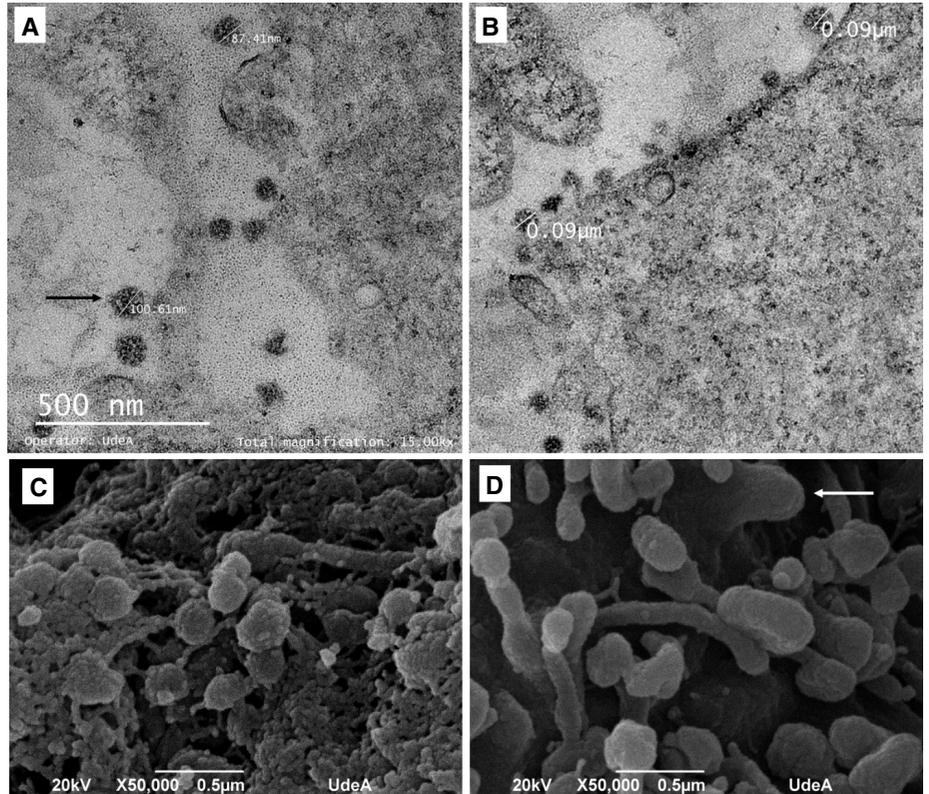


Figura 2. Microscopía electrónica de células Vero-E6 infectadas. A. y B. Fotografías obtenidas por microscopía electrónica de transmisión de partículas virales con tamaño variable entre 87 y 180 nm de diámetro; en A. la flecha señala una estructura compatible con espículas de viriones de SARS-CoV-2. C. y D. Fotografías obtenidas por microscopía electrónica de barrido; se observan estructuras con morfología y tamaño compatibles con de viriones de SARS-CoV-2. En D. también se observa un virión en proceso de gemación (flecha).

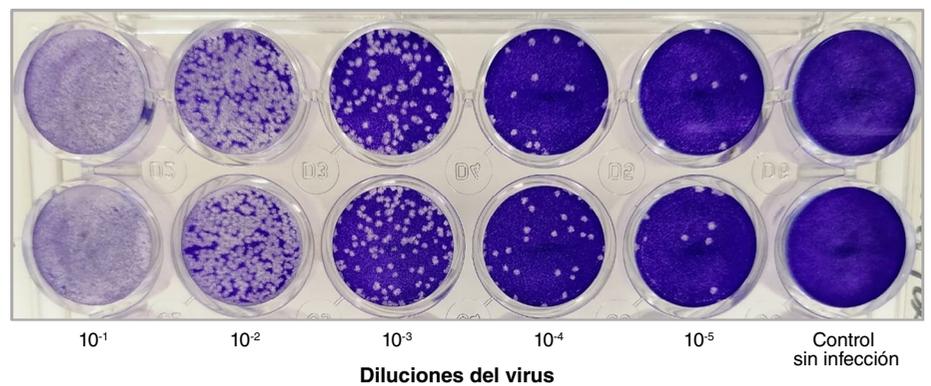


Figura 3. Placas con SARS-CoV-2 en monocapa de células Vero-E6. Esta imagen es representativa de la preparación de placas con SARS-CoV-2 en monocapas de células Vero-E6. Se fijaron y se hizo su tinción con una solución de 4 % de formaldehído y 1 % de cristal violeta a los cuatro días de la infección.

Caracterización genómica del aislamiento viral

El análisis de la secuencia genómica obtenida evidenció una profundidad de 4.600 x o más y una cobertura del 99,5 %. Cuando se comparó con la secuencia de referencia NC_045512.2 (Wuhan-HU1-2019), se observaron cuatro diferencias en las posiciones 241, 3.037, 14.408 y 23.403 del genoma. Estas dos últimas son sustituciones no sinónimas y corresponden a las mutaciones P323L en la polimerasa viral y D614G en la proteína S del SARS-CoV-2. El genoma se clasificó como linaje B.1.5 con un valor de *bootstrap* de 92 y un valor de SH-aLTR de 100, resultado que coincide con linajes previamente descritos en el país (16). La secuencia fue depositada en la base de datos GISAID (www.gisaid.org) con el nombre hCoV-19/Colombia/ANT-UdeA-200325-01/2020 y código de acceso EPI_ISL_536399.

Discusión

El objetivo de este estudio era aislar una cepa de SARS-CoV-2 a partir de una muestra de un paciente con COVID-19. Los resultados obtenidos mediante las pruebas qRT-PCR e IFI, y las imágenes de microscopía electrónica de transmisión y de barrido y la secuenciación de nueva generación en el cultivo celular inoculado con la muestra nasofaríngea del paciente estudiado permitieron concluir más allá de cualquier duda que se logró aislar una cepa de SARS-CoV-2.

Este es el primer aislamiento del virus en Colombia. Se evidenció que la cepa se comportó *in vitro* de manera similar a lo descrito para otras cepas de SARS-CoV-2: el efecto citopático apareció en el tercer día con encogimiento y desprendimiento celular y un patrón mixto de placas grandes y pequeñas en el ensayo en placas con células Vero-E6 (17,18).

El aislamiento se logró a pesar de que la muestra fue tomada menos de 13 días después de la infección y a nueve días del inicio de los síntomas. Se observó un ciclo umbral de 19 en la rRT-PCR y se alcanzó un crecimiento viral solo tres días después de la inoculación del cultivo. Esto indica una replicación eficiente del virus, con una alta excreción de partículas virales infecciosas, por lo menos, en algunos pacientes sintomáticos con COVID-19. Este resultado alerta sobre la inconveniencia de reducir el período de aislamiento de los pacientes infectados, que originalmente era de 14 días pero luego se redujo a diez (19).

La secuenciación de nueva generación permitió la identificación de cuatro sustituciones en las posiciones 241, 3.037, 14.408 y 23.403 del genoma viral y del linaje genético B.1.5. La última de dichas mutaciones representa la sustitución D614G a nivel de aminoácidos en la proteína S o espícula del virión. Dicha proteína incluye el dominio de unión al receptor y, por consiguiente, determina el tropismo tisular del virus; además, constituye el principal antígeno viral, dado que los anticuerpos neutralizantes se unen específicamente a dicha proteína.

En ensayos con pseudovirus se ha demostrado que las variantes G614 generan títulos virales mayores comparados con las D614 en diferentes líneas celulares (7). Esta mayor capacidad infecciosa se ha correlacionado con un aumento de la estabilidad y la tasa de incorporación de la proteína S en la membrana de los viriones (20). Se ha demostrado, además, que la mutación D614G aumenta la capacidad replicativa *in vitro* del SARS-CoV-2 en células epiteliales de pulmón y en cultivos primarios de tejido de

las vías respiratorias (21). Aunque en modelos animales no se observaron diferencias significativas en los signos clínicos como la pérdida de peso, sí se ha reportado que las variantes G614 producen mayores cargas virales en los lavados traqueales y nasales, pero no en los pulmonares (21). Por otra parte, se ha reportado que la infección con variantes D614 genera una mejor actividad de anticuerpos neutralizantes contra G614, lo que sugiere que esta mutación no reduciría la inmunidad conferida por la primera de estas variantes en infectados o vacunados contra la COVID-19 (21).

Con base en esta información se puede concluir que, aunque no hay evidencia de que las variantes G614 sean más letales, sí es cierto que la transmisión es más eficiente, lo que implica una ventaja evolutiva que podría explicar la rápida expansión de esta mutación. En efecto, los virus con la sustitución D614G incrementaron su frecuencia durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19, incluso en regiones donde la D614 era dominante en un comienzo; esta transición se ha dado de manera asincrónica y en diferentes regiones alrededor del mundo: primero en Europa y Norteamérica y luego en Asia y Oceanía (7).

Como método diagnóstico, el aislamiento en cultivo celular se ha ido reemplazando por métodos más sensibles como la amplificación de genomas virales, incluida la prueba de qRT-PCR, que constituye el estándar diagnóstico para la infección por SARS-CoV-2; otras ventajas de los métodos moleculares son un menor tiempo de ejecución y un menor riesgo biológico para el laboratorista.

Sin embargo, en este estudio se pudo comprobar la utilidad del aislamiento viral para varios fines específicos: primero, para determinar el estado contagioso del paciente infectado; se ha observado que las muestras positivas para SARS-CoV-2 en la qRT-PCR con ciclos umbrales altos no se asocian con una excreción viable de virus, es decir, la qRT-PCR no permite diferenciar entre pacientes infectados y pacientes infecciosos (22).

Segundo, la disponibilidad del virus vivo permite la producción de antígenos virales utilizables en las pruebas de detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (figuras 1D y 1E); además, dada la nítida formación de dichas placas en monocapas de células Vero-E6, la detección de anticuerpos neutralizantes con el método de reducción de placas cobrará cada vez más importancia a medida que se introduzcan las esperadas vacunas contra la COVID-19 (figura 3).

En tercer lugar, el aislamiento viral facilita la secuenciación del ARN viral, como lo demostró la cobertura del 99,5 % y la gran profundidad del genoma del virus aislado; a menudo la secuenciación directa a partir de muestras no permite obtener el genoma completo, especialmente en aquellas con baja carga viral.

Por último, la disponibilidad del virus vivo permite probar sustancias con posible acción antiviral, incluidos nuevos fármacos antivirales, antivirales de segundo uso, productos naturales y compuestos químicos o procesos físicos de desinfección para la limpieza de superficies, objetos o sustancias que puedan albergar virus infecciosos, procesos que hoy se están haciendo en nuestros laboratorios.

Agradecimientos

Al paciente cuyas muestras utilizamos por su decidida colaboración con este proyecto. Al Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia por proporcionar los datos epidemiológicos. A Gustavo Gámez, profesor de la Universidad de Antioquia, por su análisis genómico preliminar. Al personal del Centro de Microscopía Avanzada de la Sede de Investigación Universitaria. A los doctores Vsevolod Popov y Patricia Aguilar de University of Texas Medical Branch, UTMB, Galveston, TX, USA, por su ayuda en la interpretación de las imágenes de microscopía electrónica.

Referencias

- Huang D, Lian X, Song F, Ma H, Lian Z, Liang Y, *et al.* Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8:576. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2124>
- 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;579:265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- 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;579:270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- 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;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Bai Y, Jiang D, Lon JR, Chen X, Hu M, Lin S, *et al.* Comprehensive evolution and molecular characteristics of a large number of SARS-CoV-2 genomes reveal its epidemic trends. *Int J Infect Dis.* 2020;100:164-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.066>
- Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ.* 2020;98:495-504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>
- 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;182:812-27 e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Toyoshima, Y., Nemoto, K., Matsumoto, S. *et al.* SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *J Hum Genet.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0808-9>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia confirma su primer caso de COVID-19. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-su-primer-caso-de-COVID-19.aspx>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25:2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19). (COVID-19): Interim guidance, March 19, 2020. Geneva: WHO; 2020. p. 11. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331500?locale-attribute=es&>
- Quick J. nCoV-2019 sequencing protocol V.1 protocols.io2020. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-bbmuik6w>
- Rambaut A, Quick J. artic-ncov2019 GitHub2020. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: https://github.com/artic-network/artic-ncov2019/blob/master/primer_schemes/nCoV-2019/V1/nCoV-2019_SMARTplex.tsv
- Li H, Wong C, Mori Y. bwa - Burrows- Wheeler Alignment Tool 2020. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <http://bio-bwa.sourceforge.net/bwa.shtml>
- O Toole A, McCrone J. Phylogenetic assignment of named global outbreak LIneages 2020. Fecha de consulta: 18 de junio de 2020. Disponible en: <https://github.com/hCoV-2019/pangolin>

16. Laiton-Donato K, Villabona-Arenas CJ, Usme-Ciro JA, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Villabona-Arenas LS, *et al.* Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Colombia. medRxiv. 2020;medRxiv 2020.06.26.20135715. <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20135715>
17. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY, *et al.* Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. 2020;35:e84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
18. Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, *et al.* Isolation and characterization of SARS-CoV-2 from the first US COVID-19 patient. bioRxiv. 2020;bioRxiv 2020.03.02.972935. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.972935>
19. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19 Healthcare workers 2020. Fecha de consulta: 25 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
20. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izard T, *et al.* The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv. 2020;bioRxiv 2020.06.12.14872. <https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726>
21. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness and neutralization susceptibility. bioRxiv. 2020;bioRxiv 2020.09.01.278689. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.278689>
22. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, *et al.* Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>

Brief communication

Citywide preparedness for a pandemic: A cross-sectional survey of knowledge, attitudes, and practices about respiratory infection prevention in Bogotá, Colombia

Jorge Alberto Cortés^{1,2}, Pilar Espitia³, Yuliet Liliana Rosero-Lasso^{1,2}

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ División de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introduction: Healthcare personnel plays an important role in the prevention of acute respiratory infections in hospital settings.

Objective: Our aim was to establish the level of knowledge about respiratory virus infections and the attitudes and practices among healthcare workers, leaders of infection control committees in hospitals of Bogotá, Colombia.

Materials and methods: We used a self-administered questionnaire of 28 items during the monthly meeting sponsored by the local health authority. “Yes or no” and “true or false” questions were applied to measure knowledge. Attitudes and practices were measured with a Likert-type scale according to the agreement degree.

Results: We surveyed 70 healthcare workers. Respondents demonstrated a good level of knowledge as 80% of them answered correctly more than five questions. A total of 54.4% showed a low degree of agreement when asked if their institutions have the policy to stay home when they are sick with respiratory symptoms and 67.1% never or rarely remain at home under such conditions.

Conclusion: Healthcare worker leaders of infection control committees in Bogotá’s hospitals have adequate knowledge about the prevention of seasonal respiratory viruses. There is a need for implementing urgent sick leave policies as a measure to prevent the spread of potential coronavirus infections in hospitals.

Keywords: Coronavirus infections; health knowledge, attitudes, practice; Colombia; respiratory tract infections/prevention and control; infection control practitioners; health personnel.

Received: 29/04/2020

Accepted: 08/06/2020

Published: 09/06/2020

Citation:

Cortés JA, Espitia P, Rosero-Lasso YL. Citywide preparedness for a pandemic: A cross-sectional survey of knowledge, attitudes, and practices about respiratory infection prevention in Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):159-65. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5526>

Corresponding author:

Jorge Alberto Cortés. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 No 45-03, oficina 510, Bogotá, D.C., Colombia
Mobile: (57) (315) 351 4013
jacortesj@unal.edu.co

Author contributions:

Jorge Alberto Cortés: design, data collection and analysis, initial and final version of the manuscript
Pilar Espitia: data collection and analysis and final version of the manuscript
Yuliet Liliana Rosero-Lasso: data collection and analysis, initial and final version of the manuscript

Funding:

This work has no direct financial support.

Conflicts of interest:

Authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Preparación de la ciudad para la pandemia: una encuesta de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prevención de infecciones respiratorias en Bogotá, Colombia

Introducción. El personal de salud juega un papel importante en la prevención de la diseminación de los virus respiratorios en los hospitales.

Objetivo. Establecer el nivel de conocimiento y determinar las actitudes y prácticas en relación con los virus respiratorios entre los encargados de los comités de infecciones de los hospitales de Bogotá.

Materiales y métodos. Los participantes respondieron una encuesta de 28 ítems durante una de las sesiones mensuales del comité de infecciones de la ciudad. Se midió el conocimiento y se formularon preguntas sobre las actitudes y las prácticas utilizando una escala de tipo Likert para evaluar la conformidad.

Resultados. Se encuestaron 70 trabajadores de salud. Los participantes tenían un buen nivel de conocimiento, ya que el 80 % de los respondientes tuvieron cinco o más respuestas correctas. El 54,4 % mostró un bajo nivel de conformidad en cuanto a si sus instituciones tenían una política de quedarse en casa en caso de síntomas respiratorios y 64,1 % nunca o casi nunca se queda en casa cuando presenta dichos síntomas.

Conclusión. Los trabajadores de la salud que encabezan los comités de infecciones de los hospitales de Bogotá tienen un adecuado conocimiento de la prevención de los virus respiratorios. Deben implementarse políticas de quedarse en casa para el personal con síntomas gripales, con el fin de prevenir la potencial diseminación de virus en los hospitales.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; conocimientos, actitudes y práctica en salud; infecciones del sistema respiratorio/prevención y control; profesionales para control de infecciones; personal de salud.

Hospital-acquired respiratory viral infections can result in morbidity and mortality of hospitalized patients (1). In Colombia, viral circulation has the typical pattern of tropical countries as it occurs throughout the year but increases in the rainy seasons (April-June and September-December) demanding preparedness for a “viral season” at least twice a year. Influenza is the most commonly identified virus (2) but others also circulate regularly.

In December, 2019, an outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection was reported in Wuhan, China, which rapidly spread across this and other countries (3-5) including American countries. SARS-CoV-2 can be transmitted effectively among humans and exhibits high potential for a pandemic (6). At the beginning of April, 2020, the World Health Organization (WHO) reported confirmed cases in the majority of American countries: the United States, Canada, Brazil, México, and Ecuador (7) suggesting ongoing circulation in the region. Colombia has been no exception and the pandemic peak will coincide with that of respiratory virus infections during the first rainy season of the year.

Bogotá, the largest city in the country, with over 7.4 million inhabitants, has the largest healthcare infrastructure. Healthcare personnel plays an important role in the prevention of acute respiratory infections in hospital settings (8), so it is essential that they have adequate knowledge about these infections and they should exert leadership in the strategies aimed at reducing the risk of hospitalized patients acquiring respiratory infections.

The present study aimed to determine the level of knowledge about respiratory virus infections and the attitudes and perceptions of healthcare worker leaders in infections control committees of hospitals in Bogotá and to establish a baseline to define educational priorities for the upcoming SARS-CoV-2 pandemic.

Materials and methods

Population

We conducted a cross-sectional study among leaders of infection control committees of hospitals in Bogotá, Colombia. Bogotá is the largest city in the country, with over 7.4 million inhabitants (without the surrounding small towns), and accounts for the largest number of healthcare institutions (69 second or third level hospitals).

We administered a questionnaire on February 14th, 2020, during the monthly meeting sponsored by the city’s local health authority among those in charge of the infection control committees. No sample was taken from the assistants and the questionnaire was offered to all the participants. The respondents are responsible for guiding the decisions of the infection control committees in each second or third level hospital, establishing policies and practices related to infection control and aiding, together with public health authorities, in the implementation of surveillance, prevention, and control strategies of respiratory tract infections in the institutions during the “rainy season” in the city.

Survey instrument

A self-administered survey with 28 questions in Spanish was applied. The questionnaire comprised four main sections on: (A) demographic characteristics, (B) knowledge, (C) attitudes, and (D) practices of healthcare worker leaders of infection control committees regarding prevention of respiratory virus infections.

To measure knowledge, we asked “yes or no” and “true or false” questions. For questions on attitudes and practices, participants’ agreement with a given statement was measured on a 5-point Likert scale (“strongly agree,” “agree,” “uncertain,” “disagree,” and “strongly disagree” or “never,” “sometimes,” “often,” “most of the time,” and “always”).

The knowledge section included questions about viral transmission, prevention of viral infection through hand hygiene, gloves, patient identification, use of masks, and seasonal circulation of viruses in the country.

The attitudes section included the point of view of the respondent about sick leave policies, respiratory patient identification and education, and isolation practices.

The practices section included habits or uses of isolation and protection, hand hygiene, and patient education.

Data analysis

The data obtained were stored in a database using Microsoft Office Excel, version 2019, and analyzed with Stata™, version 16. The results were reported in absolute values, proportions, and measures of central tendency (medians and interquartile ranges). Comparisons were done with the Wilcoxon test between continuous variables and with the chi-square test for proportions.

Ethical aspects

The questionnaire was designed to be individual and anonymous and participation was voluntary so informed consent was not specifically obtained. The data were kept confidential and the results did not individually identify the respondents.

Results

We surveyed 70 healthcare worker leaders from infection control committees in city hospitals. The majority (84.3%) of the respondents were women. Occupations included nursing assistant, nurse, doctor, and others. A total of 81.4% of the respondents worked directly with the infection committee of their institution. Table 1 shows their demographic data.

Knowledge

Figure 1 shows the results obtained for the knowledge questions. Interestingly, we found that 58.0% (95% CI: 45.9-65.2) of the respondents considered that high-efficiency respirators and surgical masks are not equally effective for respiratory viral infection prevention.

Regarding the question about the season of respiratory virus circulation in Bogotá, most respondents (64.1%, 95% CI: 51.4-71.0) knew that the circulation of these viruses occurs throughout the year; however, there is an important percentage that had incorrect knowledge about this issue.

Eighty percent of respondents answered more than five questions correctly. The median number of correct answers was 6 for nurses, 5.5 for physicians, and 4.5 for nurse assistants ($p=0.016$ for the comparison between nurses and the assistants). Health care workers in III level hospitals had higher scores of correct answers (6 for the third level vs 5 for the second level hospitals, $p=0.036$). No effect on the scores was seen regarding the number of years of work.

Table 1. Demographic characteristics of survey respondents (N=70)

Characteristic	n (%)
Sex	
Female	59 (84.29)
Age (years)	
Median	37
Less than 30	17 (27.4)
31-46	33 (53.2)
More than 46	12 (17.2)
Education level	
Postgraduate	52 (74.3)
University	11 (15.7)
Technical	7 (10.0)
Occupation	
Nursing assistant	6 (8.57)
Nurse	47 (67.14)
Physician	6 (8.57)
Pharmaceutical chemist	1 (1.43)
Other	10 (14.29)
Infection committee (directly)	
Yes	57 (81.43)
Type of institution	
Private	57 (81.43)
Public	13 (18.57)
Institution level	
Level I	5 (7.14)
Level II	14 (20.0)
Level III	19 (27.14)
No information	32 (45.71)
Time working in healthcare area (years)	
Median	10
1-7	29 (42.7)
8-14	15 (22.1)
15-21	12 (17.7)
More than 21	12 (17.7)
Time working in the institution (years)	
Median	3
0-5	45 (70.3)
6-10	6 (9.4)
More than 10	13 (21.3)

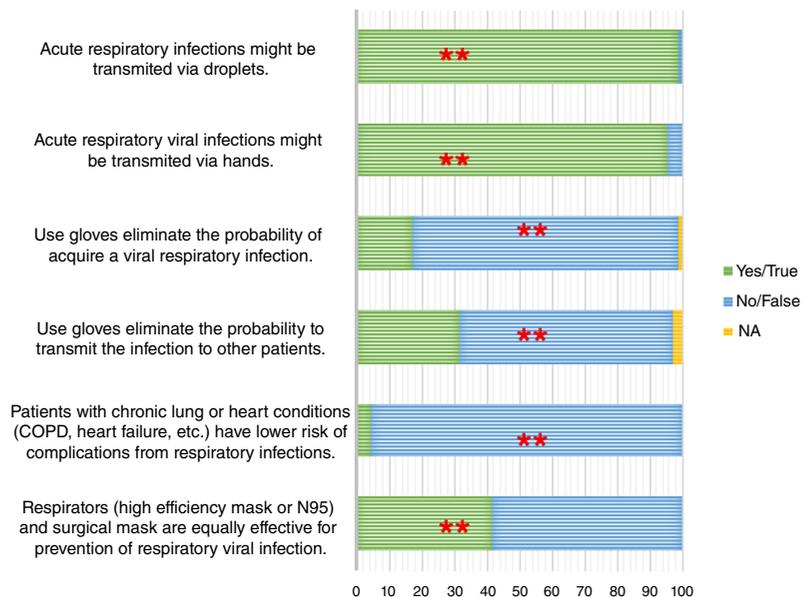


Figure 1. Knowledge regarding respiratory viral infections (N=70). The figure shows the correct answer.

Attitudes

Figure 2 shows the results regarding the attitudes of the respondents. Most of the questions on attitudes were answered with a high degree of agreement. It is interesting to note that 57.5% of the respondents (95% CI: 39.2 – 81.0) had a low degree of agreement about the leave of absence policy in institutions when they have respiratory symptoms.

Most respondents reported that most of the time or always they perform hand hygiene before entering or exiting a patient’s room with 86.4% (95% CI: 75.6-92.8) agreement in both cases. There were no differences in the degree of agreement between different occupations or complexity levels in the hospitals.

Practices

Figure 3 shows the results regarding the practices of the respondents. Most of them reported that they sometimes perform the practices shown in figure 3. However, most respondents (71.2%, 95% CI: 50.1-95.7) stated that they never or only sometimes remain at home when they have respiratory symptoms. There were no differences in the practices between occupations or levels of complexity.

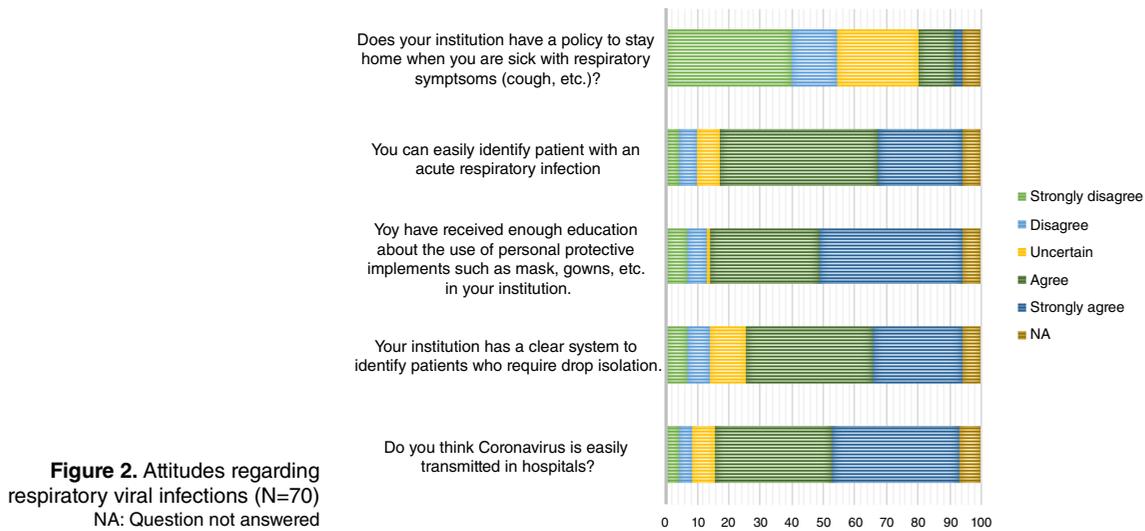


Figure 2. Attitudes regarding respiratory viral infections (N=70)
NA: Question not answered

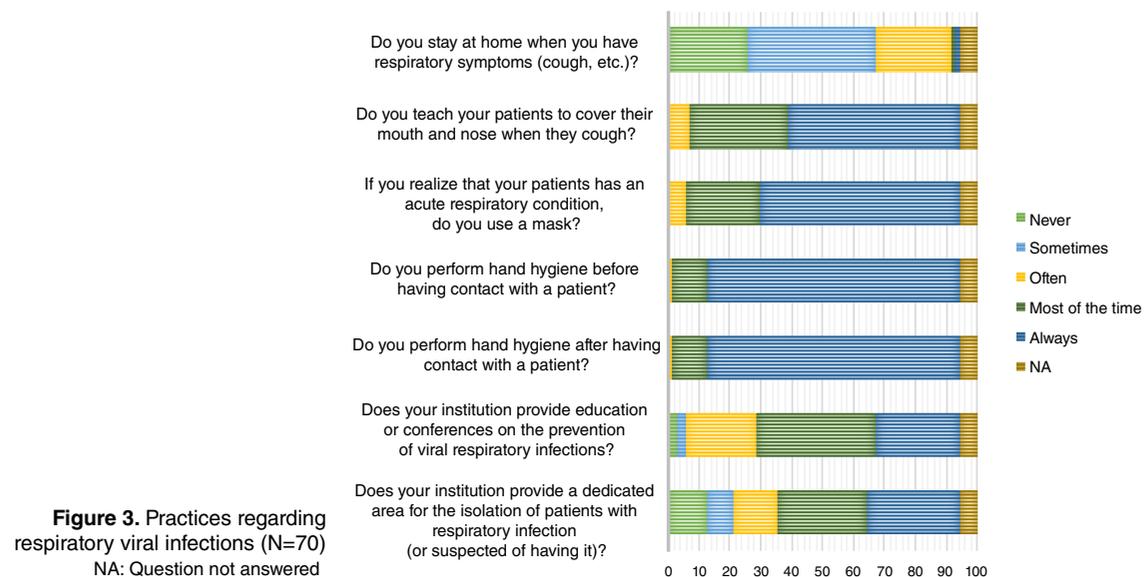


Figure 3. Practices regarding respiratory viral infections (N=70)
NA: Question not answered

Discussion

Our results show that the leaders of infection control committees in Bogotá's hospitals have adequate knowledge about the prevention of seasonal respiratory viruses which evidences that they may be adequately prepared to face the dissemination of these viruses during the rainy season and that there is a baseline preparation for the SARS-COV2 pandemic. This fact is important since leaders are required to have an important level of knowledge and to be capable of systematically transmitting that knowledge to their coworkers and peers to ensure they have adequate knowledge and skills to prevent viral respiratory infection at hospitals (9).

Despite finding an adequate level of knowledge and skills, there are also some deficiencies in terms of basic prevention measures, such as hand hygiene, which is widely known as a very effective prevention measure for respiratory infections (10-12). It seems to be an important but endless task in infection control and prevention. Other misconceptions, such as the efficacy of respirators (N95) versus the traditional mask for respiratory infection prevention should be clarified among the personnel surveyed since it is known that there is no significant difference between the use of one or the other, even in the prevention of the influenza virus (13). Current CDC guidelines recommend the use of medical respirators only for healthcare personnel that needs protection from both airborne and fluid hazards (14). In a pandemic, the risk of a capacity crisis might put in danger health care workers due to a shortage of key personal protection elements, so the correct use of some of them is fundamental to prevent such shortage.

Responses about sick leave for healthcare workers show that there is a lack of regulation regarding policies to stay at home when they have respiratory symptoms. Although it has been shown that sick leave policies among healthcare workers are important in reducing the transmission of infections in the hospital, many hospitals in the United States do not have such policies to ensure restriction on direct patient care by sick hospital staff (15).

In the case of Colombia, the lack of these policies respond to several situations: no clear guidelines on the matter by the country's official entities, as well as economic reasons among the healthcare personnel since payment might be stopped or diminished because of local social security regulations (16). This sick leave policy and a clear understanding of the role of healthcare workers in virus transmission are important to limit the number of infections in the hospitals both in healthcare workers and in patients.

Our study has limitations. First, the survey was not validated before its application. Second, it was applied only to infection committee leaders as an indirect measure of the entire population of healthcare personnel in the hospitals of Bogotá to evaluate whether the city was prepared for an eventual SARS CoV-2 pandemic.

Despite these limitations, we consider that our findings can stimulate the design of interventions to strengthen knowledge, modify attitudes, and optimize practices regarding the prevention of acute respiratory infections and to promote the implementation of policies such as sick leave as a potential intervention to prevent the spread of acute respiratory infections in hospitals.

Acknowledgments

To all the members of the Infection Control Committee of the hospitals in Bogotá, Colombia.

References

1. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-acquired respiratory viral infections: Incidence, morbidity, and mortality in pediatric and adult patients. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx006. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx006>
2. Remolina YA, Ulloa MM, Vargas H, Díaz L, Gómez SL, Saavedra A, *et al*. Viral infection in adults with severe acute respiratory infection in Colombia. *Plos One*. 2015;10:e0143152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143152>
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China — Key questions for impact assessment. *New Eng J Med*. 2020;382:692-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2000929>
5. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology*. 2020:200490. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
7. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020.
8. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:141-73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00027-10>
9. Aldohyan M, Al-Rawashdeh N, Sakr FM, Rahman S, Alfarhan AI, Salam M. The perceived effectiveness of MERS-CoV educational programs and knowledge transfer among primary healthcare workers: A cross-sectional survey. *BMC Infect Dis*. 2019;19:273. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3898-2>
10. Finco G, Musu M, Landoni G, Campagna M, Lai A, Cabrini L, *et al*. Healthcare-associated respiratory infections in intensive care unit can be reduced by a hand hygiene program: A multicenter study. *Austral Crit Care*. 2018;31:340-6. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2017.10.004>
11. Fulchini R, Kohler P, Kahlert CR, Albrich WC, Kuhn R, Hoffmann M, *et al*. Hand hygiene adherence in relation to influenza season during 6 consecutive years. *Am J Infect Control*. 2018;46:1311-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.04.203>
12. Lee YF, McLaws M-L, Ong LM, Amir Husin S, Chua HH, Wong SY, *et al*. Hand hygiene promotion delivered by change agents — Two attitudes, similar outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:273-9. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.339>
13. Radonovich LJ, Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, *et al*. N95 Respirators vs. medical masks for preventing influenza among health care personnel: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:824-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11645>
14. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions about personal protective equipment. 2020. Accessed: March 8, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirator-use-faq.html?fbclid=IwAR0yMI2cIenEL_T1YUkpJp38t4458ahog2rkMA1xH8vimt-NL8fP5uAj4SU
15. Chow EJ, Smit MA, Mermel LA. Visitor screening and staff sick leave policies in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:1006-8. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.131>
16. Saiman L, Wilmont S, Hill-Ricciuti A, Jain M, Collins E, Ton A, *et al*. Knowledge, attitudes, and practices of pediatric long-term care facility staff regarding infection control for acute respiratory infections and influenza vaccination. *J Ped Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz090>

Comunicación breve

SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020

Jeadran Malagón-Rojas^{1,2}, Claudia Gómez-Rendón¹, Eliana L. Parra², Julia Almentero², Ruth Palma², Ronald López², Yesith Guillermo Toloza-Pérez², Vivian Rubio², Juan Felipe Bedoya², Fernando López-Díaz², Carlos Franco-Muñoz², Jhonnatan Reales-González², Marcela Mercado²

¹ Doctorado en Salud Pública, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

² Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La pandemia de COVID-19 ha ocasionado cerca de 25 millones de casos en el mundo. Se ha descrito que los pacientes asintomáticos pueden ser fuentes de transmisión. Sin embargo, es difícil detectarlos y no es claro su papel en la dinámica de transmisión del virus, lo que obstaculiza la implementación de estrategias para la prevención.

Objetivo. Describir el comportamiento de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado “Luis Carlos Galán Sarmiento” de Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos. Se diseñó una cohorte prospectiva de trabajadores del Aeropuerto El Dorado. El seguimiento se inició en junio de 2020 con una encuesta a cada trabajador para caracterizar sus condiciones de salud y trabajo. Cada 21 días se tomó una muestra de hisopado nasofaríngeo para detectar la presencia del SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Se analizó el comportamiento del umbral del ciclo (*cycle threshold*) de los genes *ORF1ab* y *N* según el día de seguimiento.

Resultados. En los primeros tres seguimientos de la cohorte se encontró una incidencia de la infección por SARS-CoV-2 del 16,51 %. La proporción de contactos positivos fue del 14,08 %. La mediana del umbral del ciclo fue de 33,53.

Conclusión. Se determinaron las características de la infección asintomática por el SARS-CoV-2 en una cohorte de trabajadores. La detección de infectados asintomáticos sigue siendo un reto para los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; infecciones asintomáticas; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; salud laboral; reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa.

SARS-CoV-2 and RT-PCR in asymptomatic patients: Results of a cohort of workers at El Dorado International Airport in Bogotá, 2020

Introduction: The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19) has caused around 25 million cases worldwide. Asymptomatic patients have been described as potential sources of transmission. However, there are difficulties to detect them and to establish their role in the dynamics of virus transmission, which hinders the implementation of prevention strategies.

Objective: To describe the behavior of asymptomatic SARS-CoV-2 virus infection in a cohort of workers at the El Dorado “Luis Carlos Galán Sarmiento” International Airport in Bogotá, Colombia.

Materials and methods: A prospective cohort of 212 workers from the El Dorado airport was designed. The follow-up began in June, 2020. A survey was used to characterize health and work conditions. Every 21 day, a nasopharyngeal swab was taken to identify the presence of SARS-CoV-2 using RT-PCR. We analyzed the behavior of the cycle threshold (*ORF1ab* and *N* genes) according to the day of follow-up.

Results: In the first three follow-ups of the cohort, we found an incidence of SARS-CoV-2 infection of 16.51%. The proportion of positive contacts was 14.08%. The median threshold for cycle threshold was 33.53.

Conclusion: We characterized the asymptomatic SARS-CoV-2 infection in a cohort of workers. The identification of asymptomatic infected persons continues to be a challenge for epidemiological surveillance systems.

Keywords: Coronavirus infections; asymptomatic infections; respiratory distress syndrome, adult; occupational health; reverse transcriptase polymerase chain reaction.

Recibido: 14/09/2020

Aceptado: 05/10/2020

Publicado: 06/10/2020

Citación:

Malagón-Rojas J, Gómez-Rendón C, Parra EL, Almentero J, Palma R, López R, *et al.* SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticas: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):166-72.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5802>

Correspondencia:

Jeadran Malagón-Rojas, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 220 7700
jmalagon@unbosque.edu.co; jmalagon@ins.gov.co

Contribución de los autores:

Jeadran Malagón-Rojas, Claudia Gómez-Rendón y Marcela Mercado: diseño y formulación del proyecto y análisis de los datos
Juan Felipe Bedoya, Fernando López-Díaz, Vivian Rubio, Ronald López, Julia Almentero, Yesith Guillermo Toloza-Pérez, Ruth Palma y Jeadran Malagón-Rojas: recolección de los datos y muestras
Carlos Franco-Muñoz, Vivian Rubio, Jhonnatan Reales-González y Ruth Palma: procesamiento de las muestras
Eliana L. Parra, Yesith Guillermo Toloza-Pérez, Jhonnatan Reales-González, Julia Almentero: análisis de los datos
Jeadran Malagón-Rojas: escritura del manuscrito
Todos los autores participaron en la discusión y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación:

El presente trabajo se financió con recursos del Instituto Nacional de Salud durante la emergencia de COVID-19.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

La pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado múltiples y diversos desafíos a nivel mundial en todos los ámbitos laborales, no solo entre los trabajadores del área de la salud. En la semana epidemiológica 36, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó más de 25 millones de casos en el mundo y la muerte de cerca de 800.000 personas por la enfermedad (1). El 80 % de los casos de COVID-19 son leves y asintomáticos (2-4).

La infección asintomática se define como la detección positiva del ácido nucleico del virus SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en muestras de pacientes que no presentan signos clínicos ni radiológicos típicos de la COVID-19 (5). La incidencia de infecciones asintomáticas reportada oscila entre el 1,6 y el 56,5 % de los casos (6,7). Aunque la transmisión del virus por personas asintomáticas se ha reportado en varios lugares del mundo (8,9), el papel de este tipo de portadores en la diseminación de la infección aún no se ha aclarado (10).

La detección de potenciales portadores del SARS-CoV-2 supone un reto para los sistemas de vigilancia epidemiológica y, sobre todo, para la reactivación de la economía mundial afectada por las diferentes medidas adoptadas por los gobiernos para disminuir la transmisión del virus (11,12). Una de las estrategias implementadas en la vigilancia epidemiológica ha sido la búsqueda activa de casos mediante la toma de la temperatura y el registro de la presencia de síntomas (13), o las tamizaciones aleatorias en búsqueda de anticuerpos (14) o ARN viral (15).

Cada una de estas estrategias implica retos en términos de la capacidad de respuesta de los diferentes sectores involucrados en la detección y notificación de los casos. Una vigilancia activa que se centre en la captura temprana de casos con base en la identificación del virus puede ser más eficaz para cortar las cadenas de transmisión y reducir así el impacto económico del ausentismo y la pérdida productiva de las empresas a mediano plazo (16).

En esta comunicación se presentan los resultados del seguimiento en una cohorte de trabajadores con el propósito de analizar las características de las infecciones asintomáticas por SARS-CoV-2 y las implicaciones que tiene el uso de la RT-PCR como método de tamización en la población de estudio.

Materiales y métodos

Se diseñó una cohorte prospectiva en un grupo de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado “Luis Carlos Galán Sarmiento” de Bogotá, Colombia. El estudio incluyó trabajadores sanos con contrato vigente y trabajo presencial en la terminal aérea.

La población objeto estaba constituida por 500 trabajadores. Se estimó un tamaño de muestra de 205 individuos (incidencia del 5 %; confianza del 95 %; porcentaje de pérdidas aceptable del 10 % y precisión del 2,3 %), usando como referencia las proyecciones sobre la incidencia de la COVID-19 del Ministerio de Salud y Protección Social (17).

La observación de los trabajadores se hizo entre el 1° de junio y el 31 de agosto de 2020. Al incorporarlos al estudio se les hacían la RT-PCR y la prueba serológica para confirmar que estuvieran sanos. Posteriormente, a cada trabajador incluido en la cohorte se le tomó una muestra de hisopado nasofaríngeo para la identificación del ARN viral cada 21 días. A los trabajadores que resultaron positivos se les hizo seguimiento en su domicilio

cada siete días durante 21 días tomando muestras de hisopado nasofaríngeo y sangre total para la identificación de anticuerpos.

Las muestras nasofaríngeas fueron procesadas por el Instituto Nacional de Salud según lo señalado en el protocolo de Berlín para la RT-PCR (18), y se amplificaron los genes *ORF1ab* y *N* para obtener los valores del umbral del ciclo (*cycle threshold*, Ct), cuya positividad se establece por debajo de los 40 ciclos.

Se incluyeron en el estudio los contactos familiares de los trabajadores con COVID-19. Se consideró como portadores asintomáticos de la infección a aquellos trabajadores con seguimiento durante 21 días que no desarrollaron ningún síntoma en dicho periodo.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se estimaron los promedios, las medianas la desviación estándar y el rango intercuartílico (RI). Para las variables categóricas se establecieron frecuencias y porcentajes. Se estimó la incidencia acumulada en el periodo evaluado (18) y se utilizó la prueba de ji al cuadrado para establecer las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a los Ct. Además, se usó la prueba de Friedman para estimar las diferencias entre los grupos de seguimiento en las medias de los Ct. El nivel de significación estadística se estableció con un valor de p menor de 0,05. Se usó el paquete estadístico SPSS™, versión 23 (licencia del Instituto Nacional de Salud) y el programa R, versión 4.0.2 (2020-06-22) de acceso libre (19).

Consideraciones éticas

El proyecto, el consentimiento informado por escrito de los participantes y los instrumentos de captura de la información fueron aprobados por el Comité de Ética y Técnico del Instituto Nacional de Salud mediante el acta 012 de 2020.

Resultados

La cohorte prospectiva incluyó 212 trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado “Luis Carlos Galán” de Bogotá. En el periodo de observación se tomaron 869 muestras de 212 trabajadores, correspondientes a cuatro seguimientos por trabajador como mínimo. El promedio de edad fue de $36,3 \pm 8,2$ años; el 73 % (n=155) de los trabajadores era de sexo masculino. Los estratos socioeconómicos predominantes fueron el dos y el tres (83,5 %, n=177); la muestra estaba conformada principalmente por mestizos y blancos (97,2 %, n=206). Se encontró que el 98 % (n=208) de los trabajadores encuestados usaba tapabocas desechables durante la jornada laboral y se lavaba las manos, por lo menos, una vez cada hora.

La incidencia de SARS-CoV-2 se estimó en 16,51 % (35/212). De este porcentaje, el 68,67 % (n=24) correspondió a casos asintomáticos y el 31,43 % (n=11) a casos sintomáticos.

En el seguimiento de las personas positivas la proporción de quienes siguieron siéndolo fue del 21,31 % (n=13) en el día 7, de 9,84 % (n=6) en el día 14 y de 6,56 % (n=4) en el día 21. En tres casos (dos hombres y una mujer) las pruebas de RT-PCR siguieron siendo positivas tras 28 días de seguimiento.

La proporción de contactos positivos entre los casos fue del 14,08 % (IC_{95%}: 5,99-22,18 %; 10/71). El promedio de contactos fue de dos personas (IC_{95%}: 2,27-2,65).

La mediana del umbral de Ct del gen *ORF1ab* fue de 33,53 (RI: 29,14 - 36,61); la del gen *N* fue de 33,61 (RI: 29,38 - 36,81) y la del Ct de control fue de 27,92 (RI: 25,17 - 31,35).

En el análisis del Ct de cada gen en el momento del estudio (primera muestra positiva Vs. muestra positiva de seguimiento), se observó que la media tendía a ser mayor en la primera toma y a aumentar en las posteriores (figura 1). La prueba de Friedman evidenció diferencias significativas entre los días de seguimiento en las medianas del CT de los genes *ORF1ab* y *N* ($\chi^2=60.000$, $p=0,000$ y $\chi^2=59.000$; $p=0,000$, respectivamente). No hubo diferencias significativas en el Ct entre hombres y mujeres ($p=0,44$) ni entre grupos de edad ($p=0,51$).

Discusión

Se encontró una incidencia de la infección por SARS-CoV-2 del 16,51 % en el periodo de observación. De este porcentaje, el 68,67 % correspondió a portadores asintomáticos de SARS-CoV-2. El número de contactos cercanos de los casos asintomáticos osciló entre 1 y 5, cifra que difiere de la establecida en los ejercicios de modelado matemático diseñados en el primer semestre de la pandemia, en los que se estimaba el número de contactos cercanos entre 10 y 36 (20), y que se explicaría por la implementación de las medidas de distanciamiento social que habrían reducido el número de contactos en la vida diaria. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Afzal, *et al.*, en cuyo estudio se determinó que el promedio de contactos por caso de COVID-19 era de siete personas (21).

Un resultado importante de este estudio fue que el 50 % de los positivos tuvieron valores de Ct por encima de 33 y la proporción de contactos cercanos infectados fue relativamente baja (11,86 %). Esto respalda dos planteamientos: primero, que la transmisión de la infección por asintomáticos no es tan eficiente como la de los pacientes sintomáticos y, segundo, que al tener Ct altos, la carga viral es baja y puede no ser suficiente para desarrollar la COVID-19 o para infectar a los contactos cercanos.

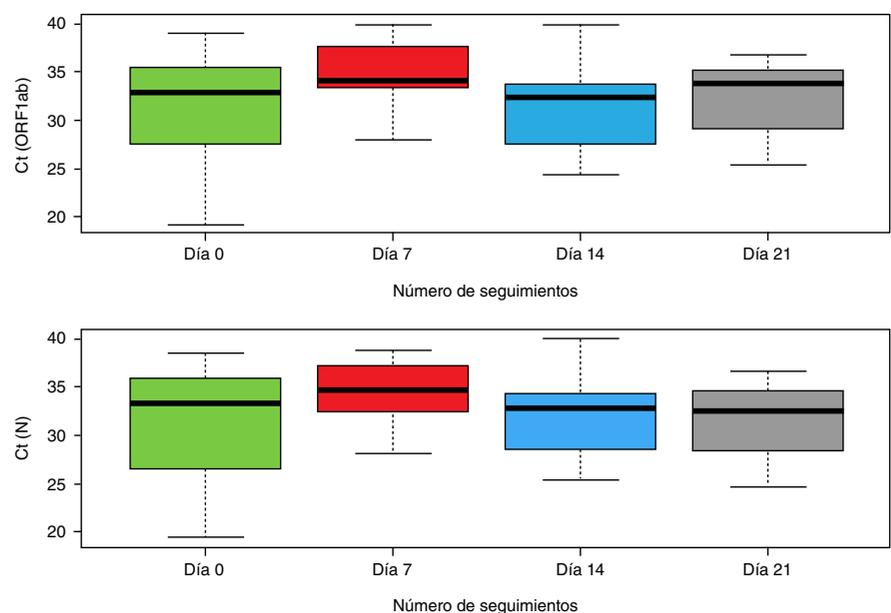


Figura 1. Distribución de los umbrales del ciclo (*cycle threshold*, Ct) según el día de seguimiento (n=61 muestras positivas)

En este sentido, en una revisión de la literatura sobre el problema de la infección asintomática por SARS-CoV-2, se plantea que es apresurado centrar las esperanzas en la inmunidad colectiva producto de la transmisión del virus por contacto con pacientes asintomáticos dadas las bajas tasas de seroconversión de los portadores asintomáticos (22).

Sin embargo, estos resultados difieren de otros reportados por varios autores en torno al papel de las personas asintomáticas en la transmisión de la enfermedad. Ye, *et al.*, por ejemplo, señalaron que la transmisión del virus puede tener lugar en contextos de contacto estrecho, como las viviendas (23), en tanto que en su estudio sobre pacientes asintomáticos y contaminación de superficies, Wei, *et al.* encontraron que las personas asintomáticas con SARS-CoV-2 contaminaron su entorno y, por lo tanto, pusieron en riesgo a otras personas (24).

Aunque el presente estudio no incluyó un grupo de comparación, la transmisión fue baja, en parte porque la población analizada seguía las recomendaciones de protección. La baja transmisión entre los contactos podría explicarse por el cumplimiento reportado del uso de tapabocas y del lavado de manos (98 %). Desde el cierre del aeropuerto el pasado 22 de marzo se ha implementado en varios frentes de trabajo la instalación de máquinas dispensadoras de elementos de protección personal (tapabocas desechables N95 y caretas de protección), así como lavamanos portátiles y dispensadores de gel para higienizar, puntos de control de la temperatura y demarcación de áreas para limitar aglomeraciones, además de la capacitación de los trabajadores sobre la prevención de la transmisión del virus (25). El uso de estos elementos ha permitido la disminución del riesgo de infección en diferentes entornos (26). Llama la atención el comportamiento de los Ct a lo largo de los seguimientos. En el análisis estadístico se observaron diferencias significativas en las medianas de los grupos de días de seguimiento para los dos genes evaluados (mediana del Ct del *ORF1ab*: 33,53, RI: 29,14 - 36,61; mediana del Ct del *N*: 33,61, RI: 29,38 - 36,81). Estos hallazgos son similares a los reportados por Singanaya, *et al.* (27) quienes reportaron el seguimiento de 324 casos de COVID-19 en Inglaterra durante el primer semestre de 2020 y observaron que la mediana de los Ct en pacientes asintomáticos era de 31,23 (RI: 28,21 - 32,97).

Un resultado interesante tiene que ver con el hecho de que los Ct de las personas asintomáticas se dan tardíamente y, aunque no hubo diferencias significativas importantes entre los grupos, es necesario resaltar que las medianas de los Ct fueron superiores a 33.

En la actualidad, el punto de corte para determinar que una prueba es positiva está establecido en un Ct entre 38 y 40 (28). Sin embargo, varios autores han propuesto replantear este punto de corte para la prueba diagnóstica de SARS-CoV-2. En un informe publicado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos se plantea la modificación del punto de corte del Ct para definir la recuperación en pacientes sintomáticos y se propone que sea de 33 (29). Por su parte, Binnicker, *et al.* encontraron en su estudio que cuando los Ct eran superiores a 34 la probabilidad de cultivar el virus decrecía significativamente y, por lo tanto, su capacidad de infectar a otros (30).

A la luz de la evidencia actual, la tecnología de cultivo viral disponible y la posibilidad de explotar el carácter cuantitativo de la PCR en tiempo real incluyendo en los experimentos curvas estándar de ARN viral sintético, sería necesario revisar los puntos de normalidad de la prueba en concordancia con las copias de virus en una muestra, especialmente en pacientes con infección asintomática.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el tipo de diseño no permite hacer inferencias acerca de las cadenas de transmisión en cuanto a si la infección ocurrió en el ámbito comunitario o laboral y, aunque ello podría controlarse mediante el estudio de las secuencias genómicas de los pacientes infectados, hasta la fecha dicho análisis no se ha hecho. Por otro lado, están los aspectos relacionados con la capacidad operativa de la RT-PCR para detectar el ARN viral, lo cual se trató de controlar siguiendo el protocolo estandarizado para la toma de las muestras y con el entrenamiento de quienes las tomaron y procesaron.

En resumen, el seguimiento de esta cohorte de trabajadores sanos evidenció la presencia de infección asintomática y leve por SARS-CoV-2 en esta población. Es necesario seguir desarrollando este tipo de estudios para conocer la dinámica de la transmisión de la infección en otros contextos ocupacionales diferentes al de los trabajadores de la salud.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado “Luis Carlos Galán”, y especialmente a Tomás Aragón, Jairo Larrarte, Luis Soto y Sorent Chacón por su colaboración en el desarrollo del estudio.

Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Weekly Epidemiological Update. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, *et al.* Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun.* 2020;112:102473. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>
3. Baloch S, Baloch M, Zheng T, Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250:271-8. <https://doi.org/10.1620/tjem.250.271>
4. Borges do Nascimento I, Cacic N, Abdulazeem H, von Groote T, Jayarajah U, Weerasekera I, *et al.* Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9:941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
5. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. In: Saxena S, editor. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medical virology: From pathogenesis to disease control.* Singapore: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_9
6. Arons M, Hatfield K, Reddy S, Kimball A, James A, Jacobs JR, *et al.* Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382:208190. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
7. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020007. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020007>
8. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunology Infect.* 2020 (en prensa) <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
9. Zhao H, Lu X, Deng Y, Tang Y, Lu J. COVID-19: asymptomatic carrier transmission is an underestimated problem. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e116. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001235>
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, *et al.* presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323:1406. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
11. McKibbin W, Fernando R. The global macroeconomic impacts of COVID-19: Seven scenarios. *SSRN Journal.* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3547729>
12. Nurchis M, Pascucci D, Sapienza M, Villani L, D'Ambrosio F, Castrini F, *et al.* Impact of the burden of COVID-19 in Italy: Results of disability-adjusted life years (DALY) and productivity loss. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:4233. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124233>

13. Gostic K, Gomez A, Mummah R, Kucharski A, Lloyd-Smith J. Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *eLife* 2020;9:e55570. <https://doi.org/10.7554/eLife.55570>
14. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, *et al.* Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37:203-9. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5534>
15. Fields BKK, Demirjian NL, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnostic technologies: A country-based retrospective analysis of screening and containment procedures during the first wave of the pandemic. *Clin Imaging*. 2020;67:219-25. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.08.014>
16. Burdorf A, Porru F, Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: consequences for occupational health. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46:229-230. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3893>
17. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEPI: Open source epidemiologic statistics for public health. Fecha de consulta: 5 de septiembre de 2020. Disponible en: https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm
18. Fuentes-Ferrer ME, Prado-González N del. Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología clínica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2013;11:346-9. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70157-4](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70157-4)
19. DataCamp. Boxplot function | R Documentation. Boxplots. 2020. Fecha de consulta: 5 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.rdocumentation.org/packages/graphics/versions/3.6.2/topics/boxplot>
20. Braithwaite I, Callender T, Bullock M, Aldridge RW. Automated and partly automated contact tracing: A systematic review to inform the control of COVID-19. *Lancet Digit Health*. 2020 (on line, ahead of print) [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30184-9](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30184-9)
21. Afzal I, Abdul Raheem R, Rafeeq N, Moosa S. Contact tracing for containment of novel coronavirus disease (COVID-19) in the early phase of the epidemic in the Maldives. *Asia Pac J Public Health*. 2020;100:112-6. <https://doi.org/10.1177/1010539520956447>
22. Nikolai LA, Meyer CG, Kremsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis*. 2020 (En prensa). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.076>
23. Ye F, Xu S, Rong Z, Xu R, Liu X, Deng P, *et al.* Delivery of infection from asymptomatic carriers of COVID-19 in a familial cluster. *Int J Infect Dis*. 2020;94:133-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.042>
24. Wei L, Lin J, Duan X, Huang W, Lu X, Zhou J, *et al.* Asymptomatic COVID-19 patients can contaminate their surroundings: An environment sampling study. *mSphere*. 2020;5:e00442-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00442-20>
25. Opain PLM. Medidas de prevención para el COVID-19 en el Aeropuerto Internacional El Dorado I Bogotá, Colombia. Fecha de consulta: 5 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://eldorado.aero/servicios/coronavirus>
26. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1973-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
27. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, *et al.* Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England. *Euro Surveill*. 2020;25:2001483. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
28. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25:2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
29. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Atlanta: CDC; 2020.
30. Binnicker MJ. Can the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 polymerase chain reaction cycle threshold value and time from symptom onset to testing predict infectivity? *Clin Infect Dis*. 2020;735. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa735>

Actualización

Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2?

Jeison Monroy-Gómez¹, Orlando Torres-Fernández²

¹ Grupo de Neurociencias Aplicadas para la Salud y el Deporte, Grupo de Capacidades Humanas en Salud e Inclusión, Institución Universitaria Escuela Colombiana de Rehabilitación, Bogotá DC, Colombia

² Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Los coronavirus son una familia de virus que se caracterizan por producir afectaciones respiratorias y gastrointestinales en animales y en seres humanos. El actual SARS-CoV-2, agente infeccioso de la COVID-19, pertenece a un subgrupo denominado betacoronavirus del que hacen parte el SARS-CoV y MERS-CoV, virus responsables de epidemias en el 2002 y el 2012, respectivamente.

Estos virus también pueden infectar el sistema nervioso debido a su afinidad con la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2), la cual se expresa en neuronas y células gliales. Se ha demostrado que las infecciones con SARS-CoV y MERS-CoV, y ahora también con el SARS-CoV-2, ocasionan condiciones neurológicas como la enfermedad cerebrovascular aguda, la conciencia alterada y las lesiones musculares, así como mareos, hipogeusia, hiposmia, hipoxia, neuralgia y encefalopatía hipóxica. Por ello debe prestarse mucha atención a las manifestaciones neurológicas de los pacientes de COVID-19.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; sistema nervioso.

Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS -CoV-2?

Coronaviruses cause respiratory and gastrointestinal disorders in animals and humans. The current SARS-CoV-2, the COVID-19 infectious agent, belongs to a subgroup called betacoronavirus including the SARS-CoV and MERS-CoV responsible for epidemics in 2002 and 2012, respectively.

These viruses can also infect the nervous system due to their affinity for the human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expressed in neurons and glial cells. Infections with SARS-CoV, MERS-CoV, and now SARS-CoV-2 also produce neurological signs such as acute cerebrovascular disease, impaired consciousness, and muscle injury, as well as dizziness, hypogeusia, hyposmia, hypoxia, neuralgia, and hypoxic encephalopathy. For this reason, close attention should be paid to the neurological manifestations of COVID-19 patients.

Keywords: Coronavirus infections; severe acute respiratory syndrome; nervous system.

La familia de los coronavirus (Coronaviridae), del orden Nidovirales, se caracteriza por poseer ARN de sentido positivo, no segmentado y de tamaño grande. Causan infecciones respiratorias y gastrointestinales y, eventualmente, del sistema nervioso en animales y en humanos (1,2), aunque en estos los coronavirus (CoV) están asociados principalmente con enfermedades de las vías respiratorias (3). Los coronavirus se clasifican en cuatro grupos principales: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Los alfacoronavirus (HCoV-NL63 y HCoV-229E) y los betacoronavirus (HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y HCoV-OC43) generalmente causan enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales (1,4). El actual SARS-CoV-2 hace parte de los betacoronavirus y su secuencia genética tiene más del 80 % de identidad con el SARS-CoV y del 50 % con el MERS-CoV (5,6).

Recibido: 24/06/2020

Aceptado: 18/09/2020

Publicado: 18/09/2020

Citación:

Monroy-Gómez J, Torres-Fernández O. Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2? Biomédica. 2020;40(Supl.2):173-9.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.5682>

Correspondencia:

Jeison Monroy-Gómez, Institución Universitaria Escuela Colombiana de Rehabilitación, Avenida Carrera 15 No 151-68, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 432 1530
jeison.monroy@ecri.edu.co

Contribución de los autores:

Los dos autores participaron en la revisión bibliográfica y la escritura del manuscrito.

Financiación:

Los autores realizaron la presente actualización como parte de sus actividades de investigación en las entidades a las cuales están vinculados: Institución Universitaria Escuela Colombiana de Rehabilitación e Instituto Nacional de Salud.

Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses que impida la publicación de este artículo.

El SARS-CoV y el MERS-CoV son dos de los virus más patógenos entre los betacoronavirus y causan un síndrome respiratorio grave en humanos; los otros cuatro coronavirus reportados en humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) solo producen leves enfermedades respiratorias en las vías superiores en personas inmunocompetentes, aunque algunos pueden causar infecciones graves en infantes y personas de edad avanzada como la bronquiolitis y la neumonía y ser potencialmente mortales (1,4,7). Estos virus también pueden exacerbar el asma y provocar varios tipos de síndromes de dificultad respiratoria (8). Se ha reportado, asimismo, que algunos coronavirus pueden infectar el sistema nervioso central e inducir signos neurológicos (9), de ahí el objetivo de esta actualización en el sentido de hacer una breve revisión de los efectos de las infecciones con SARS-CoV y MERS-CoV en el sistema nervioso y discutir lo que es posible esperar del SARS-CoV-2 en este campo.

El síndrome respiratorio agudo grave y el SARS-CoV

El SARS-CoV surgió por primera vez entre el 2002 y el 2003 en Guangdong (China) y se extendió rápidamente a 27 países de Asia, Europa y América, con una tasa de mortalidad cercana al 10 %. Se reportaron 8.098 personas infectadas y 774 de ellas murieron (2). La fuente animal del SARS-CoV fueron las civetas, un grupo de pequeños mamíferos carnívoros, que se ofrecían en los mercados de vida silvestre en China y a las que los murciélagos habían transmitido el virus (7). Los síntomas del SARS inician con fiebre alta, dolor de cabeza, malestar y dolor en el cuerpo y, en algunos pacientes, diarrea; posteriormente puede presentarse tos seca. La mayoría de los pacientes contrae neumonía que puede evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal (4,7).

En algunos pacientes se han reportado signos neurológicos como neuropatía olfativa (anosmia), neuropatía periférica y miopatía concomitante durante la etapa de convalecencia del SARS-CoV (10,11). En estudios patológicos *post mortem* en cerebros humanos se han hallado partículas virales en el líquido cefalorraquídeo y en el citoplasma de neuronas de la neocorteza y el hipotálamo, así como degeneración y necrosis neuronal, edema, hiperplasia de células gliales e infiltrados celulares (12-14). Además, se ha demostrado experimentalmente en ratones que el virus puede ingresar al sistema nervioso a través del bulbo olfatorio y la infección se disemina rápidamente a otras áreas encefálicas y circunvecinas generando inflamación perivascular grave y meningitis. En los experimentos la infección se logró gracias a que se utilizaron ratones transgénicos que expresaban la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2). Este receptor, localizado principalmente en neuronas y células gliales, presenta gran afinidad con las partículas virales del SARS-CoV (15,16).

El síndrome respiratorio del Medio Oriente y el MERS-CoV

La epidemia de MERS-CoV apareció en Arabia Saudita en el 2012 con una infección de signos clínicos similares a los del SARS-CoV, pero con una tasa de mortalidad mucho más alta, aproximadamente del 35 %. Hasta septiembre del 2016 se confirmaron 1.782 casos de personas contagiadas y 640 muertes (2,4). A diferencia del SARS-CoV, la transmisión de MERS-CoV esta geográficamente limitada (4), quizás porque no se transmite tan eficientemente de persona a persona como lo hace el SARS-CoV (7). De hecho, la mayoría de casos reportados de MERS-CoV provienen de brotes dentro de los países del Medio Oriente o de personas con viajes recientes a la región (4). Se determinó que los dromedarios eran la fuente probable

de infecciones humanas; sin embargo, posteriormente se descubrió que los murciélagos hospedaban virus estrechamente relacionados (similares al MERS), por lo que se supone que estos fueron la fuente evolutiva original (2).

Aunque no se ha confirmado la presencia de infección cerebral, las manifestaciones neurológicas asociadas con el MERS-CoV corresponden a estados mentales alterados que van desde confusión hasta coma, ataxia y déficits motores focales. Mediante resonancia magnética se han revelado lesiones bilaterales dentro de la sustancia blanca y las áreas subcorticales de los lóbulos frontal, temporal y parietal, así como en los ganglios basales, el cuerpo calloso, la protuberancia, el cerebelo y la médula cervical superior (17). En otros casos se ha reportado hemorragia craneal masiva espontánea con extensión intraventricular y hernia amigdalina sin que se haya evidenciado aneurisma, defectos estructurales, hipertensión, coagulopatía incontrolada o administración de antiplaquetarios, lo que sugiere la infección con MERS-CoV como causal (18). En algunos pacientes los signos incluyen encefalitis de Bickerstaff en superposición con el síndrome de Guillain-Barré y algunas otras neuropatías (19). En ratones transgénicos infectados con MERS-CoV se evidenciaron cambios histopatológicos caracterizados por manguitos perivasculares, degeneración celular y muerte neuronal con inclusiones citoplasmáticas basófilas prominentes, sobre todo en el tálamo y el tallo cerebral (20).

La COVID-19 y el SARS-CoV-2

La pandemia de SARS-CoV-2 se originó al parecer en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y, al igual que los virus ya mencionados, se cree que este provino de los murciélagos (5,21). El SARS-CoV-2 es sustancialmente diferente del SARS-CoV y el MERS-CoV en términos de las infecciones humanas. A diferencia de los otros virus, el SARS-CoV-2 es capaz de mantener una transmisión comunitaria sostenida y se estima que cada individuo infectado puede contagiar a otras dos o tres personas. Sin embargo, su tasa de letalidad es mucho más baja que la de SARS-CoV, del 9,6 % (21,22), en tanto que la del SARS-CoV-2 está entre 1 y 4,5 %. A mediados de agosto del 2020 se reportaban alrededor de 20 millones de casos confirmados, más de 730.000 muertes y la presencia del virus en 216 países, áreas o territorios (23).

El SARS-CoV-2 causa neumonía aguda muy letal, con signos clínicos similares a los reportados para el SARS-CoV y el MERS-CoV. Sin embargo, a diferencia del SARS-CoV, los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 rara vez exhiben signos y síntomas prominentes en las vías respiratorias superiores, lo que indica que las células objetivo del SARS-CoV-2 pueden estar ubicadas en la vía aérea inferior (9), como sucede en la infección causada por el MERS-CoV (24).

El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen la capacidad de unirse a los receptores ACE2 (25,26). Esta enzima es un componente crucial del sistema renina-angiotensina (RAS). El eje regulador clásico RAS ACE-Ang II-AT1R y el eje contrarregulador ACE2 -Ang1-7-MasR tienen un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis en humanos. La ACE2 antagoniza la activación del sistema RAS clásico y protege contra el daño de los órganos en condiciones de hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares (25). En estudios recientes se ha demostrado mediante simulación computacional una mayor afinidad de la proteína del pico SARS-Cov-2 con el receptor ACE2 humano que la del pico Bat-CoV y el ACE2, lo que podría explicar la rápida propagación del SARS -CoV-2 en humanos (26).

Mediante análisis molecular se han postulado algunas diferencias asociadas con el receptor ACE2 que tendrían implicaciones en la patogenia del SARS-CoV-2 en diferentes poblaciones (27). No obstante, en otro estudio se concluyó que no hay diferencias en los niveles de expresión del receptor al comparar por sexo, edad y raza y, por ende, tampoco en el riesgo de adquirir la infección. En el mismo estudio se sugiere que sí parece existir una relación entre los niveles de expresión del ACE2 en los pulmones y un mayor riesgo de mortalidad por SARS-CoV y SARS-CoV-2 en los hombres que en las mujeres y en las personas de mayor edad (28).

Como ocurre con otros coronavirus respiratorios, el SARS-CoV-2 podría ingresar al sistema nervioso central por la ruta hemática atravesando la barrera hematoencefálica o, por vía nerviosa a través del sistema olfatorio (29-31). Esto último estaría respaldado por el hecho de que, con frecuencia, los pacientes de COVID-19 refieren pérdida del olfato (29) y hay evidencia de que las infecciones con coronavirus se diseminan principalmente desde el bulbo olfatorio hacia el tálamo y el tallo cerebral. La posible presencia del SARS-CoV-2 en los centros cardiorrespiratorios del tallo cerebral podría asociarse con las dificultades respiratorias (30,31).

El hallazgo del virus en una muestra de líquido cefalorraquídeo de un paciente con COVID-19 constituye una evidencia adicional de la presencia del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central (32). La ACE2 se expresa en las células gliales y en las neuronas, así como en las células endoteliales de los vasos sanguíneos del sistema nervioso, lo que las convierte en un objetivo potencial de la COVID-19 (31,33) independientemente de la ruta de ingreso del virus. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios experimentales que evalúen las posibles vías de ingreso del virus al sistema nervioso central desde las estructuras periféricas o los mecanismos neurotrópicos subyacentes a la infección (32,34).

Recientemente se reportó que los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, especialmente de edad avanzada, presentaron diversas manifestaciones neurológicas asociadas con el sistema nervioso central, el periférico y el musculoesquelético. Estos pacientes tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cerebrovascular aguda, vasculitis, conciencia alterada y lesión muscular, así como mareos, hipogeusia, hiposmia, hipoxia, neuralgia y encefalopatía hipóxica (30,32,35-42). Por otra parte, algunos de los pacientes que presentan estado mental alterado parecen cumplir con condiciones clínicas de tipo psiquiátrico, como psicosis de nueva aparición, síndrome neurocognitivo asociado con demencia y trastorno afectivo (43). Aunque no se conocen estudios histopatológicos como los realizados con el SARS-CoV, las manifestaciones neurológicas sugieren que la COVID-19 podría tener efectos similares a los reportados en las infecciones con SARS-CoV o MERS-CoV.

Por ahora, las hipótesis de los mecanismos que producen los signos y síntomas asociados con la infección por SARS-CoV-2 se han enfocado en el daño neuronal y la reacción de las células gliales por la excesiva secreción de citocinas (tormenta de citocinas). Este fenómeno puede presentarse con edema cerebral e hipertensión intracraneal y con el daño de las células endoteliales y la consiguiente alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La infección también podría causar encefalitis autoinmunitaria por la presencia de autoanticuerpos que atacan las neuronas y células endoteliales de los vasos sanguíneos activando, así, el

eje hipotalámico-hipofisario-glándulas suprarrenales, lo que desencadena estrés y otras alteraciones fisiológicas debido a la activación excesiva de los efectores de glucocorticoides y sus receptores (39-42).

Sin embargo, en pacientes con alteraciones neurológicas del sistema nervioso central se han reportado niveles más bajos de linfocitos y plaquetas y más altos de nitrógeno ureico en sangre en comparación con aquellos sin dichos signos neurológicos, pero no se han encontrado diferencias significativas en los exámenes de laboratorio de los pacientes con alteraciones del sistema nervioso central y de aquellos que no las tienen. Este fenómeno podría apuntar a la presencia de inmunosupresión en pacientes con COVID-19 que presentan signos neurológicos del sistema nervioso central (29).

Los estudios de muestras anatomopatológicas del virus aislado en el endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y del tejido encefálico podrían contribuir a esclarecer su papel en el daño cerebral y su influencia sobre el centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico (30). Por ello es necesario hacer estudios experimentales *in vitro* y con modelos animales para descifrar los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos de la infección con SARS-Cov-2.

Algunos autores han sugerido que el SARS-CoV-2 permanece latente en el sistema nervioso central durante mucho tiempo en los pacientes curados y que podría reactivarse posteriormente desencadenando enfermedades neurológicas (44). Después de la epidemia las secuelas neurológicas y neuromusculares asociadas con la COVID-19 podrían constituir una carga adicional para los sistemas de salud representada en costosos procesos de rehabilitación, y contribuir al incremento de la morbilidad debido a la aparición de diversos trastornos neurológicos.

Se ha sugerido, asimismo, que en algunos pacientes con manifestaciones neurológicas durante el período epidémico de la COVID-19 los médicos deben considerar la infección por SARS-CoV-2 como un diagnóstico diferencial para contribuir a prevenir la transmisión (35). Por ello se debe prestar atención a las manifestaciones neurológicas de los pacientes con COVID-19, especialmente las de aquellos con infecciones graves. También es importante hacer seguimiento a corto y mediano plazo de los pacientes dados de alta con signos neurológicos leves o moderados, pues podrían complicarse o tener efectos secundarios imprevisibles (45).

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
2. Máttar S, González M. Emergencia zoonótica por coronavirus: riesgo potencial para la salud pública en América Latina. *Revista MVZ Córdoba*. 2018;23:6775-7. <http://dx.doi.org/10.21897/rmvz.1408>
3. van der Hoek L. Human coronaviruses, what do they cause. *Antivir Ther*. 2007;12:651-8.
4. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human coronaviruses: A review of virus-host interactions. *Diseases*. 2016;4:26. <https://doi.org/10.3390/diseases4030026>
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
6. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan. *Microbes Infect*. 2020;22:74-9. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>

7. Lau SK, Chan JF. Coronaviruses: Emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. *Virology*. 2015;2:209. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0432-z>
8. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12:14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
10. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: Report of a case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006;15:26-8.
11. Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: A case series. *J Can Chiropr Assoc*. 2011;55:32-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044805/>
12. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res*. 2008;133:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022>
13. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170:1136-4. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088>
14. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, *et al.* Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: Potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1089-96. <https://doi.org/10.1086/444461>
15. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82:7264-75. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
16. Tseng CT, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. 2007;81:1162-73. <https://doi.org/10.1128/JVI.01702-06>
17. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, *et al.* Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43:495-501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>
18. Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Saudi Med J*. 2017;38:196-200. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.2.16255>
19. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13:227-33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
20. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213:712-22. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
21. Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract*. 2020;22:1-28
22. Hsu LY, Chia PY, Lim JF. The novel coronavirus (SARS-CoV-2) epidemic. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49:1-3.
23. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. World Health Organization. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
24. Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lamaire X, *et al.* Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus: A report of nosocomial transmission. *Lancet*. 2013;381:2265-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4)
25. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:726-30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
26. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J*. 2020;19:410-7. <https://doi.org/10.17179/excli2020-1167>

27. Cao Y, Li L, Feng Z, Wam S, Huang P, Sun X, *et al.* Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020;6:1-4. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
28. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9:1-7. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
29. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9. <https://doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2020.1127>
30. Bender-del-Busto J, León-Castellón R, Mendieta-Pedroso M, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10.
31. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;17:10. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
32. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:54-8. <https://doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2020.03.062>
33. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995-8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
34. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia L, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
35. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Candong H, *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127>
36. Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalha F. Novel coronavirus disease (COVID-19) and central nervous system complications: What neurologist need to know. *Acta Neurol Taiwan.* 2020;29:24-31.
37. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
38. Asadi-Pooya A, Simani, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
39. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res.* 2020;38:1-7. <https://doi.org/10.1007%2Fs12640-020-00219-8>
40. Korálnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020;88:1-11. <https://doi.org/10.1002%2Fana.25807>
41. Zubair A, McAlpine L, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla D, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020;77:1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
42. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, Capra D, Roque N, Coelho-Aguiar J, *et al.* Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A review. *Front Neuroanat.* 2020;14:37. <https://doi.org/10.3389%2Ffnana.2020.00037>
43. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies N, Pollak T, Tenorio E, *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;S2215-0366:30287-X. [https://doi.org/10.1016%2FS2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016%2FS2215-0366(20)30287-X)
44. Zhou L, Zhang M, Gao J, Wang J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101642. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>
45. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and Covid-19. *Rev Neurol.* 2020;70:311-22. <https://doi:10.33588/rn.7009.2020179>

Revisión de tema

Pautas éticas para la reanimación cardiopulmonar en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia

Eduardo A. Rueda¹, Edilma Suárez², Fritz E. Gempeler^{3,4}, Lilian Torregrosa^{3,4,5,6}, Andrea Caballero⁷, Diana Bernal^{8,9}, Nora Badoui^{3,10}

¹ International Bioethics Committee - UNESCO, Red Latinoamericana y del Caribe de Educación en Bioética; Facultad de Derecho y Ciencias Políticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Facultad de Enfermería, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Servicio de Ética, Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Asociación Colombiana de Cirugía, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia

⁷ Clínica Campo Abierto, EPS Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

⁸ Facultad de Jurisprudencia, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia

⁹ Consejo Nacional de Bioética de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

¹⁰ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

La pandemia de COVID-19 se ha asociado con un incremento en el número de casos de paro cardiorrespiratorio y con ello han aumentado las inquietudes éticas en torno a la exigencia de la reanimación cardiopulmonar, así como sobre las condiciones para realizarla. El riesgo de contagio por aerosoles y las incertidumbres clínicas sobre la eficacia, las potenciales secuelas y las circunstancias que podrían justificar la limitación del procedimiento durante la pandemia, han multiplicado las dudas éticas sobre cómo proceder en estos casos.

Con base en fundamentos éticos y jurídicos, en el presente artículo se ofrece una guía práctica sobre cómo proceder en los casos de paro cardiopulmonar en el contexto de la pandemia. Los criterios de justicia, beneficio, no daño, respeto a la autonomía, precaución, integridad y transparencia, se presentan de forma organizada y práctica para la adopción de decisiones en materia de reanimación cardiopulmonar.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; reanimación cardiopulmonar; códigos de ética; guía de práctica clínica.

Ethical guidelines on cardiopulmonary resuscitation in the context of the COVID-19 pandemic in Colombia

The pandemic caused by COVID19 is associated with an increase in the number of cases of cardiorespiratory arrest, which has resulted in ethical concerns regarding the enforceability of cardiopulmonary resuscitation, as well as the conditions to carry it out. The risk of aerosol transmission and the clinical uncertainties about the efficacy, the potential sequelae, and the circumstances that could justify limiting this procedure during the pandemic have multiplied the ethical doubts on how to proceed in these cases.

Based on ethical and legal grounds, this paper offers a practical guide on how to proceed in the clinical setting in cases of cardiopulmonary arrest during the pandemic. The criteria of justice, benefit, no harm, respect for autonomy, precaution, integrity, and transparency are asserted in an organized and practical framework for decision-making regarding cardiopulmonary resuscitation.

Keywords: Coronavirus infections; cardiopulmonary resuscitation; codes of ethics; practice guideline.

El incremento progresivo de casos de COVID-19 en Colombia conlleva el aumento paralelo en el número de casos de personas con paro cardiopulmonar que llegan a los servicios de urgencias o que ocurren durante las hospitalizaciones. Esta situación, sumada a la carencia de suficientes y adecuados elementos de protección personal en muchos de los hospitales y clínicas del país, suscita inquietudes en los equipos clínicos en torno a los criterios éticos y técnicos para decidir si se realizan o no maniobras de reanimación cardiopulmonar en casos específicos. Estas inquietudes responden al riesgo de contagio que los aerosoles y gotas producidas por los pacientes en paro durante el procedimiento de la reanimación

Recibido: 01/08/2020

Aceptado: 26/08/2020

Publicado: 27/08/2020

Citación:

Rueda EA, Suárez E, Gempeler FE, Torregrosa L, Caballero A, Bernal D, Badoui N. Pautas éticas para la reanimación cardiopulmonar en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. *Biomédica*. 2020;40 (Supl.2):180-87.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5762>

Correspondencia:

Eduardo Rueda, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 45 No 26-85, Edificio Uriel Gutiérrez, Bogotá D.C., Colombia

Teléfono: (57) 316 5000

eruedab@gmail.com

Contribución de los autores:

Eduardo Rueda y Edilma Suárez: coordinación del equipo de investigadores y escritura del manuscrito

Nora Badoui: escritura del manuscrito
Todos los autores participaron en la elaboración de los informes de investigación con base en la bibliografía seleccionada, en las deliberaciones de grupo sobre alcances y problemas de las recomendaciones incluidas en los artículos escogidos, la selección y sistematización de las recomendaciones, y la edición final de la bibliografía.

Financiación:

Este trabajo fue financiado con recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

cardiopulmonar representan para el personal clínico y para otros pacientes (1). En este contexto surgen varias preguntas: ¿es éticamente aceptable que, aunque no exista certeza científica sobre la capacidad de los aerosoles de producir el contagio de COVID 19, se modifiquen las pautas ya establecidas para las maniobras de la reanimación cardiopulmonar? ¿Es éticamente obligatorio hacer la reanimación cardiopulmonar a todo paciente con paro cardiopulmonar en el marco de la pandemia de COVID-19? ¿Es éticamente aceptable que los equipos clínicos se nieguen a realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar si no cuentan con suficientes y adecuados elementos de protección personal?

La Organización Mundial de Salud (OMS) ha difundido evidencia sobre la elevada producción de aerosoles durante las maniobras de la reanimación cardiopulmonar, especialmente en la intubación (2). Se desconoce aún si estos siempre portan virus o si su potencial para producir contagios aumenta o disminuye dependiendo del clima, la presión atmosférica o la ventilación local (3,4). A pesar de estas incertidumbres, en los casos en que la infección de COVID-19 amenace la vida de quienes la padecen, se justifica toda medida que proteja al personal clínico contra el riesgo de contagio por el virus, como bien lo ha señalado la OMS.

Las dudas en cuanto a la pertinencia de las maniobras de la reanimación cardiopulmonar en el marco de la pandemia han revivido, por otra parte, discusiones en torno a las circunstancias clínicas en las que se justificaría realizar o no dichas maniobras. Efectivamente, en el contexto de estos debates se han determinado diversas circunstancias en las que la reanimación cardiopulmonar no se justificaría clínicamente, y se han discutido las formas de informar a los pacientes y a sus familias y comunidades, sobre la eficacia clínica y los resultados asociados con el procedimiento.

Con base en principios éticos y constitucionales sólidamente establecidos, en este artículo se presentan pautas y recomendaciones para asegurar una práctica éticamente rigurosa de la reanimación cardiopulmonar en el marco de la pandemia de COVID-19.

Fundamentos éticos y jurídicos

Las posibles respuestas a las preguntas éticas que se plantean sobre la reanimación cardiopulmonar en el marco de la pandemia de COVID-19 deben ajustarse a los siguientes principios ampliamente reconocidos en las sociedades democráticas.

Principio de autonomía

Este principio obliga a acatar la expresión de voluntad de los pacientes en relación con los cursos de acción que, en el ámbito clínico, les proponga el equipo de salud (5). En el caso de la reanimación cardiopulmonar, este principio indica que esta es admisible solo si no se opone a la voluntad manifiesta del paciente, expresada mediante un documento de voluntad anticipada. Los pacientes pueden tomar decisiones bien sopesadas en esta materia solo si se les da información oportuna, suficiente y clara.

Principio de beneficio y lex artis

Este principio exige que la atención médica esté justificada por el potencial beneficio del paciente. En el marco de las decisiones sobre la reanimación cardiopulmonar, este principio indica que estas se justifican únicamente

cuando la reanimación cardiopulmonar suponga un beneficio real para el paciente según la *lex artis* (6).

Principio de no daño y respeto por el derecho a la integridad del paciente

Este principio ordena que a toda persona se le proteja de cualquier daño que pueda sobrevenir por causa de la atención médica. En el contexto que nos ocupa, este principio obliga a hacer la reanimación cardiopulmonar solo en aquellos casos en que esta no constituya una futilidad o una forma de encarnizamiento terapéutico (6,7). Su aplicación debe garantizar la protección del derecho a la integridad del paciente, que es conexo con el derecho a la salud.

Principio de precaución

Este principio obliga a hacer la reanimación cardiopulmonar solo en aquellos casos en que no se exponga a los pacientes y al personal clínico y administrativo de las instituciones de salud a graves riesgos de salud (5-9). En el marco de este principio, deben garantizarse todas las medidas y equipos de protección personal al personal de salud antes de cualquier procedimiento que suponga riesgo de contagio para ellos, incluso cuando no exista certeza completa sobre la magnitud y el alcance de dicho riesgo (principio de precaución) (5,8,10).

Principio de justicia

Este principio obliga a garantizar a las personas las mejores condiciones de cuidado clínico disponibles, sin discriminación alguna. Cuando los recursos son limitados este principio implica priorizar a quienes los recibirán considerando el mayor potencial de beneficio clínico a corto y largo plazo y la equidad de oportunidades entre los ciudadanos para vivir un ciclo de vida completo. En el contexto que nos ocupa, este principio justifica limitar la reanimación cardiopulmonar cuando de su práctica se derive la demanda de recursos escasos, como camas en las unidades de cuidados intensivos, respiradores, etc., que deberían ser asignados a otras personas según los mencionados principios (11).

Principio de integridad

Este principio establece la obligación de proveer los cuidados hospitalarios con base en los más altos estándares de profesionalismo, procurando siempre el mejor cuidado posible para los pacientes (9). En el caso que nos ocupa, este principio obliga a disponer de procedimientos y grupos adecuadamente entrenados (equipos de código azul o respuesta rápida) para una debida reanimación cardiopulmonar.

Principio de transparencia

Este principio exige que los criterios para la toma de decisiones sobre la reanimación cardiopulmonar sean pública y abiertamente conocidos por todos los involucrados a lo largo del proceso de atención hospitalaria, a saber, el equipo clínico, los pacientes, los familiares y las autoridades de salud (7,8).

Comunicación, consentimiento y equipos de respuesta rápida

Como cualquier procedimiento hospitalario, la reanimación cardiopulmonar tiene sus indicaciones específicas. La eficacia clínica de ella, según lo reporta la *American Heart Association* (12), es muy baja. En los casos de paro cardiopulmonar dentro de los hospitales la tasa general de éxito, definida

como la supervivencia de los pacientes al salir del hospital, oscila entre el 6,5 (en los casos de paro cardíaco no presenciado) y el 24 % (en el paro presenciado) (12,13). Por otra parte, en los estudios se ha evidenciado que solo entre el 1 y el 3 % de los pacientes con paro cardiopulmonar que reciben reanimación cardiopulmonar alcanza un nivel cognitivo cercano al que tenía antes (14,15). En el marco de la pandemia de COVID-19, la eficacia clínica de la reanimación cardiopulmonar podría ser aún más baja. En el estudio de Shao, *et al.*, en Wuhan, solo el 13,2 % de los pacientes con COVID-19 recuperaron la actividad cardíaca espontánea; el 2,9 % sobrevivió un mes, y solo un paciente de 136 sobrevivió sin mayores secuelas neurológicas (16). Además, como lo demuestran las estadísticas, en estos pacientes la mayoría de los paros no se asoció con la fibrilación ventricular sino con los ritmos no desfibrilables, que son de peor pronóstico (7).

Sin embargo, los pacientes y la comunidad no suelen saber de la poca eficacia clínica de la reanimación cardiopulmonar y la alta probabilidad de secuelas neurocognitivas en los supervivientes. A menudo, las ideas del público sobre la eficacia de la reanimación cardiopulmonar provienen de las películas, en las que los porcentajes de eficacia clínica sin secuelas superan el 70 %, o de información inexacta difundida por los medios o las redes sociales (17). Incluso entre los médicos, el pleno conocimiento sobre los niveles de eficacia clínica y las potenciales secuelas asociadas con la reanimación cardiopulmonar es poco común.

En este contexto, y con base en las obligaciones indicadas por los principios de autonomía, beneficio y no daño, es necesario que los pacientes cuenten con información clara sobre la eficacia clínica de la reanimación cardiopulmonar, las secuelas que puede tener y las circunstancias en las que se justificaría abstenerse de realizar el procedimiento (7). Solo así estarían en condiciones de decidir anticipadamente su voluntad ante estas situaciones (18,19). La educación pública sobre estas materias resulta, por lo tanto, crucial. La tarea de informar debe estar a cargo de los equipos tratantes con el apoyo de los comités clínicos de priorización (11) responsables de la asignación de recursos escasos, o de los comités de ética asistencial.

La recomendación internacional estándar frente a la reanimación cardiopulmonar es la conformación de equipos de código azul o de respuesta rápida, los cuales deben incluir, idealmente, un anestesiólogo, un intensivista, un internista y una o dos enfermeras jefes, o una enfermera jefe y una auxiliar de enfermería, todos ellos con amplia experiencia (18). En el marco de la pandemia de COVID-19 resulta especialmente crucial seguir esta recomendación sobre el número de integrantes y las características de los equipos de respuesta rápida para asegurar la calidad del procedimiento de la reanimación cardiopulmonar, pues se sabe que los equipos de protección personal aumentan la carga física y los niveles de cansancio del personal clínico.

Guía práctica para la reanimación cardiopulmonar

Los principios éticos explicados en el segundo apartado se traducen en mandatos específicos frente a las decisiones en torno a la reanimación cardiopulmonar y deben acatarse para el manejo clínico de todos los pacientes, es decir, tanto los afectados por la COVID-19 como los no infectados. Según estos principios, la reanimación cardiopulmonar es éticamente aceptable mientras:

- a. no menoscabe las pautas de asignación justa de recursos sanitarios escasos,

- b. no contravenga las decisiones autónomas de los pacientes,
- c. no se lleve a cabo sin que los equipos de respuesta rápida cuenten con todos los equipos de protección personal necesarios para protegerse del contagio por el virus, y
- d. no suponga un modo de encarnizamiento terapéutico.

Estos mandatos deberán aplicarse en estricto orden.

a. No actuar de forma injusta

Cuando haya escasez de respiradores no deben realizarse maniobras de reanimación cardiopulmonar en aquellos pacientes que no hayan sido priorizados con base en las reglas de asignación éticamente justificadas, pues eventualmente requerirían de respiradores que pueden no estar disponibles (11). A los pacientes que no tengan prioridad se les deben garantizar todas las medidas de cuidado paliativo y confort físico, emocional y espiritual que requieran durante el final de su vida (6).

b. Confirmación de la voluntad anticipada

A todo paciente que ingrese al hospital se le debe preguntar si cuenta con una declaración escrita de voluntad anticipada sobre la reanimación cardiopulmonar. Si ese es el caso, debe dejarse constancia de ella en la historia clínica (5,19). Si dicha declaración no se ha hecho, tras confirmar que el paciente no quedará exceptuado de la asignación de respiradores en caso de ser escasos y después de informarle sobre la eficacia y las secuelas potenciales, se le debe preguntar si, llegado el caso, aceptaría que se le practiquen maniobras de reanimación cardiopulmonar. Su decisión debe quedar consignada en la historia clínica, con su firma y la de un testigo. Si los pacientes están en situación de incompetencia, se les debe preguntar a sus familias si el paciente ha dejado por escrito su voluntad anticipada sobre la reanimación cardiopulmonar. Si no se cuenta con ella, se presumirá que el paciente consiente con el procedimiento de reanimación cardiopulmonar siempre que no existan razones para limitarlo (5,19). Esta misma presunción aplicará a todo paciente que ingrese al hospital en paro cardiopulmonar y que no disponga de una declaración de voluntad anticipada escrita. Se trata, así, de garantizar que no se practique la reanimación cardiopulmonar de un modo que deshonre el principio de dignidad y autonomía de los pacientes.

c. Garantizar la protección adecuada del equipo clínico

Antes de llevar a cabo maniobras de reanimación cardiopulmonar es mandatorio que el equipo a cargo cuente con los elementos de protección personal necesarios para realizarlas bajo condiciones adecuadas de bioseguridad (1,6,9). Si no se dispone de estos, llevar a cabo maniobras de reanimación cardiopulmonar resultaría pugnante con el principio de no daño y los derechos a la vida y a la integridad física del equipo clínico y de otros pacientes, principios estos conexos con el de este apartado (10,18). Por las mismas razones, se impone restringir y limitar estrictamente al acceso del equipo de respuesta rápida a la zona destinada a la reanimación cardiopulmonar (5,7,8), así como garantizar adecuados sistemas de respiración asistida en dichas áreas.

d. No incurrir en el encarnizamiento terapéutico

Por último, es fundamental que no se realice la reanimación cardiopulmonar cuando entrañe un modo de encarnizamiento terapéutico, es decir, cuando resulte fútil (incluso si ello contraviene la voluntad de la familia) (6), lo cual sucedería en los siguientes casos de paro cardiopulmonar.

- i. Cuando los pacientes tengan comorbilidades asociadas con una supervivencia menor a un año o en situaciones de grave fragilidad. Para determinar los casos de grave fragilidad puede emplearse la *Clinical Frailty Scale* (puntuación igual o mayor de 6) (18).
- ii. Si el paciente con COVID-19 se encuentra en una unidad de cuidados intensivos en proceso de deterioro por incrementos de los parámetros contemplados en la escala de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) o en la *Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2* (PELOD2).
- iii. Si el paciente es mayor de 85 años.
- iv. Si el paciente llega en paro cardiopulmonar, se le hayan hecho maniobras previas de reanimación cardiopulmonar o no, y tras más de 20 minutos de haberse presentado el paro.
- v. Si no se dispone de los equipos de respiración asistida y cuidado intensivo requeridos para darle continuidad al tratamiento, es decir, lo que se conoce como “cadena de supervivencia”.

Con el fin de evitar la futilidad del procedimiento, varios autores recomiendan también que, cuando se hayan completado 20 minutos de maniobras de reanimación cardiopulmonar o cinco desfibrilaciones sin resultado, se detenga el procedimiento (18).

Elementos de protección personal para el equipo de respuesta rápida

Debido a que en el momento de la reanimación cardiopulmonar se generan aerosoles, es necesario que el equipo de reanimación cuente con los equipos de protección personal adecuados para así reducir el riesgo de exposición (4,6,8). Estos equipos son diferentes a los usados en la atención rutinaria (tapabocas convencionales), tal como lo establecen los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social y el Consenso ACIN-IETS de mayo de 2020 (20), además, siempre son de uso individual y por ningún motivo podrán compartirse (2).

Los decretos 488 (21) y 500 (22) de 2020 de la Presidencia de la República han establecido, por otra parte, que es obligación de las administradoras de riesgos laborales (ARL) suministrar estos equipos de forma correcta, suficiente y oportuna. Corresponderá al empleador exigir a las ARL, mediante las medidas pertinentes, el suministro pleno de los equipos de protección personal al equipo de salud.

Recomendaciones finales

En el marco de la pandemia de COVID-19 es necesario adoptar pautas éticas sólidas para orientar en cada caso la decisión de recurrir a las maniobras de reanimación cardiopulmonar o no. En este documento el propósito ha sido presentarlas de manera sistemática. Las situaciones específicas y la disponibilidad de recursos en cada lugar obligan, sin embargo, a que estas pautas sean discutidas por los equipos clínicos a cargo de las maniobras de ella y adaptadas a su realidad particular. Este proceso de apropiación habrá de acompañarse de planes locales que incluyan un completo alistamiento de

los equipos de respuesta rápida y la delimitación de zonas confinadas para la reanimación cardiopulmonar en los servicios de urgencias, así como la actualización de los equipos tratantes en las buenas prácticas de comunicación con los pacientes y familiares, la implementación de programas de información a la comunidad en materia de reanimación cardiopulmonar y, especialmente, la provisión suficiente y adecuada de elementos de protección personal a los equipos clínicos a cargo de los pacientes (7,8).

Como se ha indicado, existen razones éticas sólidas para condicionar la reanimación cardiopulmonar a la disponibilidad suficiente y adecuada de estos elementos para los equipos de respuesta rápida en todos los hospitales públicos y privados del país. Esperamos que esta compilación contribuya a que las autoridades sanitarias cobren plena conciencia de la obligación ética de dar la protección debida a todo el personal clínico hospitalario.

Referencias

1. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, *et al.* Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines - Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e933-43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463>
2. Cabrera-Vargas LF, Pedraza Ciro M, Torregrosa Almonacid L, Figueredo E. Cirugía durante la pandemia del SARS-Cov-2/COVID-19: el efecto de la generación de aerosoles de partículas en escenarios quirúrgicos. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2020;35:190-9.
3. Morgenstern J. Aerosols, droplets, and airborne spread: Everything you could possibly want to know. *First10EM blog*. 2020;1–25. Fecha de consulta: 3 de junio de 2020. Disponible en: <https://first10em.com/aerosols-droplets-and-airborne-spread/>
4. Torregrosa-Almonacid L, Prieto-Ortiz RG, Cabrera-Vargas LF, Ordóñez-Mosquera JM, Sánchez-Cortés EF, Rodríguez-Vargas CM, *et al.* Recomendaciones generales para los servicios de cirugía en Colombia durante la pandemia COVID-19 (SARS-CoV-2). *Revista Colombiana de Cirugía*. 2020;35:264-80.
5. DeFilippis EM, Ranard LS, Berg DD. Cardiopulmonary resuscitation during the COVID-19 pandemic: A view from trainees on the front line. *Circulation*. 2020;141:1833-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047260>
6. Craig S, Cubitt M, Jaison A, Troupakis S, Hood N, Fong C, *et al.* Management of adult cardiac arrest in the COVID-19 era. Interim guidelines from the Australasian College for Emergency Medicine. *Med J Aust*. 2020. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2020/management-adult-cardiac-arrest-covid-19-era-interim-guidelines-australasian-college>
7. Fritz Z, Perkins GD. Cardiopulmonary resuscitation after hospital admission with COVID-19. *BMJ*. 2020;369:m1387. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1387>
8. Cha AE. Hospitals consider universal do-not-resuscitate orders for coronavirus patients. *Washington Post*. 2020, Mar 25. Fecha de consulta: 20 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/health/2020/03/25/coronavirus-patients-do-not-resuscitate/>
9. Kramer DB, Lo B, Dickert NW. CPR in the COVID-19 era — An ethical framework. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2010758>
10. Mahase E, Kmiotowicz Z. COVID-19: Doctors are told not to perform CPR on patients in cardiac arrest. *BMJ*. 2020;368:m1282. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1282>. PMID: 32224494
11. Rueda-Barrera EA, Caballero-Duque A, Bernal-Camargo DR, Torregrosa-Almonacid L, Suárez-Castro EM, Gempeler-Rueda FE, *et al.* Pautas éticas para la asignación de recursos sanitarios escasos en el marco de la pandemia por COVID-19 en Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2020;35:281-9.
12. American Heart Association. Statistical update. Dallas: AHA; 2013.
13. Mallikethi-Reddy S, Briasoulis A, Akintoye E, Jagadeesh K, Brook RD, Rubenfire M, *et al.* Incidence and survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation in nonelderly adults: US experience, 2007 to 2012. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003194. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003194>

14. Schlupe M, Gravesteijn BY, Stolker RJ, Endeman H, Hoeks SE. One-year survival after in-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2018;132:90-100. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.001>
15. Gempeler-Rueda FE, de Brigard-Pérez AM. Órdenes de no reanimación y anestesia. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2016;44:146-50.
16. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M, *et al.* In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation*. 2020;151:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.04.005>
17. Gempeler FE. Reanimación cardiopulmonar. Más allá de la técnica. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2015;43:142–6.
18. van de Voorde P, Monsieurs K, Renier W, Ghuysen A, Lemoyne S, van Asbroek PJ, *et al.* Ethical principles and guidance with regard to ethical decisions in pre-hospital and emergency medicine in Belgium during the COVID-19 pandemic. A joint statement of the Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine and the Belgian Resuscitation Coun. 2020. 20 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.brc-rea.be/wp-content/uploads/2020/03/Ethical-decision-making-in-emergencies_COVID19_22032020_final.pdf
19. Curtis JR, Kross EK, Stapleton RD. The importance of addressing advance care planning and decisions about do-not-resuscitate orders during novel coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4894>
20. Saavedra-Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24S1. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
21. Ministerio del Trabajo. Decreto Legislativo 488 de 2020. Presidencia de la República. Bogotá, D.C.: Mintrabajo; 2020. Fecha de consulta: 6 de junio de 2020. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20488%20DEL%2027%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf>
22. Ministerio del Trabajo. Decreto Legislativo 500 de 2020. Presidencia de la República. Bogotá, D.C.: Mintrabajo; 2020. Fecha de consulta: 6 de junio de 2020. Disponible en <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20500%20DEL%2031%20DE%20MARZO%202020.pdf>

Revisión de tema

Secuenciación del SARS-CoV-2: la iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe

Diego A. Álvarez-Díaz^{1,2}, Katherine Laiton-Donato¹, Carlos Franco-Muñoz³, Marcela Mercado-Reyes^{2,4}

¹ Unidad de Secuenciación y Genómica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

² Grupo de Salud Materna y Perinatal, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

³ Grupo de Parasitología, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

⁴ Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

La pandemia de COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud pública sin precedentes en los últimos 100 años, así como la respuesta centrada en la caracterización genómica del SARS-CoV-2 prácticamente en todas las regiones del planeta. Esta pandemia surgió durante la era de la epidemiología genómica impulsada por los continuos avances en la secuenciación de próxima generación. Desde su reciente aparición, la epidemiología genómica permitió la identificación precisa de nuevos linajes o especies de agentes patógenos y la reconstrucción de su variabilidad genética en tiempo real, lo que se hizo evidente en los brotes de influenza H₁N₁, MERS y SARS. Sin embargo, la escala global y descontrolada de esta pandemia ha generado una situación que obligó a utilizar de forma masiva herramientas de la epidemiología genómica como la rápida identificación del SARS-CoV-2 y el registro de nuevos linajes y su vigilancia activa en todo el mundo. Antes de la pandemia de COVID-19 la disponibilidad de datos genómicos de agentes patógenos circulantes en varios países de Latinoamérica y el Caribe era escasa o nula. Con la llegada del SARS-CoV-2 dicha situación cambió significativamente, aunque la cantidad de información disponible sigue siendo escasa y, en países como Colombia, Brasil, Argentina y Chile, la información genómica del SARS-CoV-2 provino principalmente de grupos de investigación en epidemiología genómica más que como producto de una política o programa de vigilancia en salud pública. Ello evidencia la necesidad de establecer políticas de salud pública orientadas a la implementación de la epidemiología genómica como herramienta para fortalecer los sistemas de vigilancia y alerta temprana frente a amenazas para la salud pública en la región.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; síndrome respiratorio agudo grave; virus del SRAS; secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; vigilancia epidemiológica; políticas en salud pública.

SARS-CoV-2 sequencing: The technological initiative to strengthen early warning systems for public health emergencies in Latin America and the Caribbean

The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 is a public health problem on a scale unprecedented in the last 100 years, as has been the response focused on the rapid genomic characterization of SARS-CoV-2 in virtually all regions of the planet. This pandemic emerged during the era of genomic epidemiology, a science fueled by continued advances in next-generation sequencing. Since its recent appearance, genomic epidemiology included the precise identification of new lineages or species of pathogens and the reconstruction of their genetic variability in real time, evidenced in past outbreaks of influenza H1N1, MERS, and SARS.

However, the global and uncontrolled scale of this pandemic created a scenario where genomic epidemiology was put into practice *en masse*, from the rapid identification of SARS-CoV-2 to the registration of new lineages and their active surveillance throughout the world. Prior to the COVID-19 pandemic, the availability of genomic data on circulating pathogens in several Latin America and the Caribbean countries was scarce or nil. With the arrival of SARS-CoV-2, this scenario changed significantly, although the amount of available information remains scarce and, in countries such as Colombia, Brazil, Argentina, and Chile, the genomic information of SARS-CoV-2 was obtained mainly by research groups in genomic epidemiology rather than the product of a public health surveillance policy or program. This indicates the need to establish public health policies aimed at implementing

Recibido: 30/09/2020

Aceptado: 19/10/2020

Publicado: 22/10/2020

Citación:

Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Mercado-Reyes M. Secuenciación del SARS-CoV-2: la iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):188-97.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.5841>

Correspondencia:

Grupo de Salud Materna y Perinatal. Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Avenida Calle 26 No 51-20, Zona 6, CAN, Bogotá, D.C., 111321, Colombia
Teléfono:
daalvarezd@unal.edu.co

Contribución de los autores:

Diego Alejandro Álvarez-Díaz, Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz: conceptualización, curaduría de datos, investigación, redacción del borrador original
Marcela Mercado-Reyes: supervisión de las actividades del proyecto y consecución de fondos

Financiación:

Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.C., Colombia (Estudio CORHUCO, CEMIN 4-2020).

Conflicto de intereses:

Ninguno.

genomic epidemiology as a tool to strengthen surveillance and early warning systems against threats to public health in the region.

Keywords: Coronavirus infections; viral isolation severe acute respiratory syndrome; SARS virus; high-throughput nucleotide sequencing; epidemiological surveillance; public health policies.

El mundo enfrenta la devastadora pandemia de COVID-19 causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2, reportado por primera vez en la ciudad de Wuhan en China en diciembre de 2019. Al final de septiembre de 2020 el virus se había dispersado a más de 180 países, con más de 33 millones de casos y un millón de muertes en todo el mundo (1). Mientras el SARS-CoV-2 se dispersaba por el Viejo Mundo, los países latinoamericanos se preparaban para disminuir la exposición y el impacto en la población.

El entrenamiento de profesionales de la salud y la adquisición de insumos y equipos para el diagnóstico y la caracterización genética de SARS-CoV-2 resultó esencial para la toma de decisiones enfocadas en la contención y la posterior mitigación de la enfermedad (2). No obstante, casi un mes después de detectarse el primer caso latinoamericano de COVID-19 en Brasil, se confirmaron por miles los casos de la enfermedad en la mayoría de los países de Latinoamérica y el Caribe (3). Para septiembre de 2020, países como Brasil, México, Perú, Chile y Colombia habían superado las cifras de casos reportados de la mayoría de países del Viejo Mundo (1), convirtiéndose en el nuevo foco de la pandemia, por lo que se espera un incremento de los casos y, consecuentemente, un mayor impacto de la COVID-19 en Latinoamérica.

Además del impacto en la salud, las medidas de aislamiento preventivo llevaron a una recesión económica que ha exacerbado la desigualdad social en regiones en desarrollo, incluida Latinoamérica, donde se estima que la cifra de personas pobres y en pobreza extrema aumentará de 185 a 230 millones y de 68 a 96 millones, respectivamente, en lo que constituye la peor recesión económica en un siglo en la región (4).

En este sentido, la pandemia de COVID-19 representa un obstáculo significativo para el cumplimiento de algunos de los Objetivos de Desarrollo Sostenible como el de poner fin a la pobreza en todas sus formas en todo el mundo, garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. Además, dejó en evidencia la necesidad de aumentar la inversión en investigación científica, así como de mejorar la capacidad tecnológica en los sistemas de alerta temprana y gestión de riesgos frente a epidemias en Latinoamérica.

En este contexto, los gobiernos se enfrentan a uno de los mayores retos ante la necesidad de minimizar las muertes por COVID-19 y, al mismo tiempo, reducir el impacto económico de la propagación del virus en los territorios (5). Entre las estrategias para el manejo de la pandemia se han implementado medidas como el aumento del número de pruebas de diagnóstico molecular y de unidades de cuidados intensivos.

Por último, la acumulación de información genómica sobre el SARS-CoV-2 circulante en diferentes países de Latinoamérica y el Caribe, en su mayoría producto de esfuerzos locales de implementación de tecnologías de secuenciación de próxima generación, representa una herramienta de gran utilidad para fortalecer la vigilancia epidemiológica y la adopción acertada de decisiones en salud pública para controlar este virus y los demás agentes infecciosos que circulan en la región. Sin embargo, la aplicación de este enfoque en nuestra región implica enfrentar retos importantes que van desde

el establecimiento de políticas regionales en salud pública para fortalecer la cooperación entre los laboratorios de salud pública y facilitar la transferencia de tecnología y entrenamiento, además de una inversión de recursos económicos importantes para la adquisición de insumos, infraestructura y mejoramiento de la capacidad instalada en el laboratorio.

Secuenciación del SARS-CoV-2 y su papel en la adopción de decisiones en salud pública

Las tecnologías de secuenciación de próxima generación implementadas de rutina para la vigilancia de agentes patógenos en agencias de salud pública en Europa (*Public Health England*) y Norteamérica (*Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Agency of Canada*), han permitido la identificación específica de focos de transmisión, que aportan información crucial para la adopción de decisiones basadas en la evidencia para prevenir la dispersión de enfermedades como la tuberculosis (6). Además, la vigilancia genómica permitió la identificación del SARS-CoV-2 como una nueva especie viral pocas semanas después del primer brote en China –algo que tradicionalmente tomaba varios meses–, lo que encendió las alarmas que llevaron al inicio de cuarentenas en todo el mundo (7).

La implementación de las tecnologías de secuenciación de próxima generación en la vigilancia de agentes patógenos posibilita el desarrollo de análisis basados en la epidemiología genómica que, en el marco de la presente pandemia de COVID-19, busca caracterizar el componente genético de las cepas de SARS-CoV-2 circulantes y su correlación con datos epidemiológicos registrados a partir del seguimiento de casos y contactos. En este sentido, la iniciativa global de compartir todos los datos de influenza (GISAID) (1), brinda la oportunidad de mejorar significativamente los sistemas de alerta temprana de cualquier país interesado en implementar la epidemiología genómica como parte de sus políticas de salud pública. Además, es importante resaltar el aporte técnico de iniciativas disponibles en la web que permiten acceder a protocolos estandarizados para la secuenciación masiva del SARS-CoV-2 (8).

Con este enfoque, a medida que el virus se diseminaba por el mundo fue posible evidenciar rápidamente la acumulación de cambios en su genoma, lo que tuvo un impacto directo en el desarrollo y el refinamiento de métodos de diagnóstico molecular y serológico, además de convertirse en el principal insumo para el diseño racional de candidatos a vacunas y tratamientos. Los primeros datos de vigilancia genómica provenientes de países suramericanos como Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador y Uruguay, han aportado evidencia útil para la selección de métodos de diagnóstico molecular y serológico, así como para la formulación de vacunas (9,10), en la que la variabilidad genética de las cepas del SARS-CoV-2 circulantes en la región ha sido determinante (figura 1).



Figura 1. Aplicaciones de los estudios genómicos de SARS-CoV-2

Lecciones aprendidas en epidemiología genómica de otros virus endémicos en Latinoamérica

En Latinoamérica, la circulación simultánea de varios virus transmitidos por mosquitos (Arbovirus), entre ellos los relacionados con las recientes epidemias de dengue, Zika y chikungunya, representa una amenaza para la salud pública con implicaciones sociales y económicas de enorme importancia (11,12), lo que se suma a la presencia de otros virus emergentes, como el Mayaro y el Oropuche, cuyo impacto todavía no se ha estimado. Algunos países latinoamericanos han aportado muy buenos ejemplos sobre la utilidad de los datos genómicos de los arbovirus en la comprensión de fenómenos epidemiológicos de importancia en salud pública; entre ellos cabe destacar la posibilidad de determinar el retraso entre el momento de la aparición de un arbovirus y la primera detección en un área geográfica, la distribución espacial de las cepas de mayor virulencia, la transmisibilidad de vectores y el mayor riesgo de fracaso de eventuales vacunas (13). En Colombia, la vigilancia genómica de arbovirus permitió identificar los genotipos del dengue, chikungunya y Zika, así como la diversificación regional de linajes de estos virus en el país (14-16).

Brasil ha sido pionero en la generación de datos, así como en el acceso a la infraestructura y el personal capacitado en la producción de datos genómicos, algo que quedó evidenciado por el hecho de haber reportado el 40 % de los genomas de SARS-CoV-2 en Latinoamérica. Sin embargo, con la pandemia de COVID-19 en la región, varios países de Latinoamérica demostraron capacidad técnica para contribuir a la vigilancia genómica del SARS-CoV-2, pese a que la cantidad de genomas reportados fue limitada (figura 2).

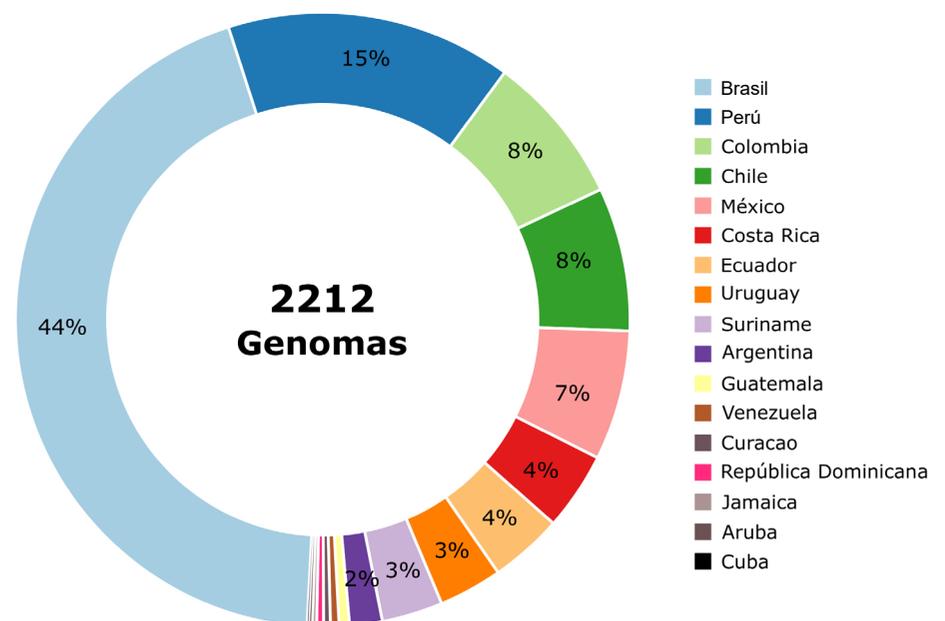


Figura 2. Distribución de los genomas del SARS-CoV-2 reportados en la base de datos GISAID originados en países de Latinoamérica y el Caribe

Secuenciación del SARS-CoV-2 en Latinoamérica: hacia la implementación de una red de vigilancia genómica

El primer genoma de SARS-CoV-2 se reportó el 13 de enero de 2020 y hacia finales de septiembre del 2020 se habían reportado en la base de datos GISAID más de 126.000 genomas a nivel mundial, de los cuales más de 2.200 provienen de Latinoamérica y el Caribe. La abundancia y la velocidad de la producción de datos genómicos en el contexto de la epidemia es un hecho sin precedentes en la historia de la humanidad y ha permitido el monitoreo en tiempo real del avance de la pandemia, el estudio de las introducción del virus en diferentes territorios (17), la vigilancia de la utilidad y aplicabilidad de los métodos diagnósticos y el desarrollo de las posibles vacunas (9,18).

Además, la información temprana aportada por países como Brasil, Panamá, Chile y Colombia, sobre la composición genética de las cepas de SARS-CoV-2 que llegaron durante los primeros meses (figura 3) fue crucial para monitorear la diversificación regional, la fijación de linajes y la importación entre países vecinos a la región (17,19).

Por otro lado, el estudio genómico del SARS-CoV-2 permitió identificar los cambios acumulados en el genoma del virus desde su origen en China, su dispersión por el mundo y la llegada a Latinoamérica. Entre los cambios más frecuentes, la mutación D614G en la proteína S del SARS-CoV-2 ha sido de particular interés, dado que su presencia está asociada con el linaje B.1, dominante en la pandemia, el cual virtualmente reemplazó al linaje A.1, su predecesor. Dicha observación orientó los estudios sobre la asociación de esta mutación con una mayor dispersión e infectividad del virus (20,21) y una antigenicidad reducida, lo que ha llevado a considerar la posibilidad de adaptar las vacunas y las pruebas serológicas (22).

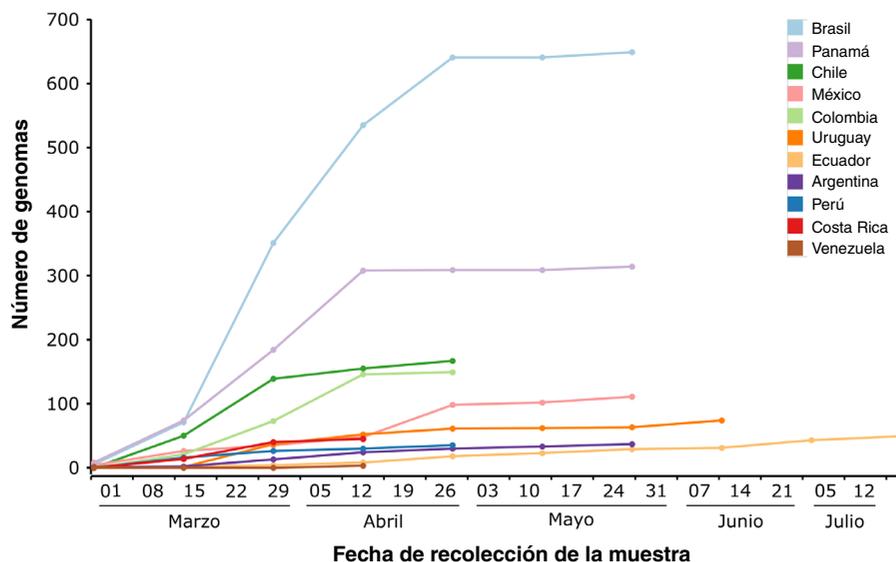


Figura 3. Distribución temporal de los reportes de genomas de SARS-CoV-2 en países de Latinoamérica y el Caribe utilizando la fecha de recolección de la muestra asociada con la secuencia reportada en GISAID

Cuadro 1. Estudios de epidemiología genómica realizados en Latinoamérica y el Caribe durante la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2

Estudio	Aproximación	País
Jesus, <i>et al.</i> , 2020 (23)	Descripción genómica de SARS-CoV-2 del primer caso de COVID-19 reportado en Brasil y casos asociados. Los genomas obtenidos se relacionaban con secuencias reportadas en Italia.	Brasil
Candido, <i>et al.</i> , 2020 (24)	Estudio que combina la epidemiología y la genómica para investigar el impacto de intervenciones no farmacológicas en el control de la pandemia en Brasil. Los datos genómicos permitieron detectar más de 100 eventos de introducción de SARS-CoV-2.	Brasil
Resende, <i>et al.</i> , 2020 (19)	Estudio de vigilancia genómica de la diversidad de SARS-CoV-2 durante la fase temprana de la epidemia en Brasil. Se encontraron múltiples introducciones del virus y evidencia de transmisión comunitaria, y se determinó el linaje B.1.1, lo que sugiere que fue exportado a otros países de Latinoamérica.	Brasil
Xavier, <i>et al.</i> , 2020 (25)	Estudio genómico de SARS-CoV-2 en el estado de Minas Gerais. Se analizó la información de 40 genomas y se encontró evidencia de múltiples introducciones del virus y se determinó una posible fecha de introducción en febrero desde Italia, congruente con la evidencia epidemiológica.	Brasil
Álvarez-Díaz, <i>et al.</i> , 2020 (9)	Descripción de la variabilidad genética de los genomas colombianos del SARS-CoV-2 en las regiones de hibridación de los oligonucleótidos de los principales métodos descritos a nivel mundial para la detección molecular	Colombia
Franco-Muñoz, <i>et al.</i> , 2020 (10)	Descripción de la frecuencia de sustitución de las proteínas S y N del SARS-CoV-2 en Suramérica. Las sustituciones D614G en S y R203K / G204R en N fueron las más frecuentes en Suramérica, observadas en el 83 y 34 % de las secuencias, respectivamente.	Colombia
Laiton-Donato, <i>et al.</i> , 2020 (17)	Estudio de la emergencia y las rutas de importación de COVID-19 a Colombia utilizando observaciones epidemiológicas, históricas de viajes aéreos y análisis filogenéticos. Se proporcionó evidencia de múltiples introducciones, principalmente de Europa con, por lo menos, 12 linajes circulantes.	Colombia
López-Álvarez, <i>et al.</i> , 2020 (26)	Reporte de la secuencia del genoma de un aislamiento viral de un paciente con COVID-19 que estaba infectado en Cali, Colombia. El paciente no tenía antecedentes de viajes recientes y no requirió hospitalización	Colombia
Paniz-Mondolfi, <i>et al.</i> , 2020 (27)	Descripción de primeros genomas del SARS-CoV-2 en la región fronteriza colombo-venezolana. Los genomas del SARS-CoV-2 de Venezuela fueron clasificados en el linaje B1, linaje B.1.13.	Colombia
Castillo, <i>et al.</i> , 2020 (28)	Estudios de genomas completo de los primeros cuatro casos de la nueva enfermedad por coronavirus en Chile en pacientes que viajaron a Europa y el sureste asiático	Chile
Márquez, <i>et al.</i> , 2020 (29)	Estudio metagenómico de tres casos que confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en coexistencia con bacterias patógenas que sugieren coinfección con <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Chlamydia</i> spp.	Ecuador
Garcés-Ayala, <i>et al.</i> , 2020 (30)	Descripción de la secuencia completa del genoma del primer caso importado de COVID-19 en un paciente mexicano que había viajado a Bérgamo, Italia	México
Franco, <i>et al.</i> , 2020 (31)	Descripción de los patrones de transmisión temprana del virus mediante modelado epidemiológico y la vigilancia del genoma para evaluar las estrategias de mitigación en Panamá	Panamá
Padilla-Rojas, <i>et al.</i> , 2020a (32)	Reporte de una secuencia de genoma completo de un paciente peruano con COVID-19 con historial de viaje a Italia	Perú
Padilla-Rojas, <i>et al.</i> , 2020b (33)	Caracterización del genoma completo de SARS-CoV-2 de los primeros casos de COVID-19 en Perú. Se reportan 34 genomas, la mayoría de ellos pertenecientes al clado G linaje B.1.1.1.	Perú
Juscamayta-López, <i>et al.</i> , 2020 (34)	Análisis de genomas de SARS-CoV-2 para describir el establecimiento y propagación viral, eventos de transmisión temprana y diversidad genómica	Perú
Poterico, <i>et al.</i> , 2020 (35)	Descripción y comparación de posiciones variables a nivel genómico en 30 genomas virales completos de países sudamericanos y de Perú	Perú
Salazar, <i>et al.</i> , 2020 (36)	Secuenciación de 10 genomas con genoma completo de 10 SARS-CoV-2 de pacientes diagnosticados durante la introducción viral	Uruguay

En Suramérica, la secuenciación del SARS-CoV-2 permitió establecer que más del 80 % de los genomas reportados para la región presentaban la sustitución D614G (10), información valiosa sobre la historia natural del virus que puede orientar a los responsables de las decisiones en salud pública para la selección, implementación o refinamiento de métodos de diagnóstico, vacunas y tratamientos (cuadro 1). Esto evidencia la necesidad de generar políticas públicas para aumentar los recursos estatales dedicados a implementar la secuenciación genómica como una herramienta de vigilancia temprana de rutina ante eventos de interés en salud pública en Latinoamérica y el Caribe.

Implementación y aplicaciones de la secuenciación del SARS-CoV-2 en Colombia

Las primeras diez secuencias del SARS-CoV-2 en Colombia se obtuvieron de muestras captadas en ocho ciudades del país (Cartagena, Santa Marta, Ibagué, Bogotá, Medellín, Cali, Palmira y Popayán), donde se confirmaron los primeros casos de COVID-19 importados desde Europa, como parte de la vigilancia virológica de rutina liderada por el Instituto Nacional de Salud de Colombia.

La disponibilidad de protocolos en la web específicos para la secuenciación del SARS-CoV-2 basada en amplicones de PCR (8) permitió que los investigadores del Instituto Nacional de Salud, en cooperación con investigadores del Instituto Alexander von Humboldt y la Universidad Cooperativa de Colombia, los aplicaran en la secuenciación del nuevo coronavirus e implementaran la tecnología de secuenciación de Oxford Nanopore – MinION en tan solo tres semanas a partir del primer caso confirmado de COVID-19 en el país, con lo cual las primeras secuencias del SARS-CoV-2 quedaron disponibles en el repositorio de secuencias genómicas del nuevo coronavirus, GISAID. Simultáneamente, investigadores de la Universidad del Valle y del Centro Internacional de Agricultura Tropical demostraron la capacidad instalada para secuenciar el SARS-CoV-2 a partir de muestras captadas localmente (26).

Así, las primeras secuencias del SARS-CoV-2 en Colombia evidenciaron la variabilidad genética en diferentes posiciones nucleotídicas de los sitios genómicos del virus, usados en las pruebas moleculares (rRT-PCR) para el diagnóstico de la COVID-19 y disponibles en el sitio web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ello demostró que la acumulación de mutaciones en el genoma viral es relativamente frecuente y, en consecuencia, es importante evaluar periódicamente los sitios blanco para el diagnóstico molecular usando la información de las secuencias disponibles para verificar mediante simulación por computador su potencial efecto en el desempeño de las pruebas (9).

En los meses siguientes otros estudios corroboraron esta información a la luz de nuevas secuencias del SARS-CoV-2 reportadas en GISAID por investigadores colombianos, las cuales se sumaron a las reportadas por otros países de la región, incluidos Brasil, Chile, Ecuador, Uruguay, Perú y Argentina, lo que demuestra el alcance de estos hallazgos en el territorio suramericano (18), así como en las pruebas de inmunodiagnóstico basadas en anticuerpos contra las proteínas N y S del SARS-CoV-2 (10).

Además, la capacidad de secuenciación instalada del Instituto Nacional de Salud permitió clasificar el primer aislamiento del SARS-CoV-2 colombiano (obtenido por investigadores de la Universidad de Antioquia) en el linaje B.1.5, uno de los más prevalentes en el país. Esta información resulta crucial para determinar las cepas del virus que se emplearán en pruebas *in vitro* para la evaluación de compuestos terapéuticos o desinfectantes (37). Por último, las secuencias del SARS-CoV-2 identificadas durante la fase temprana de la pandemia de COVID-19 en Colombia aportaron datos moleculares para respaldar la información epidemiológica relativa a la proporción de casos importados de Europa y América y la reconstrucción de cadenas de transmisión viral, así como para estimar la variabilidad genética de SARS-CoV-2 en el país, traducida en la identificación de 12 sublinajes del SARS-CoV-2 importados en un transcurso de dos meses desde la confirmación del primer caso (17).

Conclusiones y perspectivas

Es una necesidad urgente fortalecer la cooperación entre los laboratorios de salud pública de Latinoamérica y el Caribe para facilitar la transferencia tecnológica, el entrenamiento del personal y la adquisición de recursos para insumos, infraestructura y mejoramiento de la capacidad instalada en el laboratorio, entre otros. Esto permitirá establecer consensos sobre la vigilancia genómica en la región para los sistemas de alerta temprana frente al SARS-CoV-2 y otros agentes patógenos que amenacen la salud pública. Ello debe acompañarse de políticas regionales de asignación de recursos financieros para el mejoramiento de la capacidad instalada en los laboratorios, la adquisición de insumos y equipos y los programas de entrenamiento de profesionales en análisis de datos, lo que permitirá fortalecer los sistemas de vigilancia genómica y de alerta temprana frente a amenazas para la salud pública.

Agradecimientos

A todos los investigadores colombianos y extranjeros que depositaron genomas en la base de datos EpiFlu (TM) de GISAID contribuyendo así al conocimiento de la diversidad genómica y la relación filogenética del SARS-CoV-2.

Referencias

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:533-4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
2. World Health Organization-WHO. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020. Fecha de consulta: 31 de julio de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
3. Miller MJ, Loaiza JR, Takyar A, Gilman RH. COVID-19 in Latin America: Novel transmission dynamics for a global pandemic? *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14:e0008265. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008265>
4. United Nations. The impact of COVID-19 on Latin America and the Caribbean. New York: United Nations; 2020. p. 25.
5. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020;395:931-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5)
6. Guthrie JL, Gardy JL. A brief primer on genomic epidemiology: Lessons learned from *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1388:59-77. <https://doi.org/10.1111/nyas.13273>
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;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
8. Quick J. nCoV-2019 sequencing protocol: protocols.io; 2020. Fecha de consulta: 2 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencing-protocol-bbmui6w>
9. Álvarez-Díaz DA, Franco-Muñoz C, Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Franco-Sierra ND, Flórez-Sánchez AC, *et al.* Molecular analysis of several in-house rRT-PCR protocols for SARS-CoV-2 detection in the context of genetic variability of the virus in Colombia. *Infect Genet Evol.* 2020;84:104390. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104390>
10. Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Wiesner M, Escandón P, Usme-Ciro JA, *et al.* Substitutions in spike and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104557. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104557>
11. Gasque P, Bandjee MC, Reyes MM, Viasus D. Chikungunya pathogenesis: From the clinics to the bench. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl.5):S446-S8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw362>

12. Flórez-Lozano K, Navarro-Lechuga E, Llinas-Solano H, Tuesca-Molina R, Sisa-Camargo A, Mercado-Reyes M, *et al.* Spatial distribution of the relative risk of Zika virus disease in Colombia during the 2015-2016 epidemic from a Bayesian approach. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;148(Suppl.2):55-60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13048>
13. Pollett S, Fauver JR, Maljkovic Berry I, Meléndrez M, Morrison A, Gillis LD, *et al.* Genomic epidemiology as a public health tool to combat mosquito-borne virus outbreaks. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl.3):S308-18. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz302>
14. Laiton-Donato K, Usme-Ciro JA, Rico A, Pardo L, Martínez C, Salas D, *et al.* Análisis filogenético del virus del chikungunya en Colombia: evidencia de selección purificadora en el gen E1. *Biomédica.* 2016;36:25-34. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2990>
15. Laiton-Donato K, Álvarez DA, Peláez-Carvajal D, Mercado M, Ajami NJ, Bosch I, *et al.* Molecular characterization of dengue virus reveals regional diversification of serotype 2 in Colombia. *Virology.* 2019;16:62. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1170-4>
16. Black A, Moncla LH, Laiton-Donato K, Potter B, Pardo L, Rico A, *et al.* Genomic epidemiology supports multiple introductions and cryptic transmission of Zika virus in Colombia. *BMC Infect Dis.* 2019;19:963. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4566-2>
17. Laiton-Donato K, Villabona-Arenas CJ, Usme-Ciro JA, Franco-Muñoz C, Álvarez-Díaz DA, Villabona-Arenas LS, *et al.* Genomic epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(12) (In press). <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20135715>
18. Ramírez JD, Muñoz M, Hernández C, Flórez C, Gómez S, Rico A, *et al.* Genetic diversity among SARS-CoV2 strains in South America may impact performance of molecular detection. *Pathogens.* 2020;9:580. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070580>
19. Resende PC, Delatorre E, Gräf T, Mir D, Motta FdC, Appolinario LR, *et al.* Genomic surveillance of SARS-CoV-2 reveals community transmission of a major lineage during the early pandemic phase in Brazil. *bioRxiv.* 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.158006>
20. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, IZard T, *et al.* The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv.* 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726>
21. 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;182:812-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
22. Kim SJ, Nguyen VG, Park YH, Park BK, Chung HC. A novel synonymous mutation of SARS-CoV-2: Is this possible to affect their antigenicity and immunogenicity? *Vaccines (Basel).* 2020;8:220. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020220>
23. Jesus JG, Sacchi C, Candido DDS, Claro IM, Sales FCS, Manuli ER, *et al.* Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e30. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062030>
24. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, *et al.* Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science.* 2020;369:1255-60. <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>
25. Xavier J, Giovanetti M, Adelino T, Fonseca V, Barbosa da Costa AV, Ribeiro AA, *et al.* The ongoing COVID-19 epidemic in Minas Gerais, Brazil: Insights from epidemiological data and SARS-CoV-2 whole genome sequencing. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1824-34. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1803146>
26. López-Álvarez D, Parra B, Cuéllar WJ. Genome sequence of SARS-CoV-2 isolate Cali-01, from Colombia, obtained using Oxford Nanopore MinION Sequencing. *Microbiol Resour Announc.* 2020;9:e00573-20. <https://doi.org/10.1128/MRA.00573-20>
27. Paniz-Mondolfi A, Muñoz M, Flórez C, Gómez S, Rico A, Pardo L, *et al.* SARS-CoV-2 spread across the Colombian-Venezuelan border. *medRxiv.* 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20149856>
28. Castillo AE, Parra B, Tapia P, Acevedo A, Lagos J, Andrade W, *et al.* Phylogenetic analysis of the first four SARS-CoV-2 cases in Chile. *J Med Virol.* 2020;92:1562-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25797>
29. Márquez S, Prado-Vivar B, Guadalupe JJ, Gutiérrez Granja B, Jibaja M, Tobar M, *et al.* Genome sequencing of the first SARS-CoV-2 reported from patients with COVID-19 in Ecuador. *medRxiv.* 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128330>

30. Garcés-Ayala F, Araiza-Rodríguez A, Mendieta-Condado E, Rodríguez-Maldonado AP, Wong-Arambula C, Landa-Flores M, *et al.* Full genome sequence of the first SARS-CoV-2 detected in México. Arch Virol. 2020;165:2095-8. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04695-3>
31. Franco D, González C, Abrego LE, Carrera JP, Díaz Y, Caisedo Y, *et al.* Early transmission dynamics, spread, and genomic characterization of SARS-CoV-2 in Panama. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20160929>
32. Padilla-Rojas C, Lope-Pari P, Vega-Chozo K, Balbuena-Torres J, Cáceres-Rey O, Bailón-Calderón H, *et al.* Near-complete genome sequence of a 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) strain causing a COVID-19 case in Perú. Microbiol Resour Announc. 2020;9:e00303-20. <https://doi.org/10.1128/MRA.00303-20>
33. Padilla-Rojas C, Vega-Chozo K, Galarza-Pérez M, Calderón HB, Lope-Pari P, Balbuena-Torres J, *et al.* Genomic analysis reveals local transmission of SARS-CoV-2 in early pandemic phase in Perú. bioRxiv. 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.09.05.284604>
34. Juscamayta-López E, Tarazona D, Valdivia F, Rojas N, Carhuaricra D, Maturrano L, *et al.* Phylogenomic reveals multiple introductions and early spread of SARS-CoV-2 into Perú. bioRxiv. 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.09.14.296814>
35. Poterico JA, Mestanza O. Genetic variants and source of introduction of SARS-CoV-2 in South America. J Med Virol. 2020;92:2139-45. <https://doi.org/10.1002/jmv.26001>
36. Salazar C, Díaz-Viraqué F, Pereira-Gómez M, Ferrés I, Moreno P, Moratorio G, *et al.* Multiple introductions, regional spread and local differentiation during the first week of COVID-19 epidemic in Montevideo, Uruguay. bioRxiv. 2020 (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.086223>
37. Díaz FJ, Aguilar-Jiménez W, Flórez-Álvarez L, Valencia G, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz, *et al.* Aislamiento y caracterización de una cepa temprana de la epidemia de SARS-CoV-2 de 2020 en Medellín, Colombia. Biomédica. 2020;40(Supl.2):148-58. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5834>

Cartas al editor

Pereira, 15 de octubre de 2020

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Después de leer el artículo “Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre” (1), cabe resaltar el interés de la evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica en el marco de esta pandemia. Se constata el efecto positivo que la inyección de recursos de todo tipo ha tenido en el sistema en la transformación de las condiciones previas y la superación de inequidades.

Los autores plantean en su artículo que la evaluación se basó en el criterio de cumplimiento de la ley de Benford. Quisiéramos señalar que no conocíamos dicha ley, y que no encontramos ninguna validación de sus postulados en el artículo publicado, ya que solo se alude en él a su aplicación por parte del autor de correspondencia en otros estudios suyos. En nuestra búsqueda en la literatura especializada encontramos que en el artículo de Cerioli, *et al.* (2), los autores señalan que “[...] ninguna teoría general conocida puede predecir con exactitud si la ley de Benford es válida en una aplicación específica, cuyo proceso de generación de datos no se puede conocer con certeza, incluso en ausencia de fraude u otras manipulaciones de datos” (traducción libre). Cerioli, *et al.* citan, a su vez, a Berger, *et al.* (3), quienes advierten que la ley de Benford “[...] no parece proporcionar información. Un fenómeno amplio y a menudo mal entendido no siempre debe reducirse a unos pocos modelos matemáticos” (traducción libre). A renglón seguido los autores añaden que “[...] actualmente no existe un enfoque unificado que explique simultáneamente la aparición de un fenómeno ni en sistemas dinámicos, teoría de números, estadísticas y datos del mundo real” (traducción libre). En otro artículo (4) se afirma que la ley de Benford asume distribuciones normales para modelar los componentes aleatorios en sus conteos simulados, pero si los segundos dígitos siguen una distribución normal, en general no satisfacen la ley de Benford. Además, no hay razón para creer que los datos simulados se parecen a los datos registrados en cualquier epidemia.

Por otra parte, como resultado de la revisión bibliográfica que hicimos, supimos que la ley de Benford exige el supuesto de independencia estadística de los dígitos, ante lo que surge la pregunta de cómo evaluaron este supuesto los autores, especialmente en una situación de pandemia en la cual es difícil establecer la independencia de un caso con respecto a otro, sobre todo porque se trata de una infección que se transmite entre personas, y estas no son independientes unas de otras.

Los autores aluden desde el resumen que determinaron los departamentos con un desempeño óptimo, pero no queda claro en qué consiste dicho desempeño, aunque, al parecer, tiene que ver con el cumplimiento de la ley de Benford para el primero y segundo dígitos. En la introducción hacen el recuento juicioso de algunas características de la pandemia en Colombia, resaltando las diferencias de la epidemia según regiones, pero posteriormente hacen comentarios con base en criterios no aclarados: ¿cuál es la definición

de pico?, ¿cuál es el procedimiento y el análisis para determinar el pico? Mencionamos esto porque hay mucha discusión al respecto, por ejemplo, hay autores que han planteado que nos equivocamos al pensar que Europa había salido del ascenso en agosto, lo que resulta interesante en sí mismo por el aumento en la frecuencia de casos asociados con la tasa de transmisión y la capacidad de los servicios de salud para detectar y notificarlos. Pero, ¿realmente cuándo llegaremos nosotros al pico? ¿No será que este ocurre al llegar a un número muy cercano al 50 % de infección? ¿Sabemos cuál es la prevalencia de la infección en el país? Lo que los autores denominan “pico” es realmente un número máximo de casos a nivel regional, y con base en ese número de casos acumulados se comparan los departamentos. La pregunta que nos hacemos es, ¿son comparables nuestros departamentos? Es decir, ¿estamos en el mismo nivel de desarrollo de la pandemia? ¿Están todas las regiones en igualdad de condiciones para detectar, aislar y notificar los casos? Si no es así, ¿saben los autores qué están comparando al cotejar los datos de los departamentos? ¿Qué quiere decir la meseta en la frecuencia de casos? ¿Se estabilizó la tasa de transmisión y la capacidad diagnóstica, y se saturó el reporte de casos en la vigilancia epidemiológica? ¿Cuál es la utilidad de una métrica cuando lo que voy a medir no se encuentra bajo la misma condición exigida por esta? En el texto también hay algunas declaraciones que deben definirse porque son parte de la evaluación, por ejemplo, ¿qué es la calidad del dato?, ¿bajo qué reglas se estandariza la evaluación comparativa?

Nosotros hicimos una simulación de la ley de Benford y la conclusión fue que cuando el crecimiento es modelado de forma exponencial, se cumple con la ley y con lo tocante al primer dígito, y si esto ocurre, no hay contención, pero los autores del artículo claramente afirman lo contrario. Con base en la simulación que hicimos concluimos que el virus se diseminó exponencialmente y que el plan de contención fracasó. En este sentido, cumplir la ley y lo relacionado con el primer dígito simplemente permite reportar un número de casos en relación con el crecimiento exponencial, y eso no es algo para destacar, sobre todo cuando el fracaso de la contención se propone como criterio de “desempeño” de las labores de vigilancia en salud pública.

Además, los autores plantean una falacia lógica cuando, bajo un razonamiento aparentemente correcto, llegan a una conclusión errónea afirmando que el desempeño es óptimo. Es un error afirmar que el número de casos iniciados afecta el cumplimiento de lo concerniente al segundo dígito, dado que, según la ley de Benford, para ello es necesario tener una muy alta tasa de transmisión. Solo de esa manera aumentan las probabilidades de cumplir con ella en cuanto al segundo dígito. ¿Esto es buen desempeño? Evidentemente no lo es, pues lo que esto sugiere es que el plan de contención fracasó y que la tasa de transmisión nunca logró disminuirse.

Solo con propósitos ilustrativos los invitamos a revisar la simulación de la ley de Benford; en ella se pueden observar las consecuencias de dicha ley en el número de casos positivos reportados en el tiempo.

En epidemiología nos interesa disminuir la tasa de transmisión para aplanar la curva que describe el número de nuevos casos en el tiempo. Cumplir con la ley de Benford no necesariamente es un criterio adecuado para evaluar la calidad de la vigilancia epidemiológica y de las intervenciones. Los departamentos que no cumplen con los postulados de la ley pueden aplanar la curva si la epidemia se comporta como lo definen estos.

Sin ninguna argumentación, los autores generan una clasificación con base en un procedimiento que no es claro, lo que plantea preguntas sobre lo que significa dicha clasificación, lo que mide, si es deseable tener un desempeño bueno o malo según ella, y si es posible sacar conclusiones o derivar mecanismos para mejorar el “desempeño” y la posición en la clasificación. Por ejemplo, según el artículo ¿qué deben hacer las regiones para mejorar su posición en dicha clasificación? Si esta es una escala, ¿qué sensibilidad y especificidad tiene? ¿Qué replicabilidad?

Realmente, el artículo incluye muchos juicios de valor, pues no se definen aspectos críticos de la evaluación y la comparación. Tampoco es riguroso en la adaptación y la aplicación del modelo matemático a la situación planteada y, peor aún, no es claro cuál es el problema ni la pregunta de investigación. Simplemente se plantea una hipótesis cuya validez nunca es evaluada ni contrastada con otros métodos. El artículo tampoco es claro en manifestar qué evalúa y no define un plan de mejoramiento para cada una de las regiones en función de sus particularidades, con lo que se pierde la posibilidad de aportar planteamientos técnicos y científicos para un mejor desempeño frente a la pandemia.

Atentamente,

José William Martínez

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

Juan Camilo Martínez

Universidad de Vanderbilt, TN, USA

Diego Alejandro Rincón, Diego Alejandro Salazar, Juan Daniel Castrillón, María del Pilar Gómez, Oscar Felipe Suárez Brochero, Juan Pablo Vélez, Ángela María Valencia
Secretaría de Salud de Risaralda, Pereira, Colombia

Sandra Gómez

Dirección Operativa de Salud Pública de Risaralda, Pereira, Colombia

Ángel María Rincón Hurtado

Fundación Universitaria del Área Andina, Pereira, Colombia

Referencias

1. Hurtado-Ortiz A, Moreno-Montoya J, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre. *Biomédica* 2020;40(Supl.2):96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5812>
2. Cerioli A, Barabesi L, Cerasa A, Menegatti M, Perrotta D. Newcomb-Benford law and the detection of frauds in international trade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:106-15.
3. Berger A, Hill TP. Benford's law strikes back: No simple explanation in sight for mathematical gem. *The Mathematical Intelligencer*. 2011;33:85-91. <https://doi.org/10.1007/s00283-010-9182-3>
4. Mebane WR. Comment on “Benford's Law and the detection of election fraud”. *Political Analysis*. 2011;19:269-72.

Bogotá, 15 de agosto de 2020

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*

Estimados señores:

Hemos leído la carta enviada por Martínez, *et al.*, en la que se discute nuestro artículo “Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre” (1). Dado que los mismos autores reconocen que son neófitos en el tema de la ley de Benford y su aplicación en la vigilancia en salud pública, responderemos a sus inquietudes, las cuales coinciden con las que algunos de nosotros tuvimos hace unos años cuando abordamos esta temática de manera sistemática y propusimos su uso para evaluar sistemas de vigilancia en salud pública en el contexto de las epidemias. Esa primera aproximación quedó plasmada en un artículo publicado en el 2011 (2), que se centraba en el modelado matemático de epidemias de infecciones emergentes. En esa ocasión, los revisores y editores nos brindaron aportes valiosos que incorporamos en la versión del artículo que fue publicado en dicho momento.

Ante todo, nuestro aporte no apunta a los sistemas de vigilancia epidemiológica, como lo afirman los colegas en su carta, sino a los sistemas de vigilancia en salud pública, concepto diferente que no entraremos a discutir, pues ya ha sido descrito por otros autores (3,4).

En segundo lugar, la evaluación de este tipo de sistemas incluye muchos elementos, pero nuestro enfoque se centró exclusivamente en la calidad de los datos, el cual es uno de los atributos que diversas agencias internacionales especializadas en esta tarea reconocen como importantes. Los otros atributos son la simplicidad, la flexibilidad, la aceptabilidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo, la representatividad, la oportunidad y la estabilidad (5). En ese sentido, nuestra contribución se centró en la evaluación rápida y objetiva de un solo atributo, sin sesgos ni conflictos de intereses, y se basa en premisas que cualquiera que acceda a los datos puede replicar, lo que es posible por la política de datos abiertos de la pandemia. Nuestro artículo presenta los datos de tal forma que, incluso, pueden interpretarse con un algoritmo diferente al usado por nosotros. Entendemos que la calidad de los datos es un atributo de gran importancia. Por ejemplo, no es un buen sistema de vigilancia en salud pública aquel que, aunque tenga elevadas sensibilidad y oportunidad, falle en cuanto a la calidad de los datos; por ello, el desempeño del sistema sí tiene relación con el cumplimiento o no de la ley de Benford.

Tercero, la presentación de casos durante una pandemia es difícil de determinar con las estrategias estándar de la vigilancia en salud pública. Sin embargo, mediante conceptos como el R_0 y los modelos de transmisión, los fundamentos de la epidemiología de las enfermedades infecciosas indican que el comportamiento teórico esperado en lo que respecta a los casos acumulados sigue un patrón relacionado. Este hecho explica que se obtengan más números cuyo primer dígito sea el uno, seguido por el dos, luego el tres y así sucesivamente hasta el nueve. Estos datos esperados, cuya distribución se define por la ley de Benford, son los que se contrastan, mediante pruebas estadísticas, con los datos observados resultantes del proceso de vigilancia

en salud pública. En varias de las referencias de la presente respuesta se encuentran diversos usos y explicaciones más detalladas (2,6-10).

En cuarto lugar, la suposición estadística de independencia pudo ser mal interpretada por los colegas. Dado el diseño, se espera que ningún caso de COVID-19 ocurra independientemente de otro debido a las características propias de la transmisión, y el análisis basado en la ley de Benford que presentamos en nuestro artículo, evalúa la frecuencia de los dígitos de los reportes de casos, no los casos en sí, por lo que no presupone la independencia de los casos ni afecta los métodos empleados. En nuestro artículo se usa la ley de Benford para verificar si al sumarse los casos en una ventana de tiempo definido, la cantidad de casos acumulados notificados (primer o segundo dígito) ocurre sin adoptar un patrón diferente al orden esperado en el supuesto de que no se dé una intervención o no se logren las cifras. La independencia en este caso depende de que no haya modificaciones en la información que provoquen frecuencias alteradas de casos, no al hecho de que un caso intervenga en la aparición de otro, que es lo natural y esperado.

En quinto lugar, es importante señalar que no era el interés del artículo la validación de la ley de Benford para su uso en la vigilancia en salud pública. Los procesos epidemiológicos de validación no atañen a la verificación propuesta en este trabajo en torno a la idoneidad de las cifras provenientes de esa vigilancia y su cumplimiento de la ley de Benford; en su lugar, la validación se sitúa en la necesidad de valorar la adaptabilidad y capacidad con la que un sistema *ad hoc* para la medición o evaluación de un constructo sanitario funciona en distintos contextos o circunstancias (13). Sin embargo, consideramos que la validación del método debería hacerse mediante su contraste con la realidad que observamos. Si bien las experiencias previas con la influenza A(H₁N₁), el dengue y el Zika nos dieron algunos elementos, la pandemia de COVID-19 ha sido un mejor escenario para probar el método debido la amplia divulgación de datos y las noticias de dominio público.

En los primeros momentos de la pandemia nos surgió una inquietud en torno a la calidad de los datos de la epidemia en la República Popular China, por lo que se aplicó el método y evidenciamos que estos cumplían con la ley de Benford (6). Este hallazgo fue reportado con análisis similares por varios autores de diversas instituciones y países en más de 10 artículos y publicaciones anticipadas (8-11), concordancia de resultados que evidencia la validez del enfoque analítico. Un caso cercano e interesante es Brasil, cuyo presidente se ha mostrado negacionista frente a la pandemia, y en donde hay evidencias sobre los cambios arbitrarios introducidos en la manera de informar los casos de infección por SARS-CoV-2 y las muertes asociadas. En este caso, el empleo de la ley de Benford de forma similar a la nuestra, permitió establecer que los datos entre julio y agosto sobre muertes y casos positivos, no cumplieron con los criterios de calidad (12). En el caso de Colombia, el que los datos de algunos departamentos no cumplieran con la ley de Benford podría relacionarse más con rezagos en la detección o captación de los casos.

En sexto lugar, la capacidad del artículo de mejorar el desempeño de la vigilancia en salud pública escapaba de su objetivo. Lo que sugerimos es que se revisen los casos que cumplieron con la ley de Benford para determinar en qué áreas podría mejorarse. Si son exitosas, las intervenciones y las acciones sanitarias que se desplieguen en cada territorio tendrán como uno de sus

efectos, no el único, mejorar la calidad de los datos y, en consecuencia, habrá también mejoras en el cumplimiento de la ley de Benford. En este sentido, podemos afirmar que es más difícil cumplir con lo tocante a los primeros dígitos (1, 2 y 3) que a los últimos (7, 8 y 9). Aunque el estudio se centró en contribuir a conocer la situación nacional de uno de los atributos de los procesos de vigilancia en salud pública, es decir, la calidad de los datos, el cumplimiento o no de la ley de Benford no descalifica ni demerita el esfuerzo de nadie, y la clasificación de los departamentos da cuenta de ello; las afirmaciones que se desprenden de este resultado podrían evidenciar las dificultades para interpretar, específicamente, la calidad de los datos.

En séptimo lugar, al referirse a las falacias, los autores de la carta al editor deberían señalar con más precisión a cuál aluden. Los “juicios de valor”, como los llaman los autores, apenas son conclusiones derivadas del análisis hecho a partir de la implementación del método. Vemos la controversia que nuestro estudio suscitó como un paso más hacia una mejor comprensión del funcionamiento de los sistemas de vigilancia en salud pública, de hecho, ¡creemos que ese es precisamente su objetivo!

Por último, nuestra experiencia de más de 10 años trabajando con la ley de Benford aplicada a los sistemas de vigilancia en salud pública, nos indica que cuando no se cumple es importante que se revise si hace falta la detección de un número mayor de casos o su registro adecuado. Además, en este caso debería incorporarse todo lo relacionado con la capacidad de los laboratorios de salud pública en este análisis, dada su dependencia para diagnosticar los casos. El propósito de nuestro estudio no fue evaluar la respuesta a la pandemia en el nivel territorial si no valorar la calidad de los datos captados por los sistemas de vigilancia a nivel local utilizando la Ley de Benford.

Álvaro J. Idrovo, Alexandra Hurtado-Ortiz

Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

José Moreno-Montoya

Subdirección de Estudios Clínicos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

Franklyn E. Prieto-Alvarado

Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Hurtado-Ortiz A, Moreno-Montoya J, Prieto-Alvarado FE, Idrovo AJ. Evaluación comparativa de la vigilancia en salud pública de COVID-19 en Colombia: primer semestre. *Biomédica* 2020;40(Supl.2):96-103. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5812>
2. Idrovo AJ, Fernández-Niño JA, Bojórquez-Chapela I, Moreno-Montoya J. Performance of public health surveillance systems during the influenza A(H₁N₁) pandemic in the Americas: Testing a new method based on Benford's law. *Epidemiol Infect.* 2011;139:1827-34. <https://doi.org/10.1017/S095026881100015X>
3. Langmuir AD. Evolution of the concept of surveillance in the United States. *Proc R Soc Med.* 1971;64:681-684.
4. Declich S, Carter AO. Public health surveillance: Historical origins, methods and evaluation. *Bull World Health Organ.* 1994;72:285-304.
5. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, *et al.* Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: Recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50:1-35.
6. Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF. Data quality of Chinese surveillance of COVID-19: Objective analysis based on WHO's situation reports. *Asia Pac J Public Health.* 2020; 32(4):165-167. <http://doi.org/10.1177/1010539520927265>

7. Koesters N, McMenemy A, Belanger Y. Simulating epidemics with a SIRD model and testing with Benford's law. (Pre-print) doi: <https://www.newyorker.com/news/daily-comment/the-coronavirus-hits-brazil-hard-but-jair-bolsonaro-is-unrepentant>
8. Zhang J. Testing case number of coronavirus disease 2019 in China with Newcomb-Benford law. arXiv:2002.05695
9. Isea R. How valid are the reported cases of people infected with covid-19 in the world? Int J Coronav 2020;1(2):53-56. <http://doi.org/10.14302/issn.2692-1537.ijcv-20-3376>
10. Lee KB, Han S, Jeong Y. COVID-19, flattening the curve, and Benford's law. Physica A: Stat Mech Appl. 2020;559:125090. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2020.125090>
11. Elba F. Dati Covid 2019 e legge di Benford. arXiv:2008.05884
12. Idrovo AJ, Manrique-Hernández EF, Fernández-Niño JA. Report from Bolsonaro's Brazil: The consequences of ignoring science. Int J Health Serv 2020 (in press).
13. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quinonez HR, Young SL. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: A primer. Front Public Health. 2018;6:149. <http://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>

Cartas al editor

Caracas, 19 de octubre de 2020

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá, D.C.

Estimados señores:

Hemos leído con interés la reciente publicación de Gregorio-Chaviano, *et al.* (1), en la que analizan la producción científica sobre la COVID-19 en Latinoamérica, y quisiéramos hacer algunas consideraciones que nos parecen importantes.

En primer lugar, pese a que los autores realizaron un interesante estudio bibliométrico de los documentos sobre la COVID-19 en Latinoamérica, el análisis de la producción científica no necesariamente representa un aporte intelectual tangible a la comprensión de la enfermedad, ya que los estudios bibliométricos sólo informan sobre la cantidad de publicaciones, no sobre su calidad, por lo que son frecuentemente combinados con indicadores de impacto o el juicio de expertos (2). Recientemente publicamos una revisión sistemática y análisis bibliométrico de la producción científica sobre la COVID-19 en Latinoamérica, en la que analizamos la calidad de los documentos recuperados, los reclasificamos y describimos su contribución científica real (3). Casi para la misma fecha de búsqueda, recuperamos 101 documentos en comparación con los 142 recuperados por Gregorio-Chaviano, *et al.*, probablemente debido a las diferentes bases de datos consultadas y estrategias de búsqueda construidas en los dos estudios. En el nuestro, la mayoría (72/101; 71,3 %) de los documentos recuperados eran comentarios u opiniones, editoriales o perspectivas, recomendaciones clínicas y revisiones narrativas que, si bien representan un «producto científico», no van más allá de publicaciones sin contenido inédito, por lo que incluimos únicamente los documentos que aportaban un conocimiento real: investigaciones en ciencias básicas, reportes y series de casos, estudios transversales, ensayos clínicos y metaanálisis.

Por otra parte, aunque diversos estudios bibliométricos sobre la COVID-19 han analizado el comportamiento de la producción científica en el mundo, consideramos que algunas de esas aproximaciones pueden tener sesgos en el contexto de esta pandemia, pues incluyen documentos sin previa revisión de pares y no evalúan su contenido o calidad. Gregorio-Chaviano, *et al.*, señalan que «la publicación de los artículos en revistas internacionales, en su mayoría de elevada visibilidad e impacto, muestra una tendencia positiva en cuanto a la calidad de las investigaciones» (1); sin embargo, se ha señalado que, más que de otros tipos de estudios, son altas las tasas de citación de documentos metodológicos y de protocolos que introducen técnicas y reglamentos referenciados para cada uso, así como revisiones de la literatura, debido a que manejan una amplia bibliografía y su consulta es especialmente útil para los científicos (2). Además, el recuento de citas se ve afectado no solo por el idioma, el campo de estudio o el tipo de artículo (investigación original, editorial, revisión, etc.), sino también por otras razones subjetivas (4). Amin, *et al.* (5), consideran que deben discriminarse los «artículos válidos» –aquellos con suficiente información para asegurar las observaciones, repetir las experiencias y evaluar los procesos intelectuales– de los otros tipos de

publicaciones, debido a que ello influye en el análisis y en las conclusiones relacionadas con la producción de conocimientos científicos.

Actualmente, una gran cantidad de artículos científicos sobre la COVID-19 se difunden rápidamente en diferentes redes sociales, incluso los de baja calidad, y pocas veces se constatan los resultados. La disputa por «publicar o perecer» está llevando a los autores y a las revistas a someter y aceptar resultados de baja calidad o dudosa credibilidad; por ejemplo, recientemente la prestigiosa revista *Lancet* publicó un estudio sobre el papel de la hidroxiquina en el tratamiento de la COVID-19 que posteriormente fue retractado por los propios autores (6). En este momento de crisis sanitaria por la COVID-19, es importante que las publicaciones sean de alta calidad y aporten conocimientos verdaderos a la comprensión de la enfermedad.

En conclusión, nosotros encontramos (hasta la fecha de búsqueda) que dos de cada tres artículos publicados en Latinoamérica no aportan conocimiento nuevo en la comprensión del impacto de la COVID-19 en la región. Además, si solo analizamos este tipo de publicaciones, no podríamos estimar realmente el liderazgo científico ni la capacidad de generar proyectos de investigación, sino simplemente el número de artículos publicados.

David A. Forero-Peña

Instituto de Investigación Biomédica y Vacunas Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela;
Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas,
Caracas, Distrito Capital, Venezuela

Natasha A. Camejo-Ávila y Fhabían S. Carrión-Nessi

Instituto de Investigación Biomédica y Vacunas Terapéuticas, Ciudad Bolívar, Venezuela

Referencias

- Gregorio-Chaviano O, Limaymanta CH, López-Mesa EK. Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana sobre COVID-19. *Biomédica*. 2020;40(Supl.2):104-15. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5571>
- Bornmann L, Daniel HD. What do citation counts measure? A review of studies on citing behavior. *Journal of Documentation*. 2008;64:45-80. <https://doi.org/10.1108/00220410810844150>
- Forero-Peña DA, Carrión-Nessi FS, Camejo-Ávila NA, Forero-Peña MJ. COVID-19 en Latinoamérica: una revisión sistemática de la literatura y análisis bibliométrico. *Rev Salud Pública*. 2020;22:1-7. <https://doi.org/10.15446/rsap.v22n2.86878>
- Bordons M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:790-800.
- Amin M, Mabe MA. Impact factors: Use and abuse. *Medicina (B Aires)*. 2003;63:347-54.
- Funck-Brentano C, Salem JE. RETRACTED: Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *Lancet*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0)

Bogotá, 22 de octubre de 2020

Señores

Comité Editorial

Revista Biomédica

Bogotá, D.C.

Apreciados señores:

Agradecemos a los autores de la carta al editor la lectura de nuestro artículo y los aportes y consideraciones que hicieron sobre él.

Tal como lo exponen los autores de la carta, nuestro artículo no representa aportes intelectuales a la comprensión de la enfermedad, pues se trata de un estudio meramente descriptivo en el que nos limitamos a exponer el comportamiento de la producción bibliográfica en las primeras semanas del año, haciendo énfasis en los autores e instituciones participantes en los estudios, así como en el crecimiento exponencial de la investigación.

En el momento en que escribimos el manuscrito nuestro principal objetivo era saber y describir a quienes estaban participando a nivel regional en la investigación de un tema que, por su impacto médico y social, generaba y genera gran interés. No nos planteamos ir más allá para analizar la estructura del contenido a través de las citas, aspecto que hoy resulta clave dado el volumen de estudios publicados, cuyo análisis aportaría más información sobre los detalles propios de las investigaciones y su impacto real en el manejo de la enfermedad, y ameritaría centrarse en aquellos estudios enfocados al desarrollo de vacunas, por ejemplo.

Cualquier estudio bibliométrico parte de sesgos: desde las bases de datos empleadas, la propia selección de términos y la ecuación de búsqueda, hasta los análisis propiamente dichos. En nuestro estudio utilizamos tres fuentes intentando cubrir una amplia cantidad de información dado el breve periodo analizado, pero dejando por fuera la producción registrada en otras bases de datos y las tipologías documentales que aportan al conocimiento de la enfermedad. Durante este año otros estudios se han centrado en análisis descriptivos, exponiendo el ritmo de crecimiento (1), el incremento de la producción, las revistas que concentran las publicaciones, y las tasas de colaboración, entre otros (2-4).

Como lo plantean los colegas en su carta, el síndrome de “publicar o perecer” se expresa en la mayoría de los países e instituciones, debido, entre otros aspectos, al tipo de evaluación de investigadores y universidades, así como a las políticas de incentivos a la investigación. Hasta este momento, por mencionar solo la base de Scopus, hay registrados 11.972 documentos citables en el área médica, cantidad que, sin duda, irá en aumento y aportará información clave para la adopción de decisiones y la gestión de la pandemia, campos en los que la bibliometría y sus métodos desempeñan un papel relevante para conocer las dinámicas de la investigación en un momento dado. Es preciso continuar produciendo estudios bibliométricos descriptivos y de contenido, pues ambos aportan información valiosa sobre las prácticas de investigación. La invitación es a elevar la calidad de dichos estudios y analizar los detalles de la investigación que se publica para brindar herramientas a la comunidad científica y a la sociedad que contribuyan a dejar atrás estos tiempos de pandemia.

Cordialmente,

Orlando Gregorio-Chaviano

Departamento de Ciencias de la Información, Facultad de Comunicación y Lenguaje, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

César H. Limaymanta

Línea de Estadística, Departamento de Ciencias, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

Evony K. López-Mesa

Coordinación de Servicios al Usuario, Biblioteca, Universidad La Gran Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Torres-Salinas D. Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre COVID-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto. EPI. 2020;29: e290215. <https://doi.org/10.3145/epi.2020.mar.15>
2. O'Brien N, Barboza-Palomino M, Ventura-León J, Caycho-Rodríguez T, Sandoval-Díaz JS, López-López W, *et al.* Nuevo coronavirus (COVID-19). Un análisis bibliométrico. Revista Chilena de Anestesia. 2020;3:408-15.
3. Pascual CT, Torrell-Vallespín S. Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana y del Caribe sobre COVID-19 en PUBMED. Rev Cubana Pediatr. 2020;3:e1600
4. Núñez RO. Análisis métrico de la producción científica sobre COVID-19 en Scopus (2019-abril 2020). Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. 2020;3:e1587.