



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



TESINA

Dexametasona y control del Virus SARS-CoV2. Revisión Documental

Para obtener el título de licenciado en:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

PRESENTA

Yareli Esquivel Suarez

Asesor: Tellitud Hilario Sosa Ruiz

Grado académico: Maestría en Docencia y Desarrollo de Competencias

Co-Asesor: Felipe de Jesús Tenorio Guzmán

MORELIA, MICHOACÁN

Enero de 2022

AGRADECIMIENTOS

Dedico este proyecto a:

Primeramente a mi tutor por creer en mí en todo momento, por todo su apoyo y disposición ya que sin su ayuda y conocimientos no hubiera sido posible la realización del mismo.

A mi madre por haberme forzado como la persona que soy en la actualidad.

A mi abuela por mostrarme el camino con gran sabiduría.

A mi hermano, primas y amigos por permitirme aprender más de la vida a su lado.

Y cada uno de los que me apoyaron y creyeron en mí durante el camino hacia este logro.

Esto es posible Gracias a ustedes.

Índice

Introducción.....	13
Planteamiento del problema	17
Justificación	19
Objetivos.....	20
Objetivo General.....	20
Objetivos Específicos.	20
Hipótesis	21
Hipótesis de trabajo	21
Hipótesis nula	21
Contenidos.....	22
Virus SARS – CoV2.....	22
Cartografía Conceptual del Concepto de Coronavirus	36
Noción	36
Historia.....	39
Características morfológicas	41
Mecanismo de Replicación	44
Cuadro clínico	48
Clasificación y serotipos.	54
Otros Coronavirus causantes de infecciones epidémicas.....	55
Cartografía Conceptual. Dexametasona	62
Noción de la Dexametasona.....	62
Categorización de la Dexametasona	66
Caracterización de la Dexametasona.....	68
Diferenciación de la Dexametasona.....	72

Subdivisión de la Dexametasona.....	79
Vinculación de la Dexametasona	83
Metodología de la Dexametasona	90
Ejemplificación de la Dexametasona	92
Metodología.....	99
Métodos	99
Tipo de Investigación.....	99
Metodología	100
Discusión de los Contenidos	102
Conclusiones.....	104
Futuras líneas de investigación.....	107
Referencias	108

Índice de imágenes

Ilustración 1. Cronología de eventos COVID-19. Eventos relevantes ocurridos durante la pandemia de COVID-19 en el mundo.	25
Ilustración 2. Etapas de la enfermedad.	27
Ilustración 3. A) Principales estructuras que conforman al virus SARS-CoV-2. B) Serie de procesos por los cuales el virus entra en la en la célula, la contagia y posteriormente utiliza sus organelos para replicarse y liberar más viriones.	29
Ilustración 4. Fisiopatología del sistema inmune.	30
Ilustración 5. Clasificación taxonómica de los <i>Rinoviridae</i>	37
Ilustración 6. Estructuras de los <i>Rinoviridae</i>	39
Ilustración 7. Código genético del SARS-CoV-2.	41
Ilustración 8. Proteínas no estructurales de los Coronavirus.	43
Ilustración 9. Proteínas de los Coronavirus.	44
Ilustración 10. Complejo de replicación viral.	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 11. Proceso de infección de los coronavirus.	47
Ilustración 12. Replicación del SARS-CoV-2.	48
Ilustración 13. Frecuencia de comorbilidades con SARS-CoV-2 reportados hasta el 2020.52	
Ilustración 14. Coronavirus existentes.	54
Ilustración 15. Características genéticas de diferenciación.	56
Ilustración 16. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en uso clínico actual.	57
Ilustración 17. Fármacos antirretrovirales.	58
Ilustración 18. Fármacos antirretrovirales.	58
Ilustración 19. Infección del MERS-CoV.	61

Ilustración 20. Molécula de la dexametasona.....	63
Ilustración 21. Descripción general del mecanismo de acción en pacientes con SARS-CoV-2.	64
Ilustración 22. Efectos de los glucocorticoides sobre las células del sistema inmune.	66
Ilustración 23. Estructura base de los glucocorticoides y derivados.	68
Ilustración 24. Mecanismos de acción de los glucocorticoides.....	70
Ilustración 25. Acción de los glucocorticoides para la producción de la lipocortina.	71
Ilustración 26. Mecanismos de acción en los fármacos contra el SARS-CoV-2.	74
Ilustración 27. Mecanismo de acción del Tocilizumab.	75
Ilustración 28. Mecanismos de acción de todos los potenciales tratamientos del SARS-CoV2.	78
Ilustración 29. Mecanismos de acción de los corticosteroides. Los glucocorticoides activan el receptor de glucocorticoides citoplasmático, que se transloca al núcleo y actúa como un importante regulador del proceso proinflamatorio que se inicia mediante la señalización..	86
Ilustración 30. Evaluación de pacientes administrando dexametasona.....	95
Ilustración 31. Comparación de casos evaluados con dexametasona.....	97

Índice de Tablas

Tabla 1. Pruebas de identificación para Coronavirus	33
Tabla 2. Clasificación de los corticoides tópicos según su potencial.	79
Tabla 3. Dosis requeridas de dexametasona de acuerdo a su sitio de acción.	82
Tabla 4. Características de los principales glucocorticoides.	82
Tabla 5. Evaluación de resultados del tratamiento con dexametasona.....	96

Abreviaturas

- CID: Coagulación intravascular diseminada.
- CCDC: Centro chino de control y prevención de enfermedades.
- Cmax: Concentración plasmática máxima alcanzada luego de administración extravascular de un fármaco.
- CRT: Complejo de replicasa transcriptasa.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ECA: Enzima convertidora de angiotensina.
- ELISA: Técnica de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
- GC: Glucocorticoide.
- HPA: Eje Hipotálamo -Hipófisis-Adrenal.
- IL6: Interleucina 6.
- IG: Inmunoglobulina G.
- IV/IM: Vía intravenosa, vía intramuscular.
- MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1.
- MERS-COV: Síndrome respiratorio del oriente medio causado por un coronavirus.
- MERS: Síndrome respiratorio del oriente medio.
- NEP: Enzima Endopeptidasa Neutra.
- NSPS: Proteínas no estructurales.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- ORF'S: Secuencias genéticas de marco abierto de lectura o marco de lectura abierta del inglés open Reading frame.

- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- PP: Poliproteínas.
- PCR: Siglas en ingles de la reacción cadena polimerasa.
- PCR (RT-PCR): Reacción en cadena polimerasa con transcriptasa inversa (del inglés Reverse transcription polymerase chain reaction).
- SARS: Síndrome agudo respiratorio agudo grave (del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome).
- SARS-COV: Síndrome respiratorio agudo grave producido por coronavirus.
- SLC: Síndrome liberación de citosinas.
- SRT: Secuencias reguladoras de la transcripción.
- TCTX: Tratamiento de una enfermedad, tomografía computarizada de tórax.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- TM: Medida de velocidad en que las células crecen.
- VIH: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Resumen

En el presente trabajo se analizara de manera documental el virus del SARS-CoV2 cuyo virus ha generado un grave problema en México debido a que presenta una gran capacidad patogénica causando neumonía viral progresiva rápidamente generando un cuadro inicial indeterminado produciendo alta mortalidad no solo en México sino a nivel mundial, razón por la que se ha denominado como la pandemia del siglo XXI y enfermedad de la que aún no se tiene tratamiento específico con sintomatología frecuente de fiebre, cansancio, escalofrío, cefalea, somnolencia, tos, faringitis, disnea, en el 10% de los casos dificultad para respirar y neumonía atípica (Díaz & Toro, 2020).

Sin embargo, se ha decidido la implementación de la dexametasona como opción terapéutica asociándose la efectividad de la misma debido a su acción glucocorticoide e inflamatoria ante el SARS-CoV2 y relacionando mayor efecto ante la tormenta de citosinas ya que la dexametasona impide la acumulación de células inflamatorias como macrófagos, leucocitos, la fagocitosis, así como la liberación de enzimas lisosomales y de mediadores de la inflamación reduciendo significativamente el riesgo de mortalidad en pacientes con SARS-CoV2 que reciben ventilación y oxígeno hasta en un 35% y un 20%, donde muchos mecanismos moleculares están asociados con los corticosteroides e incluyen la transactivación al aumentar la transcripción de genes de diferentes citosinas antiinflamatorias que puede inducir la trans expresión disminuyendo la transcripción génica de diversas citosinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Siendo autorizado el empleo de la dexametasona por el gobierno de reino unido ante la pandemia comúnmente llamada COVID-19. Donde los coronavirus constituyen un grupo de virus que causan enfermedades que van desde el resfriado común hasta infecciones graves de los cuales existen 4 subgrupos principales: alfa, beta, gamma y delta que pertenecen al reino **riboviria**. (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Abstract

In the present work, the SARS-CoV2 virus will be analyzed in a documentary way, whose virus has generated a serious problem in Mexico due to the fact that it presents a great pathogenic capacity causing rapidly progressive viral pneumonia generating an indeterminate initial picture producing high mortality not only in Mexico but worldwide, which is why it has been called the 21st century pandemic and disease for which there is still no specific treatment with frequent symptoms of fever, tiredness, chills, headache, drowsiness, cough, pharyngitis, dyspnea, in the 10% of cases shortness of breath and atypical pneumonia (Díaz & Toro, 2020).

However, the implementation of dexamethasone as a therapeutic option has been decided. associating its effectiveness due to its glucocorticoid and inflammatory action against SARS-CoV2 and relating a greater effect to the cytokine storm since dexamethasone prevents the accumulation of inflammatory cells such as macrophages, leukocytes, phagocytosis, as well as the release of lysosomal enzymes and inflammation mediators significantly reducing the risk of mortality in patients with SARS-CoV2 receiving ventilation and oxygen by up to 35% and 20%, where many molecular mechanisms are associated with corticosteroids and include transactivation by increasing the transcription of genes of different anti-inflammatory cytokines that can induce trans expression by decreasing the gene transcription of various pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

The use of dexamethasone being authorized by the United Kingdom government in the face of the pandemic commonly called COVID-19. Where Coronaviruses constitute a group of viruses that cause diseases ranging from the common cold to serious infections of which there are 4 main subgroups: alpha, beta, gamma and delta that belong to the kingdom riboviria. molecules (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Introducción

La presente investigación se refiere a desarrollar de manera documental la implementación terapéutica del fármaco denominado “dexametasona” cuyo medicamento ha sido implementado durante la pandemia SARS-CoV2 o comúnmente llamada COVID-19 abordándose de manera farmacológica desde la perspectiva médico-científica cuyo fin es dar a conocer acciones terapéuticas y eficacia. Es considerado un medicamento corticosteroide empleado en la respuesta inmunitaria y reducción de inflamación clasificándose de esta manera debido a su potencia antiinflamatoria y mecanismo de obtención, siendo esta de origen sintético y poseer efectos importantes en el aumento de la glucemia ,este fármaco Tiene diversas aplicaciones terapéuticas en patologías como son: distrés agudo severo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, alergias bronco pulmonares, sin embargo no se conocen sus acciones terapéuticas ante el SARS-CoV2 (López, Muñoz, & Guirao, 2020).

Actualmente es empleado como parte del tratamiento sintomático sobre el cuadro clínico del virus en el que impide la acumulación de células inflamatorias como macrófagos, leucocitos, fagocitosis, liberación de enzimas lisosomales y mediadores de la inflamación reduciendo significativamente el riesgo de mortalidad en pacientes SARS-CoV2, y es

conforme al efecto presentado del mismo que debemos analizarlo desde varias clasificaciones (Mojica & Morales, 2020). De acuerdo al tipo de paciente que será administrado, la fase en la que se encuentra el virus , así como determinar si es un paciente en estado crítico acompañado de un diagnostico preciso para poder aprobar la implementación del medicamento ya que el fármaco al encontrarse en el grupo de los glucocorticoides cuya característica principal es ser un medicamento antiinflamatorio puede desencadenar efectos secundarios ante una mala administración como son síndrome de Cushing, obesidad centrípeta con acumulación adiposa en espalda y abdomen. (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Siendo en la tormenta de citosinas su principal mecanismo de acción ya que varios mecanismos moleculares que están asociados con los corticosteroides al aumentar la transcripción de genes de diferentes citosinas antiinflamatorias puede inducir la trans expresión disminuyendo la transcripción génica de diversas citosinas pro inflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión , revelando estudios experimentales una respuesta inflamatoria reducida después de la administración de corticosteroides en la neumonía adquirida en la comunidad grave y se sugiere que el efecto antiinflamatorio de la dexametasona probablemente contrarreste la tormenta de citosinas causada por la infección por SARS-CoV2 salvaguardando los pulmones y, posteriormente, las vidas (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Sin embargo debe de existir acompañamiento de ventilación mecánica y al encontrarse ante la actual situación crítica de salud sin conocimiento previo del mecanismo de acción farmacológica. Es empleado como opción terapéutica y preventiva ante el virus desencadenando efectos secundarios inmediatos y a largo plazo. Este fármaco es rápidamente

absorbido desde el tracto gastrointestinal; su vida media en el plasma está alrededor de los 190 minutos; su unión a las proteínas del plasma es de un 77 %, menor que en la mayoría de corticoides (Martinez, Ramos, & Vidaltamayo, 2020). Inicialmente la administración de la dexametasona era solo de sostén, pero en numerosas instituciones sanitarias han incorporado en sus protocolos por su acción farmacológica así como la implementación de algunos otros medicamentos como son: anticuerpos y antivirales (Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir) siendo este objeto de controversia, ya que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) lo designó inicialmente como un medicamento huérfano, para el tratamiento de una enfermedad rara (VIH) pero dada la emergencia sanitaria, el 1 de mayo del 2020 la FDA aprobó su uso con autorización de emergencia, ante el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Este medicamento es un inhibidor muy potente del citocromo P450 (CYP3A y CYP2D6). En combinación con otros IP, la inhibición del citocromo P450 CYP3A4 intestinal reduce el metabolismo de primer paso del otro IP, y aumenta la Cmax, y la inhibición del enzima hepático reduce el metabolismo sistémico del fármaco y prolonga el Tmax. Otro fármaco empleado como opción es el Tocilizumab ya que es un inmunosupresor inhibidor de interleucina que se une de forma específica a los receptores de IL-6 (Soto, 2020).

Este puede ser administrado solo o en combinación con corticoides, si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC. Después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales del mismo. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas. Teniendo estudios con cloroquina se plantea la afectación del proceso de maduración viral mediante la modulación del pH y la afectación del reconocimiento del antígeno viral por las células dendríticas. Otros efectos incluyen el

aumento de la exportación de antígenos solubles al citosol de las células dendríticas y la mejora de las respuestas de las células T CD8 contra los antígenos virales. Se decidieron emplear estos medicamentos ya que el principal mecanismo del virus se une al receptor utilizado es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) por medio de la proteína S y al existir una mayor expresión de la ECA-2, existe en consecuencia una mayor unión del virus con estos receptores, lo que facilita la rápida progresión de la infección entre estos individuos. Estos causan la activación del centro termorregulador en el hipotálamo produciendo la fiebre, así como la irritación del tracto respiratorio, lo cual se traduce como la activación del reflejo tusígeno en el bulbo raquídeo ocasionando la tos. ” (Soto, 2020).

En el caso de los pacientes enfermos de COVID-19 que cursan una evolución severa, la respuesta inmune no es capaz de controlar adecuadamente la infección del virus, por lo que este logra proliferar y propagarse con mayor eficacia produciendo mayor daño tisular pulmonar, lo cual propicia la activación de macrófagos y granulocitos, que generan a su vez la liberación masiva de citosinas y mediadores pro inflamatorios, interleucina 6 (IL-6) y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)1,13,28,46 de acuerdo al estudio en el artículo “Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune” (Soto, 2020).

Planteamiento del problema

México ha resentido con mucha fuerza el impulso de una pandemia desde el mes de marzo de 2020. Iniciada en Wuhan, China, documentada desde noviembre de 2019, la expansión de la enfermedad ha denotado una notable capacidad de infectividad y, en nuestro país, particularmente, una tasa de mortalidad más elevada que en el resto del mundo, provocando hasta la fecha de redacción del presente documento casi 1.5 millones de muertes. En México, hasta el 20 de diciembre de 2020 se han reportado 1,571,901 casos, de los cuales las autoridades de salud reportan 136,917 muertes. A nivel estatal (Michoacán) el número de casos a la misma fecha está reportado en 15,873, con 1,235 muertes. La Universidad John Hopkins en los Estados Unidos, cifra el número de casos a nivel mundial en 94 millones de casos aproximadamente, con un número de muertes estimado en el entorno de los dos millones.

Como ya se ha mencionado, uno de los principales problemas con el virus es su alta infectividad; se dice que cada persona contagiada puede transmitir el virus de cuatro a veinte personas más, dependiendo de sus hábitos, medidas de protección personal, desconocimiento de ser portador de la enfermedad, entre otros. Al tener la posibilidad de ser paciente asintomático, la distribución de la infectividad es mucho más amplia que en otros tipos infecciones virales. Entendiendo que la tasa de mortalidad a nivel mundial está ubicada en el 1.5%, mientras que en nuestro país está ubicada en el 8%, según documenta la Universidad John Hopkins, y que se documenta que algunos de los factores más importantes para tener un cuadro clínico de moderado a grave son: obesidad, antecedentes de problemas cardiovasculares, diabetes, inmunodeficiencias, enfermedades que ocupan los primeros lugares en mortalidad a nivel mundial; en nuestro país algunos de ellos han sido causa de una

alerta sanitaria desde 2017, se hace más que evidente que México, con una tasa de obesidad de 43 % en mujeres, 45 % en hombres y 41% en niños, se reportan anualmente 5 casos de enfermedades cardiovasculares, entre otros, nos pone en una marcada desventaja para hacerle frente a esta infección.

Como toda enfermedad viral, la desarrolla por el actual virus, denominado SARS-CoV2, o simplemente Coronavirus, causante de la enfermedad denominada COVID-19, no se dispone de un tratamiento a base de antibióticos o medicamentos específicos para combatir al agente causal, sino que más bien, se intenta bloquear, inhibir o anular alguno de los pasos de su proceso de replicación, por lo tanto, no existen alternativas para la eliminación del virus más que la propia respuesta del sistema inmunológico, salvo la atención de la sintomatología, en donde, un fármaco en particular, destaca por su elevado uso en el contexto de ayudar a combatir la enfermedad: la dexametasona. Es por este medicamento que muchos pacientes recurren a su uso, ya que desde el punto de vista farmacológico se ha demostrado útil en tratamientos respiratorios, por tal motivo se toma como opción terapéutica, cuyo principal objetivo es bajar la mortalidad presentada durante este periodo siendo de 6,369 casos confirmados hasta el momento en Morelia, 55,624,62 casos nacionales y 1,189,234 casos estimados internacionales.

Popularmente se ha extendido la idea de que el uso de la Dexametasona tiene efectos contra la carga viral de SARS-CoV2, de forma que se interpreta como un medicamento de opción terapéutica ya que cuenta con propiedades antiinflamatorias, siendo un potente glucocorticoide.

Justificación

Esta investigación busca definir los fundamentos científicos por los cuales la Dexametasona puede o no ser utilizada como tratamiento ante el SARS-CoV2. La premisa fundamental es identificar, sustentar y argumentar documentalmente algún posible efecto en el control de la carga viral por parte de este principio activo. Lo anterior en el contexto de que existen numerosas investigaciones científicas con resultados encontrados, en donde algunos manifiestan el efecto indicado, otras, por el contrario, niegan tales premisas. Resulta evidente que, para ello, se requerirá reconocer las propiedades y mecanismos de acción de este y otros glucocorticoides y por lo cual se utilizan actualmente. Si bien es cierto, para las infecciones virales, la idea fundamental de cualquier principio activo es inhibir, competir, o bloquear la acción de alguno de los pasos de su ciclo de vida, en algunos casos puede ocurrir que un principio activo, no diseñado para estos fines, consiga tal efecto, tal sea la posibilidad con los glucocorticoides.

Ofrecer a la población en general un documento que demuestre los verdaderos efectos del uso de la Dexametasona puede ayudar a comprender mejor como el principio activo colabora con la respuesta del individuo a la enfermedad, y no necesariamente implicará que sea el quien produzca el efecto, sino, como es por lo general conocido, simplemente trátase de un efecto sobre el cuadro clínico.

Objetivos

Objetivo General.

Juzgar el efecto que tiene la dexametasona en la infección activa denominada COVID-19 causada por el virus SARS-CoV2 a través del estudio documental de casos clínicos, informes de fuentes indexadas y otras fuentes confiables, para informar responsablemente, con compromiso ético, a la población en general, sobre los efectos del uso de este principio activo.

Objetivos Específicos.

Valorar a partir de las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y farmacológicas los efectos de la Dexametasona sobre el cuerpo humano, a través del análisis documental en fuentes confiables, para obtener un espectro de información que permitan valorar al principio activo.

Transversalizar la información sobre las características, mecanismos de patogenicidad, cuadro clínico, epidemiología y tratamiento de los distintos Coronavirus humanos que se conocen con la infección causadas por la variedad genética SARS-CoV2, a efectos de obtener información que justifique el uso de la dexametasona como posible tratamiento.

Hipótesis

Hipótesis de trabajo

La dexametasona no interfiere en algún punto en específico del ciclo de replicación del virus SARS-CoV2, en cambio, su acción está ligada en el proceso inflamatorio una vez que la replicación ha ocurrido, por lo que su efecto farmacológico no acontece en este punto, sino en el control de la tormenta de citosinas, lo que disminuye la intensidad del cuadro clínico, e incrementa las esperanzas de vida, aún en pacientes críticos, por lo que no se le puede emplear en pacientes asintomáticos ni como tratamiento, ni como agente para prevenir la infección.

Hipótesis nula

La dexametasona interfiere en algún punto en específico del ciclo de replicación viral causada por SARS-CoV2. Aunque su acción está ligada en el proceso inflamatorio, es posible disminuir la carga viral y, por tanto, evitar la tormenta de citosinas, y disminuir la intensidad del cuadro clínico, por lo que se le puede emplear en pacientes asintomáticos o para prevenir la infección.

Contenidos

Virus SARS – CoV2

Durante el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente, y se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años., La mayoría de los primeros casos correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local. Según el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CCDC), el 29 de diciembre un hospital en Wuhan admitió a 4 individuos con neumonía, quienes trabajaban en un mercado de esa ciudad. El hospital reportó esto al CCDC, cuyo equipo en la ciudad inició una investigación. El equipo encontró más casos relacionados al mercado y el 30 de diciembre las autoridades de salud de Wuhan reportaron los casos al CCDC, que envió expertos a Wuhan para apoyar la investigación. Se obtuvieron muestras de estos pacientes para realizar análisis de laboratorio.

El 31 de diciembre, el Comité de Salud Municipal de Wuhan reportó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que 27 personas habían sido diagnosticadas con neumonía de causa desconocida, habiendo 7 en estado crítico; la mayoría de estos casos eran trabajadores del mencionado mercado (Mojica & Morales, 2020). Para el 1 de enero de 2020 el mercado había sido cerrado e iniciado estudios a 59 pacientes originalmente identificados que padecían de esta neumonía se les tomaron múltiples muestras del tracto respiratorio, sangre y heces, fueron analizadas a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (real time PCR [RT-PCR]) en la cual se identificó un nuevo coronavirus que fue aislado en

el fluido resultante del lavado bronco alveolar de las muestras del tracto respiratorio inferior de 41 pacientes. En ese momento, a este nuevo coronavirus se le llamó 2019-nCoV (del inglés: 2019-novel coronavirus) y fue identificado por las autoridades sanitarias chinas como el agente causal de estos casos de neumonía atípica. El 7 de enero de 2020 los científicos chinos habían aislado el virus causante de la enfermedad, y realizaron la secuenciación del genoma (Mojica & Morales, 2020).

Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés, Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS. El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad ahora conocida como COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease-2019), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que

parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos (Díaz & Toro, 2020).

La curva exponencial se formó a mediados de marzo de 2020 tanto para el total de infectados de personas y muertes. Hasta el 29 Abril de 2020 la OMS informo de 3, 018,952 casos confirmados en todo el mundo por COVID-19, con una cuenta de muertes de 207,973 en todo el mundo, descarrilando todos los sectores comerciales, instituciones, vida, salud pública y la economía (Zevallos *et al.*, 2020).

La fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia., el virus más cercano es el Bat CoV RATG13, aislado años antes de un murciélago de herradura en Yunnan, al sureste de China. Los murciélagos, por otra parte, albergan gran diversidad de coronavirus. Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen del SARS-CoV2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV2 a través de hospedadores intermediarios. El hallazgo de coronavirus muy relacionado en pangolines decomisados por la policía en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong ha llevado a sugerir que estos animales pudiesen ser dicho huésped intermediario, aunque la posición filogenética de la secuencia de estos virus no es del todo compatible con esta hipótesis. El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido y todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones (Gobierno de España-Ministerio de Sanidad, 2020).



Semergen. 2020;46 Supl 1:65-77

Ilustración 1. Cronología de eventos COVID-19. Eventos relevantes ocurridos durante la pandemia de COVID-19 en el mundo.

Fuente: Mojica & Morales, 2020.

El virus pasa directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos. En general, la transmisión de esta enfermedad se basa principalmente en la exposición de un individuo sano a objetos contaminados o a individuos infectados que se pueden encontrar sintomáticos, presintomáticos o incluso asintomáticos. En cuanto a la trasmisión sintomática, la OMS la define como aquella que ocurre cuando un individuo sano es infectado por un individuo que analíticamente es positivo

al SARS-CoV2 y que ha desarrollado los síntomas y/o signos de la enfermedad. Investigaciones al respecto demuestran evidencia de que el virus SARS-CoV2 es transmitido primordialmente mediante dos mecanismos. Uno por el cual las personas infectadas sintomáticas contagian personas sanas a través del contacto cercano o directo de gotitas respiratoria (Instituto de Salud, 2020).

La transmisión presintomática ocurre cuando una persona ya infectada es capaz de contagiar a otras personas aun cuando esta no haya presentado hasta ese momento síntomas de la infección. En cuanto a la transmisión asintomática, se refiere a la ocurrida cuando una persona sana es contagiada por alguien que analíticamente resulta positivo al virus pero que en ningún momento del curso de la infección manifiesta síntomas. Cabe además destacar el tipo de transmisión intrahospitalaria que se ha reportado en todo el mundo, donde personal médico y personal asociado a la atención sanitaria se ha contagiado por el estrecho e inevitable contacto con los pacientes infectados y su espacio vital, pese a las medidas de prevención y el uso de equipo sanitario desechable de protección individual a base de batas, guantes, mascarillas y gafas (Díaz & Toro, 2020).

Los síntomas aparecen entre dos y catorce días, con un promedio de cinco días, después de la exposición al virus y existe evidencia limitada que sugiere que el virus podría transmitirse uno o dos días antes de que se tengan síntomas, ya que la viremia alcanza un pico al final del período de incubación (Mojica & Morales, 2020). Una vez que el virus entra al organismo a través de las mucosas, ya sea oral, nasal o conjuntival, la proteína viral S comienza a tomar su protagonismo, ya que con la ayuda de los picos de su superficie formados por las subunidades S1 y S2 es capaz de mediar la unión con el receptor, y esta fusionarse con la membrana celular de las células del huésped. Análisis comparativos entre

la proteína S del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 muestran que el genoma de estas proteínas es idéntico en el 75%, lo cual sugiere que el SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV para entrar en la célula y poder replicarse. El receptor utilizado es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). Estudios también indican que la proteína S del SARS-CoV-2 tiene una afinidad hacia este receptor de 10 a 20 veces mayor que la proteína S del SARS-CoV, lo cual facilita una tasa aumentada y exponencial de contagio entre las poblaciones humanas, específicamente entre los pacientes hipertensos, ya que se ha observado que la expresión de la ECA-2 aumenta en pacientes hipertensos que son medicados con antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y algunos antiinflamatorios (Soto, 2020).

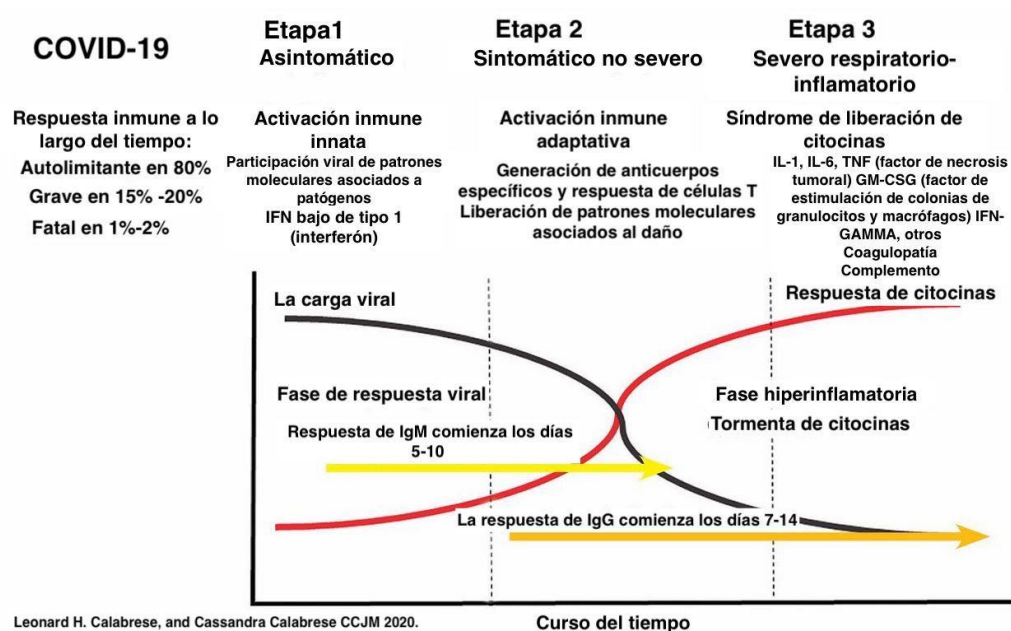


Ilustración 2. Etapas de la enfermedad.

Fuente: Gobierno de España-Ministerio de Sanidad, 2020.

Esto postula la hipótesis de que al existir una mayor expresión de la ECA-2, existe en consecuencia una mayor unión del virus con estos receptores, lo que facilita la rápida progresión de la infección entre estos individuos. Sin embargo, cabe señalar que esta es solo una teoría y no está inequívocamente consensuada por la comunidad científica. Es por esto que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como otras organizaciones internacionales de salud y múltiples autores, no recomiendan la suspensión de estos medicamentos en pacientes hipertensos, los cuales, al dejar de consumir sus medicamentos, podrían descompensarse y aumentar su probabilidad de complicarse. Una vez que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana celular de la célula huésped, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y plasmática. Posteriormente, el ARN del virus se comienza a transcribir y a replicar, procesos que ocurren principalmente dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior. Una vez terminado el proceso de síntesis proteínica y de replicación genómica del ARN viral, estos elementos pasan a ser ensamblados en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula infectada,

seguido por su liberación al citoplasma celular, para que finalmente los nuevos viriones sean liberados a través de vesículas (Mojica & Morales, 2020).

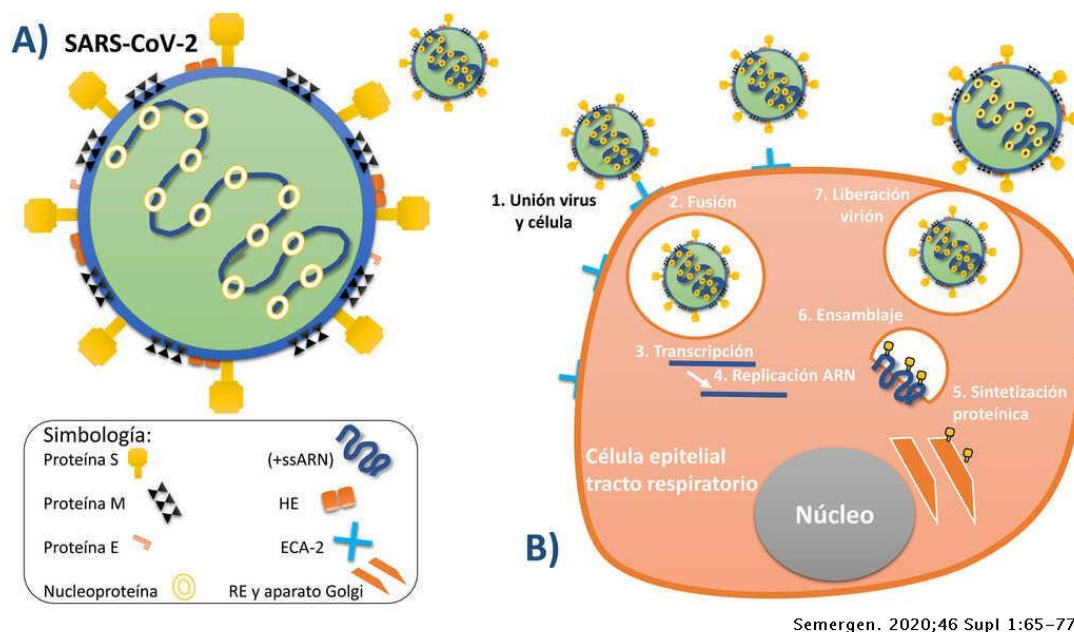


Ilustración 3. A) Principales estructuras que conforman al virus SARS-CoV-2. B) Serie de procesos por los cuales el virus entra en la célula, la contagia y posteriormente utiliza sus organelos para replicarse y liberar más viriones.

Fuente: (Mojica & Morales, 2020).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de los síntomas que presentan los pacientes enfermos de COVID-19 se explica por la activación del sistema inmunitario innato, en la que, como suele suceder en otro tipo de infecciones respiratorias, se observa una importante liberación de citoquinas y mediadores proinflamatorios (Díaz & Toro, 2020).

Estos causan la activación del centro termorregulador en el hipotálamo produciendo la fiebre, así como la irritación del tracto respiratorio, lo cual se traduce como la activación del reflejo tusígeno en el bulbo raquídeo ocasionando la tos, en el caso de los pacientes enfermos de COVID-19 que cursan una evolución severa, la respuesta inmune no es capaz de controlar adecuadamente la infección del virus, por lo que este logra proliferar y propagarse con mayor

eficacia produciendo mayor daño tisular pulmonar, lo cual propicia la activación de macrófagos y granulocitos, que generan a su vez la liberación masiva de citosinas y mediadores proinflamatorios, interleucina 6 (IL-6) y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Martinez, Ramos, & Vidaltamayo, 2020).

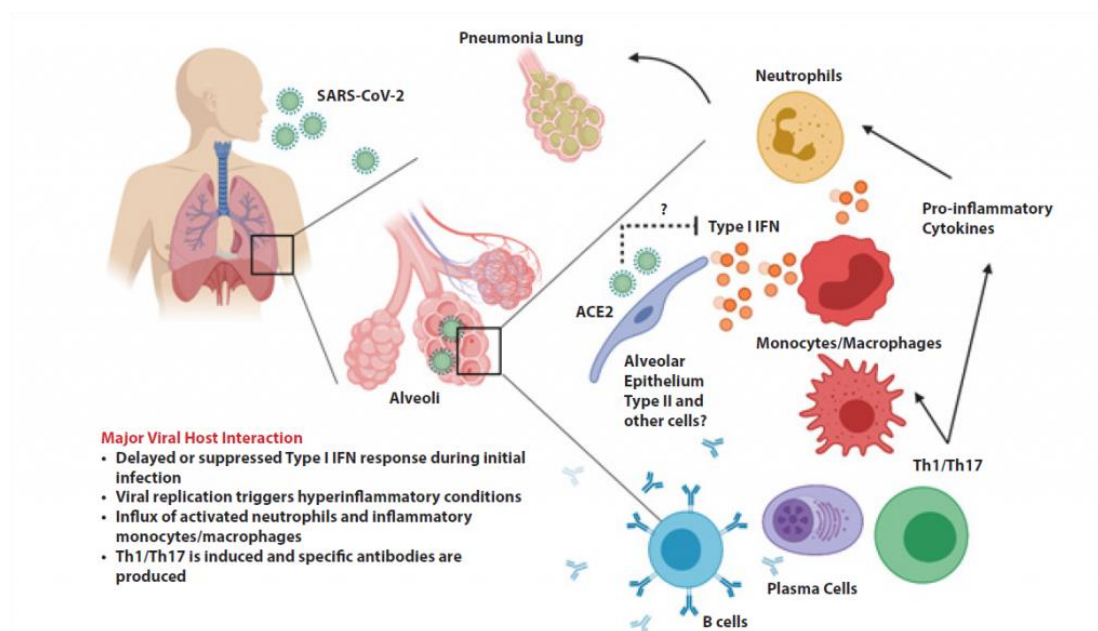


Ilustración 4. Fisiopatología del sistema inmune.
Fuente: (Diaz, 2020)

Esta hiperactivación, que no logra contener la infección, conduce a que ocurra una depleción linfocitaria que por sí misma se asocia a un incremento en el daño tisular ya existente y que analíticamente es observada en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia. A esta hiperactivación y liberación masiva de citosinas y mediadores proinflamatorios se la ha denominado síndrome de liberación de citosinas (SLC), que se produce cuando una gran cantidad de leucocitos son reclutados y liberan grandes cantidades de citosinas proinflamatorias, entre ellas GM-CSF, IL-6, IL-10, interferón (IFN), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2 receptores IL-8 (13,46). La propia tormenta de citosinas que genera el SLC causa daño en el

sistema microvascular, lo cual activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. Esta alteración del sistema microvascular conduce a la aparición de la coagulación intravascular diseminada (CID), la cual es señalada como una de las principales causantes de falla orgánica en pacientes graves y que analíticamente es observada a través del aumento progresivo del dímero D y del fibrinógeno (Díaz & Toro, 2020).

Los principales síntomas inespecíficos de la COVID-19 que han sido reportados en China, Europa y en muchas otras partes del mundo, son: fiebre, tos seca, astenia, mialgias, artralgias, escalofríos, cefalea, odinofagia y disnea (presente en casos graves). Menos frecuente es la presentación de anosmia, ageusia, diarrea, vómitos, congestión nasal y hemoptisis sin embargo los síntomas pueden variar e incluso ser asintomáticos (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

En cuanto al diagnóstico la TCTx ha demostrado ser una herramienta muy útil de apoyo. Estudios han puesto a prueba la capacidad de utilizar la TC-Tx a la par de la RT-PCR, y se ha reportado que la TC-Tx tiene una sensibilidad diagnóstica del 97%, con un valor predictivo positivo del 65% y negativo del 83%. En un estudio comparativo similar, con una muestra menor, se obtuvieron resultados parecidos, donde la TC-Tx tuvo una sensibilidad del 98%. La toma de la muestra en pacientes ambulatorios se realiza a través de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mientras que en pacientes intubados se prefiere la toma a través del lavado bronco alveolar. Una vez que se obtienen las muestras, el material genético del virus es extraído de las células infectadas y es procesado por la RT-PCR, cuyo principio básico es leer o detectar el genoma del virus, principalmente de las secuencias correspondientes a las proteínas N, E y S (Mojica & Morales, 2020).

Otras pruebas diagnósticas que se han utilizado son las pruebas rápidas basadas en la detección antígeno anticuerpo. Estas pruebas son cualitativas y solo expresan un resultado, ya sea positivo o negativo. La técnica más utilizada en estas es el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en la cual se toma una muestra de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo. En el ELISA un anticuerpo ligado a una enzima busca intencionadamente la detección de antígenos, que en este caso son proteínas específicas del SARS-CoV2 (proteína N y las subunidades S1, S2 de la proteína S), para después generar una señal o producto detectable que se pueda identificar en caso de encontrar a un antígeno del virus, para así determinar la positividad de la prueba. Las pruebas rápidas por determinación de anticuerpos, estas surgen desde la idea de que el sistema inmunitario desarrolla inmunoglobulinas (Ig) frente al virus, dependiendo de la fase de la infección en la que el individuo se encuentre. La IgM es la inmunoglobulina de fase aguda, mientras que la IgG es la de fase crónica, de memoria o de recuperación (Mojica & Morales, 2020).

Estas inmunoglobulinas también conocidas como anticuerpos en la sangre fabricados por el sistema inmune y clasificado como proteínas, son los anticuerpos más frecuentes y una especie de memoria que nuestro cuerpo crea para protegernos en el futuro. Se encuentran en la sangre y en otros fluidos, protegiéndonos contra infecciones bacterianas y víricas. Pueden tardar tiempo en formarse después de vencer a una infección o tras la administración de una vacuna pero normalmente son detectables en sangre a partir de los 15-20 días. Un positivo en IgG frente a SARS-CoV-2 indicaría que lo hemos sufrido y superado, o que lo estamos sufriendo. En cuanto a la inmunoglobulina M (IgM) se encuentra en la sangre y en el líquido linfático siendo estos los primeros anticuerpos que fabrica nuestro organismo para ponerlo a

combatir una infección nueva. Se detectan en sangre a los 10-12 días (Health and Human Services, 2020).

Un positivo en IgM frente a SARS-Cov-2 indicaría que estamos en la fase aguda de la infección. De tal manera que debemos obtener un análisis completo para tener resultados confirmatorios positivos o negativos que incluye la detección de dos regiones diferentes del virus y una de humano. Una muestra se considera positiva solamente si hay señal para las tres reacciones, mientras que una muestra es negativa solo si no existió amplificación de ninguna región viral, pero sí la región del gen humano. Reacciones con cualquier combinación intermedia de resultados, deben repetirse. (Health and Human Services, 2020).

Cada análisis incluye además la amplificación de fragmentos virales sintéticos que permiten saber que los componentes necesarios en el PCR funcionan bien (control positivo), mientras que un control que solamente contenga agua no debería dar ninguna señal (control negativo). Las muestras positivas se preservan en congelación. Esta prueba diagnóstica es altamente sensible pudiendo detectar hasta cinco copias de ARN viral, pero tiene la desventaja de un alto costo y que toma seis horas en dar el resultado. Por lo que la comunidad científica internacional se ha dado a la tarea de buscar formas más rápidas para la detección del virus como se muestra en la tabla 1 (Martinez, Ramos, & Vidaltamayo, 2020).

Tabla 1. Pruebas de identificación para Coronavirus

Desarrollador	Nombre de la Prueba	Descripción	Estatus
Guangzhou Wondfo Biotech (Guangzhou, China)	Análisis de anticuerpos: Wondfo SARS-CoV-2	de Inmunoensayo de 15 minutos para detectar anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2	National Medical Products Administration EUA in China; CE mark in Europe
Innovita Biological Technology	Análisis de anticuerpos: SARS-CoV-2	de Inmunoensayo de 15 minutos para detectar anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2	National Medical Products Administration EUA in China
Jiangsu Medomics Medical Technologies (Nanjing, China)	Juego de anticuerpos combinados (IgM/IgG) para la detección rápida de SARS-CoV-2	de Inmunoensayo de 15 minutos para detectar anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2	En tránsito
Mammoth Biosciences	SARS-CoV-2 DETECTR	Ensayo de 30 minutos	En estudios de validación
Pharmact (Berlin)	Prueba rápida de SARS-COV-2	Prueba de 20 minutos para identificar anticuerpos IgG e IGM contra SARS-CoV-2, en el punto de atención al paciente	Aprobado, en tránsito
Snibe Diagnostic (Shenzhen, China)	MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG	Inmunoensayo rápido automatizado que requiere el sistema de quimioluminiscencia MAGLUMI	Usado en Europa
Sona (Halifax, Nova Scotia)	Nanotech Prueba rápida de detección de antígeno de SARS-CoV-2	Prueba que detecta un dominio S1 de la proteína S de SARS-CoV-2	Desarrollo del ensayo y validación con GE Healthcare Life Sciences, en marcha
Sherlock Biosciences, Cepheid	Prueba rápida basada en CRISPR para detectar SARS-CoV-2 y otros patógenos	Combina las enzimas SHERLOCK Cas12 and Cas13 para la detección de ácidos nucleicos con los instrumentos de	Diseñado como prueba de concepto para una amplia alianza de desarrollo de productos en

		procesamiento GeneXpert	Cepheid's	enfermedades infecciosas
Zhejiang Orient Gene Biotech (Zhejiang, China)	Prueba rápida de IgG/IgM para COVID-19	Inmunoensayo sólido	en fase	Aytu Bioscience ha sublicenciado los derechos de distribución en Estados Unidos De L.B. Recursos (Hong Kong) y planes para obtener EUA; ya tiene marca CE
Biomerica	Prueba rápida de anticuerpos IgM/IgG	Inmunoensayo con costo en dólares de \$10 .00		Aprobado por la FDA y en Europa, en tránsito
Caspr Biotech	Detección portátil, ultrasensible y rápida de la secuencia del coronavirus SARS-CoV-2	Basada en CRISPR-Cas12		Evaluación de la prueba de concepto
Sugentech (Daejeon, Corea del Sur)	SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG	Inmunoensayo de 10 minutos que detecta anticuerpos IgM and IgG dirigidos a SARS-CoV-2		Marcada como CE en Europa
Cepheid	Xpert Xpress SARS-CoV-2	Prueba rápida de PCR que corre en el Sistema GenXpert benchtop system –rinde resultados en dos horas desde la toma de muestra a la entrega de resultados		Recibió autorización de emergencia por parte de la FDA
Xiamen AmonMed Biotechnology (Fujian, China),	Juego para prueba de IgM/IgG contra COVID-19 (oro coloidal)	Inmunoensayo de 10 minutos que detecta anticuerpos IgM and IgG dirigidos a SARS-CoV-2		Marcado como CE para uso en Europa

Fuente: (Martinez, Ramos, & Vidaltamayo, 2020)

Cartografía Conceptual del Concepto de Coronavirus

A continuación se detallan los ocho elementos constituyentes de la Cartografía Conceptual para el término Coronavirus, a fin de delimitar la información existente en la materia enfocado al género, y no solamente a los responsables etiológicos del Síndrome Respiratorio Agudo Severo, dentro del que se encuentra SARS – CoV2. La idea de este apartado es denotar las características físicas (morfológicas), epidemiológicas y de control sobre el género.

Noción

Los coronavirus pertenecen al reino *riboviria* el cual como su nombre lo indica son virus que portan en su genoma ácido ribonucleico RNA en su estructura, perteneciendo al grupo de los *Nidovirales* denominándose así debido a que proviene del latín “nidus “ que significa “nido”, ya que todos los virus de este orden producen un conjunto anidado co-terminal 3' de ARNm subgenomicos durante la infección e incluyen genoma ARN monocatenario de sentido positivo clasificándose en grupo IV de Baltimore. Donde se encuentran 64 especies de *Nidovirales* en 13 géneros y 4 familias que incluyen los *Mesoniviridae*. Este grupo de virus expresa proteínas estructurales por separado de las no estructurales cuyas estructurales están codificadas en la región 3 'del genoma y se expresan a partir de un conjunto de ARNm subgenomicos. Estos virus codifican una proteinasa principal entre una y tres proteinasas accesorias que participan principalmente en la expresión del gen de la replicasa. Estas proteinasas también son responsables de activar o inactivar proteínas específicas en el momento correcto del ciclo de vida del virus, asegurando que la replicación se produzca en el momento adecuado (Snijder, Siddell, & Gorbalenya , 2010).

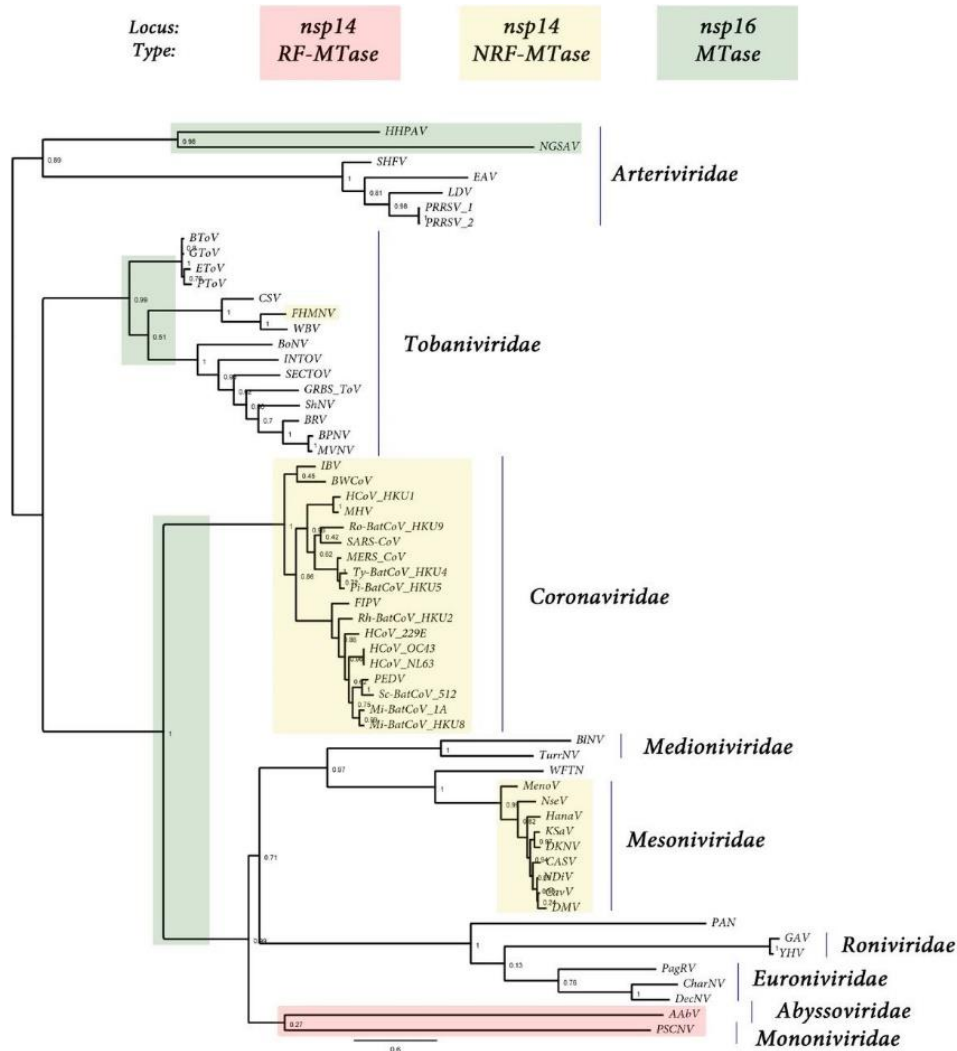


Ilustración 5. Clasificación taxonómica de los *Rinoviridae*.

Fuente: (Hulswit, 2008.)

Se han identificado una gran cantidad de proteínas en los genomas de *Nidovirales*, pero aún no se ha determinado su función, algunas otras enzimas que pueden estar presentes en el genoma incluyen proteasas de tipo papaína, actividades de unión de ADP-ribosa / poli (ADP-ribosa) o nucleótido fosfodiesterasa cíclico, así como la mayoría, pero no todos, los ARN subgenómicos de nidovirus contienen una secuencia líder 5' derivada del extremo 5' del ARN genómico. Cabe destacar que el orden *Nidovirales* se puede dividir en dos clados dependiendo del tamaño del genoma: aquellos con genomas grandes (26,3 a 31,7

kb) incluyendo a *Coronaviridae* y *Roniviridae* (los nidovirus grandes) y aquellos con genomas pequeños (los nidovirus pequeños) que incluye a *Arteriviridae*, parientes lejanos (12,7–15,7 kb). Las grandes nidovirus codifican tanto un 2'-O- metiltransferasa y un 3' a 5' exoribonuclease (exón), siendo este último muy inusual para un virus de ARN. También codifican una helicasa de la superfamilia 1, una endonucleasa específica de uridilato (una enzima exclusiva de los *Nidovirus*) y varias proteasas (Snijder, Siddell, & Gorbalenya, 2010).

Los miembros de la familia *Coronaviridae* y suborden *Ccornidoviridae* generalmente poseen tres o cuatro proteínas de envoltura. La más abundante es la proteína de membrana (M). Aunque diferentes en secuencia, las proteínas M de corona, toro y *Bafinivirus* son similares en tamaño, estructura, y presumiblemente también en función. Los *Nidovirus* tienen envolturas lipídicas, que comúnmente se adquieren por gemación en las membranas del retículo endoplásmico, el compartimento intermedio y / o el complejo de Golgi. En coronavirus la proteína S es un objetivo importante para la respuesta de las células T y es el principal inductor de anticuerpos neutralizantes de virus, que son provocados por epítomos ubicados principalmente en la mitad N-terminal de la molécula. En las subfamilias de Coronavirus se encuentran los *Orthocoronavirinae*, que incluye a la mayoría de los virus que afectan a humanos y *Letovirinae*, con un solo género de virus que no afecta a humanos (Díaz & Toro, 2020).

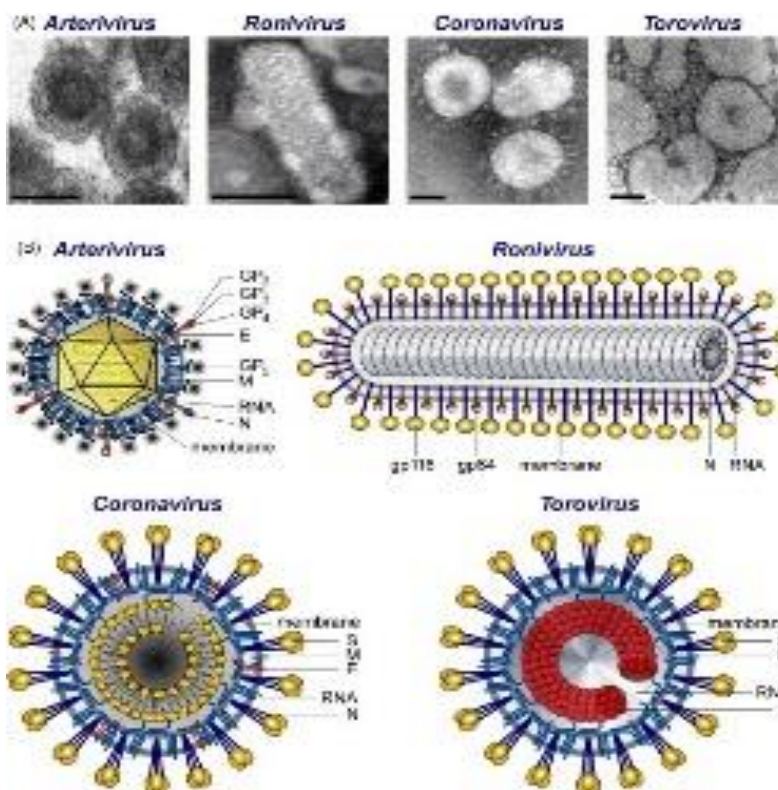


Ilustración 6. Estructuras de los Rinoviridae
Fuente: (Enjuanes, 2006).

Historia

Existen registros que la primera descripción del coronavirus (CoV) humano fue en 1965 por Tyrrell denominado así debido a las proyecciones desde su superficie que semejaban a una corona, siendo uno de los viejos conocidos de la humanidad, ya que de hecho en los años 60 se identificó el primer coronavirus capaz de infectar a humanos estimándose que hasta uno de cada cinco resfriados son causados por 4 especies diferentes de coronavirus. En concreto dos especies de *alphacoronavirus* denominados HCoV229E y HCoV-NL63 y dos especies de *betacoronavirus* denominados HCoV-HKU1 y betaCoV1, siendo en la actualidad endémicos en todo el mundo. Sin embargo, se han detectado otros dos *betacoronavirus* capaces de causar epidemias, denominados SARS-CoV y MERS-Cov, en

los años 2002 y 2003 tuvo lugar una epidemia que afectó a al menos 8000 individuos causada por un coronavirus denominado SARS-CoV relacionado con un síndrome respiratorio severo y en el 2012 otro coronavirus denominado MERS-CoV relacionado con un síndrome respiratorio de Oriente Medio que afectó a al menos 2000 individuos con una alta tasa de letalidad. En este caso, se piensa que la epidemia fue causada por varios episodios de zoonosis procedente de virus que circulaban en dromedarios, adquiriendo la capacidad de infectar humanos y transmitiéndose entre humanos de forma limitada. El origen de estos coronavirus que afectan a humanos se puede estudiar gracias a su información genética, una especie de DNI que tienen todos los virus (Garcia *et al.*, 2004).

Analizando la similitud de su información genética con la de otros virus podemos llegar a trazar su origen con su código genético de 29,903 letras. Comparando este con una base de datos, determinaron que este nuevo virus era muy parecido al virus SARS-CoV causante de la pandemia ocurrida en 2002-2003. Este nuevo virus, el séptimo coronavirus detectado con capacidad de infectar a humanos, se denominó SARS-CoV-2 causante de la COVID-19, dictándose que la epidemia actual es causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19. Los primeros casos se reportaron en Wuhan, China, en diciembre del 2019 y desde entonces la propagación de la enfermedad ha sido global. Dentro de esas casi 30,000 letras que conforman el código genético del virus, hay una región muy concreta en el gen de la espícula que conforma un código necesario para que el virus pueda entrar en las células humanas y multiplicarse. Así se logró observar que el nuevo SARS-CoV2 parecido a otros dos coronavirus no humanos, especialmente a uno detectado en murciélagos que carece del código de entrada para infectar células humanas, y a otro

infectado en pangolines, cuya similitud es menor pero que si posee dicho código de entrada (Velázquez Silva, 2020).

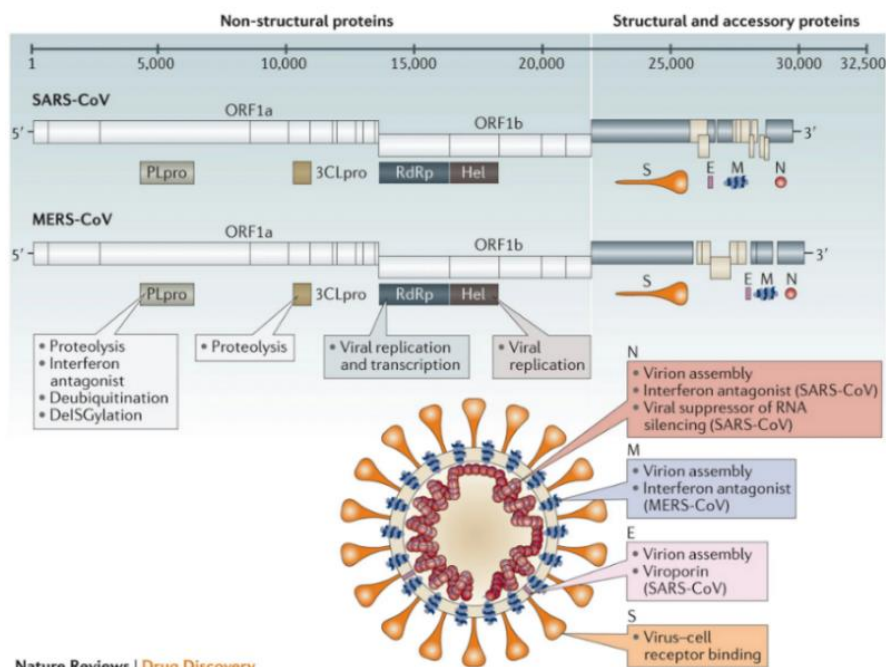


Ilustración 7. Código genético del SARS-CoV-2.
Fuente: (Salame, 2003).

Características morfológicas

Están constituido de una nucleocápside helicoidal 9-11nm, esférico de 120 a160 nm, consta de dos glucoproteínas una fosfoproteína y puede haber hemaglutinina esterasa, su envoltura está cubierta de grandes espículas con forma de palo de golf o pétalo, la replicación se da en el citoplasma con la maduración en el aparato de Golgi o retículo endoplasmático, dado que estos virus son altamente recombinantes es casi imposible cultivarlos, el tamaño de genoma es de 27-32 kb no segmentado. Estos virus contienen proteínas N de la nucleocápside, proteínas M de membrana embebida en la envoltura, proteínas S glicoproteínas, proteínas E enzima de hemaglutinación y de espiga formando peplómeros (Soto, 2020).

En estos virus la proteína S (Spike) juega los papeles más importantes en la unión viral en la fusión y en la entrada de la célula humana, pues ella es la que se va unir específicamente al receptor ACE-2 de ahí que hay en la actualidad la que constituya un objetivo o diana principal en su selección como antígeno para el desarrollo de anticuerpos de inhibidores de entrada y de vacunas preventivas para el tratamiento de esta enfermedad. Estas proteínas constituyen con un enlace peptídico, cuyo enlace se forma entre 2 aminoácidos, ocurre entre el grupo amino ($-NH_2$) de uno de los aminoácidos y el grupo carboxilo ($-COOH$) del otro, perdiendo una molécula de agua, y así formando un enlace (CO-NH) proteasas. El RBD unido a la enzima convertidora de angiotensina 2 y también llamadas PCE2, receptor en nuestra superficie celular se une y causa fusión, en la membrana parte de la estructura molecular del SARS-CoV2. La cubierta viral es de naturaleza lipoproteíca unidos por enlace éster, sus estructuras glicosiladas pueden ocultar azúcares, centrar algunas interacciones de unión débil que mantienen el RBD y el ACE2 juntos, se tiene una extensa red de enlaces de hidrogeno, en la interfaz de RBD – ACE2, involucrando residuos de tirosina. La serina involucrada en un enlace covalente con la cetona del inhibidor (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

Dado que, si el virus sufre fusión, se libera material genético viral en la célula. En el caso de los coronavirus, este fragmento de ARN viaja por los ribosomas de nuestra propia célula y los secuestra para crear sus propias proteínas virales. El ARN es capaz de duplicar la secuencia peptídica que se puede hacer en una sola cadena de ARN viral por medio de un enlace fosfodiéster. Un mapa lineal de la organización de dominios de la glicoproteína de la espiga del coronavirus del SARS (S), las unidades S1 del N-terminal contienen el dominio de unión al receptor (RBD) que se requiere para la unión del virus a ACE2. El C-terminal S2 alberga los elementos funcionales necesarios para la fusión. También contiene un dominio

transmembrana (TM) para el anclaje de la membrana y una cola citoplasmática para el tráfico intracelular apropiado (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

nsp's	FUNCIONES
nsp1	Degradación celular de ARNm, inhibiendo la señalización del IFN.
nsp2	Desconocida
nsp3	PLP, polipéptidos que cortan, bloquean la respuesta inmune innata del huésped y promueven la expresión de citoquinas.
nsp4	Formación de vesicular de doble membrana.
nsp5	3CLpro, Mpro, división de polipéptidos, inhibición de la señalización de IFN.
nsp6	Restricción de la expansión del autofagosoma, formación de vesículas de doble membrana
nsp7	Cofactor con nsp8 y nsp12
nsp8	Cofactor con nsp7 y nsp12, primase
nsp9	Dimerización y unión a ARN
nsp10	Proteína de andamio para nsp14 y nsp16
nsp11	Desconocida
nsp12	RdRp dependiente del cebador
nsp13	ARN helicasa, 5' trifosfatasa
nsp14	Exoribonucleasa, N7-MTasa
nsp15	Endoribonucleasa, evasión de sensores dsRNA
nsp16	2'-O-MTasa; evitando el reconocimiento de MDA5, regulando negativamente la inmunidad innata

Ilustración 8. Proteínas no estructurales de los Coronavirus.

Fuente: Gutierrez & Aruquipa, 2020.

En lo referente a la envoltura viral, se sabe que está reforzada por la proteína más abundante de la superficie del virión, la cual es llamada glicoproteína de membrana (M), y que además se encuentra ensimismada en la membrana por tres dominios transmembranales. La proteína de envoltura (E), que se encuentra en menor proporción que las demás, ya que es de menor tamaño y tiene como característica principal ser altamente hidrofóbica, Internamente el virión está conformado por una proteína llamada nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal para, de esta forma, proteger al material genético. Constituido por una hebra sencilla no segmentada y de polaridad positiva (+ssARN) que cuenta con un tamaño conocido hasta el momento de entre 27-32 kb, por lo

cual los coronavirus son el grupo de virus ARN más largo (King, Adams, & Lefkowitz, 2012).

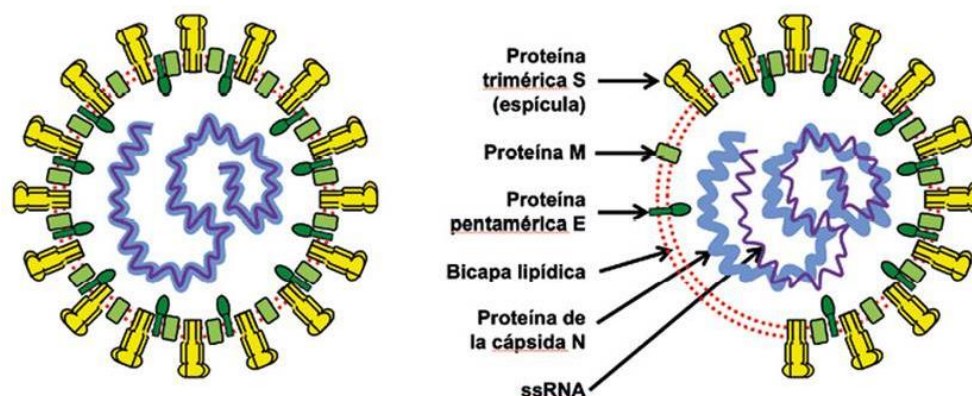


Ilustración 9. Proteínas de los Coronavirus.

Fuente: (Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid, 2020).

Mecanismo de Replicación

La adhesión de los coronavirus se produce con la interacción de proteínas ACE2 ingresando a la célula por medio de endocitosis, durante la traducción produce RNAPol viral realizando la transcripción para formar la hebra negativa marco y proceder a la replicación produciendo múltiples copias de ARN⁺ y ARN⁻ formando proteínas estructurales durante la traducción, en el ensamble une la cápside con las proteínas que se adquiere del R.E o A.G. en la envoltura procediendo su salida por exocitosis. (King, Adams, & Lefkowitz, 2012).

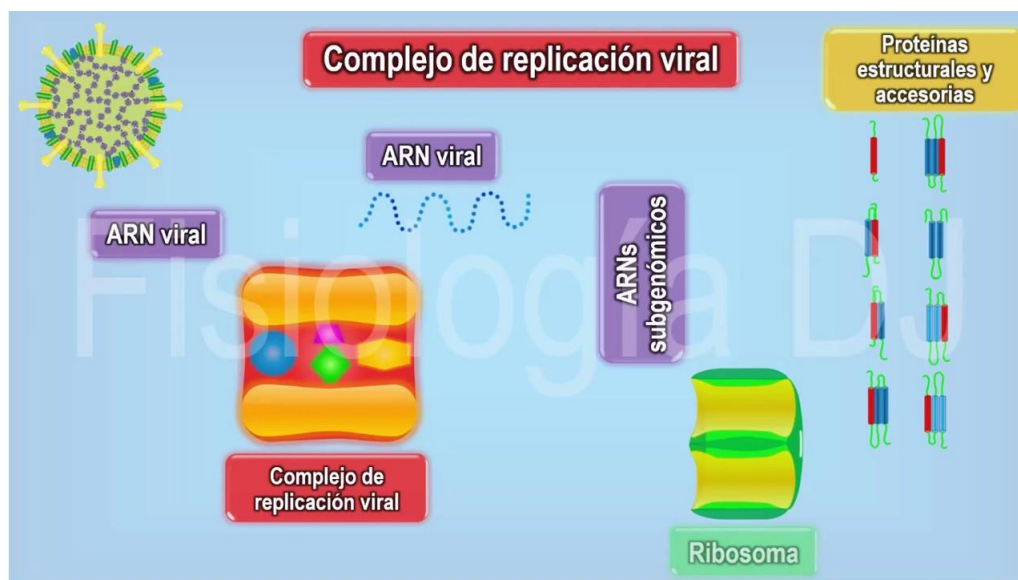


Ilustración 10. Complejo de replicación viral.
Fuente: (Agency News, 2021)

El RNA genómico se utiliza como plantilla, para traducir directamente la poli-proteína (pp) 1a/1b, que codifica proteínas no estructurales para formar un Complejo de Replicasa-Transcriptasa (CRT) en vesículas de doble membrana. Posteriormente, un conjunto de RNA subgenómico (sgRNA) son sintetizados por el CRT en una forma de transcripción discontinua. Estos RNAm subgenómicos poseen una secuencia común 5' iniciador y 3' terminal. La terminación de la transcripción y la posterior adquisición de una RNA iniciador se produce en las secuencias reguladoras de la transcripción (SRT) ubicados entre los ORF's (Marcos Abiertos de Lectura, del inglés Open Reading Frames). Estos RNA subgenómicos de cadena negativa sirven como plantillas para la producción de RNAm subgenómicos (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

Los genomas y subgenomas del SARS-CoV-2 contienen al menos 6 ORF's. El primer ORF (ORF 1a/b), aproximadamente dos tercios de la longitud del genoma, codifica 16 proteínas no estructurales (nsp 1-16), excepto los *Gammacoronavirus* que carecen de nsp-1. Hay un desplazamiento de marco-1 entre ORF1a y ORF1b, lo que lleva a la producción de dos polipéptidos: pp1a y pp1b. Estos polipéptidos serán procesados por la proteasa similar a la quimiotripsina codificada viralmente (3CLpro) o la proteasa principal (Mpro) y una o dos proteasas similares a la papaína (PLP) en 16 nsp. (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

Otros ORF en un tercio del genoma del extremo 3' terminal, codifica al menos cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y proteínas de la nucleocápside (N). Además de estas cuatro proteínas estructurales, diferentes CoV codifican proteínas estructurales y accesorias, como la proteína HE, proteína 3a/b, proteína 4a/b y otros. Todas las proteínas estructurales y accesorias se traducen a partir de RNA subgenómicos del CoV. Se realizaron análisis por secuenciación genética que mostró que el SARS-CoV-2 posee una estructura genómica típica de coronavirus y pertenece al grupo *Betacoronavirus* que incluye Bat-SARS-like (SL)-ZC45, Bat-SL ZXc21, SARS-CoV y MERS-CoV . (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

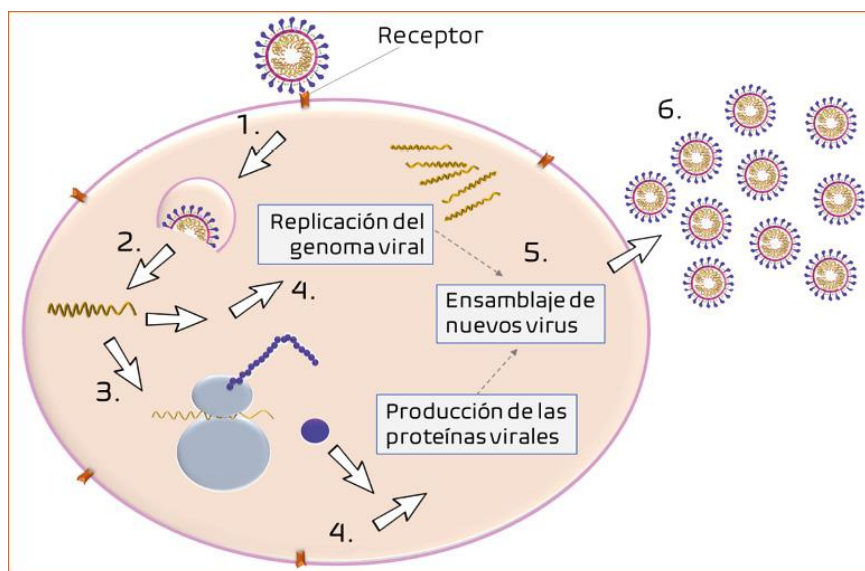


Ilustración 11. Proceso de infección de los coronavirus.

Fuente: (Martínez Anaya, 2021)

La traducción del genoma viral y transcripción de las proteínas de SARS-CoV-2, una vez completado el ingreso al citoplasma, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del RNA genómico viral. Esta secuencia de RNA actúa como un RNAm donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral (hacia el extremo 5') por medio de ORF 1a y ORF 1ab, traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1ab. Posteriormente, pp1a y pp1ab son procesadas proteolíticamente por enzimas proteasas como quimiotripsina codificada viralmente (3CLpro), proteasa principal (Mpro) y una o dos proteasas, lo que da lugar a la producción de las 16 proteínas no estructurales (nsps) designadas nsp1 a nsp16. Estas proteínas son necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual, es ensamblado en vesículas de doble membrana originadas a partir del retículo endoplasmático (Gutierrez & Aruquipa, 2020).

La mayoría de las nsps están implicadas en la replicación y transcripción genómica del virus ejerciendo actividades enzimáticas de tipo proteasa, RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), helicasa, exorribonucleasa, endorribonucleasa y metiltransferasa.), sin embargo, las funciones de algunas de ellas como nsp6, nsp7 y nsp8 son desconocidas. Se cree que podrían tener una función de desregulación de la respuesta inmune finalmente, el complejo (RTC) replica y sintetiza un conjunto de RNAm subgenómicos (sgRNA), que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales principales S, M, E, N y para las proteínas accesorias (hacia el extremo 3') (Soto, 2020).

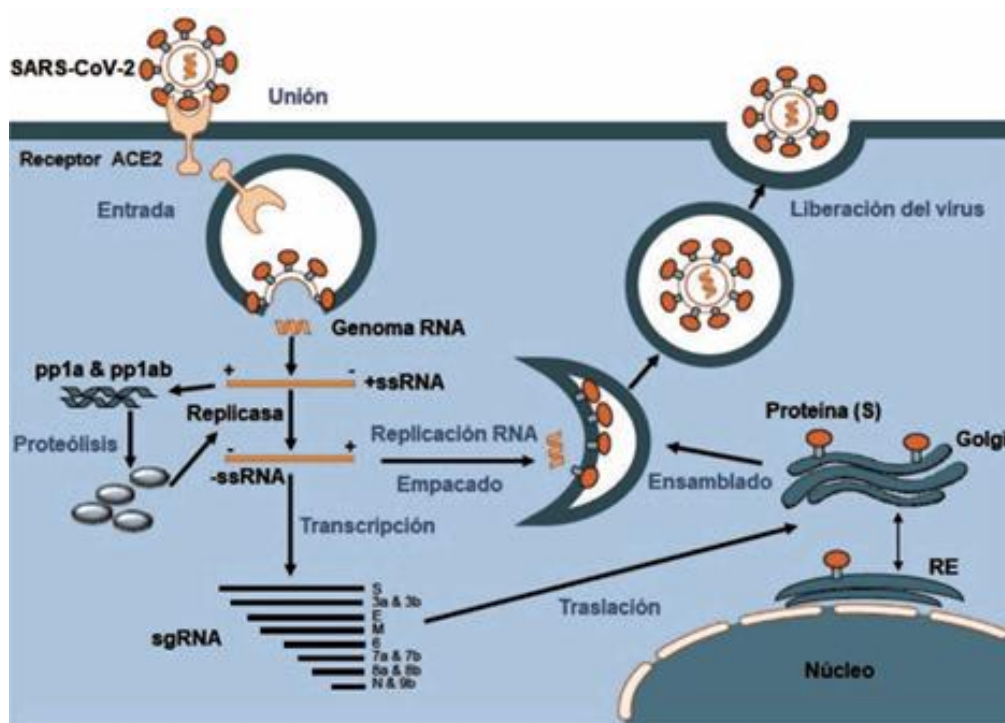


Ilustración 12. Replicación del SARS-CoV-2.
Fuente: (Gorbalenya, 2006).

Cuadro clínico

El cuadro incubación del virus se da de 2 a 5 días sin embargo en aquellos virus epidémicos puede durar más tiempo como es el caso del SARS-CoV2 que dura 2 a 4 días e

incluso puede durar hasta 14 días. Los síntomas más frecuentes son: catarro común, tos, fiebre, malestar general y rinorrea (Suárez *et al.*, 2020).

En la sintomatología epidémica es frecuente la fiebre, cansancio, escalofrío, cefalea, somnolencia, tos, faringitis, disnea, en el 10% de los casos dificultad para respirar y neumonía atípica (Díaz & Toro, 2020).

Durante informe de la misión de la OMS en China se describió los síntomas y signos más frecuentes de los 55,924 casos confirmados por laboratorio, que incluían: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (García *et al.*, 2004).

En Europa, con 14,011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países (97% de Alemania), los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%) (185). En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: Fiebre o reciente historia de fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%) (García *et al.*, 2004).

Se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- Neurológicos: en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia

(7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré.

- **Cardiológicos:** la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios.
- **Oftalmológicos:** en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma).
- **Otorrinolaringológicos:** los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto. La frecuencia con la que presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según las series, siendo en muchos casos el primer síntoma. La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de SARS-CoV2 en Reino Unido y EEUU la prevalencia de las personas que habían tenido anosmia fue 43,3%.
- **Dermatológicos:** se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarias vesiculosas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la perniosis (sabañones) y aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas.
- **Hematológico:** se describen mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardíaca,

muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda. También se observa una mayor incidencia de sangrados (Garcia *et al.*, 2004).

En México los principales síntomas del SARS-CoV2 son fiebre disnea, síntomas de rinofaringe como estornudos, dolor de garganta, perdida completa del olfato (anosmia 80%) mialgias o fatiga, síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque debido a la falta de tratamiento específico pueden presentar más síntomas o variar la intensidad que se presentan e incluso llegar a la muerte y en caso de posible recuperación quedar secuelas de la enfermedad. La hospitalización es más frecuente en adultos mayores, personas con baja inmunidad o cirugías frecuentes. Las comorbilidades en México representan un grave problema frente al virus debido a que somos un país con altos índices de las mismas encontrándose estadísticas que los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades, principalmente hipertensión (45,53%), diabetes (39,39%) y obesidad (30,4%). En los primeros 64 días de epidemia sin encontrarse nuevos reportes hasta el momento (Suárez *et al.*, 2020).

Los pacientes con cáncer son más susceptibles a la infección debido a la malignidad y la terapia anticancerígena, los cuales, desencadenan un estado de inmunosupresión quedando expuestos ante el virus de contagio de SARS-CoV-2. Debido al ingreso constante de los pacientes con cáncer y sus familias a áreas oncológicas, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, mal estado general, enfermedades subyacentes al cáncer, aquellos que han recibido tratamiento antitumoral se han infectado durante la hospitalización; sin embargo, no es recomendable la interrupción o retraso del tratamiento, por lo cual su continuación debe ir acompañado de un adecuado tamizaje de la COVID-19 (Aquino *et al.*, 2020).

En cuanto a los tratamientos que causan inmunosupresión deben evitarse o disminuir la dosis; además siete días antes de la quimioterapia/radioterapia los pacientes deben permanecer en la sala de observación completamente aislada, las recomendaciones también van dirigidas al personal médico y familiares quienes deben seguir los protocolos de bioseguridad (Aquino *et al.*, 2020).



Ilustración 13. Frecuencia de comorbilidades con SARS-CoV-2 reportados hasta el 2020.
Fuente: (Dirección General de Epidemiología, 2015).

Se debe de tener en cuenta a los pacientes VIH retomando que, como el virus de inmunodeficiencia humana, se trata de una manifestación crónica, caracterizada por la inmunosupresión, conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas, y ha tenido manifestación epidémica por largos años, considerándose así un problema de salud grave a nivel mundial. Indicándose 22 400 centros

que ofrecen terapia antirretroviral y 6 650 000 pacientes en tratamiento (Posada, Alzate, & Martínez , 2020).

Sin embargo, en la actualidad no se tiene un protocolo estandarizado en el manejo y tratamiento de pacientes con VIH y SARS-CoV2; existiendo diversas controversias respecto al tema y todos concuerdan con el cumplimiento estricto de la medicación con retrovirales para evitar rápida y masiva disminución de linfocitos CD4 que causa el deterioro del sistema inmune. Por ello, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ONUSIDA han desarrollado un conjunto de mensajes de información pública y directrices para comunicar sobre COVID-19. Es así que se han estado elaborando nuevos planes de contingencias implementando el uso de Lopinavir/Ritonavir y Cloroquina, siendo más efectivos en el tratamiento temprano y no esperar a que ocurra una falla multiorgánica. Por lo que la relación de SARS-CoV-2 y VIH, se hace importante en el seguimiento alrededor de dos aspectos: en primer lugar, la patogenicidad de los coronavirus podría aumentar en personas con VIH+ y con inmunidad deteriorada, luego podemos reconocer el potencial que posee para iluminar la terapéutica del SARS-CoV-2 (Piñeirúa *et al.*, 2020).

En México, el 31 de marzo del 2020 se reportó 16% de las personas que viven con VIH con estatus activo, en tratamiento, se encontraban con carga viral detectable, un número importante que deberá ser vigilado estrechamente para evitar complicaciones. Adicionalmente, el adecuado monitoreo de las comorbilidades en las personas que viven con VIH será fundamental para la identificación de casos que requieran un seguimiento especial y que tengan un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2 (Posada, Alzate, & Martínez , 2020).

Clasificación y serotipos.

Se han identificado siete coronavirus que pueden infectar al humano y vertebrados. Los tipos HCoV-229E (alfa coronavirus), NL63 (alfa coronavirus), HCoV-OC43 (beta coronavirus) y HKU1 (beta coronavirus) comúnmente causan enfermedades respiratorias leves a moderadas, mientras que los coronavirus MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente) y SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) con frecuencia causan enfermedades graves e incluso pandemias (Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica, 2020).

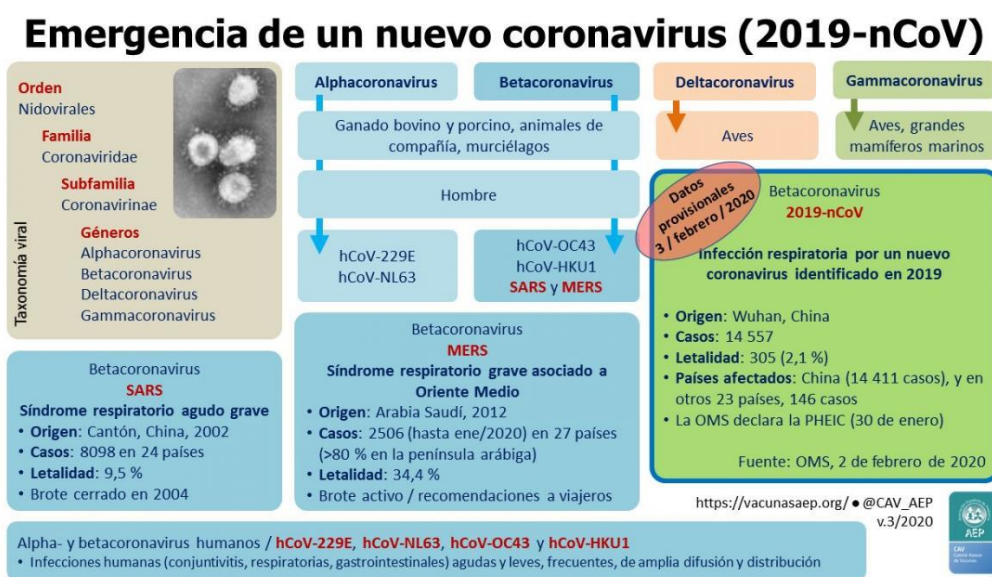


Ilustración 14. Coronavirus existentes.
Fuente: (Trendaka, 2021).

Estos virus comparten características genéticas como son el tipo de genoma completo ssRNA(+), infectan a humanos y vertebrados, así como también pertenecen a la misma orden (*Nidovirales*), subfamilia (*Orthocoronavirinae*) y familia de los coronavirus (King, Adams, & Lefkowitz, 2012). Los 3 virus restantes son (SARS-CoV, MERS-CoV y el novedoso 2019-

nCoV) que causan infecciones respiratorias graves (Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica, 2020).

Otros Coronavirus causantes de infecciones epidémicas

SARS-CoV

Fue el primero en aparecer de los tres mencionados, nació en China en el año 2002 generando un brote que infectó a más de 8400 personas en 28 países (Asia, Europa y América) dejando 800 muertos y una letalidad del 9,6%. La pandemia fue controlada año y medio después de su nacimiento a mediados del 2003. Generaba un síndrome respiratorio agudo que, en determinados grupos de riesgo, era nocivo (Valero, Larrea, Mosqueda, & Rincon, 2005). Presentando un periodo de incubación de 2 a 7 días procediendo a la fase II afectando vías respiratorias cuya característica principal es la presencia de infiltrados focales evolucionando a generales, irregulares e intersticiales y habitual disminución de linfocitos, y cuadro clínico acompañado de tos, disnea no productiva, determinándose entre el 10 % y 20% de pacientes contagiados requerían ventilación mecánica, diagnosticándose por medio de la exclusión (Bosch, 2004).

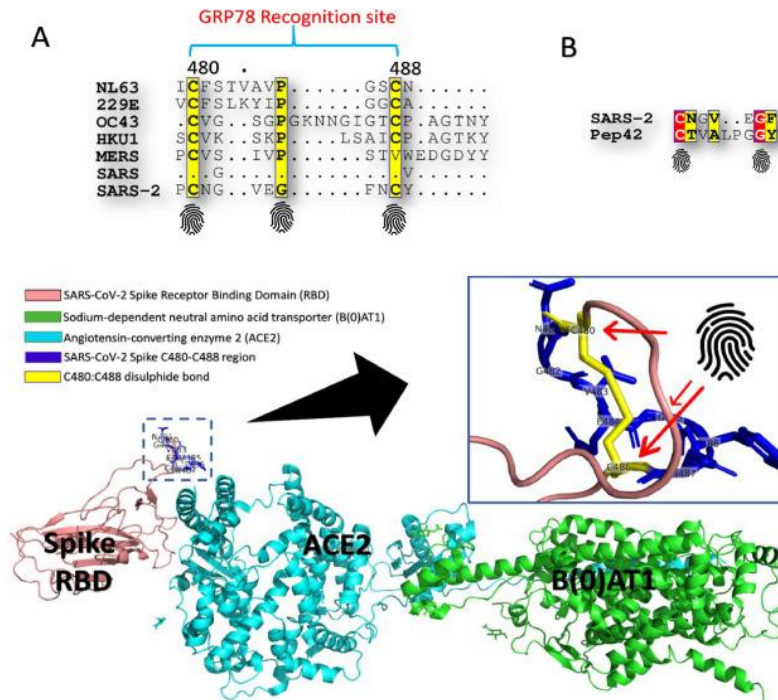


Ilustración 15. Características genéticas de diferenciación.
Fuente: Bosch, 2004.

En cuanto al tratamiento consistió en varios antibióticos para tratar, primeramente, la neumonía inespecífica. En varios países la terapia ha incluyó agentes antivirales en las formas más graves de la enfermedad como los utilizados en el tratamiento del VIH. Cuyos fármacos se clasifican en 3 tipos, donde el primer tipo de fármacos son los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósido donde su función es penetrar en la información genética del virus y bloquear su crecimiento (Bosch, 2004).

Compuesto	Abreviatura	Nombre comercial
Zidovudina	AZT	Retrovir®
Lamivudina	3TC	Epivir®
Stavudina	d4T	Zerit®
Didanosina	ddI	Videx®
Abacavir	ABC	Ziagen®
Zalcitabina	ddC	Hivid®
Emtricitabina	FTC	Emtriva®

Ilustración 16. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en uso clínico actual.
Fuente: Bosch, 2004.

El segundo tipo son los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido. Estos medicamentos penetran en el interior de la enzima transcriptasa reversa del virus y bloquean la producción de ADN, por lo que no se producen más células del virus (Bosch, 2004).

RTI-AN			IP		
■	Abacavir	ABC	■	Amprenavir	APV
■	Didanosina	DDI	■	Fosamprenavir	FPV
■	Emtricitabina	FTC	■	Atazanavir	ATV
■	Lamivudina	3TC	■	Indinavir	IDV
■	Estavudina	D4T	■	Lopinavir	LPV
■	Zidovudina	ZDV	■	Ritonavir	RTV
■	Tenofovir	TDF	■	Saquinavir	SQV
RTI-NN			■	Tipranavir	TPV
■	Efavirenz	EFV	■	Darunavir	DRV
■	Nevirapina	NVP			
Inhibidor de Integrasa			Inhibidor de Fusión		
■	Raltegravir (MK-0518)		■	Enfuvirtide	T-20
			Inhibidor CCR5		
			■	Maraviroc	MVC

RTI-AN: inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos.
RTI-NN: inhibidores de la transcriptasa inversa, no análogos de los nucleósidos.
IP: inhibidores de proteasa.

Ilustración 17. Fármacos antirretrovirales.
Fuente: Bosch, 2004.

El tercer grupo son los inhibidores de la proteasa se encargan de bloquear ITIAN. Los síntomas característicos empezaron con fiebre superior a los 38 °C. Posteriormente, aparecen dificultades respiratorias y tos. También puede cursar con dolor de cabeza, dolores musculares y una sensación general de incomodidad y dolor en el cuerpo (Bosch, 2004).

Grupo terapéutico	Fármaco antirretroviral
ITR nucleósido	Abacavir
	Zidovudina
	Lamivudina
	Didanosina
ITR no nucleósido	Efavirenz
	Nevirapina
	Rilpivirina
ITR nucleótido	Tenofovir
Inhibidores de la proteasa	Lopinavir-ritonavir
	Atazanavir-ritonavir
	Darunavir-ritonavir
	Fosamprenavir-ritonavir
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir
	Dolutegravir

Ilustración 18. Fármacos antirretrovirales.
Fuente: Bosch, 2004.

MERS-CoV

Surgió en el año 2012 en Arabia Saudita como un primo lejano del SARS-CoV, una mutación más poderosa (compartía el 80% de su genoma) que se extendió por 27 países (Asia, Europa, África y Norte América), infectando a 2,500 personas de las que murieron 850, es decir, tuvo una tasa de letalidad del 34,5%. Genera un síndrome respiratorio más fuerte que su antecesor. El menor número de personas infectadas en esta pandemia se debió, fundamentalmente, a su elevada letalidad. Ya que el virus al matar al hospedador reducía su propia capacidad de diseminación. (Ministerio de Salud en Perú, 2012).

El cuadro clínico en la mayoría de los pacientes presenta una clínica de neumonía y una proporción importante han desarrollado fallo renal en el curso de la enfermedad. Sin embargo, pueden formar parte del espectro clínico de la infección cuadros más leves y cuadros en los que la presentación clínica no es exclusivamente respiratoria. Un tercio de los pacientes han presentado síntomas gastrointestinales, incluido diarrea. Además, los pacientes con comorbilidades e inmunosupresión pueden tener un riesgo aumentado de infección y pueden presentar un cuadro clínico más grave o atípico. Se han notificado coinfecciones con otros virus respiratorios como el virus de la gripe o rinovirus acompañado de altas temperaturas y falta de aire (Mayo, Chique, Cascante, & Méndez, 2015).

Una peculiar característica es diferente de otros coronavirus, aun del muy cercano SARS, el MERS-CoV reconoce el receptor celular CD26 (receptor dipeptidil peptidasa 4, DDP4 o CD26) a través de su proteína S (de la palabra spike, por espícula en inglés) de superficie, que posee dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1 está involucrada en el reconocimiento directo del receptor celular, mientras que la S2 participa en la fusión entre las membranas celulares y virales. De manera similar a otros tipos virales, estas dos subunidades deben ser

cribadas por proteasas específicas de especie y de tejido, lo cual determina un rango particular de hospedero y un tropismo tisular definido. Por ejemplo, dos mutaciones en este gen otorgaron al BtCoV-HKU4 de los murciélagos la habilidad de reconocer el receptor en las células humanas. De tal manera que MERS-CoV con su mecanismo de acción difiere en la transmisión de cualquier otro descrito con anterioridad. Sorprendentemente, el virus inhibe la traducción de los ARNm celulares en el citoplasma sin afectar los propios, conduciendo así a una profunda disminución en la síntesis de proteínas celulares (Bratanich, 2015).

Los laboratorios en el mundo investigaron diferentes antivirales y estrategias de vacunación para hacer frente a esta enfermedad. Para ello, resulto crucial conocer a este agente en detalle y encontrar sus blancos terapéuticos potenciales, hecho que hace necesario, en consecuencia, contar con un modelo de laboratorio adecuado. El ratón fue la primera elección. La inoculación del MERS-CoV en ratones Balb-c y ratones knock-out para transductores de la señal de interferón (STAT-1) no logró producir síntomas de la enfermedad o permitir la recuperación de virus a partir de homogenatos de pulmón. La transducción del supuesto receptor del MERS-CoV humano (DPP4) en ratones vía adenovirus condujo a la aparición de síntomas semejantes a los observados en humanos (Bratanich, 2015).

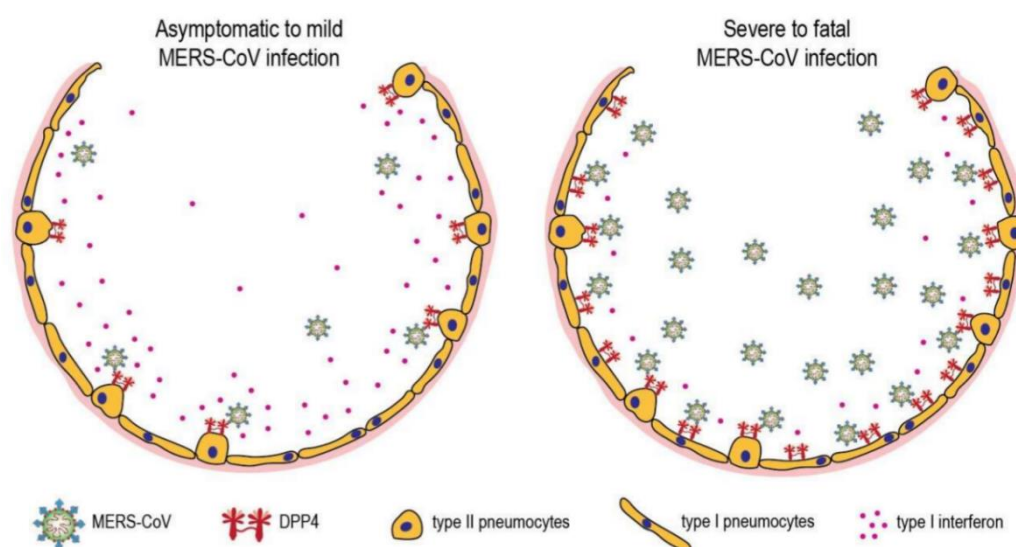


Ilustración 19. Infección del MERS-CoV.
Fuente: (Bratanich, 2015).

SARS-CoV-2

Llegamos al actual originado en diciembre de 2019, nace un nuevo virus en la ciudad de Wuhan, China. A 26 de enero de 2021 con más de 600.000 casos confirmados y casi 30.000 muertos, se ha convertido en una pandemia que atemoriza a nivel mundial y Su principal característica es la facilidad de transmisión. Un choque de manos, una conversación cercana o un frote en los ojos puede suponer una nueva infección. También juega a su favor la extensa duración que puede alcanzar su tiempo de incubación (hasta 14 días), lo que proporciona una gran transmisibilidad presintomática (Rendon, 2020).

La prolongación de esta situación epidemiológica obliga a discutir y reevaluar la evidencia sobre tratamientos y estrategias disponibles razón por lo cual los países han adoptado

protocolos de tratamiento de características antivirales, corticoides y algunas tales como las recomendaciones Inter sociedades de España presentadas al 19 de marzo de 2020, guías de tratamiento del Massachusetts General Hospital del 23 de septiembre de 2020 e incluidas recomendaciones de la FDA (Rendon, 2020).

Cartografía Conceptual. Dexametasona

Noción de la Dexametasona

La dexametasona (21-fosfato sódico) con formula molecular $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$. Es un medicamento corticosteroide que pertenece a la familia de los esteroideos, empleado en la respuesta inmunitaria y reducción de inflamación clasificado como un glucocorticoide debido a su potencia antiinflamatoria y mecanismo de obtención, siendo esta de origen sintético, tomando en cuenta que posee efectos importantes en el aumento de la glucemia. La historia de los corticoides se remonta al año 1843, cuando el médico inglés Thomas Addison describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban "un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel", este medicamento es similar a una hormona natural producida por las glándulas suprarrenales, y por lo general, se usa para reemplazar este producto químico cuando su cuerpo no fabrica suficiente. (López, Muñoz, & Guirao, 2020).

Posteriormente, en 1935, Edward Calvin Kendall y sus colaboradores de la Clínica Mayo (EE.UU.) aislaron, a partir de glándulas suprarrenales de buey, seis sustancias desconocidas.

Una de ellas fue denominada como "compuesto E": para no confundirla con la vitamina E, cambiaron su nombre por "cortisona" siendo una molécula esteroide y con actividad mineralocorticoide encontrándose esta como el primer corticoide de origen natural. El descubrimiento les valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1950. Durante los años siguientes se obtuvieron otros compuestos sintéticos, derivados de la cortisona (López, Muñoz, & Guirao, 2020).

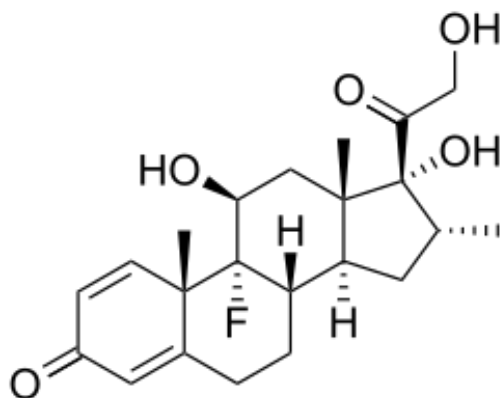


Ilustración 20. Molécula de la dexametasona.
Fuente: (López, Muñoz, & Guirao, 2020).

Cuya hormona de cortisol o hidrocortisona es producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional, la secreción diaria de cortisol está controlada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). El HPA presenta un ritmo circadiano, con una actividad máxima hacia las 7.00 h y una mínima a las 22.00 h. Por ello, la concentración plasmática total oscila entre 200 y 20 mg/l y de ésta solo un 5-10% se halla libre, pues circula casi todo unido a la transcortical (CBG). El ritmo puede perderse bajo estrés psico-físico, situaciones patológicas (depresión, síndrome de Cushing), o por la administración farmacológica de glucocorticoides, verificándose concentraciones elevadas permanentes (hipercortisolismo). En condiciones de estrés, la secreción de cortisol puede aumentar hasta

10- 15 veces (reserva adrenal). Los compuestos sintéticos presentan mayor potencia glucocorticoide (Serra *et al.*, 2012).

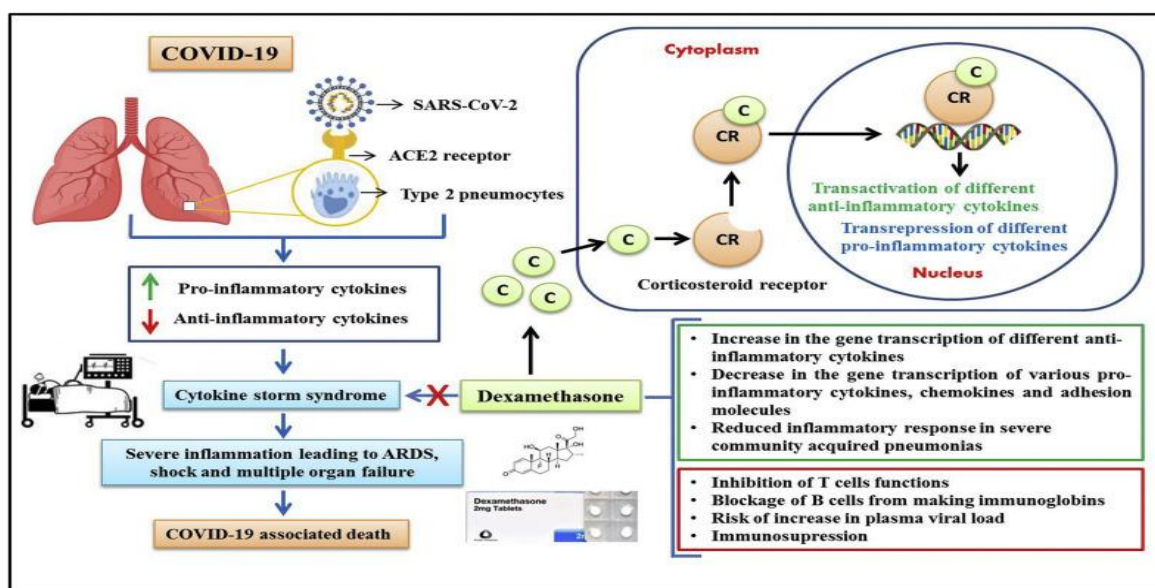


Ilustración 21. Descripción general del mecanismo de acción en pacientes con SARS-CoV-2.
Fuente: Serra *et al.*, 2012.

Este fármaco tiene diversas aplicaciones terapéuticas en patologías como son: distrés agudo severo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, alergias bronco pulmonares, sin embargo, actualmente es empleado como parte del tratamiento sintomático sobre el cuadro clínico de SARS-CoV-2 en el que impide la acumulación de células inflamatorias como macrófagos, leucocitos, fagocitosis, liberación de enzimas lisosomales y de mediadores de la inflamación; reduce significativamente el riesgo de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2 que reciben ventilación y oxígeno hasta en un 35% y un 20%, respectivamente. Después de eso, la dexametasona ha sido autorizada por el gobierno del Reino Unido para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 en estado crítico, sin

embargo, no se observaron beneficios clínicos en pacientes con SARS-CoV-2 leve, moderado y hospitalizados que no requieren oxígeno y ventilación esto se debe a que el mecanismo de acción de los corticosteroides es diverso, con muchos efectos en varios sistemas corporales ya que estos inhiben la acción y expresión de moléculas implicadas en la respuesta inflamatoria asociada a la neumonía. Además, muchos mecanismos moleculares están asociados con los corticosteroides e incluyen la transactivación al aumentar la transcripción de genes de diferentes citosinas antiinflamatorias puede inducir la trans expresión disminuyendo la transcripción génica de diversas citosinas proinflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión, los estudios experimentales revelaron una respuesta inflamatoria reducida después de la administración de corticosteroides en la neumonía adquirida en la comunidad grave y se sugiere que el efecto antiinflamatorio de la dexametasona probablemente contrarreste la tormenta de citosinas causada por la infección por SARS-CoV-2 salvaguardando los pulmones y, posteriormente, las vidas (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

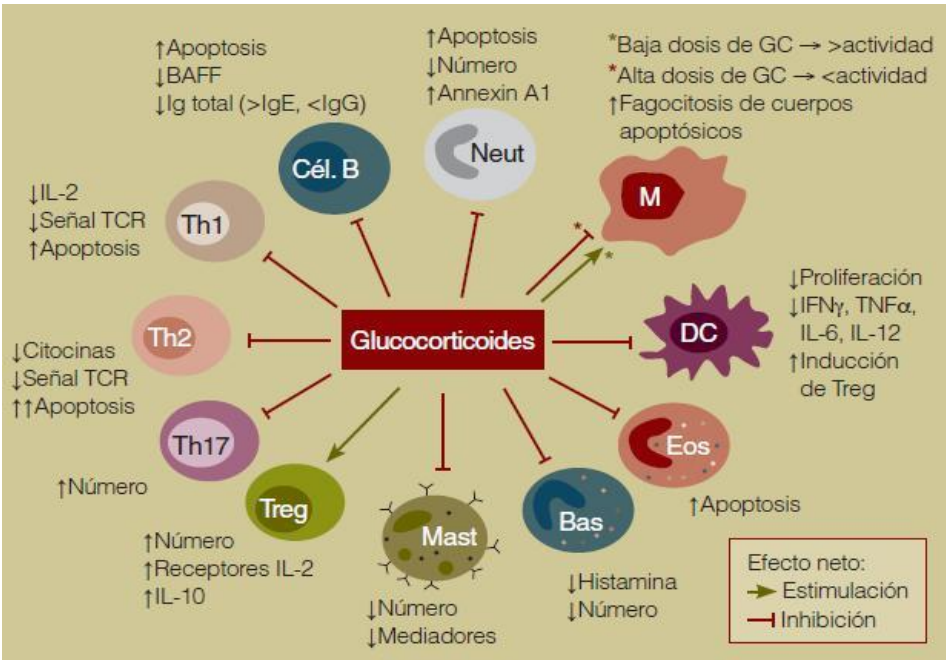


Ilustración 22. Efectos de los glucocorticoides sobre las células del sistema inmune.
Fuente: (Public Health Emergency Covid-19 Initiative, 2020).

Categorización de la Dexametasona

Los glucocorticoides o corticosteroides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal, con un grupo funcional 11-CETONA (cortisona y prednisona) deben ser metabolizados en el hígado para ganar el importante grupo 11 hidroxilo que los hace activos, son agonistas altamente liposolubles, que difunden a través de la membrana plasmática y se unen al receptor ubicado en el citoplasma celular miembros de la superfamilia de receptores nucleares para hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides. Se les atribuyen dos mecanismos de acción uno genómico, lento, con latencia y persistencia del

efecto por horas-meses, y otro no genómico, rápido, de inicio y persistencia fugaces. El primero se debe a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares; el segundo a moléculas diferentes poco caracterizadas que tienen acción en él (Serra *et al.*, 2012).

Los glucocorticoides facilitan el efecto lipolítico de las catecolaminas, con el consiguiente aumento de los ácidos grasos libres en plasma. Esta acción explica por qué, en tratamientos prolongados, se produce obesidad centrípeta con acumulación adiposa en espalda, abdomen y cara (aspecto cushingoide). Ello ha sido atribuido a la hiperinsulinemia persistente; sin embargo, hoy se sabe que los glucocorticoides promueven directamente el crecimiento adiposo troncal, entre otras de las acciones inducen quinasas específicas para síntesis de fosfolípidos en el pulmón gestante. En partos prematuros, la inyección de glucocorticoides acelera el proceso madurativo y en la mayoría de los casos revierte el distrés respiratorio del neonato (SDRI o enfermedad de la membrana hialina). Los glucocorticoides pueden exhibir un efecto aldosterona-símil con pérdida de K^+ y retención de Na^+ y agua. Esta situación aumenta la eliminación de H^+ , así dosis elevadas pueden desencadenar alcalosis hipokalémica. Las modificaciones químicas reducen notablemente la potencia mineralo-glucocorticoide (Serra *et al.*, 2012).

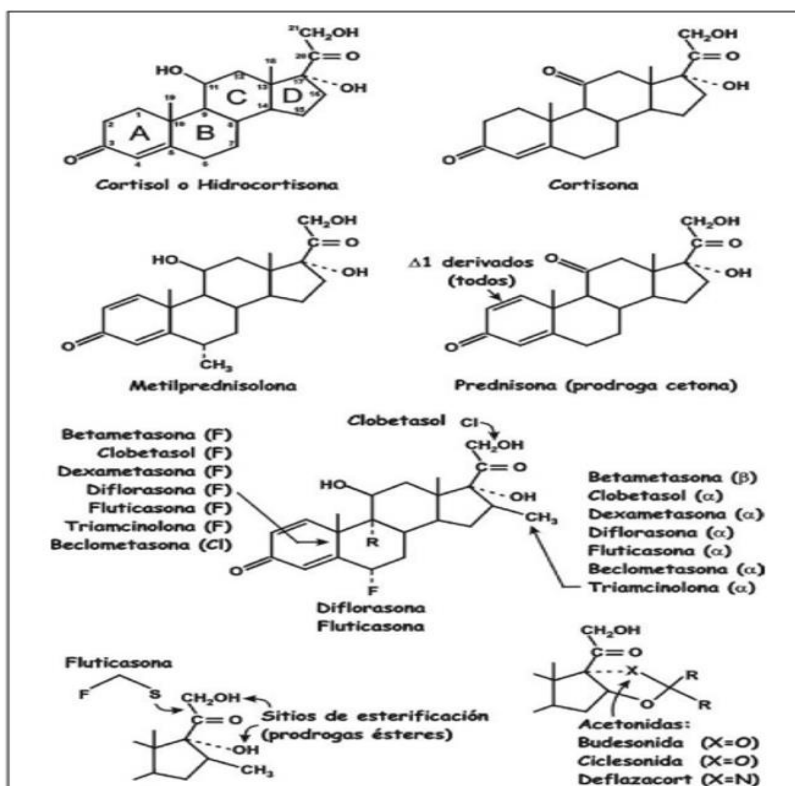


Ilustración 23. Estructura base de los glucocorticoides y derivados.

Fuente: Serra *et al.*, 2012.

Caracterización de la Dexametasona

El fármaco es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal, su vida media en el plasma está alrededor de los 190 minutos. Su unión a las proteínas del plasma es de un 77 %, menor que en la mayoría de corticoides. Hasta el 65 % de la dosis se excreta por la orina al cabo de 24 horas. Esta determinada como un esteroide fluorado 9-fluoropregna-1,4-dieno sustituido por grupos hidroxilo en las posiciones 11, 17 y 21, un grupo metilo en la posición 16 y grupos oxo en las posiciones 3 y 20. Es un miembro sintético de la clase de glucocorticoides. Deriva de un hidruro de un pregnano y es prácticamente insoluble en agua y ligeramente soluble en etanol presentando una biodisponibilidad del 80 al 90 %, es sensible

a la luz y es considerando un agente extremadamente oxidante. (Biblioteca Nacional De Medicina, S/A).

El principal mecanismo de acción se basan en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos los cuales median los procesos vasculares y celulares de inflamación y respuesta inmunológica, también estimulan el catabolismo proteico e inducen las enzimas responsables del metabolismo de los aminoácidos y producen la supresión del eje hipotalámico hipofisario-adrenal (HHA) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, presenta incompatibilidades con bloqueadores de la neuronas adrenérgicas, alfa bloqueadores, IECA, antagonistas de receptores angiotensina II y bloqueadores (Biblioteca Nacional De Medicina, S/A).

La farmacocinética del medicamento se maneja en 3 partes que es el inicio de la acción presentándose IV/IM en pocos minutos, efecto máximo de 12-24 horas y una duración de 36-54 horas. Los GC inhiben diferentes aspectos de la inflamación al estimular o inhibir la transcripción de genes, y la expresión de mediadores, receptores, moléculas de adhesión y de citosinas. El principal efecto antiinflamatorio de los GC se basa en la inhibición de la síntesis de numerosas citosinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN- γ , GM-CSF) y en múltiples células (macrófagos, monocitos, linfocitos, células epiteliales o endoteliales), ya sea inhibiendo la transcripción mediante la interacción del RG con ERG negativos, o evitando la traducción a proteínas al destruir el ARNm inhiben, además, el efecto de las citosinas en las células diana de diferentes formas. Por una parte, inhiben la síntesis de receptores de citosinas mediante la activación de factores transcripcionales como AP-1 (c-fos + c-jun) o NF-KB, cuyo efecto puede ser bloqueado por la interacción con el RG. (Biblioteca Nacional De Medicina, S/A).

Además, algunas citosinas pueden inducir la síntesis de la sintetasa del óxido nítrico cuya forma inducible es fuertemente inhibida estimulan la síntesis de lipocortina, la cual inhibiría el efecto de la fosfolipasa A y, por tanto, la cascada del ácido araquidónico (Serra *et al.*, 2012).

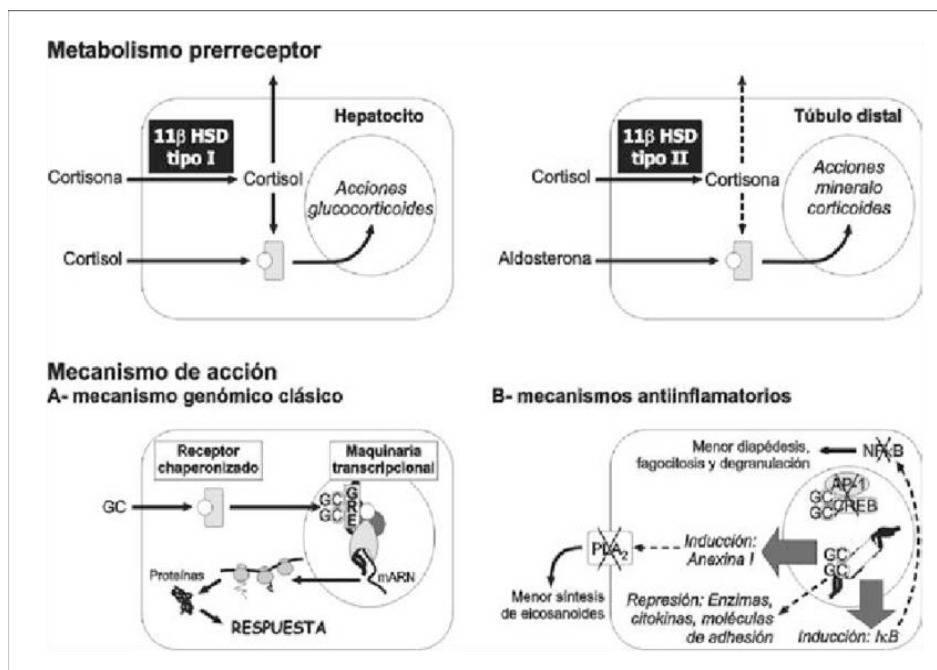


Ilustración 24. Mecanismos de acción de los glucocorticoides.
Fuente: Serra *et al.*, 2012.

Actualmente se considera, que el efecto de los GC sobre la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) se debe, sobre todo, a sus efectos directos sobre las enzimas responsables de su síntesis, como la inhibición de la transcripción del gen de la PLA o de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)404. Se ha observado, además, que los GC también bloquean el efecto de la bradicinina al estimular su degradación por enzimas como la endopeptidasa neutra (NEP) 42, así como el efecto del LTB^A y PAF al bloquear la

proteína AP-1 cuya acción es necesaria para la acción proinflamatoria de estos mediadores. (Serra *et al.*, 2012).

La presencia de eosinófilos en la mucosa respiratoria es uno de los hallazgos histológicos más frecuentes en las enfermedades inflamatorias de la mucosa respiratoria como el asma bronquial, la rinitis alérgica o la poliposis naso sinusal. La supervivencia de los eosinófilos está controlada por citosinas como IL-5, GMCSF, IL-8. Los GC reducen la supervivencia de los eosinófilos al inhibir la síntesis de citosinas por otras células, o al bloquear el efecto de las citosinas en los eosinófilos mediante la activación de endonucleasas y la inducción de apoptosis también inhiben la exudación de plasma en las zonas inflamadas, así como la secreción mucosa mediante un mecanismo de acción en el que parece intervenir la lipocortina (Serra *et al.*, 2012).

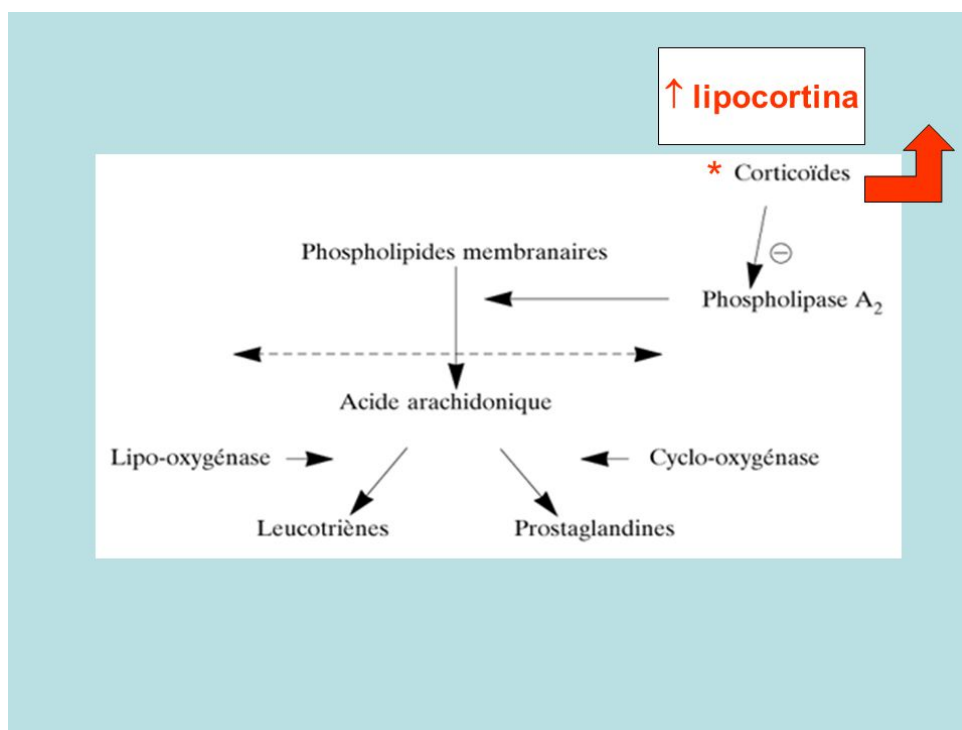


Ilustración 25. Acción de los glucocorticoides para la producción de la lipocortina. Fuente: (Fuentes, 2016).

Diferenciación de la Dexametasona

Los lazaroides constituyen una serie de nuevos compuestos esteroides carentes de actividad glucocorticoide, que han sido desarrollados para el tratamiento agudo de las lesiones traumáticas o isquémicas del sistema nervioso central (SNC) los cuales tienen un poder cerebro protector superior al de los compuestos glucocorticoides que actualmente se conocen. Son capaces de inhibir las relaciones de lipoperoxidación de las membranas que se generan posterior a la lesión del SNC, así como su utilidad en los procesos inflamatorios, traumáticos, infecciosos y degenerativos del SNC (Reyes Zerpa, 1995).

Debemos de tener en cuenta cuales son las diferencias que presenta cada corticoide ya que de eso dependerá la efectividad de acuerdo a la afección que se trata, por ejemplo la dexametasona, es principalmente utilizado en las infiltraciones relacionadas con el manejo del dolor e inflamación. En el manejo de los pacientes con COVID-19 inicialmente era solo de sostén, pero en numerosas instituciones sanitarias han incorporado en sus protocolos por su acción farmacológica y dada la situación en la que nos encontramos a falta de información, se ha recurrido a la mala práctica de automedicación sin tomar en cuenta que puede ocasionar efectos adversos, fracasos terapéuticos, resistencia antimicrobiana, entre otras usando varios de los medicamentos que se encuentran aún en etapa de evaluación sin previa prescripción médica o regulación (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

Investigando numerosos estudios preclínicos y clínicos que se están desarrollando para evaluar distintos tratamientos, entre ellos anticuerpos, antivirales (ILpinavir/Ritonavir, Remdesivir) ha sido objeto de controversia, ya que la FDA lo designó inicialmente como un

medicamento huérfano para el tratamiento del VIH, sin embargo, el 1 de mayo del 2020 fueron aprobados con autorización de uso de emergencia por la FDA para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. La decisión estuvo basada en los datos preliminares del estudio “Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)” realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE.UU y del ensayo abierto patrocinado por Gilead que evaluó diferentes duraciones del tratamiento con remdesivir (NCT04292899). Debido a que es un profármaco perteneciente al grupo de los análogos de nucleótidos, que cuando se metaboliza genera un metabolito activo que ingresa y se acumula en las células, inhibiendo la ARN polimerasa viral y deteniendo así la replicación del virus. mutaciones (Dorati, Buschiazzo, Marin, & Buschiazzo, 2020).

Los coronavirus tienen una enzima de "corrección de pruebas" (exoribonucleasa) que corrige los errores en la secuencia de ARN, limitando potencialmente los efectos de los análogos; Remdesivir puede evadir esta corrección, lo que al mismo tiempo hace que este virus tenga menor tendencia a las mutaciones (Dorati, Buschiazzo, Marin, & Buschiazzo, 2020).

Lopinavir/Ritonavir es una combinación de fármacos en donde el Ritonavir inhibe el metabolismo del Lopinavir, aumentando unas 100 veces el AUC. Formulado 133,3 mg Lopinavir más 33,3 mg de Ritonavir. Posología habitual es 3 cápsulas, es decir 100mg/400mg de Ritonavir/Lopinavir cada 12 horas. Cuando se administra junto a la Nevirapina o Rfavirenz aumentar a 4 cápsulas cada 12 horas. Bien tolerado, toxicidad gástrica (Ibarra, 2020).

El Ritonavir es un inhibidor muy potente del citocromo P450 (CYP3A y CYP2D6). En combinación con otros IP, la inhibición del citocromo P450 CYP3A4 intestinal reduce el metabolismo de primer paso del otro IP, y aumenta la Cmax, y la inhibición del enzima hepático reduce el metabolismo sistémico del fármaco y prolonga la Tmax. Con Saquinavir y Lopinavir, el efecto más importante del Ritonavir es aumentar la Cmax, mientras que para Amprenavir, Indinavir y Nelfinavir el efecto primordial es prolongar la T1/2. Puede inducir su propio metabolismo, autoinducción, por ello, las dosis deben ser más bajas al inicio. La biodisponibilidad oral es de 60-70%. Unión a proteínas plasmáticas en un 98%. Difunde bien al tejido linfoide, pero atraviesa mal la barrera hematoencefálica. Entre las reacciones adversas posibles están las parestesias periorales, alteración del gusto, hiperuricemia entre otros (Ibarra, 2020).

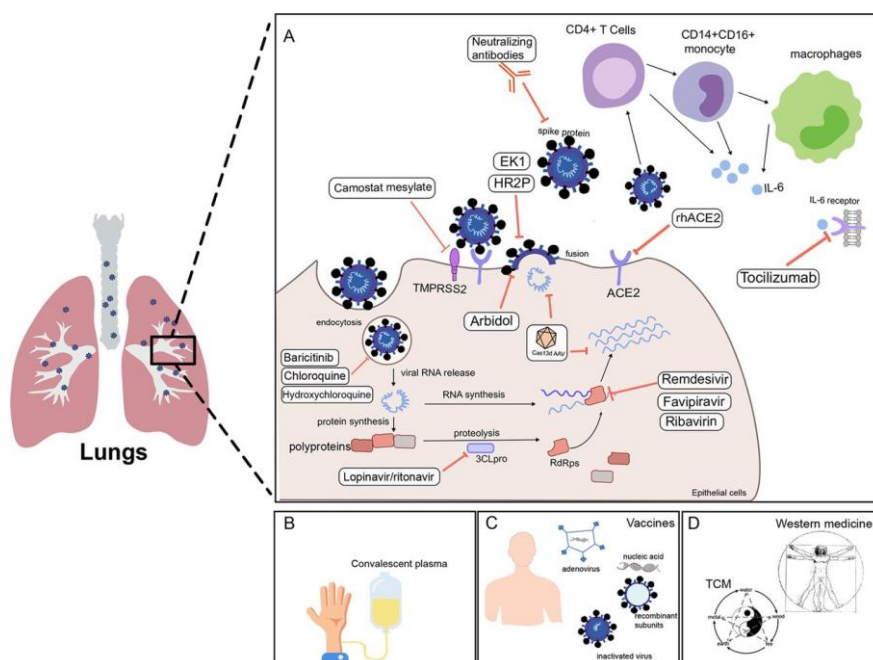


Ilustración 26. Mecanismos de acción en los fármacos contra el SARS-CoV-2.

Fuente: (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

Tocilizumab puede ser administrado solo o en combinación con corticoides. Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales del mismo. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC. Tocilizumab requiere ajustar su dosis o suspender su administración si algunos parámetros de laboratorios no son normales. Se debe interrumpir la administración cuando las enzimas hepáticas se encuentran >5 veces por encima del límite superior de la normalidad (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

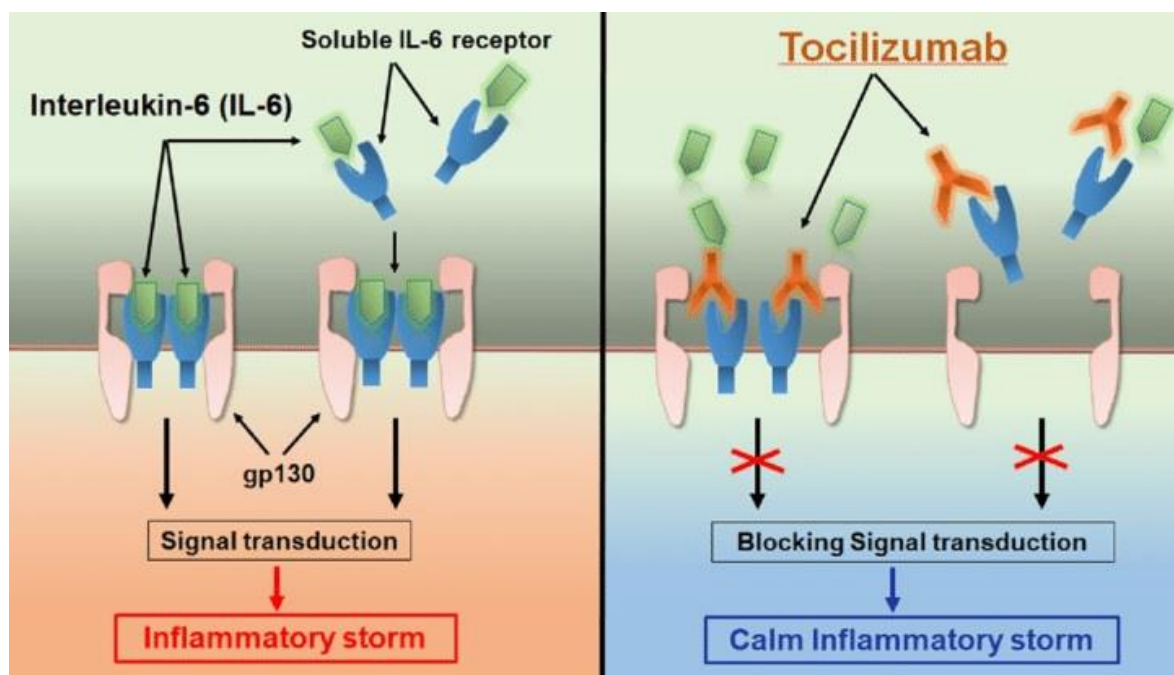


Ilustración 27. Mecanismo de acción del Tocilizumab.
Fuente: (Pgano, 2020).

En estudios con Cloroquina se plantea la afectación del proceso de maduración viral mediante la modulación del pH y la afectación del reconocimiento del antígeno viral por las células dendríticas. Otros efectos incluyen el aumento de la exportación de antígenos solubles al citosol de las células dendríticas y la mejora de las respuestas de las células T CD8 contra los antígenos virales. En el modelo de influenza, cloroquina mejora la presentación cruzada del antígeno del virus no replicante por las células dendríticas a las células T CD8 en los ganglios, provocando una respuesta ampliamente aumentada. También puede actuar sobre el sistema inmune a través de la señalización celular y la regulación de las citoquinas proinflamatorias. Inhibe la fosforilación de la protein quinasa activada por mitógeno p38(MAPK) en las células THP -1 así como la caspasa 1. (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

La activación de las células a través de la señalización MAPK es frecuentemente requerida por el virus para lograr su ciclo de replicación. En el modelo de coronavirus HCoV 229, la inhibición del virus inducida por cloroquina ocurre a través de la inhibición de p38 MAPK. Por su uso en enfermedades inflamatorias, cloroquina inhibe la expresión de ARNm de interleucina-1 beta (IL-1 β) en las células THP-1 y reduce también su liberación. Reduce las citoquinas IL 1 e IL 6 en monocitos y macrófagos, inhibe también la producción del factor de necrosis tumoral alfa por la interrupción del metabolismo celular del hierro, por bloqueo de la conversión de pro TNF a TNF alfa y/o inhibición de la expresión del ARNm del TNF (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

Eculizumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal, aprobado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, miastenia gravis generalizada refractaria y trastorno del espectro de neuro mielitis óptica. Los datos publicados hasta la fecha apoyan la hipótesis de que la activación del complemento juega un papel clave en el daño inducido por el virus. La inhibición del complemento, específicamente en el nodo terminal a través de la inhibición de C5, podría controlar los procesos inflamatorios que dan lugar al síndrome de distrés respiratorio agudo que produce el virus. Esta es la hipótesis que avalaría un potencial papel del medicamento para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar grave y, en última instancia, mejorar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, hay que decir que estas conclusiones se basan en datos preclínicos y en el perfil de seguridad del fármaco. Hay un estudio en desarrollo que pretende valorar el efecto de este medicamento en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo ingresados en cuidados especiales (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

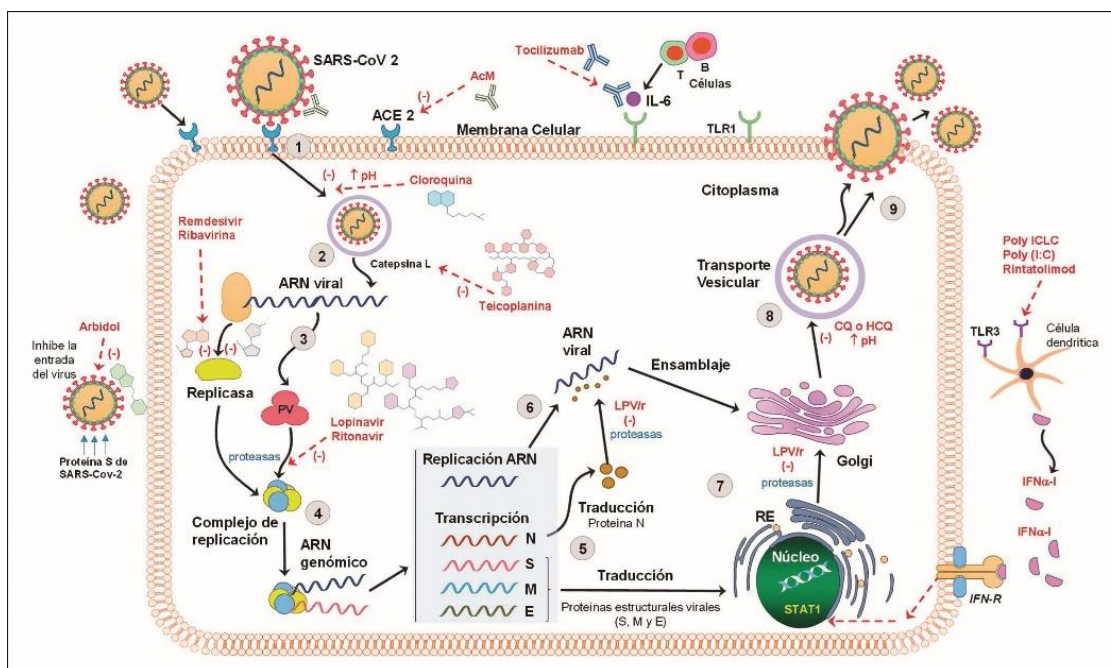


Ilustración 28. Mecanismos de acción de todos los potenciales tratamientos del SARS-CoV2.
Fuente: (Ministerio de salud publica, 2020).

El fármaco llamado Anakinra, que neutraliza la actividad biológica de la interleucina-1 alfa y β al inhibir, por mecanismos competitivos, su unión al receptor de tipo I de la interleucina-1. Otra molécula disponible es Canakinumab, que se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 β y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen, inducida por IL-1 β y la producción de mediadores inflamatorios. Estos fármacos capaces de bloquear la actividad de la IL-1 β , han demostrado eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias como enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (CINCA), síndrome de Muckle-Wells (MWS), síndrome auto inflamatorio familiar por frío (FCAS), enfermedad de Still y enfermedades asociada a las criopirinas, una rara enfermedad genética

causada por una mutación autosómica dominante en el gen NLRP3 (Departamento de Farmacología y Terapéutica, 2020).

Subdivisión de la Dexametasona

Tabla 2. Clasificación de los corticoides tópicos según su potencial.

Fármaco	Forma química	Concentración (%)	Forma galénica	Potencia
Beclometasona	Dipropionato, salicilato	0,025-0,1	Crema, gel, loción, pomada, ungüento	III
Betametasona	Valerito, dipropionato	0,05-0,1	Crema, ungüento, solución, gel	III
Budesónida	Propionato	0,025	Crema, pomada, ungüento	III
Budesónida	Butirato	0,05	Crema	IV
Budesónida	Butirato	0,05	Crema	II
Dexametasona		0,025	Hemicrema	III
Hemacrima	Acetato	0,25-1,0	Crema	?

Hemacrima	Di acetato	0,05	Crema, pomada, gel	IV
Di acetato	Valerato	0,1-0,3	Crema, pomada, ungüento	III (0,1); IV (0,3)
Valerito	Acetónido	0,2	Crema	III
Acetónido	Pivalato	0,02	Crema	I-II
Fluocinolona	Acetónido	0,01-0,02-0,1- 0,2	Crema, gel, solución, pomada	II (0,01); III (0,025); IV (0,2)
Fluocinónido	Acetato	0,05	Crema, gel	III
Fluocortina	Butiléster	0,75	Crema, pomada	I
Flupamesona		0,3	Crema, loción, pomada	III
Fluticasona	Propionato			III
Halcinónido		0,1	Crema	IV
Halometasona	Monohidrato	0,05	Crema, pomada	IV
Hidrocortisona	Acetato, aceponato, butirato, propionato	0,1-0,127-0,25- 0,5-1,0-2,5	Crema, loción, pomada, aerosol	I

Metilprednisolona	Aceponato	0,1	Crema, solución, ungüento	III
Mometasona	Furoato	0,1	Crema, pomada, solución, ungüento	III
Prednicarbato		0,25	Crema, pomada, solución, ungüento	?
Triamcinolona	Acetónido	0,04	Crema	

Fuente: (Wrong, 2016).

Nombres Comerciales

- Dalamon
- Decadron
- Fortecortin

Presentaciones farmacéuticas

- Ampolletas de 1 mL conteniendo 4 mg (4 mg/mL).
- Ampolletas de 1,5 mL conteniendo 4 mg (2,66 mg/mL).
- Ampolletas de 2,5 mL conteniendo 4 mg (1,6 mg/mL).
- Inyectable, por vía intramuscular o intravenosa, de 1 a 5 ml (4 a 20 mg).
- Ampolletas de 5 mL conteniendo 40 mg (8 mg/mL).

Comprimidos

- Comprimidos de 1 mg.

- Comprimidos de 4 mg.
- Comprimidos de 8 mg.

Pomada Oftálmica (Serra *et al.*, 2012).

Tabla 3. Dosis requeridas de dexametasona de acuerdo a su sitio de acción.

Lugar de la inyección	Dosis
Articulaciones grandes (rodilla)	2 - 4 mg
Articulaciones pequeñas (Falángicas, Temporo, Mandibulares)	0,8-1mg
Tejidos Blandos	2-6 mg
Ganglios	1-2mg

Fuente: Serra *et al.*, 2012.

Clasificación de acuerdo a su acción

Tabla 4. Características de los principales glucocorticoides.

Fármaco	Acción antiinflamatoria	Efecto Mineral corticoide	Vida Media (H)	Dosis equivalente (mg)
Acción corta			8-12	20
Hidrocortisona	1	1	8-12	25
Cortisona	0,8	0,8	8-12	5
Acción intermedia				
Prednisolona	4	0,8	18-36	4
Metilprednisolona	5	0,8	18-36	4
Triamcinolona	5	0	18-36	
Acción Prolongada				
Dexametasona	25	0	18-36	0,75
Betametasona	25	0	18-36	0,75

Fuente: Serra *et al.*, 2012.

Vinculación de la Dexametasona

La administración dosificación y metodología de aplicación puede variar de acuerdo a la afección presentada. Dentro de las dosis administradas de acuerdo a la enfermedad mencionada son:

- Antiemético en adultos: inicialmente 10-20 mg. Seguir con 5 mg/ 6 h si precisa.
- Antiinflamatorio adultos: IV/IM: 0,5-25 mg/día repartidos en 2-4 dosis. En niños: IV/IM: 0,08-0,3 mg/kg/día repartidos en 2-4 dosis.
- Meningitis bacteriana: 0,15 mg/kg/ IV durante 4 días, iniciando también la antibioterapia (Martin, 2020).

El principal mecanismo generado por el cuerpo ante una respuesta infecciosa es la inflamación cuya función es mantener la homeostasis del mismo. Sin embargo, es necesario que esta respuesta sea regulada de forma precisa, tanto en intensidad como en duración, para que sea beneficiosa, en caso contrario puede surgir el “síndrome de liberación de citoquinas”. (Martin, 2020).

Esta “tormenta de citoquinas” es causada por una respuesta inflamatoria sistémica aguda, mediada por unas sustancias naturales proinflamatorias que fabrica nuestro organismo de esta manera como no es eficaz la respuesta del sistema inmune en pacientes afectados por SARS-

CoV-2 el virus se propaga de forma más agresiva. Esto produce daño en los tejidos pulmonares, lo que activa a los macrófagos y granulocitos conduciendo a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, que da lugar a la misma observada de forma frecuente en pacientes graves junto con otros marcadores inflamatorios. También han sido detectados en sangre a niveles elevados en pacientes de SARS-CoV-2. Debido a su potencia inflamatoria ha estudiado y resulta de manera satisfactoria el uso de la dexametasona en pacientes de estado grave y delicado que se ha diagnosticado la tormenta de citosinas ya que suprimen el funcionamiento del sistema inmunológico, sino también aumentan los neutrófilos y se ve reducido el número de linfocitos totales en pacientes. (Martin, 2020).

Debido a la modulación de la respuesta en defensa del huésped en prácticamente todos los niveles, protegiendo al huésped de una reacción exagerada del sistema inmunológico. Los corticosteroides se transportan principalmente en la sangre formando complejos con transcortina (globulina transportadora de corticosteroides) y albúmina, aunque una pequeña porción se encuentra en estado libre y metabólicamente activo. Las moléculas de corticosteroides libres atraviesan la membrana plasmática hacia el citoplasma, donde se unen a un receptor específico, el receptor de glucocorticoides (GR). El GR se encuentra en el citoplasma de casi todas las células humanas (Martin, 2020).

Después de la unión hormonal, el complejo GR migra al núcleo celular e inhibe la transcripción de genes inflamatorios, incluido el factor nuclear (NF) - kB y la proteína activadora-1, que se activan mediante señales inflamatorias extracelulares recibidas por los

receptores de la superficie celular. Cuando no está unido a su ligando, el GR es secuestrado en el citoplasma como un complejo inactivo con dos moléculas de proteína de choque térmico (HSP-90) y otras proteínas citosólicas. Al unirse a los glucocorticoides, GR sufre cambios conformacionales que le permiten disociarse de las moléculas HSP-90. El GR unido a la hormona se transloca al núcleo, donde se asocia transitoriamente con otra HSP, HSP-56, y luego se disocia de ella uniéndose como un dímero a secuencias de ADN palindrómico conservadas denominadas elementos de respuesta a glucocorticoides (Martin, 2020).

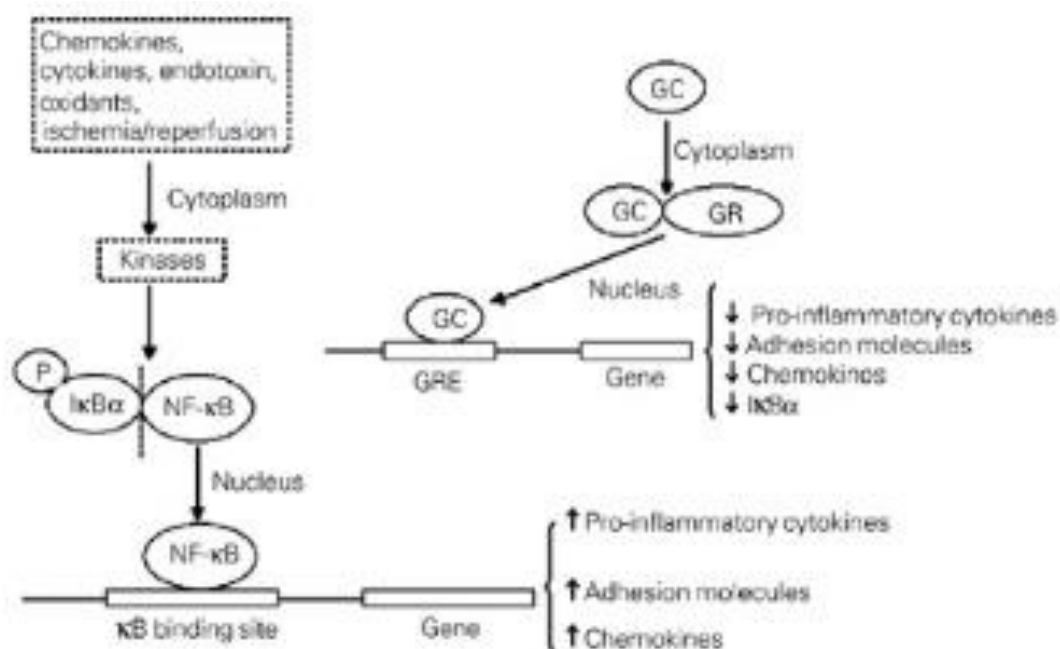


Ilustración 29. Mecanismos de acción de los corticosteroides. Los glucocorticoides activan el receptor de glucocorticoides citoplasmático, que se transloca al núcleo y actúa como un importante regulador del proceso proinflamatorio que se inicia mediante la señalización.

Fuente: Revista Brasileña de Investigaciones Médicas y Biológicas, 2005.

NF- κ B es el factor de transcripción central que impulsa la respuesta inflamatoria a las agresiones. Se encuentra esencialmente en todos los tipos de células y participa en la activación de un número excepcionalmente grande de genes diana. La activación de NF- κ B es un paso esencial en el desarrollo experimental de la inflamación pulmonar neutrofílica. El NF- κ B consta de dos subunidades dispuestas como homodímeros o heterodímeros. La forma más común de NF- κ B activado consiste en un heterodímero p65 y p50. En condiciones basales, NF- κ B se retiene en el citoplasma en un estado inactivo por una proteína inhibidora relacionada conocida como I κ B α . Actualmente, el mecanismo más comúnmente aceptado que conduce a la activación de NF- κ B implica la activación de la quinasa I κ B recientemente descrita, que fosforila rápidamente I κ B α en respuesta a diversas señales proinflamatorias como la endotoxina, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-1 β , oxidantes, bacterias, virus y ésteres de forbol. (Martin, 2020).

El NF- κ B liberado luego se transloca al núcleo y se une a las regiones promotoras de los genes diana para iniciar la transcripción de múltiples citosinas, incluido el TNF- α , y las interleucinas (IL)-1 β , IL-2, IL-6, quimiocinas como IL-8, moléculas de adhesión celular, factores de crecimiento, interferón, receptores involucrados en el reconocimiento inmunológico, proteínas involucradas en la presentación de antígenos, receptores requeridos para la adhesión y migración de neutrófilos y enzimas asociadas a la inflamación. Los

productos de los genes estimulados por NF- κ B activan este factor de transcripción. Por lo tanto, TNF- α e IL-1 β se activan y son activados por NF- κ B formando un bucle regulador positivo que amplifica y perpetúa la inflamación (Martin, 2020).

Los GR activados median la interferencia transcripcional a través de los siguientes mecanismos:

- a) Interactuando físicamente con la subunidad *p65* y formando un complejo GR α - NF- κ B inactivo.
- b) Induciendo la transcripción del gen de la proteína inhibidora I κ B α , que atrapa NF- κ B en complejos citoplasmáticos inactivos catabolizados por la vía ubiquitina-proteosoma.
- c) Bloqueando la degradación de I κ B α a través de la síntesis mejorada de IL-10.
- d) Al deteriorar la degradación inducida por TNF- α de I κ B α .
- e) Compitiendo por cantidades limitadas de coactivadores de GR.

Los GR también pueden interactuar directamente con factores de transcripción de proteínas en el citoplasma y el núcleo y, por lo tanto, influir en la síntesis de ciertas proteínas independientemente de una interacción con el ADN en el núcleo celular (Martin, 2020).

Sin embargo su uso no ha sido exclusivo ya que actualmente, la principal indicación de la dexametasona en reumatología es como profiláctico del bloqueo cardíaco congénito administrado de manera prenatal. Al ser un glucocorticoide fluorado, la dexametasona no es metabolizada por la placenta y tiene la capacidad de llegar al feto en una forma activa. Está indicada para disminuir la respuesta inflamatoria fetal y prevenir la progresión a fibrosis del sistema de conducción cardíaco. Se sugiere administrarla en altas dosis (por lo menos 4 mg al día) en todas las mujeres con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (Fernandes, Zin, & Rocco, 2005).

Así mismo la terapia con pulsos de glucocorticoide a dosis alta ha sido mostrado a ser útil en pacientes con artritis reumatoide la dexametasona con beneficios sostenidos por hasta 12 semanas. Esto permite su uso como terapia “puente” en cuadros de actividad intensa de la artritis reumatoide, en conjunto con fármacos modificadores de la enfermedad. Los dos esquemas más utilizados en la terapia por pulsos son: las dosis altas de Prednisona acordes al esquema COBRA, o tres infusiones intravenosas de dexametasona a 200 mg o Metilprednisolona 500 mg con intervalos de tres días. Por ejemplo, en un estudio conducido por Kroot y colaboradores se incluyeron 14 paciente con artritis reumatoide de reciente diagnóstico y enfermedad activa, 10 de los cuales fueron tratados con pulsos orales de dexametasona y los restantes fueron tratados con 120 mg de Metilprednisolona intramuscular. (Cabrera Rayo, 2020).

De los pacientes tratados con dexametasona, se formaron tres grupos según la dosificación: 4 recibieron 10 mg/día, 3 pacientes recibieron 20 mg/día y los 3 restantes recibieron 40 mg/día durante 4 días alternados. Posteriormente se inició tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (Metotrexato, Azatioprina o Leflunomida). Otro uso

de la dexametasona es en la enfermedad de Behcet, un padecimiento vasculítico con afectación mucocutánea, ocular, articular, del sistema nervioso central y gastrointestinal (Cabrera Rayo, 2020).

El asma supone, además de un problema importante de salud pública, un elevado coste económico al sistema de salud público, estimándose en 1-2% del gasto sanitario total en países industrializados. Presenta una elevada prevalencia a nivel mundial. En México no tenemos datos confiables acerca de su frecuencia en la población, pero sabemos que alrededor de 7% de la población en México padece asma. Desgraciadamente el diagnóstico y manejo del asma son heterogéneos y en muchos casos inadecuados, con la consiguiente disminución en la calidad de vida y aumento en el costo económico, el sufrimiento y la mortalidad. Muchas veces existen lagunas por parte del clínico en la implementación de un tratamiento adecuado de esta enfermedad, lo que le confiere el riesgo de una mala praxis con el consecuente mal control de la enfermedad y sus exacerbaciones. (Cabrera Rayo, 2020).

Como resultado de esto, el uso de la dexametasona ha sido preferido como una alternativa a la prednisona ya que permite utilizar regímenes de tratamiento más cortos lo que mejora su cumplimiento. Por ejemplo, 2 días de dexametasona oral, equivale a 5 días de prednisona en el manejo de la exacerbación por asma moderada. La dosis recomendada por vía oral es de dexametasona oral 0,6 mg/kg, dosis única (máximo 16 mg/24h), asma grave; valorar dar 2ª dosis dexametasona a las 24 horas: 0,6 mg/kg (máximo 16 mg) (Cabrera Rayo, 2020).

La dexametasona previene la náusea y vómito en el periodo postoperatorio. Se administra a dosis de 4-8 mg intravenoso posterior a la inducción anestésica en pacientes con riesgo incrementado para náuseas y vómito. La eficacia es similar a la observada con 4 mg de

ondansetrón o a 1.25 mg de droperidol. Otros autores recomiendan la administración de 8 mg de dexametasona en el periodo preoperatorio sugiriendo menor desarrollo de náuseas, dolor y fatiga. Un metaanálisis evaluó los efectos analgésicos dosis dependiente de la administración de dexametasona preoperatoria y reportó que 0.1 vs. 0.05 mg/kg requiere menos analgésicos opiodes y reportó menos periodos de náuseas, menor dolor muscular y menor dificultad para conciliar el sueño (Cabrera Rayo, 2020).

Indicaciones terapéuticas en pediatría: desórdenes endocrinos

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.
- Insuficiencia adrenocortical aguda.
- Estado de choque que no responde a la terapia convencional.
- Enfermedades dermatológicas.
- Enfermedades respiratorias.
- Desórdenes hematológicos.

(Cabrera Rayo, 2020).

Metodología de la Dexametasona

Las razones que sustentan las evidencias conflictivas publicadas hasta la fecha sobre la terapia con esteroides en infecciones virales respiratorias y neumonía, podría ser la heterogeneidad de los estudios incluidos en los metaanálisis que evaluaron, en general, los resultados de los efectos de diferentes formulaciones de GC (de acción corta y de acción

prolongada) en el mismo análisis, sin considerar las diferentes fases fisiopatológicas de la infección. De hecho, si por un lado dosis suprafisiológicas de GC exógenos han mostrado ejercer efectos perjudiciales en la fase inicial (al aumentar la carga viral en plasma), se puede argumentar la posibilidad de contener la tormenta de citosinas de la segunda fase, más perjudicial, que suprime la reacción inmunitaria exagerada por el tratamiento con esteroides. (The new england journal of medicine, 2020).

Se realizó la implementación de la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [Clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones]), cumpliendo cabalmente con ello lo dispuesto en el manual de la OMS para la elaboración de directrices, 2ª edición para la evaluación de la certeza en la evidencia incluida. Se conformó un equipo multidisciplinario para elaborar un informe de evaluación de tecnología sanitaria para la demostración del mismo (The new england journal of medicine, 2020).

Las pruebas se iniciaron el 17 de julio de 2020, examinando la evidencia procedente de ocho ECA (7184 pacientes) en los que se evaluó la utilización de corticosteroides sistémicos frente a la atención habitual en la COVID-19. El mayor de los siete ensayos, y del que se disponía de datos de mortalidad por subgrupos (casos graves y no graves), evaluó los efectos de la administración de 6 mg de dexametasona una vez al día (por vía oral o intravenosa) durante un máximo de 10 días en 6425 pacientes hospitalizados en el Reino Unido (2104 fueron asignados al azar a la dexametasona y 4321 a la atención habitual). En el momento de la aleatorización, el 16% recibía ventilación mecánica invasiva u oxigenación con membrana

extracorpórea; el 60% recibía solamente oxígeno (con o sin ventilación no invasiva); y el 24% no recibía ninguna de las dos cosas (2). (The new england journal of medicine, 2020).

Los datos de otros siete ensayos de menor tamaño incluían a 63 pacientes no críticos y aproximadamente 700 pacientes críticos (las definiciones de enfermedad en estado crítico variaban de unos estudios a otros). En este último caso, la inclusión de pacientes se hizo hasta el 9 de junio de 2020; aproximadamente cuatro quintas partes recibían ventilación mecánica invasiva; alrededor de la mitad fueron asignados al azar al tratamiento con corticosteroides, y la otra mitad a no recibir tratamiento con corticosteroides (The new england journal of medicine, 2020).

Ejemplificación de la Dexametasona

Se realizó un estudio por parte de recovery representando una gran heterogeneidad en cuanto a las características de los pacientes, la dosis y la duración del tratamiento en el uso de glucocorticoides (dexametasona en dosis de 6 mg/día por 10 días) en pacientes con neumonía por COVID-19 mostró una reducción de la mortalidad global a los 28 días (22,9% versus 25,7%; RR: 0,83; IC 95%: 0,75- 0,93), lo cual implica que sería necesario tratar a 33 pacientes para evitar una muerte. Por otra parte, se observó una disminución global significativa de progresión del cuadro respiratorio con requerimiento de AVM de los pacientes tratados (5,7% versus 7,8%; RR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,95). Se analizaron los resultados en los siguientes subgrupos, definidos en el estudio de la siguiente manera:

- Pacientes con neumonía grave con requerimientos de AVM invasiva, en quienes se observó el mayor impacto beneficioso de la intervención sobre la mortalidad (29,3% versus 41,4%; RR: 0,64; IC 95%: 0,51-0,81 (certeza moderada), lo que indica un NNT de 8,5. En cuanto al impacto del tratamiento sobre el tiempo de AVM invasiva, no se encontró evidencia que permitiera valorar este desenlace.

- Pacientes con neumonía grave con requerimientos de oxigenoterapia, sin requerimiento de AVM invasiva, que también evidenciaron beneficio, con reducción de la mortalidad con la intervención, aunque de menor magnitud que el subgrupo anterior (23,3% versus 26,2%; RR: 0,82; IC 95%: 0,72-0,94) (certeza moderada), con un NNT de 29 (Tortosa, Balaciano, & Carrasco, 2020).

Pacientes con neumonía leve y sin requerimientos de oxigenoterapia: en este grupo existe incertidumbre respecto del efecto del tratamiento. En principio, no parece modificar la evolución (mortalidad 17,8% versus 14,0%; RR: 1,19; IC 95%: 0,91-1,55). Se informó que hubo pacientes que no se beneficiaron e incluso se perjudicaron con la intervención. La certeza en este grupo es baja debido a que representa un análisis de subgrupo y a la imprecisión de la estimación del efecto (incluye tanto beneficios como riesgos). Existe evidencia de alta confianza que muestra una disminución de la mortalidad en pacientes con neumonía grave por COVID con insuficiencia respiratoria aguda grave (IRAG) y requerimientos de oxigenoterapia o AVM con el uso de dexametasona en dosis de 6 mg/día durante 10 días. Se evaluó el desenlace “tiempo de AVM”, referido a la duración de la ventilación mecánica en pacientes críticos, mediante evidencia indirecta de ensayos clínicos en pacientes con SDRA de otras etiologías. La duración media del tratamiento con corticoides fue de 14,5 días. La diferencia media entre ambos grupos fue de 4,8 días (entre

2,6 y 7 días). Existe una baja certeza en la magnitud del efecto, principalmente porque la información proviene de evidencia indirecta, como se mencionó antes. De este modo, los corticoides podrían reducir el tiempo de AVM en pacientes con SDRA y COVID-19 (Fernando Tortosa, 2020).

Este mismo ensayo se llevó a cabo en 176 organizaciones hospitalarias del Reino Unido. Hubo 6.425 pacientes aleatorizados a recibir dexametasona (2.104 pacientes) o solo los cuidados habituales (4.321 pacientes). El 89% de los pacientes tenían una infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio. En la aleatorización, el 16% de los pacientes recibían ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea, el 60% recibían solo oxígeno (con o sin ventilación no invasiva) y el 24% no recibía ningún soporte a la ventilación. La edad media de los pacientes era de 66,1+/-15,7 años. El 36% de los pacientes eran mujeres. El 24% de los pacientes tenía antecedentes de diabetes, el 27%

enfermedades cardíacas y el 21% enfermedades pulmonares crónicas (The new england journal of medicine, 2020).



Ilustración 30. Evaluación de pacientes administrando dexametasona.
 Fuente: (The new england journal of medicine, 2020).

En la variable primaria, la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de dexametasona que en el grupo de cuidados habituales, con 482 muertes notificadas de 2.104 pacientes (22,9%) y en 1.110 de 4.321 pacientes (25,7%), respectivamente (razón de tasas 0,83; intervalo de confianza [IC] al 95%. En el grupo que recibió dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de cuidados habituales en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29,3% vs. 41,4%; razón de tasas, 0,64; IC al 95%, 0,51 a 0,81) y en los que recibían oxígeno suplementario sin ventilación mecánica invasiva (23,3% vs. 26,2%; razón de tasas, 0,82; IC al 95%, 0,72 a 0,94). No hubo un efecto claro de la dexametasona en los pacientes que no recibían ningún tipo de asistencia respiratoria en el

momento de la aleatorización (17,8% vs. 14,0%; razón de tasas, 1,19; IC al 95%, 0,91 a 1,55) (The new england journal of medicine, 2020).

Variables secundarias, los pacientes del grupo que recibió dexametasona tuvieron una duración de hospitalización más corta que los del grupo de cuidados habituales (mediana, 12 días frente a 13 días) y una mayor probabilidad de ser dados de alta con vida en un plazo de 28 días (razón de tasas, 1,10; IC al 95%, 1,03 a 1,17). En línea con la variable primaria, el mayor efecto con respecto al alta dentro de los 28 días se observó en los pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización (razón de tasas, 1,48; IC al 95%: 1,16 a 1,90), seguidos por el oxígeno solo (razón de tasas, 1,15 ;IC al 95%: 1,06 a 1,24) sin ningún efecto beneficioso en los pacientes que no recibían oxígeno (razón de tasas, 0,96; IC al 95%: 0,85 a 1,08) (The new england journal of medicine, 2020).

Tabla 5. Evaluación de resultados del tratamiento con dexametasona.

Resultado	Dexametasona (N=2.104).	Cuidados habituales (N=4.321).	Razón de tasas o de riesgos (95% IC)*.
Variable primaria.		n° /n° total de pacientes (%).	
Mortalidad a 28 días.	482/2.104 (22,9).	1.110/4.321 (25,7).	0,83 (0,75 – 0,93),
Variables secundarias.			
Dado de alta del hospital en el plazo de 28 días.	1.413/2.104 (67,2).	2.745/4.321 (63,5).	1,10 (1,03-1,17).
Ventilación mecánica invasiva o muerte **.	456/1.780 (25,6).	994/3.638 (27,3).	0,92 (0,84-1,01).

Ventilación mecánica invasiva.	102/1.780 (5,7).	285/3.638 (7,8).	0,77 (0,62-0,95).
Muerte.	387/1.780 (21,7).	827/3.638 (22,7).	0,93 (0,84-1,03).

* Las razones de tasas se han ajustado por edad para los resultados de mortalidad a 28 días y alta hospitalaria. Las razones de riesgos se han ajustado por edad para los resultados de recepción de ventilación mecánica invasiva o muerte y sus subapartados.

**De esta categoría se excluyen los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización. Análisis de subgrupos Efectos de la asignación a dexametasona en la mortalidad a los 28 días, por edad y soporte respiratorio recibido en el momento de la aleatorización.

Fuente: (The new england journal of medicine, 2020).

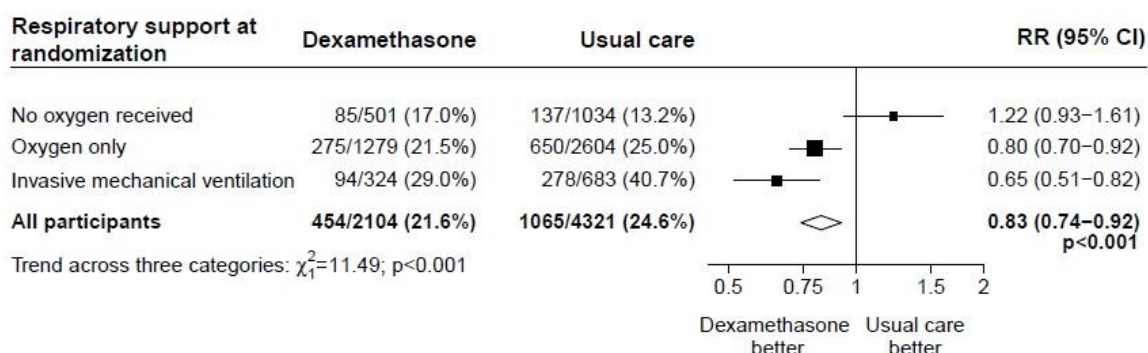


Ilustración 31. Comparación de casos evaluados con dexametasona.

Fuente: (The new england journal of medicine, 2020).

Se realizó un análisis a través de Ovid Medline con relación al uso de AINES o corticoides en COVID-19. En los cuales se identificaron 13 estudios, dentro de los cuales la mayoría fueron con relación a SARS-CoV2 (SARS). Debido a que este estudio tuvo como objetivo evaluar el uso tanto de AINES como de corticoides y el objetivo del presente reporte breve es solo con relación al uso de corticoides. En comunicación rápida se describe solo la evidencia identificada con respecto al uso de éstos últimos. En general, con respecto al uso de corticoides se menciona que los autores identificaron desenlaces positivos en particular con referencia al virus SARS-CoV (SARS) donde se hizo un gran uso de los corticoides debido a su capacidad de modular la respuesta inflamatoria. Así, se menciona que en estudios realizados en humanos se observó que el uso de corticoides resultaba efectivo en la

disminución del daño inmunopatológico. No obstante, Russel *et al.*, 2020 menciona las preocupaciones en torno al posible rebote viral y a la asociación de su uso con eventos adversos, los cuales incluyeron síndrome de distrés respiratorio agudo. Es de notar que toda la evidencia detrás de lo descrito por B. Russel *et al.*, 2020 proviene de estudios realizados en SARS-CoV (SARS) no SARS-CoV-2 (virus que produce COVID-19) o son estudios pre-clínicos, previos al brote de SARS-CoV-2 (The new england journal of medicine, 2020).

Metodología

Métodos

Esta investigación desde el método es explicativa, esto es debido a que busca encontrar las respuestas elementales a la pregunta de investigación planteada, a través de una investigación teórica, basada en la argumentación propuesta a nivel regional e internacional sobre el uso de un fármaco específico en el tratamiento de soporte a una enfermedad. Como todo método explicativo, este busca los fundamentos y causas que originan la aceptación y vigencia de una idea, en este caso, buscar cuales son los orígenes de que se considere a la dexametasona como un fármaco para colaborar a disminuir los síntomas y eventualmente tratar una enfermedad. Los estudios explicativos demandan una investigación profunda sobre el tema, así como tener una gran capacidad de síntesis, interpretación y análisis de la información, y su intención es firme en contribuir en el desarrollo del conocimiento científico.

Tipo de Investigación

Esta investigación tiene los siguientes elementos de acuerdo al tipo de investigación:

- Por su propósito esta es una investigación de tipo pura, dado que se enfoca al estudio teórico de la información en la búsqueda de la obtención de un resultado.
- Por la naturaleza de los datos la investigación es cualitativa, ya que se basa en estudios de investigación histórica y de casos.

- Por los medios para obtener los datos la investigación es de orden documental, dado que únicamente se centra en el estudio de artículos y publicaciones recientes en torno al tema.
- Esta investigación es de tipo No experimental, dado que no pone en el contexto práctico la información que de las fuentes emana.
- Además, por su tipo de inferencia, el presente trabajo es de tipo Analítico, dado que se enfoca en analizar la pertinencia, veracidad e idoneidad de la información que se presenta.
- Por su tiempo la investigación del presente trabajo es transversal y sincrónica, dado que no hay una continuidad de temporalidad en el análisis de la información y va avanzando a la par de la información que se genera en torno al documento.

Metodología

Se consideraron los siguientes criterios para la selección de documentos.

1. Que fueran documentos entre 2015 y 2021, aunque se incluyeron algunos documentos de años anteriores siempre que la importancia del mismo y la pertinencia de la información mostrada fuera relevante.
2. Se hizo un análisis de los documentos en cuanto a los siguientes factores.
 - a. Región o zona geográfica de la investigación.
 - b. Año de la investigación
 - c. Contenido.
 - d. Que mostrara información sobre la Dexametasona y la COVID-19 o SARS-CoV2.

3. Con esta información se hizo un concentrado de información y se estructuró el esqueleto del documento.
4. Con el cual, se diseñó la secuencia de información teórica a presentar y se sintetizó a efectos de permitir una redacción clara y concisa.
5. Se realizó la escritura, verificando las fuentes, y haciendo una selección de documentos que corroboraran el escrito inicial.

Al tratarse de un documento enteramente teórico se consideró que las fuentes fueran artículos de revistas indexadas o indizadas, publicaciones de las organizaciones de salud a nivel global, tal como la OMS, también se consideraron publicaciones en revistas de universidades o sitios web de las mismas. Se excluyó del estudio publicaciones que no son de origen desde una fuente confiable.

Discusión de los Contenidos

Las tasas de mortalidad han incrementado en todo el mundo principalmente en México debido a ello se ha decidido la implementación de la dexametasona como tratamiento ante la infección causada por el virus del SARS-CoV2 causante de la pandemia COVID-19, sin embargo se ha demostrado que solo es útil en pacientes de estado crítico que se ha desencadenado la tormenta de citosinas reduciendo la inflamación y con ayuda de otros medicamentos e implementación de antibioterapia dar seguimiento al paciente ya que no es eficaz por si sola la implementación de la dexametasona, siendo solo recomendable administrarse en casos críticos y no como tratamiento preventivo o de uso cotidiano, siendo activo en la segunda fase como se da determinado la enfermedad, probando su eficacia en pacientes en estado crítico mediante estudios realizados por varios países principalmente reino unido, resaltando que no se debe emplear como fármaco de prevención ante el virus ni mantener su administración ante largos periodos.

El reino unido determino estudiar un artículo creciente para abordar el SARS-CoV2 como una enfermedad en dos fases: en la fase inicial, domina la patología del virus; y en la fase posterior, la inmunopatología impulsa la enfermedad. Al pensar en SARS-CoV2, de esta manera podemos determinar que la dexametasona **no es efectiva en la primera fase** debido a que no presenta el mismo tipo de inflamación, pacientes que en pacientes en situaciones graves ya que como se ha mencionado la principal acción va determinada por la tormenta de citosinas.

Sin aun determinar un tratamiento específico para pacientes en fases leves o moderada, estudiando que es en la fase hiperinflamatoria tardía de SARS-CoV2 donde los efectos

inmunomoduladores de los glucocorticoides son beneficiosos, tal vez al romper el circuito de retroalimentación inflamatoria implementándose al principio como tratamiento de sostén y no como base, sin embargo dada la magnitud se recurrió a la implementación de tratamiento base en pacientes críticos observándose al menos en algunos pacientes en los que se utilizó 6 mg, una vez al día. Ya que en México, principalmente Morelia se enfrenta en un constante incremento de contagios que no han logrado detenerse, buscando medidas efectivas para reducir los mismos y obtener un tratamiento efectivo, usándose como medida en la que se ha recurrido a la misma como una opción para los pacientes en situación crítica lo cual ha demostrado eficacia, sin embargo como se abordó se debe mantener un uso regulado de este medicamento dado que al ser ingerido por pacientes que habían presentado SARS-CoV2 y habían logrado recuperación o como medida de prevención no regulada hubo presencia de efectos secundarios presentándose con síntomas leves ya que el uso de la dexametasona solo debe darse en pequeñas cantidades a pacientes con sintomatología aguda del SARS-CoV2 o en afecciones donde se requiera con previo análisis de administración. Resaltando que se debe de mantener en observación todo tratamiento que sea administrado sea de índole antiviral, antibioterapia, entre otros.

Conclusiones

Es importante considerar todos los aspectos y aportes que las investigaciones sobre el tema se han emanado desde el inicio de la pandemia. Dejando de lado formalismos, aspectos ligados a las emociones, y otros factores que están descritos en algunos de los documentos analizados, y concentrándonos en el aspecto enteramente científico, resulta contradictorio que un fármaco diseñado para una función específica (antiinflamatorio) y cuyo principal efecto secundario es la de ser inmunosupresor, se considere como un fármaco de indicación para ayudar a mitigar la acción del virus. En diversos documentos se hace énfasis en la eliminación de la sintomatología de la enfermedad e incluso, existen documentos que en sus marcos de resultados expresan la posibilidad de eliminar el virus, sin embargo, nada de esto puede considerarse realmente como una medida de contención de la pandemia, e incluso, resulta más interesante que en la realidad el fármaco no va a solucionar el problema con la COVID – 19 causada por el Virus SARS CoV – 2. El motivo de lo anterior está fundamentado en tres aspectos:

1. Este fármaco es un glucocorticoide, es si mismo es un antiinflamatorio cuyo único efecto en la enfermedad denominada SARS – CoV2 es precisamente el de ayudar a disminuir los efectos de la respuesta inflamatoria, por lo que casi de automático, puede afirmarse, esto sí, con toda oportunidad y siendo pertinentes, que disminuye los efectos de la sintomatología de forma que pudiera disminuir la gravedad de la enfermedad, sin que esto sea un factor que acontezca en todos los individuos. Baste con observar la ilustración 3 del presente trabajo para confirmar este enunciado.

2. A nivel del sistema inmunológico, potentemente excitado por acción de la misma respuesta inflamatoria y la velocidad de la replicación viral, existe una probabilidad de que el efecto secundario de inmunosupresión causado por la dexametasona, ayude a disminuir la potencia de la tormenta de citosinas, lo cual, puede causar como efecto la disminución de la gravedad de la enfermedad, pero no es sobre todos los individuos, y tampoco el efecto se da en la misma proporción, por lo que no puede considerarse como un efecto que justifique el uso de la dexametasona en todos los casos, esto está justificado en la misma razón por la cual no puede utilizarse la dexametasona en todos los casos.

3. Al tratarse de una infección viral, y no conociendo un fármaco antiviral que bloquee específicamente alguna de las proteínas del virus, siendo la más importante el bloqueo de la proteína de adhesión, resulta importante considerar que la dexametasona solamente encajaría como fármaco de soporte para la disminución de los efectos clínicos de la enfermedad, reafirmando la idea central de que este no tiene una acción antiviral, sino más bien, está centrado en regular o disminuir la potencia de la respuesta del sistema inmunológico, por lo que sigue siendo, en el mejor de los casos, un medicamento de soporte.

Finalmente, entiéndase que debe existir un control de la respuesta inflamatoria, es evidente que este tipo de fármacos en la atención de una enfermedad, pone al sistema inmunológico en la búsqueda de un mecanismo para mantener la homeostasis, por lo que deben aplicarse conociendo los efectos nocivos, como la aparición de infecciones bacterianas

o de otros agentes virales que compliquen el tratamiento de la enfermedad inicial. A manera de conclusión puede decirse por tanto que el uso de la Dexametasona en la atención de pacientes COVID – 19 **NO ES ÚTIL**, ya que los efectos no justifican los beneficios, y el número de casos en los que el resultado ha sido positivo, no apoya su uso de manera extensiva.

Futuras líneas de investigación

1. Una de las líneas de investigación que pueden derivar del presente documento es realizar un análisis experimental a distintas concentraciones de dexametasona para probar el efecto en la disminución de la carga viral, para de esta forma, obtener la concentración mínima del fármaco a aplicar en un paciente.
2. Se sugiere realizar un análisis toxicológico para medir el impacto de un tratamiento sistemático a corto, mediano y largo plazo de la dexametasona en la atención de pacientes COVID, entendiendo que se deben realizar biopsias y/o análisis de sangre en busca de metabolitos que representen toxicidad.
3. Comparar el efecto de la dexametasona contra el NO tratamiento, es decir, medir el impacto de un tratamiento para un paciente COVID utilizando como base a la dexametasona contra pacientes control que realizaron únicamente medidas de contención de los síntomas, a efecto de comparar el efecto real en el proceso de atención del paciente.

Referencias

- Agency News (2021). Ciclo de infección. *AGT*.
- Aquino Canchari, C. R., Quispe Arrieta, R. del C., & Huaman Castillon, K. M. (2020). COVID-19 y su relación con poblaciones vulnerables. *Rev. Habanera de Ciencias Médicas*, 19, 1–18.
- Biblioteca Nacional De Medicina (S/A). Dexamethasone. *Pubchem*, S/P.
- Bosch, Á. (2004). SARS, una neumonía atípica de etiología desconocida. *Ámbito Farmacéutico. Educación Sanitaria.*, 23(1), 60–64.
- Bratanich, A. (2015). MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas. *Elsevier*, Pag 1-3.
- Cabrera Rayo, A. (2020). *Dexametasona vigencia y permanencia*. Ciudad de Mexico: Chinoin.
- Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica (2020). Coronavirus. *Secretaria de Gobierno*, Pag 1-3.
- Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid (2020). *Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid*.
- Departamento de Farmacología y Terapéutica (2020). Tratamiento con inmunomoduladores en Covid-19. *Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República*, Pag 1-17.
- Díaz Castrillón, F. J., & Toro Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la

enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183–205.

<https://doi.org/10.36384/01232576.268>

Díaz, F. (2020). Inmunidad Innata. *Biomedicine*, 1-5.

Dirección General de Epidemiología (2015). Secretaría de Salud. *Dirección General de Epidemiología*, 1-4.

Dorati, C. M., Buschiazzi, P. M., Marin, G., & Buschiazzi, H. O. (2020). Remdesivir para el tratamiento de Covid-19. *Centro Universitario de Farmacología*, 2-4.

Enjuanes, L. (2006). Nidovirales: evolución del genoma del virus de ARN más grande. *Publmed*, 17-37.

Fernandes, A., Zin, W. A., & Rocco, P. R. (2005). Corticosteroids in acute respiratory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1-13.

Fuentes, R. M. (2016). *Corticoides*. Mexico: S/E.

García, C., Maguiña, C., & Gutiérrez, R. (2004). El síndrome respiratorio agudo severo (SARS). *Revista Clínica Española*, 204(6), 323–325.

<https://doi.org/10.1157/13062273>

Gobierno de España-Ministerio de Sanidad. (2020). Manejo clínico del COVID-19.

Tratamiento médico. *Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.*, 1–23. https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/03/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf

- Gorbalenya, A. E. (2006). Nidovirales: evolución del genoma del virus de ARN más grande. *Elsevier*, 1-16.
- Gutierrez Choque, B. J., & Aruquipa Quispe, C. J. (2020). Covid-19: Aspectos virológicos y patogénesis. *Revista Científica Ciencia Medica*, 23(1), 77–86.
<https://doi.org/10.51581/rccm.v23i1.201>
- Health and Human Services (2020). Explicación de las pruebas para COVID-19: prueba molecular, prueba de antígenos y prueba de antígenos. *Department of State Health Services.*, 1-5.
- Hulswit, R. J. (2008). Nidovirales. *Sciencedirect*, 419-430.
- Ibarra, O. (2020). Farmacología de los antivirales. *Hospital de Galdakao*, Pag 1-29.
- Instituto de Salud (2020). Origen del SARS-COV-2. *Ministerio de salud España*, Pag 1-7.
- King, A., Adams, M. J., & Lefkowitz, E. J. (2012). Orden Nidovirales. *Science Direct*, Pag. 784-794.
- López, F., Muñoz, J., & Guirao, A. (2020). *Coronavirus y Dexametazona*. Mexico: News Mundo.
- Martin, M. L. (2020). La Dexametazona prometedora para Covid-19 pero para pacientes muy concretos. *Academic rigor, journalistic flair*.
- Martínez Anaya, C. (2021). Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México. *Scielo*, 1-11.

Martinez, C., Ramos, P., & Vidaltamayo, R. (2020). Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México. *UNAM*, Pag 1-5 .

Mayo, M., Chique, A., Cascante, J., & Méndez , J. (2015). Prevencion y enfermedad del MERS-CoV. *Scielo*, Pag 1-5.

Ministerio de Salud en Perú (2012). Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). *Direccion General de Epidemiologia*, pag 1-2.

Ministerio de salud publica (2020). Replicación viral. *Informed*.

Mojica Crespo, R., & Morales Crespo, M. M. (2020). Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 46, 65–77. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>

Pgano, A. (2020). Tratamiento para pacientes con SARS-CoV2. *Europe review*, 4041-4045.

Piñeirúa Menéndez, A., De la Rosa, J. A., González, G., Morales Carcaño, A., & Delgadillo Vargas, L. D. (2020). Boletín de atención integral de personas que viven con VIH. *Centro Nacional Para La Prevención y El Control Del VIH y SIDA*, 6(1).

Posada, M. P., Alzate, J. C., & Martínez , E. (2020). COVID-19 y VIH. *Colombia Medica*, pag 1-10.

Public Health Emergency Covid-19 Iniciative (2020). *Dexametasona: ¿Una bendición para los pacientes con COVID-19 en estado crítico?* EE.UU.: PubMed Central.

- Rendon, E. C. (2020). Recomendaciones de tratamiento contra el SARS-CoV2. *Servicio de Infectología-Hospital Provincial Neuquén*, Pag 5-23.
- Reyes Zerpá, N. B. (1995). Glucocorticoides: compuestos leizaroides. *Confederacion Farmaceutica. Critical Med. venez.*
- Salame, N. (2003). Estructura del SARS-CoV2. *Institute France*, 1-3.
- Serra, H., Roganovich, J. M., & Rizzo, L. F. (2012). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina (Buenos Aires)*, 72(2), 158–170.
- Snijder, E. J., Siddell, S. G., & Gorbalenya, A. E. (2010). Orden Nidovirales. *Virologia características generales de los virus*, pag 1-2.
- Soto, G. P. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337.
- Suárez, V., Suarez Quesada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*, 220(8).
- The new england journal of medicine (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients. *The Recovery Collaborative Group*, 1-11.
- Tortosa, F., Balaciano, G., & Carrasco, G. (2020). Tratamiento con dexametasona. *REVISTA ARGENTINA*, 1-8.

Trendaka (2021). *Que es un SARS-CoV-2*. México: S/E.

Valero, N., Larrea, Y., Mosqueda, J., & Rincon, E. (2005). Síndrome agudo respiratorio.

Scielo, pag 1-6.

Velázquez Silva, R. I. (2020). Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de trasplantes*, Pag 1-11.

Wrong, A. T. (2016). Corticoides tópico uso racional y actualizado. *Dermatol peru*, volumen 26.

Zevallos Taco, S., Gómez Árnica, X., Garcés Herrera, V., Díaz Pandia, D., Velásquez Zúñiga, A., Riveros Neyra, J., Kana Curi, M., Portillo Llerena, A., Juchani Rodríguez, A., Condori Puño, A., Velásquez Naquira, L., Chahuayo Acevedo, S., & Pacompia Mamani, P. (2020). Coronavirus (SARS-CoV2). *Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa*, July, 38.

https://www.researchgate.net/publication/343228297_CORONAVIRUS_SARS-CoV2

Yareli Esquivel S.