

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica AC,
y del Consejo Mexicano de Certificación en infectología AC.

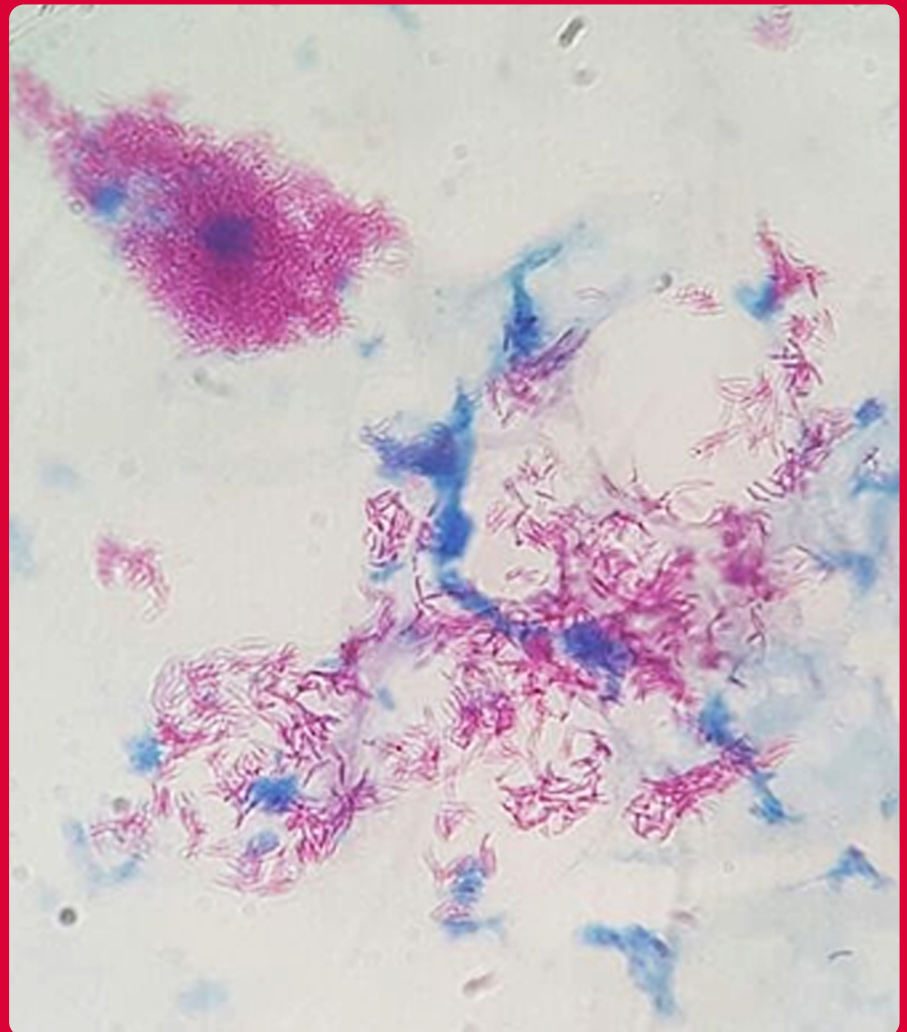
VOL. 42
#2 ABRIL-JUNIO 2022



www.amimc.org.mx

Revista registrada en Latindex, LILACS
(Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud),
BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección
de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE,
EXCERPTA MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



..... Mesa Directiva 2021-2023

*Dr. Gerardo Martínez Aguilar
Presidente*

*Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Vicepresidenta*

*Dra. María Fernanda González Lara
Secretaria Académica*

*Dr. Oscar Morado Aramburo
Secretario General*

*Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera*

..... Vocales

*Mtra. Ana Lilia Rolón Montes de Oca
Microbiología*

*Dra. Alicia López Romo
Dra. Diana Vilar-Compte
Infecciones Nosocomiales*

*Dra. Rita Delia Díaz Ramos
Educación Continua*

*Dra. Alexandra Martín-Onraët Arciniegas
VIH*

*Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Antibióticos*

*Dra. Rosa María Wong Chew
Vacunas*

..... Comité Ejecutivo

*Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos*

Dr. Fortino Solórzano Santos

*Dr. José Donís Hernández
Representante del Comité Ejecutivo*

Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Dr. Fortino Solórzano Santos

..... Coordinación Administrativa

Martha Esthela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC

..... Mesa Directiva

*Dra. María del Rayo
Morfin Otero
Presidenta*

*Dra. Noris Marlene del Socorro
Pavía Ruz
Vicepresidenta*

*Dr. Humberto Díaz Ponce
Responsable del proceso
de evaluación*

*Dra. María Guadalupe
Miranda Novales
Tesorera*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 42, núm. 2, abril-junio 2022, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2018-060713533400-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 29 de junio de 2022.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Bellisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solorzano056@gmail.com. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: amimc.ac@gmail.com. Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño editorial: Diana A. Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Bazaldúa Monroy.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Martha Esthela Chávez Hernández
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. Humberto Díaz Ponce
Dr. Jesús Reyna Figueroa
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz
Dr. Federico J. Ortíz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández
Dra. Gabriela Echániz Avilés
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo
Dr. Gerardo Palacios Saucedo

Editores Internacionales

Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

Dr. Éric Martínez
Dra. Aliana Llop Hernández
Dr. Ángel Goyenechea Hernández
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

Chile

Dra. Valeria Prado

España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby
Dr. Carlos del Río Chiriboga

Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras

Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra

Dr. Armando González

Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

Venezuela

Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 42, núm. 2, abril-junio 2022

ÍNDICE

- 45 | Editorial
Hepatitis aguda grave de causa desconocida.
¿Un nuevo enemigo acecha?
GarcíaFerrera, W.
Prado Hernández, D.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 47 | Factores de riesgo epidemiológicos asociados a letalidad en pacientes con SARS-COV-2 en el Hospital del ISSSTE en Durango
Galván Meléndez, M. F. Moreno Soto, M.
Hernández Zapata, L.R. Rocha Ávila, R.
Ibarra Torres, L.S. Orona Vázquez, Ó.I.
Jaquez Soto, A. Solís García, L.
López García, I.A. Vargas Vargas, P.E.
Lozano Meléndez, E.A. Villegas Peyró, P.
Meza Coronel, L.A.
- 54 | Anticuerpos ige anti SARS-COV-2 y su correlación con signos y síntomas clínicos en el norte de México
Sánchez González, J.M. Rivera Cisneros, A.E.
Portillo Gallo, J.H. Franco Santillán, R.
IshidaGutiérrez, C.
- 61 | Inmunidad de rebaño: a propósito de la COVID-19
Palacios Saucedo, G.C. Vázquez Guillén, J.M.
Rivera Morales, L.G. Solórzano Santos, F.
Reyes Gómez, N.L. Rodríguez Padilla, C.
Alonso Téllez, C.A.

ACTUALIDADES

- 71 | Acciones exitosas implementadas por China para el control de la actual contingencia por SARS-COV-2
Zúñiga Carrasco, I.R.
- 77 | Borreliosis de Lyme con afectación neurológica: reporte de caso
Espinosa Sotero, M.C. Reyes Hernández, K.L.
Almonte Dorantes, A.E. Alonso Pérez, N.C.
Juárez Jaramillo, C.A. Reyes Hernández, M.U.
Suárez Maldonado, M. Baeza Casillas, J.A.
Reyes Gómez, U. Juárez Campos, C.E.

CASO CLÍNICO

- 82 | Endocarditis infecciosa asociada a cables de marcapaso en lactante menor con lupus neonatal
González Arenas, E. Reyes Gómez, U.
Aceves Barrios, C.A. Yalaupari Mejía, J.P.
- 91 | Pancreatitis aguda grave y disfunción multiorgánica como manifestación del virus de la influenza H1N1: reporte de caso
De la Cabada Bauche, J. Möller Bernal, C.
De la Cabada Cortés, F.J. Padilla Ardila, G.
Torres González, F. Nuño Barajas, F.

INDEX

- 45 | From the editors
Severe acute hepatitis of unknown cause.
A new enemy lurks?
GarcíaFerrera, W.
Prado Hernández, D.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 47 | Epidemiological risk factors associated with lethality in patients with SARS-COV-2 at the ISSSTE Hospital in Durango
Galván Meléndez, M. F. Moreno Soto, M.
Hernández Zapata, L.R. Rocha Ávila, R.
Ibarra Torres, L.S. Orona Vázquez, Ó.I.
Jaquez Soto, A. Solís García, L.
López García, I.A. Vargas Vargas, P.E.
Lozano Meléndez, E.A. Villegas Peyró, P.
Meza Coronel, L.A.
- 54 | ige anti-SARS-COV-2 antibodies and their correlation with clinical signs and symptoms in Northern Mexico
Sánchez González, J.M. Rivera Cisneros, A.E.
Portillo Gallo, J.H. Franco Santillán, R.
IshidaGutiérrez, C.
- 61 | Herd immunity: around COVID-19
Palacios Saucedo, G.C. Vázquez Guillén, J.M.
Rivera Morales, L.G. Solórzano Santos, F.
Reyes Gómez, N.L. Rodríguez Padilla, C.
Alonso Téllez, C.A.

REVIEW ARTICLES

- 71 | Successful actions implemented by China to control the SARS-COV 2 contingency
Zúñiga Carrasco, I.R.
- 77 | Lyme borreliosis with neurological involvement: case report
Espinosa Sotero, M.C. Reyes Hernández, K.L.
Almonte Dorantes, A.E. Alonso Pérez, N.C.
Juárez Jaramillo, C.A. Reyes Hernández, M.U.
Suárez Maldonado, M. Baeza Casillas, J.A.
Reyes Gómez, U. Juárez Campos, C.E.

CLINICAL CASE

- 82 | Pacemaker-associated infectious endocarditis in infant with neonatal lupus
González Arenas, E. Reyes Gómez, U.
Aceves Barrios, C.A. Yalaupari Mejía, J.P.
- 91 | Severe acute pancreatitis and multi-organ dysfunction as a manifestation of H1N1 influenza virus infection: case report
De la Cabada Bauche, J. Möller Bernal, C.
De la Cabada Cortés, F.J. Padilla Ardila, G.
Torres González, F. Nuño Barajas, F.

Waldo García Ferrera¹
 David Prado Hernández²
¹ Hospital Marina Mazatlán, Sinaloa
 garciaferrera63@gmail.com
² Hospital Municipal de Mazatlán, Sinaloa



Editorial

Hepatitis aguda grave de causa desconocida.

¿Un nuevo enemigo acecha?

From the editors

Severe acute hepatitis of unknown cause.

A new enemy lurks?

El 31 de marzo de este año, la Junta de Salud de Escocia alertó sobre cinco niños de tres a cinco años que en un periodo de tres semanas habían presentado episodios de hepatitis grave de causa desconocida, una cifra superior a lo esperado para un año en dicho país.¹ Un grupo de expertos reveló que previamente los niños tuvieron vómitos, ictericia y niveles relativamente altos de alanina aminotransferasa (ALT) cuando se compararon con el patrón bioquímico de casos de hepatitis aguda causada por virus conocidos en niños de la misma edad. El 80% de los niños presentaron niveles de ALT superiores a 2 000 unidades internacionales por litro (U/L), cuando el rango normal es de 10 a 40 U/L.²

En octubre de 2021 se reportaron los primeros casos en Estados Unidos.³ Un hospital infantil de Alabama admitió cinco niños con hepatitis de origen desconocido, algunos con insuficiencia hepática aguda; posteriormente se identificaron otros cuatro casos que también fueron atendidos en el mismo centro.⁴ Los nueve casos se analizaron para los virus de hepatitis conocidos, resultaron negativos; sin embargo, cinco de estos nueve niños presentaron pruebas de adenovirus 41 positivas tras el análisis de sangre mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El promedio de edad al ingreso fue de dos años 11 meses y sólo dos eran varones,⁴ ninguno de los pacientes tenía enfermedades asociadas importantes y eran inmunocompetentes. De los nueve pacientes, antes del ingreso siete habían presentado vómitos, seis de ellos diarreas y sólo tres síntomas respiratorios. Al momento del ingreso, ocho pacientes tenían ictericia, siete hepatomegalia y uno encefalopatía. Todos presentaron elevación de transaminasas (ALT entre 603-4 696 U/L), el rango del aspartato aminotransferasa (AST) fue de 447-4 000 U/L; la bilirrubina total estuvo elevada en ocho pacientes (rango = 0.23-13.5 mg/dl). Se descartaron otras causas de hepatitis como hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, infecciones bacterianas, así como infección aguda por SARS-CoV-2. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes demostrados de infección por SARS-CoV-2.⁴

Las biopsias de hígado de seis niños demostraron daño tisular compatible con un proceso necroinflamatorio agudo del hígado, el estudio de microscopía electrónica no identificó partículas virales.⁴

El adenovirus tipo 41 es uno de los agentes causantes de gastroenteritis aguda en niños, la cual se caracteriza por diarreas, vómitos y fiebre, con frecuencia acompañada de síntomas respiratorios.⁵ Se han documentado casos de hepatitis en niños inmunocomprometidos,⁶ sin embargo, no hay evidencia disponible que indique que el adenovirus de tipo 41 pueda causar hepatitis en niños sanos.⁷

Al momento de elaborar este manuscrito se habían reportado 228 casos de hepatitis aguda de causa desconocida en niños entre un mes y 16 años, 17 (10%) de ellos habían requerido trasplante de hígado y cuatro habían fallecido (tres en Indonesia), otros 50 casos se encuentran en investigación.⁸

Ante esta nueva situación tenemos más preguntas que respuestas, los casos reportados no tienen factores de riesgo aparentes, la mayoría no había recibido la vacuna contra el COVID-19. ¿Las causas son tóxicas, infecciosas o multifactoriales?, ¿puede existir una combinación de circunstancias que “faciliten” un comportamiento atípico de los adenovirus después de más de dos años de aislamiento poblacional?, ¿cuál es el papel del SARS-CoV-2 en estos episodios, si es que lo tiene?, hasta ahora no parece que así sea, porque la mayoría de los niños con hepatitis desconocida no estaban infectados con el SARS-CoV-2 al notificarse la hepatitis. ¿Hemos subestimado a los adenovirus durante muchos años?, ¿las pruebas actuales para diagnosticar adenovirus son poco sensibles?

Las investigaciones continúan y esperamos que pronto podamos determinar la etiología de las hepatitis agudas NOA, NOB, NOC, NOD, NOE que están amenazando a nuestros niños, sólo así se podrán tomar medidas de prevención y control para resolver este problema de salud.

Referencias

1. Braccio, S., Irwin, A., Riordan, A., Shingadia, D., Kelly, D.A., Bansal, S., Ramsay, M y Ladhani, S.N. "Acute infectious hepatitis in hospitalised children: a British Paediatric Surveillance Unit study", *Arch Dis Child*, 2017, 102 (7): 624-628. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311916>.
2. Marsh, T.R., Pollock, L., Roy, K., Lakha, F., Ho, A., Henderson, D., Divala, T., Curri, S., Yirrel, D., Rossi, M.K. y Phin, N., "Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022", *Euro Surveill*, 2022, 27 (15). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318. PMID: 35426362.
3. U.S. Centers for Disease Control (us-cdc), "CDC alerts health care providers to cases of hepatitis of unknown origin. April 21, 2022". Disponible en: <https://bit.ly/3rV1n6R>.
4. Baker, J.M., Buchfellner, M., Britt, W. *et al.*, "Acute hepatitis and adenovirus infection among children-Alabama, October 2021-February 2022", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71: 638-640. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118e1>.
5. Kang, G., "Viral diarrhea", Cambridge, MA, Elsevier, 2017, pp. 360-367. Disponible en: <https://www.science-direct.com/referencework/9780128037089/international-encyclopedia-of-public-health>.
6. Hierholzer, J.C., "Adenoviruses in the immunocompromised host", *Clin Microbiol Rev*, 1992, 5 (3): 262-274. doi: 10.1128/CMR.5.3.262. PMID: 1323383; PMCID: PMC358244.
7. Lynch, J.P., 3rd, y Kajon, A.E., "Adenovirus: epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment", *Semin Respir Crit Care Med*, 2021: 42, 800-821. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733802>. World Health Organización (WHO), Disease Outbreak
8. News, "Multi-Country: acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23 April 2022". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>.

Factores de riesgo epidemiológicos asociados a letalidad en pacientes con SARS-COV-2 en el Hospital del ISSSTE en Durango

Galván Meléndez, Manuel F.¹ Hernández Zapata, Luis R.² Ibarra Torres, Luis S.² Jaquez Soto, Alberto² López García, Isis A.² Lozano Meléndez, Eduardo A.² Meza Coronel, Laura A.² Moreno Soto, Marielena² Rocha Ávila, Ricardo² Orona Vázquez, Óscar I.² Solís García, Lorena² Vargas Vargas, Paloma E.² Villegas Peyró, Pavel²

Epidemiological risk factors associated with lethality in patients with SARS-COV-2 at the ISSSTE Hospital in Durango

Fecha de aceptación: enero 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. A finales del año 2019 China anunció una neumonía atípica ocasionada por un virus diferente a los ya conocidos, posteriormente identificado como SARS-COV-2, el cual actualmente presenta una letalidad de 2.2% a nivel mundial, de 8.9% en México y 6.8% en Durango; diferentes factores de riesgo han contribuido a un desenlace fatal.

OBJETIVO. Identificar los factores de riesgo epidemiológicos asociados a letalidad en pacientes infectados por SARS-COV-2 en un hospital del ISSSTE.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de casos-controles, observacional, transversal y retrospectivo de mayo a agosto de 2020. Fueron 25 casos; se parearon por edad y sexo con una relación 1:2. El caso fue el paciente que falleció y el control el paciente que no falleció por SARS-COV-2, respectivamente, el diagnóstico de SARS-COV-2 se hizo mediante PCR en tiempo real. Se utilizó SPSS® v24, estadística descriptiva, *t* de student, *ji* al cuadrado-Fisher, razón de momios ($RM > 1$) con IC al 95% y valor de $p < 0.05$ como significancia estadística, la información obtenida se resguardó.

RESULTADOS. Se obtuvo una edad de 57.5 años, el 76% fueron hombres. Pasaron 5.5 días para que acudieran a atención médica los casos y 3.8 días los controles. La hipertensión, la obesidad y la diabetes fueron las comorbilidades más prevalentes en el grupo caso. Los factores de riesgo que se asociaron a letalidad fueron la obesidad, la enfermedad renal crónica, la EPOC y el cáncer.

CONCLUSIONES. La letalidad fue mayor en los hombres, las comorbilidades se presentaron con más prevalencia en el grupo de casos y el principal factor de riesgo que se asoció a un desenlace fatal fue la obesidad, seguida de la enfermedad renal crónica, el cáncer y la EPOC.

Palabras clave: letalidad, SARS-COV-2, factor de riesgo, pandemia.

Abstract

INTRODUCTION. At the end of 2019, an atypical pneumonia, later identified as a SARS-COV-2, was announced by China; it currently presents a lethality of 2.2% worldwide, 8.9% in Mexico and 6.8% in Durango; different risk factors have contributed to a fatal outcome.

OBJECTIVE. To identify epidemiological risk factors associated with lethality in patients infected by SARS-COV-2 in an ISSSTE's hospital.

METHODS. Observational, cross-sectional and retrospective, cases and controls study from May to August 2020. There were 25 cases; they were matched by age and sex with a 1:2 ratio. The case was the patient who died and the control was the patient who did not die of SARS-COV-2 respectively, the diagnosis of SARS-COV-2 was by real time PCR. SPSS® v24 was used, descriptive statistics, student's *t*, Fisher chi-square, odds ratio ($RM > 1$) with 95% CI and $p < 0.05$ as statistical significance, the information obtained was protected.

RESULTS. An average age of 57.5 years was obtained, 76% were men. It took 5.5 days for the cases to seek medical attention and 3.8 days for the controls. Hypertension, obesity and diabetes were the most prevalent comorbidities in the case group. The risk factors associated with lethality were obesity, chronic kidney disease, COPD and cancer.

CONCLUSIONS. Lethality was higher in men, comorbidities were more prevalent in the case group and the main risk factor associated with a fatal outcome was obesity, followed by chronic kidney disease, cancer and COPD.

Keywords: lethality, SARS-COV-2, risk factor, pandemic.

¹ Departamento de Epidemiología

² Módulo de Atención a Síntomas Respiratorios para COVID-19 Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE, Delegación Durango

Correspondencia: Dr. Manuel Fernando Galván Meléndez Departamento de Epidemiología. Calle Velino M. Preza núm. 202, Colonia Silvestre Dorador, C.P. 34202, Durango, Durango Dirección electrónica: manuel_f_gm@hotmail.com

Introducción

En diciembre de 2019, los organismos de salud de China anunciaron de forma oficial una neumonía atípica diferente a las ya conocidas, el agente causal de esta infección se identificó el día 7 de enero de 2020 como un betacoronavirus semejante al SARS y al MERS, el cual fue nombrado SARS-CoV-2.¹ Para el 30 de enero de dicho año, la Organización Mundial de la Salud (OMS)² anunció una emergencia de salud pública, y el 11 de marzo fue declarada pandemia.³ A finales de diciembre de 2019 se registró la primera defunción por SARS-CoV-2 en China, mientras que en México el primer caso registrado de forma oficial ocurrió el 27 de febrero de 2020, y el 18 de marzo se informó la primera muerte asociada a SARS-CoV-2 en un hombre de 41 años.⁴

De acuerdo con el informe de la OMS al corte del 2 de marzo de 2021, se tenían más de 114 millones de casos confirmados con 2.53 millones de muertes alrededor del mundo.⁵ En una de las primeras cohortes publicadas en China sobre defunción por SARS-CoV-2 se informó que 16.6% de los pacientes infectados por este virus fallecieron, mientras que otras publicaciones de ese país reportaron letalidades entre 4.3 y 11.1%.⁶⁻⁸

Actualmente las evidencias demuestran que las comorbilidades juegan un papel importante en la mortalidad; por ejemplo, en una investigación llevada a cabo en China se describió que de 45 mil pacientes positivos a COVID-19, la tasa bruta de mortalidad de casos fue de 0.9% para pacientes sin comorbilidades y aumentó a 10.5, 7.3 y 6.3% para aquéllos con enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus e hipertensión arterial, respectivamente. En tanto, el Istituto Superiore di Sanità (ISS) de Italia reportó que de 21 067 muertes registradas en ese país europeo, la edad era un factor de riesgo importante para fallecer, ya que 8.9% de los pacientes que murieron tenían más de 90 años, 39.7% entre 80 y 89 años, 35.5% tenía entre 70 y 79 años, 11.2% entre 60 y 69 años y sólo 0.9% entre 40 y 49 años, y al igual que en las estadísticas chinas, también encontraron tasas de mortalidad más altas en pacientes con una o más comorbilidades, ya que reportaron que sólo 2.1% de las defunciones fueron en personas sin comorbilidad, pero quienes padecían una, dos, tres o más comorbilidades tuvieron un desenlace fatal en 21.3, 25.9 y 50.7%, respectivamente.² Otros estudios publicados a en diversas partes del mundo han informado que factores epidemiológicos como el sexo masculino, hiperglucemias, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, cáncer y enfermedades pulmonares previas se han asociado con mayor posibilidad de fallecer en los pacientes que se han infectados por el SARS-CoV-2.^{9,10}

El objetivo de este estudio fue describir los factores de riesgo epidemiológicos que estuvieron asociados a la letalidad en pacientes que se infectaron por SARS-CoV-2 causante de la pandemia de COVID-19 y que fueron atendidos en el Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE, en la ciudad de Durango, durante el periodo de mayo a agosto de 2020.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo casos y controles, observacional, analítico y de corte transversal en el Hospital del ISSSTE en la ciudad de Durango en el periodo de mayo a agosto de 2020. El tamaño de la muestra fue por cuota para los casos. La definición de caso ($n = 25$) fue el paciente con infección por SARS-CoV-2 y que falleció en el hospital; mientras que control ($n = 50$) fue el paciente con infección por SARS-CoV-2 y que no murió, se parearon por edad y sexo, con una relación 1:2; los controles fueron al azar entre la base de datos de pacientes infectados por SARS-CoV-2 del hospital. Se incluyeron personas con una edad ≥ 18 años y sexo indistinto, se revisaron los expedientes y estudios epidemiológicos de los pacientes. Las variables de interés fueron ratificadas o rectificadas por los familiares de los pacientes que fallecieron y por los pacientes que no murieron. El diagnóstico de SARS-CoV-2 se hizo en el Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP) de la Secretaría de Salud de Durango, certificado y autorizado por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE). Se utilizó PCR en tiempo real de un solo paso, la toma de muestra se realizó con hisopado faríngeo y nasal o lavado bronquial. Los datos obtenidos se procesaron en paquete estadístico SPSS® v24, se utilizó estadística descriptiva para algunas variables, la media se comparó con t de student para muestras independientes, ANOVA de un factor para tres o más grupos, los factores de riesgo se evaluaron con la prueba de ji al cuadrado-Fisher, el riesgo relativo con razón de momios ($RM > 1$) con un IC al 95%; el valor de $p < 0.05$ se usó como significancia estadística.

La información que se obtuvo se encuentra en resguardo en el Departamento de Epidemiología del hospital, en todo momento se cuidó el anonimato de dicha información. Esta investigación se hizo de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki y del título segundo de Aspectos Éticos en Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en México.

Resultados

Se obtuvo una media de edad de 57.5 años, 76% fueron hombres, en promedio trascurrieron 4.4 días para que el paciente acudiera a atención médica desde el inicio de los síntomas, 30.1% de los pacientes presentó tres o más comorbilidades, las de mayor prevalencia fueron hipertensión, obesidad y diabetes, respectivamente; sin embargo, esta prevalencia aumentó a 44% para el grupo caso (cuadro 1).

Al comparar el grupo caso con el control se observó que la obesidad fue la principal comorbilidad que se presentó en los casos, la prevalencia fue el doble en comparación con el grupo control; asimismo se encontró que patologías como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer y enfermedad renal crónica (ERC) se presentaron principalmente en el grupo de casos (cuadro 1).

Cuadro 1.
Características epidemiológicas y prevalencia de los factores de riesgo en infectados por SARS-COV-2 en el Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal

Variable	Total (n = 75)	Caso (n = 25)	Control (n = 50)	Valor de p <0.05
Edad en años	57.5±12.9	57.2±13.1	57.6±12.8	0.878
Días transcurridos desde inicio de síntomas hasta atención médica	4.4±2.8	5.5±3.3	3.8±2.3	0.067
	%	%	%	
Hipertensión	49.3	56	46	
Uso de ARA II	34.6	36	34	
Uso de IECA	12	12	12	
Diabetes	33	44	28	
Obesidad	48	72	36	
Dislipidemia	28	28	28	
EPOC	2.7	8	0	
Tabaquismo	16	8	20	
Cáncer	2.7	8	0	
Insuficiencia venosa	12	16	10	
Enfermedad cardiovascular*	14.7	20	12	
Enfermedad renal crónica	4	12	0	
Grupo de sangre				0.394
A	21.3	28	18	
B	9.3	4	12	
AB	1.3	0	2	
O	61.3	56	64	
Sin respuesta	6.7	12	4	
Factor				0.042
Rh positivo	81.3	88	78	
Rh negativo	12	0	18	
Sin respuesta	6.7	12	4	
Número de comorbilidades**				0.324
0	28	12	36	
1	21.3	20	22	
2	20	24	18	
3 o más	30.1	44	24	

Fuente: expediente clínico y estudios epidemiológicos del Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal.

* Se incluyeron infartos previos, arritmias, angina inestable, insuficiencia cardíaca y valvulopatías en tratamiento por cardiología, documentado.

** Se excluyeron grupo de sangre y factor Rh, uso de ARA II o IECA y tabaquismo.

Cuando se fraccionaron los grupos por sexo, se observó que los casos hombres fallecieron a una edad más temprana, en promedio siete años, en comparación con los casos mujeres; también se encontró que los hombres caso se tardaron más días en acudir a atención médica en comparación con los hombres controles; sin embargo, esta tendencia no se observó en el grupo de caso de mujeres. La prevalencia de las comorbilidades fue más elevada en el

grupo casos de ambos sexos (cuadro 2).

Al buscar los factores de riesgo que se asociaron a letalidad en los pacientes infectados por SARS-COV-2 y que fueron atendidos en este hospital, se encontró que la obesidad fue el factor de riesgo que más se relacionó al obtener una razón de momios de 4.6, seguido de ERC con una razón de 3.3, EPOC y cáncer con una razón de 3.1 (cuadro 3).

Cuadro 2.
Características epidemiológicas y prevalencia de los factores de riesgo en infectados por SARS-COV-2 en el Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, por sexo

Variable	Masculino Caso (n = 19)	Masculino Control (n = 38)	Femenino Caso (n = 6)	Femenino Control (n = 12)
Edad en años	55.5±14.3	56±14.1	62.5±6	62.5±5.7
Días transcurridos desde inicio de síntomas hasta atención médica	6.4±3.3	3.5±2.1	2.8±1.4	4.6±2.8
	%	%	%	%
Hipertensión	52.6	47.3	66.6	41.6
Uso de ARA II	36.8	34.2	33.3	33.3
Uso de IECA	15.7	13.1	0	8.3
Diabetes	42.1	26.3	50	33.3
Obesidad	68.4	36.8	83.3	33.3
Dislipidemia	36.8	34.2	0	9.1
EPOC	10.5	0	0	0
Tabaquismo	10.5	23.6	0	16.6
Cáncer	5.2	0	16.6	0
Insuficiencia venosa	10.5	13.1	33.3	0
Enfermedad cardiovascular*	26.3	10.5	0	16.6
Enfermedad renal crónica	5.2	0	33.3	0
Grupo de sangre				
A	26.3	18.4	33.3	16.6
B	5.2	10.5	0	16.6
AB	0	2.6	0	0
O	63.1	63.1	33.3	66.6
Sin respuesta	5.2	5.2	33.3	0
Rh positivo	94.8	73.7	66.6	91.6
Rh negativo	0	21	0	8.3
Sin respuesta	5.2	5.2	33.3	0
Número de comorbilidades**		34.2	16.6	41.6
0	10.5			
1	26.3	23.6	0	16.6
2	26.3	15.7	16.6	25
3 o más	36.8	26.3	66.6	16.6

Fuente: expediente clínico y estudios epidemiológicos del Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal.

* Se incluyeron infartos previos, arritmias, angina inestable, insuficiencia cardíaca y valvulopatías en tratamiento por cardiología, documentado

** Se excluyeron grupo de sangre y factor Rh, uso de ARA II O IECA y tabaquismo

Otros factores que se analizaron (como HAS, diabetes, enfermedades cardiovasculares y uso de ARA II, entre otros) no se encontraron como factores de riesgo asociados a letalidad por SARS-COV-2 en este hospital (cuadro 4).

Cuadro 3.

Razón de momios de los factores de riesgo asociados a letalidad en pacientes infectados por SARS-COV-2 en el Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal

Variable	RM	IC 95%	χ^2	Valor de p
Obesidad (IMC >30)	4.6	(1.6-13.0)	8.65	0.003
EPOC	3.1	(2.2-4.4)	4.11	0.108
Enfermedad renal crónica	3.3	(2.3-4.6)	6.25	0.034
Cáncer	3.1	(2.2-4.4)	4.11	0.108

Fuente: Expediente clínico y estudios epidemiológicos del Hospital General "Dr. Santiago Ramón y Cajal".

Cuadro 4.

Razón de momios de los factores de riesgo no asociados a letalidad en pacientes infectados por SARS-COV-2 en el Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal

Variable	RM	IC 95%	χ^2	Valor de p
Hipertensión arterial	1.5	(0.6-3.9)	0.667	0.284
Uso de ARA II	1.1	(0.4-2.9)	0.029	0.531
Uso de IECA	1.0	(0.2-4.4)	0.000	0.656
Diabetes	2.0	(0.7-5.5)	1.920	0.131
Insuficiencia venosa	1.7	(0.4-7.0)	0.568	0.344
Enfermedad cardiovascular*	1.8	(0.5-6.7)	0.852	0.276
Dislipidemia	1.0	(0.3-2.9)	0.000	0.612

Fuente: Expediente clínico y estudios epidemiológicos del Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal.

* Se incluyeron infartos previos, arritmias, angina inestable, insuficiencia cardíaca y valvulopatías

Discusión

La infección por SARS-COV-2 causante de la pandemia de COVID-19 es un reto para los sistemas de salud de prácticamente todo el mundo, el cual es más acentuado en los países que tienen un sistema de salud más precario, esto ocasiona que se incremente la mortalidad. Recientemente, el Global Burden Disease (GBD), que cada año proporciona datos sobre

la situación de la salud en todo el mundo, informó que alrededor de 22% de la población mundial (1 700 millones) está en alto riesgo de desarrollar alguna enfermedad grave en caso de que se infecte por SARS-COV-2, este riesgo lo estimó con base en la prevalencia de las comorbilidades crónicas existentes en la población por país.¹¹ Actualmente este virus presenta una letalidad global de 2.1%, según informes de la OMS; mientras que en México se sitúa en 8.1%. En los casos que estudiamos en nuestro hospital, en las primeras 25 defunciones la letalidad fue de 6.1%. En todo el mundo se han estudiado y publicado distintos factores de riesgo que podrían contribuir a un desenlace fatal; por ejemplo, en diferentes investigaciones se ha documentado que el sexo masculino se ha relacionado con mayor mortalidad, como se demostró en China, donde 73% de las defunciones ocurrieron en hombres,¹² en Corea del Sur 59%¹³ y en Italia 70%.¹⁴ Estos hallazgos fueron consistentes con nuestra investigación, donde encontramos que 76% de las muertes registradas ocurrieron en hombres; de hecho, Channapanavar y colaboradores¹⁵ demostraron que los ratones machos eran más susceptibles a la infección por SARS-COV-2 que las hembras de la misma edad, ya que los machos se asociaron con altos títulos de virus, aumento de la fuga vascular y edema alveolar, empeorando con esto el pronóstico.

La obesidad es una enfermedad que altera las respuestas de las citosinas (FNT- α e interleucina-6, entre otras) y de algunas hormonas endocrinas como la leptina; además, la inflamación crónica influye en la actividad de las células de la inmunidad innata y adaptativa ocasionando una respuesta inmunológica más deficiente, y teniendo como antecedente que los ACE2 son los receptores preferidos por el SARS-COV-2 para entrar a las células diana, se ha encontrado que las personas con mayor tejido adiposo presentan una expresión más alta de receptores ACE2, esto hará que el virus disponga de mayor cantidad de receptores en este grupo de personas ocasionando más inflamación, lo cual puede contribuir a que la infección por SARS-COV-2 pueda ser más grave y conlleve a un desenlace fatal. Un metaanálisis reportó que la obesidad fue un fuerte factor de riesgo para fallecer por este virus, ya que en ese estudio se informó un OR de 3.6 con IC 95% (1.54-8.83),¹⁶ estos hallazgos se replicaron en otras publicaciones llevadas a cabo en Estados Unidos y Francia, por mencionar sólo dos ejemplos.¹⁷ Al contrastar estos resultados con los obtenidos en nuestra investigación, se encontró que fueron consistentes ya que se obtuvo una RM de 4.6 con IC 95% (1.6-13), para colocar a la obesidad como el principal factor de riesgo que se relacionó con muerte en la población estudiada.

Se considera que actualmente entre 10 y 15% de la población mundial (unos 850 millones) padece ERC;¹¹ en un metaanálisis en el que incluyeron a 8 932 personas infectadas por SARS-COV-2 se encontró que aquellos con ERC tenían un riesgo significativamente mayor de pasar a una infección grave, ya que encontraron una OR de 2.31 con IC 95% (1.64-3.24), o de fallecer quienes tenían una OR 5.11 con IC 95% (3.36-7.77).¹⁸ En esta investigación se encontró que la ERC se asoció a mortalidad por SARS-COV-2 al obtener una RM 3.3 con IC 95% (2.3-4.6), es decir, esta asociación es significativa.

La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias, con una destrucción del parénquima pulmonar y con una limitación en el flujo de aire espiratorio,

lo cual empeora el pronóstico de las personas que se infectan por SARS-COV-2, ya que la asociación entre estas dos entidades hace que el paciente tenga hasta cuatro veces más riesgo de cursar con una infección grave, como se reportó en un metanálisis al encontrar un OR 4.38 con IC 95% (2.34-8.2).¹⁹ Estos hallazgos son muy semejantes a lo que observamos en nuestra investigación, donde la EPOC fue un factor de riesgo de muerte en la población estudiada al obtener una RM de 3.2 con un IC 95% (2.2-4.4).

Otro de los factores de riesgo que se relacionaron con letalidad en este estudio fue el cáncer, al obtener una RM de 3.1 con IC 95% (2.2-4.4), como lo reportaron estudios en enfermos con cáncer y SARS-COV-2 al mencionar que estos pacientes son más vulnerables a la infección, quizás por su estado de inmunosupresión ya que tienen hasta 2.3 veces más el riesgo de infectarse a diferencia de la población sin cáncer. Asimismo se informó que los pacientes infectados por este virus tenían el diagnóstico subyacente de cáncer entre 1 a 3.9%, pero esta prevalencia aumentaba de 7.3 a

20.3% para quienes se enfermaron gravemente o murieron por este virus;^{20,21} en este estudio el 8% de los fallecidos tenían cáncer.

Investigaciones en diferentes partes del mundo han informado que la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, entre otras, se asocian como factores de riesgo para letalidad por SARS-COV-2,²²⁻²⁴ estos hallazgos contrastan con lo encontrado en nuestro estudio, ya que la diabetes, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y el uso de ARA II o IECA no se encontraron como factores de riesgo relacionados con muerte en la población estudiada.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestra gratitud y respeto a todos los familiares de los pacientes fallecidos por SARS-COV-2, así como a todos los pacientes que sobrevivieron y que muy amablemente nos proporcionaron la información para realizar la presente investigación.

Referencias

- Du, R.H., Liang, L.R., Yang, C.Q., Wang, W., Cao, T.Z., Li, M. *et al.*, "Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-COV-2: a prospective cohort study", *Eur Respir J*, 2020, 55 (5): 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.
- La Vignera, S., Cannarella, R., Condorelli, R.A., Torre, F., Aversa, A. y Calogero, A.E., "Sex-specific SARS-COV-2 mortality: among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D", *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (8): 2948. DOI: 10.3390/ijms21082948.
- Espinosa, O.A., Zanetti, A.D.S., Antunes, E.F., Longhi, F.G., Matos, T.A. y Battaglini, P.F., "Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-COV-2: a systematic review and meta-analysis", *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2020, 62: e43. DOI: 10.1590/S1678-99462020062043.
- Suárez, V., Suárez Quezada, M., Oros Ruiz, S. y Ronquillo de Jesús, E., "Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020", *Rev Clin Esp*, 2020, 220 (8): 463-471.
- WHO, "Coronavirus disease (COVID-19) dashboard", 2020. Disponible en: <http://covid19.who.int/>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X. *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *The Lancet*, 2020, 395: 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X. *et al.*, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", *The Lancet*, 2020, 395: 507-513. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C. *et al.*, "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Zhang, Z., Renz, H., Liu, X., Xie, J., Xie, M. y Zhao, J., "Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan", *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146 (1): 110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., Shen, B. y Gong, Z., "Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China", *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 28-132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
- ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group, "Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021, 36 (1): 87-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>.
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G. *et al.*, "Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study", *BMJ*, 2020, 368: m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy y Korean Society for Healthcare-Associated Infection Control and Prevention, "Korea Centers for Disease Control and Prevention report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020", *J Korean Med Sci*, 2020, 35: e112. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e112.
- Borges do Nascimento, I.J., Cacic, N., Abdulazeem, H.M., Von Groote, T.C., Jayarajah, U., Weerasekara, I. *et al.*, "Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis", *J Clin Med*, 2020, 9: 941. DOI: 10.3390/jcm9040941.
- Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, P.P., Meyerholz, D.K. y Perlman, S., "Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection", *J Immunol*, 2017, 198: 4046-4053. DOI: 10.4049/jimmunol.1601896.
- Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W. y El-Hassani, S., "Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis", *Obes Res Clin Pract*, 2020, 14 (4): 295-300. DOI:

10.1016/j.orcp.2020.07.002.

17. Rubio Herrera, M.A. y Bretón Lesmes, I., "Obesity in the COVID era: a global health challenge", *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2021, 68 (2): 123-129. doi: 10.1016/j.endinu.2020.10.001.

18. Wang, B., Luo, Q., Zhang, W., Yu, S., Cheng, X., Wang, L. *et al.*, "The involvement of chronic kidney disease and acute kidney injury in disease severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis", *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46 (1): 17-30. doi: 10.1159/000512211.

19. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Lian, N. *et al.*, "The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis", *J Med Virol*, 2020, 92 (10): 1915-1921. doi: 10.1002/jmv.25889.

20. Gupta, K., Gandhi, S., Mebane, A., Singh, A., Vishnuvardhan, N. y Patel, E., "Cancer patients and COVID-19: mortality, serious complications, biomarkers, and ways forward", *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26: 100285. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100285.

21. De las Heras, B., Saini, K.S., Boyle, F., Ades, F., De Azambuja, E., Bozovic-Spasojevic, I. *et al.*, "Cancer treatment and research during the COVID-19 pandemic: experience of the first 6 months", *Oncol Ther*, 2020, 8 (2): 171-182.

22. Varikasuvu, S.R., Dutt, N., Thangappazham, B. y Varshney, S., "Diabetes and COVID-19: a pooled analysis related to disease severity and mortality", *Prim Care Diabetes*, 2021, 15 (1): 24-27. doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.

23. Wu, Z.H., Tang, Y. y Cheng, Q., "Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis", *Acta Diabetol*, 2021, 58 (2): 139-144. doi: 10.1007/s00592-020-01546-0.

24. Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X. *et al.*, "Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study", *Eur Heart J*, 2020, 41 (22): 2058-2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433.

Sánchez González, Jorge Manuel¹
 Portillo Gallo, Jorge Horacio²
 IshidaGutiérrez, Cecilia³
 Rivera Cisneros, Antonio Eugenio⁴
 Franco Santillán, Rafael⁵

Anticuerpos IGG anti SARS-COV-2 y su correlación con signos y síntomas clínicos en el norte de México

IGG anti-SARS-COV-2 antibodies and their correlation with clinical signs and symptoms in Northern Mexico

Fecha de aceptación: enero 2022

Resumen

Durante la pandemia por SARS-COV-2 ha sido necesario contar con pruebas diagnósticas precisas, exactas y aplicables para la detección temprana de contagios, para su aislamiento y manejo oportuno. Estas pruebas se deben utilizar, aplicar e interpretar por personal de salud calificado.

MATERIAL Y MÉTODOS. Analizamos la determinación semicuantitativa del índice positivo (≥ 1.4) de anticuerpos IGG contra la nucleocápside del virus SARS-COV-2 por inmunoanálisis, durante los meses de noviembre de 2020 a febrero de 2021, así como su asociación con signos y síntomas manifestados por cada uno de los participantes.

RESULTADOS. En 318 pacientes, adultos entre 17 y 80 años de edad de ambos sexos (51% mujeres, 49% hombres), el porcentaje de nivel positivo del índice de IGG fue: noviembre 50.89%, diciembre 76.14%, enero 62.2% y febrero 52% de casos. Noviembre fue el mes que mayor porcentaje de casos se asociaron a *contacto con enfermos* y presencia de *cefalea*, aun con menor porcentaje de positividad. No se encontró asociación estadísticamente significativa del índice positivo con los síntomas ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN. Aun cuando no se encontró asociación estadística, es posible inferir que la variable *contacto con enfermos* se relaciona con al menos un tercio de las personas con índice positivo, seguido de prácticamente dos de cada 10 con *cefalea* y *malestar general*, la *fiebre* fue el síntoma menos frecuente asociado a positividad.

Palabras clave: diagnóstico serológico de COVID-19, anticuerpos IGG vs. SARS-COV-2, COVID-19, inmunoanálisis.

Abstract

During the SARS-COV-2 pandemic, it has been necessary to have precise, exact and applicable diagnostic tests for the early detection of infections, and to favor isolation measures and timely management. These tests must be used, applied and interpreted by qualified health personnel.

MATERIAL AND METHODS. We analyzed the semi-quantitative determination of the positive index (≥ 1.4) of IGG antibodies against the nucleocapsid of the SARS-COV-2 virus by immunoassay, during the months of November 2020 to February 2021, and its association with signs and symptoms, expressed by each of the participants.

RESULTS. 318 patients, adults between 17 and 80 years of age, both sexes (51% women, 49% men) were included. The positive level percentage of the IGG index was: November 50.89%, December 76.14%, January 62.2% and February 52% of cases. November was the month with the highest percentage of cases associated with contact with patients and the presence of headache, even with a lower percentage of positivity. No statistically significant association was found between the positive index and symptoms ($p > 0.05$).

DISCUSSION. Despite not finding a statistical association, it is possible to infer that the variable, contact with patients, is related to at least one third of people with a positive index, followed by practically two out of 10 with headache and general malaise, fever was the least frequent symptom associated with positivity.

Keywords: serological diagnosis of COVID-19, IGG antibodies vs. SARS-COV-2, COVID-19, immunoassay.

¹ Instituto Nacional del Aprendizaje de Habilidades para la Investigación de las Ciencias

² Hospital Star Médica, Chihuahua, Chihuahua

³ Laboratorio de Farmacoepidemiología, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

⁴ Universidad del Fútbol y Ciencias Aplicadas al Deporte, Pachuca, Hidalgo

⁵ Instituto NIDIAC, Durango, Durango

Correspondencia: Dr. Jorge Manuel Sánchez González

Dirección electrónica: juevesm@gmail.com

Academia Mexicana de Cirugía, Capítulo Occidente. Vía Luz de Luna H1, Fracc. Diana Natura, C.P. 45221, Zapopan, Jalisco

Teléfono: 33 3814 9700

Introducción

Desde inicios del año 2020 la humanidad se enfrentó a una nueva enfermedad viral denominada COVID-19, cuyos efectos desafiaron todos los sistemas de salud y la economía mundial. También ha sido muy intensa la investigación sobre el virus del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-COV-2) para tratar de contener sus efectos en millones de casos confirmados y fallecimientos a nivel mundial. Se han publicado numerosos estudios que evalúan diferentes aspectos epidemiológicos de la pandemia, como el cuadro clínico (definición de caso), la respuesta inmune de personas que han sido expuestas al virus y que hayan presentado o no un cuadro clínico; la evaluación de pruebas de diagnóstico, pronóstico; las manifestaciones a largo plazo, reacción inmune ante las vacunas, entre otros.¹⁻³ Ha habido una intensa investigación que ha permitido obtener en tiempo récord las primeras vacunas en diferentes plataformas y metodologías contra el virus causante de la pandemia por COVID-19, de las cuales se inició su aplicación a finales de 2020.^{4,5}

En este sentido, desde el principio de la pandemia se vio la necesidad creciente de contar con pruebas diagnósticas confiables que hicieran posible detectar enfermos en fase temprana para su aislamiento, tratamiento oportuno y, especialmente en estos casos, realizar los cercos epidemiológicos necesarios para contener la propagación y diseminación del virus, incluso el cierre de fronteras en algunos países.¹⁻⁶

Con las primeras pruebas serológicas que salieron al mercado ya era posible la detección de anticuerpos IgM e IgG totales (inespecíficos), se empezaron a utilizar con fines diagnósticos que, hoy sabemos, fueron de poca utilidad, por lo que constantes estudios y desarrollos incorporaron y aplicaron nuevas pruebas, más específicas, como las pruebas moleculares (RT-PCR) que se convirtieron en el estándar de oro, además de otras igualmente de tipo serológico pero con mejores parámetros en cuanto a sensibilidad y especificidad.³⁻⁷

Estas pruebas serológicas detectan anticuerpos producidos como respuesta a distintos antígenos del virus SARS-COV-2, los cuales nos indican que la persona ha sido infectada e incluso se podría inferir el tiempo de la infección, dependiendo del isotipo detectado (IgA, IgM o IgG). Distintas plataformas y tecnologías detectan anticuerpos IgM e IgG que se producen como respuesta al contacto con los antígenos virales a partir de la segunda semana (IgM) y tercera a cuarta semanas (IgG). Su presencia indica: *a)* contacto con el virus SARS-COV-2 y el desarrollo o no de sintomatología, y que dicho contacto pudo haber tenido lugar en los pasados siete a 10 días (IgM) o en los últimos 15 a 20 días (IgG); *b)* que el sistema inmune de la persona reaccionó y produjo uno o los dos anticuerpos determinados, dependiendo del anticuerpo detectado.⁶⁻⁸

Cuantificar los anticuerpos IgG puede ayudar a conocer la intensidad de la permeabilidad que ha tenido el virus en una comunidad (prevalencia), así como evaluar si el suero de una persona recuperada de COVID-19 se puede utilizar en el tratamiento de personas enfermas (plasma convalescente) si se cumplen los requisitos necesarios. El plasma de convalecientes se ha usado vía plasmaféresis como una

opción terapéutica. También se podría evaluar la respuesta inmune del organismo a la aplicación de una vacuna contra el virus cuando exista un anticuerpo IgG específico al virus y sus principales proteínas, de acuerdo con el mecanismo desarrollado por la vacuna.^{9,10}

Se piensa que el uso de estas pruebas, junto con otros datos (síntomas, RT-PCR, otros análisis e impresión clínica y estudios de imagen), podría ayudar en el diagnóstico temprano del contagio por su accesibilidad, tiempo y costo; sin embargo, los mismos fabricantes de las pruebas señalan que un resultado negativo no descarta la infección por SARS-COV-2, especialmente en personas que hayan estado en contacto con el virus; en estos casos, siempre se recomienda valorar el uso de un análisis de seguimiento o confirmación por método molecular de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-COV-2 (RT-PCR), en el momento adecuado, para descartar la infección.

Por otra parte, el resultado no debe utilizarse por sí solo para diagnosticar o descartar la infección, o para informar sobre el estado de la infección, toda vez que con algunos de estos ensayos no se ha evaluado infección por cepas de coronavirus relacionadas con el SARS-COV-2, como los tipos HKU1, NL63, OC43 o 229E. También se sabe que esta prueba no se debe utilizar en el cribado de la infección por SARS-COV-2 en unidades de sangre, y es necesario atender los reportes sobre resultados de las pruebas en pacientes vacunados y evaluar la inmunidad humoral que éstas han generado.¹¹⁻¹³

Sólo en cifras oficiales, en todo el mundo el SARS-COV-2 ha sumado más de 4.6 millones de fallecidos y más de 225 millones de personas infectadas. A medida que se vacuna a más personas, para el diagnóstico y pronóstico es necesario evaluar el rendimiento clínico y la utilidad de las plataformas de serología del SARS-COV-2 de las diferentes pruebas diagnósticas y su asociación con el cuadro clínico, más aún conforme avanza la vacunación mundial al tiempo que aparecen nuevas variantes del virus.⁸

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación y correlación entre síntomas y signos clínicos y la exposición al contagio con la presencia de inmunoglobulina IgG con un índice positivo ≥ 1.4 , aplicando selectivamente criterios clínicos definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, prolectivo, transversal y comparativo sobre la presencia positiva o negativa de anticuerpos IgG anti SARS-COV-2. La investigación incluyó a 318 pacientes adultos ambulatorios, de ambos sexos, de forma aleatoria, que acudieron durante los meses de noviembre de 2020 a febrero de 2021 a un laboratorio particular de la ciudad de Chihuahua por sospecha de enfermedad, indicación de su médico tratante o contacto con enfermos confirmados.

De acuerdo con los protocolos estándar, se obtuvo una muestra de sangre total. Se aplicó encuesta clínica simplificada y exploración de los síntomas positivos o negativos asociados a la definición clínica de caso de la infección por COVID-19: *fiebre, malestar general, tos, disnea, cefalea, y contacto con enfermos positivos.*

En todas las muestras se determinó de inmediato detección semicuantitativa de anticuerpos ige frente a la nucleocápside del virus de SARS-COV-2, empleando la técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) y, siguiendo las indicaciones del fabricante, procesadas en el equipo Architect iSystem. El resultado se expresa como un índice (índice (s/c) que es la división del resultado de la muestra entre el resultado del calibrador utilizado por el equipo, generando un punto de corte.¹⁴ Para la interpretación del resultado, el punto de corte corresponde a un índice de 1.4 (por arriba de éste se estimó un resultado positivo). Un índice de entre 0.75 a 1.4 se consideró zona gris, y por debajo de éste último, como negativo. Según las instrucciones y estudios del fabricante, la imprecisión observada usando 50 controles negativos y 50 controles positivos fue de 5.2% en promedio (casos negativos) y de 1.1 a 1.2 (casos positivos). La especificidad analítica se encontró al analizar un total de 182 especímenes pertenecientes a 36 categorías diferentes; 181 especímenes fueron negativos y un espécimen fue positivo con el ensayo SARS-COV-2, ige. La concordancia del resultado en casos positivos, de acuerdo con los días posteriores al inicio de los síntomas, obtuvo 100% a los 14 días y 86.13% entre los días 8 y 13 luego del comienzo de los síntomas. Especificidad de clase manifestada por el fabricante: el anticuerpo anti ige humano utilizado en el ensayo SARS-COV-2 ige tiene reactividad específica de clase sólo para los isotipos de ige humana. No se observaron interacciones de unión a ige humana, iga humana ni ige de oveja (ovina).^{10,14-17}

En todos los casos se observaron las consideraciones éticas y principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud, NOM-012-SSA3-2012, para la ejecución de proyectos de investigación en humanos.

Los análisis estadísticos se realizaron para: estadística descriptiva, promedio y desviación estándar, estadística inferencial, X^2 , coeficiente de correlación de Tau (Kendall); mediante StatSuite, para tablas de contingencias el nivel alfa se estableció en todos los análisis a 95%.

Resultados

Los 318 pacientes adultos estuvieron entre 17 y 80 años de edad, 51% mujeres y 49% hombres. Los casos se distribuyeron mensualmente: en noviembre 110 casos, diciembre 88, enero 80 y febrero 40 casos.

Los síntomas presentes en cada paciente se encontraron de manera variable en los meses de estudio, se seleccionaron los seis de frecuencia significativa. El mes con mayor asistencia al laboratorio y, por tanto, de casos fue noviembre, seguido diciembre, enero y febrero, también se atenuó la manifestación apreciada por los pacientes de los signos y síntomas, como se puede apreciar en los porcentajes reportados en el cuadro 1. El *contacto con enfermo*, seguido por *cefalea* y el *malestar general* fueron los síntomas más frecuentes durante el periodo de estudio, como se observa en los puntos más elevados de cada mes (figuras 1 y 2).

De acuerdo con el valor de corte (≥ 1.4) del índice de ige, el porcentaje de casos positivos varió en una proporción diferente y sin tendencia en los meses estudiados, el mayor

porcentaje de valores positivos se encontró en el mes de diciembre con 76.14% sin ningún valor en la zona gris de resultados; en enero 62.2% con 2.22% de casos en zona gris, febrero con 52% de casos positivos y ninguno en zona gris, noviembre 50.89% con 7.14% de casos en zona gris (figura 3), a todos los casos en zona gris se les recomendó realizar nuevo estudio en dos a tres semanas. Noviembre fue el mes que mayor cantidad de casos se asociaron a *contacto con enfermo* y presencia de *cefalea*, a pesar de tener el menor porcentaje de positividad. Aun cuando la fiebre fue el síntoma con menor porcentaje, noviembre fue el mes más elevado con 8.9%.

Los casos con valores positivos del índice de ige en los cuatro meses no se encontraron asociados significativamente a ninguno de los signos y síntomas, como se indica en la tabla 2, todos con $p > 0.05$. La X^2 tampoco fue estadísticamente significativa. Si bien no hubo una asociación entre los datos clínicos y la positividad al índice de anticuerpos ige, los síntomas; condición de *contacto con enfermo* positivo a la enfermedad SARS-COV-2 fue la manifestación más frecuente (32%), seguida de *cefalea* (22%) y *malestar general* (17%). La disnea y la fiebre fueron los datos menos comunes (figura 1). En el resto de signos, síntomas y datos biométricos como la edad y el sexo no se encontró asociación ni correlación estadística considerable.

Cuadro 1.
Frecuencia de síntomas y signos positivos encontrados en los pacientes, en porcentaje por cada mes estudiado

	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021
Fiebre	4.7	2.3	2.2	2
Malestar	31.3	17	12.2	10
Tos	17.9	9.1	3.3	4.5
Disnea	10.7	10.2	6.7	8
Cefalea	41.1	14.8	20	14
Contacto	52	37.5	28.9	16

Figura 1.
Frecuencias mensuales y porcentaje de cada uno de los seis signos y síntomas analizados (n = 318)

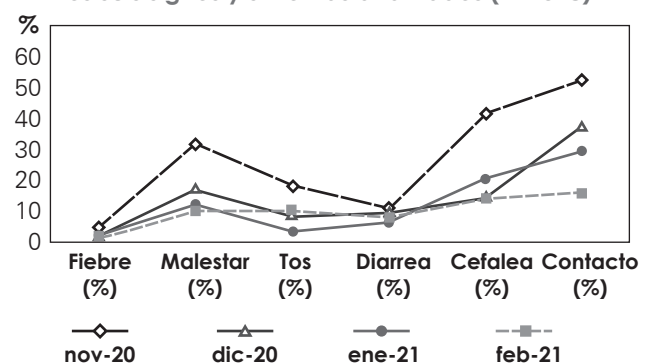


Figura 2.
Porcentaje de prevalencia de signos, síntomas y exposición a contacto de los participantes (n = 318)

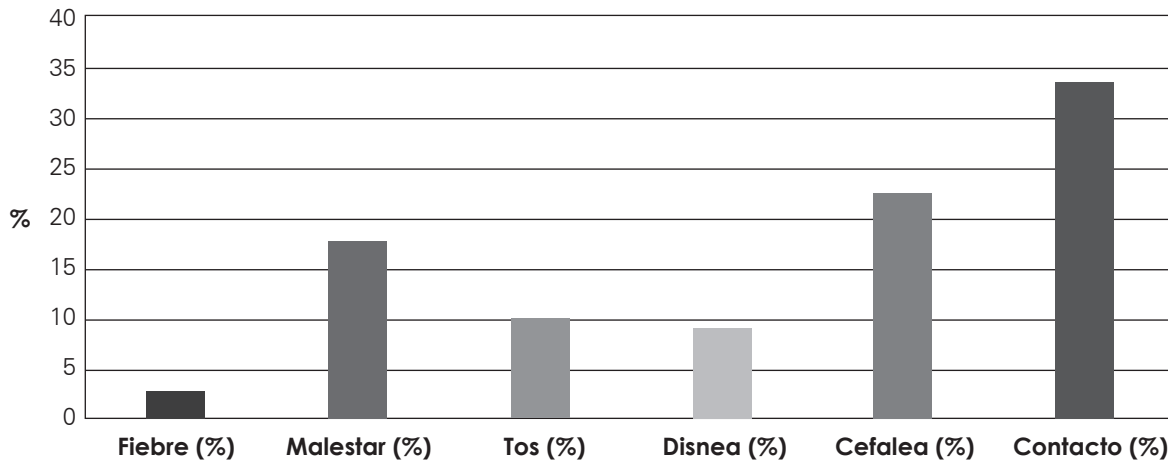
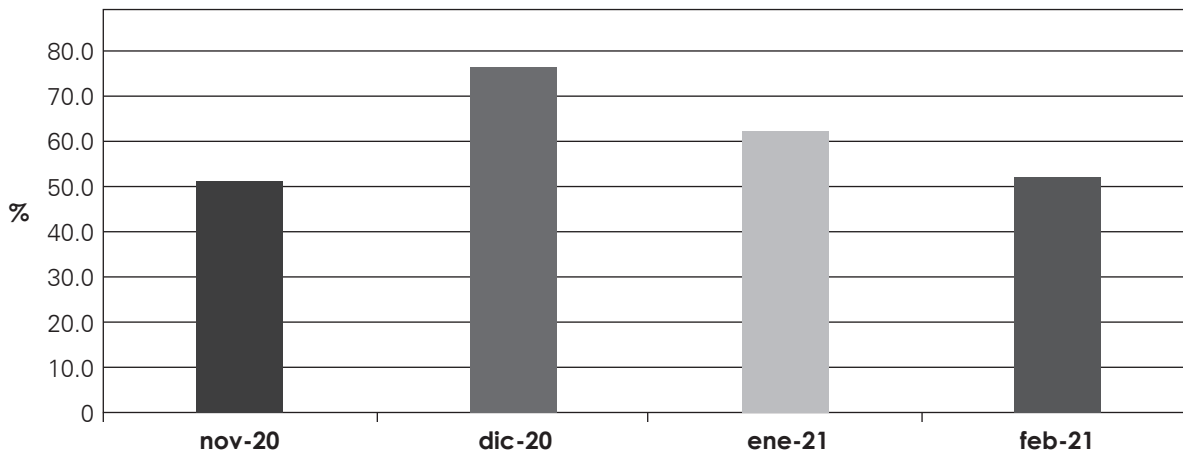


Figura 3.
Porcentaje de presencia de valores con índices positivos de anticuerpos IGG vs. SARS-COV-2 (índice ≥ 1.4) en los cuatro meses de estudio



Cuadro 2.
Porcentaje de signos y síntomas (n = 318), su análisis χ^2 y su significancia p

Variables clínicas	χ^2	p
Fiebre	76.1	>0.05
Malestar	18.8	>0.05
Tos	22.1	>0.05
Disnea	54.1	>0.05
Cefalea	13.6	>0.05
Contacto	12.3	>0.05

Discusión

La presencia de anticuerpos IGG identifica a personas que ya se han infectado y recuperado de la enfermedad, desarrollando una respuesta inmune que quizá les genere inmunidad a corto o mediano plazo.^{14,17-19} La detección de IGG y otros ensayos serológicos desempeñarán un papel importante en la investigación y la vigilancia de la enfermedad y el control de la diseminación del virus, la evidencia científica aún se encuentra en construcción.^{20,21} Sabemos que los anticuerpos IGG son producidos en la respuesta inmune a partir del día 15 del contacto con el agente, y su presencia en el suero nos indicaría que sí pudo haberlo tenido, con y sin sintomatología y, quizá, encontrarse en un estado inmunoprotector probable.^{22,23}

Asimismo, detectar este anticuerpo indica que el sistema inmune de la persona reaccionó y lo produjo, y también podemos inferir qué tanta permeabilidad ha tenido el virus en una comunidad (prevalencia), sin embargo, actualmente el uso de estas pruebas no tiene utilidad establecida

para el diagnóstico temprano de la enfermedad, como las pruebas de detección de antígeno viral. Cuando se cuantifique el anticuerpo IgG anti SARS-COV-2, también nos permitirá conocer si el suero se puede utilizar en el tratamiento de personas enfermas (plasma convaleciente) una vez que se cumplan los requisitos necesarios, y evaluar la respuesta del organismo a la aplicación de una vacuna contra el virus cuando ésta reaccione y genere distintos anticuerpos contra los principales antígenos virales y los específicos que estimulan las actuales vacunas.²³⁻²⁵

Los fabricantes de este ensayo mencionan que se ha observado que los pacientes inmunodeprimidos que adquieren COVID-19 pueden presentar una demora en la respuesta de los anticuerpos y generar niveles de anticuerpos que no se detecten como positivos con el ensayo, y que los anticuerpos heterófilos presentes en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en el inmunoanálisis *in vitro*, condición que se debe tomar en cuenta al interpretar los resultados. Las muestras de pacientes habitualmente en contacto con animales o con productos procedentes de suero animal pueden ser propensas a esta interferencia y dar valores anómalos, situaciones que no fueron detectadas en el presente estudio. Como en otras pruebas similares, el factor reumatoide (FR) presente en el suero humano puede reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*, condición que tampoco fue advertida en las muestras de todos los casos que analizamos.^{6,9,10,12,15}

En muchos laboratorios, sitios disímiles, farmacias y empresas del país actualmente se aplican estas pruebas serológicas (no sabemos si por personal calificado) para determinar si una persona se encuentra o no “infectada” o enferma y para diagnosticarla o aislarla hasta por 14 días, o bien permitirle o no el acceso a una instalación particular, situación que también sucede con las pruebas rápidas de antígeno para acceder a los aeropuertos o países, las cuales deben estar supervisadas por personal certificado.²⁶ Estas pruebas serológicas existentes en el mercado refieren una sensibilidad relativa de 99.9% para el anticuerpo IgG y una especificidad mayor a 98%, esto propicia que las personas las consideren apropiadas para su uso en el diagnóstico temprano de la enfermedad y en la investigación, vigilancia y control de la diseminación del virus,^{15,18,24,27} sin tener en cuenta todas las limitantes que se pueden presentar cuando no son efectuadas por personal certificado y supervisadas e interpretadas por médicos.

Se deben ampliar los periodos de evaluación heurística, de investigación de anticuerpos IgG vs. SARS-COV-2, con mayor cantidad de casos y que evalúen al menos un año completo, que asocie o descarte periodos estacionales y su influencia o no con la presencia de la enfermedad y su reactividad inmune. También será importante determinar la relación de estas variables sintomáticas para lograr mayor aprendizaje del comportamiento de la infección con las diferentes variantes que van surgiendo. Se necesita dilucidar el problema derivado del patrón de positividad de los casos estudiados mediante pruebas de laboratorio y los restantes casos notificados; la inclusión de casos positivos por prueba de antígenos reduce la positividad detectada, pues mientras por laboratorio la positividad se ha observado alrededor

de 40%, las pruebas rápidas de antígenos han arrojado una positividad de alrededor de 25%.^{27,28}

Las pruebas evaluadas en este estudio se concentraron en sólo cuatro meses de la estación invernal, en el transcurso de la llamada segunda ola de casos en México. Los 13 054 casos positivos registrados y publicados por las autoridades sanitarias durante los cuatro meses de estudio en la ciudad de Chihuahua se distribuyeron de la siguiente forma: en noviembre 5 220, diciembre 2 232, enero 2 914 y febrero: 2 268; cabe mencionar que en el mes previo se presentaron tres veces más casos registrados (octubre: 14 370 casos), lo que podría asociarse a la exposición mayor a enfermos, y también es posible inferir más cantidad de casos positivos asintomáticos en la comunidad (segunda ola). El mayor porcentaje de casos positivos encontrados, mes de diciembre, podría estar relacionado con una manifestación invernal del virus vs. la presencia de la nueva ola de contagios, asociada a las mutaciones que generaron variantes del virus original.

Se han detectado más de 10 variantes, las más prevalentes durante el tiempo de nuestro estudio eran: B.1, B.1.1, B.1.1.222, B.1.2, B.1.243, B.1.427, B.1.429 y B.1.1.318. A principios de 2021 comenzó la predominancia de la variante B.1.1.519 y una baja proporción de la B.1.628, para abril de ese mismo año empezó la presencia de las variantes alfa, gamma y lambda. A la fecha de envío para publicación del presente estudio (septiembre de 2021), la variante delta iniciaba su predominio y, en muy baja proporción, la variante mu. La OMS declaró las variantes alfa, gama y delta como de preocupación. La presencia de diferentes variantes en el país, de lo cual hoy no tenemos estudios del comportamiento antigénico específico que promueven en el sistema inmune del mexicano, obliga a realizar nuevos estudios para conocer los efectos y enfermedad que causan dichas variantes.^{11,19-21}

La prueba IgG estudiada indica contacto con el virus SARS-COV-2, pero dado que su presencia en el suero se genera a partir del día 15 de exposición, no se debe usar como prueba diagnóstica. Las pruebas rápidas cuya utilización se ha masificado, han demostrado que un resultado positivo por sí solo no es diagnóstico de la enfermedad, aunque se reporte la presencia única del anticuerpo IgM, ya que esto sólo podría indicar el contacto previo de la persona con el virus (asintomático o sintomático) o con la enfermedad, y tampoco indica con certeza que la persona sí se infectó, o que tendrá inmunidad permanente que impida la reinfección con el virus SARS-COV-2 (COVID-19) cuando el anticuerpo IgG se haya detectado.^{9,11,15} Nos falta mayor evidencia científica para conocer el comportamiento inmunológico de este nuevo virus.

Las definiciones de caso y contacto para esta infección pandémica están variando debido a la situación epidemiológica que estamos enfrentando. Se debe publicar y dar a conocer a todo el personal de salud la definición de caso, vigente o actualizada —ahora ya se incluye escurrimiento nasal, por ejemplo—, documentar y difundir masivamente las actualizaciones constantes basadas en la evidencia para mantener acorde la interpretación de los datos de vigilancia epidemiológica en su contexto total.^{8-10,12,15,18}

Diversos estudios exploran la eficacia y eficiencia de las pruebas.^{3,4,17,23,27} Por ahora se desconoce el nivel específico

de anticuerpos que se correlaciona con la protección, ya que además se ha presentado la infección en distinta magnitud en pacientes con diferentes esquemas de vacunación. Por tanto, se deberán hacer estudios similares al presente, en especial por las diversificaciones que se agregan al contexto de la pandemia, las ya mencionadas nuevas variantes del virus, tasas de seroconversión, diferentes vacunas y esquemas aplicados a la población, próxima aplicación de terceras dosis, estudio en poblaciones pediátricas, vacunación en casos con inmunosupresión, niveles de Igg anti Spike en vacunados o el comportamiento en trasplantes, la variabilidad biológica, entre otros.^{29,30}

Los datos arrojados en el presente estudio indicaron que aun cuando no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables investigadas, es posible

inferir que la variable *contacto con enfermo* se relaciona con al menos un tercio de las personas con Igg anti SARS-cov-2 con índice positivo, seguido de prácticamente dos de cada 10 con *cefalea* y *malestar general*, la edad y el sexo no presentaron correlación alguna. Llama la atención que la *fiebre* fue el síntoma menos frecuente, ya que es uno de los parámetros más utilizados de alarma y en el control de acceso a espacios públicos, habrá que replantear su utilización apropiada con nuevos estudios más extensos.

Conflictos de interés. El investigador principal y los participantes declaran que no tuvieron conflictos de interés durante el desarrollo del estudio, ni con el laboratorio, ni con la marca de los estudios químicos realizados.

Referencias

1. Masson, G., Vaidya, A. y Bean, M., "The coronavirus playbook: how 12 health systems are responding to the pandemic". Disponible en: <https://www.beckershospitalreview.com/infection-control/the-coronavirus-playbook-how-12-health-systems-are-responding-to-the-pandemic.html>. Fecha de acceso: 2 de septiembre de 2021.
2. Staff Reporter, "FDA creates new pathway for emergency use authorization of SARS-COV-2 serology tests. Disponible en: <https://360dx.com/regulatory-news-fda-approvals/fda-creates-new-pathway-emergency-use-authorization-sars-cov-2?utm> 5. Fecha de acceso: 3 de septiembre de 2021.
3. Suhandynata, R.T., Bevins, N.J., Tran, J.T., Huang, D., Hoffman, M.A., Lund, K. *et al.*, "SARS-COV-2 serology status detected by commercialized platforms distinguishes previous infection and vaccination adaptive immune responses". Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.10.21253299v1>. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21253299>. Fecha de acceso: 3 de septiembre de 2021.
4. PAHO, "Directives de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección con el virus COVID-19", 30 de marzo de 2020.
5. Murray, S., "COVID-19 finally an ELISA emerges. Contagion live, 18 de abril de 2020.
6. OPS, "Interpretation of laboratory results for COVID-19 diagnosis", 6 de mayo de 2020.
7. Instituto de Salud Carlos III, "Guía para la utilización de tests rápidos de anticuerpos para COVID-19", Gobierno de España, 6 de abril de 2020.
8. McDade, T.W., Demonbreun, A.R., Sancilio, A., Mustanski, B., D'Aquila, R.T. y McNally, E.M., "Durability of antibody response to vaccination and surrogate neutralization of emerging variants based on SARS-COV-2 exposure history", *Scientific Reports*, 2021, 11:17325. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96879-3>. Fecha de acceso: 16 de septiembre de 2021.
9. Pedersen, A., "FDA warns of COVID-19 antibody testing limitations". Disponible en: <https://www.mddionline.com/fda-warns-covid-19-antibody-testing-limitations>.
10. Staff Reporter, "FDA working with NCI, NIAID on SARS-COV-2 serology test validation effort. Disponible en: https://www.360dx.com/molecular-diagnostics/fda-working-nci-niaid-sars-cov-2-serology-test-validation-effort?utm_source=Sailthru&utm_medium=em.
11. Mateus, J., Dan, J.M., Zhang, Z., Rydzynski Moderbacher, C., Lammers, M., Goodwin, B., Sette, A. *et al.*, "Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells", *Science*, 2021. Disponible en: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abj9853>. Fecha de acceso: 16 de septiembre de 2021.
12. Saily, D., "Can consumers collect their own biological specimens for direct-to-consumer SARS-COV-2 tests? FDA Says "No" to clinical labs announcing such tests. Disponible en: <https://www.darkdaily.com>.
13. Perera, R.A., Mok, C.K., Tsang, O.T., Li, H., Ko, R.L., Wu, N.C. *et al.*, "Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2), March 2020", *Euro Surveill*, 2020, 25 (16): 2000421. doi: 10.2807/15607917.ES.2020.25.16.2000421.
14. Evaluation of the Abbott SARS-COV-2 Igg for the detection of anti-SARS-COV-2 antibodies. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/890566/Evaluation_of_Abbott_SARS_CoV_2_IgG_PHE.pdf.
15. CDC, "Interim guidelines for COVID-19 antibody testing in clinical and public health settings. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.
16. "Inmunoensayo del SARS-COV-2. Abbott Core Laboratory". Disponible en: <https://www.corelaboratory.abbott/int/es/offerings/segments/infectious-disease/sars-cov-2->.
17. Sethuraman, N., Stanleyraj Jeremiah, S. y Ryo, A., "Interpreting diagnostic tests for SARS-COV-2. Opinion", *JAMA*, 6 de mayo de 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/18>.
18. Ni, L., Ye, F., Cheng, M.L., Feng, Y., Deng, Y.Q., Zhao, H. *et al.*, "Detection of SARS-COV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals", *Immunity*, 2020, 52 (6): 971-977. e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.
19. Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L. *et al.*, "Characterization of spike glycoprotein of SARS-COV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-COV-2", *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9.
20. Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramírez, S.I., Mateus, J., Dan,

- J.M., Moderbacher, C.R. *et al.*, "Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals", *Cell*, 2020, 181 (7): 1489-1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.01.
21. Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Oteo, J., Hernán, M.A., Pérez-Olmeda, M. *et al.*, "ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study", *The Lancet*, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
 22. Bryan, A., Pepper, G., Wener, M.H., Fink, S.L., Morishima, C., Chaudhary, A. *et al.*, "Performance characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG assay and seroprevalence in Boise, Idaho", *J Clin Microbiol*, 2020, 58 (8): e00941-20. DOI: 10.1128/JCM.00941-20.
 23. Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T. y Veelsler, D., "Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein", *Cell*, 2020, 181 (2): 281-292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
 24. Amanat, F., Nguyen, T., Chromikova, V., Strohmeier, S., Stadlbauer, D., Kaijun Jiang, A.J. *et al.*, "A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans", 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>.
 25. Callaway, E., "Coronavirus vaccines: five key questions as trials begin", *Nature*, 2020, 579. DOI: 10.1038/d41586-020-00798-8.
 26. <https://www.paho.org/es/noticias/4-1-2021-mexico-ha-sido-primer-pais-region-incorporar-pruebas-rapidas-deteccion-antigenos>.
 27. Rodeles, L.M., Peverengo, L.M., Benítez, R., Benzaquen, N., Serravalle, P., Long, A.K., Ferreira, V., Benítez, A.D., Zunino, L., Lizárraga, C. y Vicco, M.H., "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG in asymptomatic and pauci-symptomatic people over a 5 month survey in Argentina", *Rev Panam Salud Publica*, 2021, 45: e66. DOI: 10.26633/RPSP.2021.66. PMID: 34168682; PMCID: PMC8216497.
 28. Kontou, P.I., Braliou, G.G., Dimou, N.L., Nikolopoulos, G. y Bagos, P.G., "Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis", *Diagnostics*, 2020, 10 (5): 319. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics1005031>.
 29. Benotmane, I., Gautier, G., Perrin, P. *et al.*, "Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic response to 2 doses", *JAMA*, 23 de julio de 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.12339
 30. Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A. *et al.*, "Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant delta to antibody neutralization", *Nature*, 2021, 596: 276-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>.

Palacios Saucedo, Gerardo del Carmen¹
 Rivera Morales, Lydia Guadalupe²
 Reyes Gómez, Norma Lizeth²
 Alonso Téllez, César Alejandro³
 Vázquez Guillén, José Manuel²
 Solórzano Santos, Fortino⁴
 Rodríguez Padilla, Cristina²

Inmunidad de rebaño: a propósito de la COVID-19

Herd immunity: around COVID-19

Fecha de aceptación: febrero 2022

Resumen

Hasta la fecha, la actual pandemia por COVID-19 ha causado más de 422 millones de casos confirmados y más de 5.8 millones de muertes alrededor del mundo, además de una marcada inestabilidad económica y social. Poco después del inicio de la pandemia se propuso la posibilidad de la llamada inmunidad de rebaño. Este concepto, conocido también como inmunidad colectiva o de grupo, se refiere a la protección de personas susceptibles por la inmunidad generada por sujetos que padecieron la infección. Sin embargo, la pandemia pronto demostró que pretender alcanzar este nivel de inmunidad colectiva únicamente a través de la infección natural supondría altos costos en términos de vidas humanas y de índole sanitario, social y económico. Al contar con vacunas efectivas contra este virus se vislumbró la posibilidad de un control más rápido de la pandemia, y se volvió a plantear la posibilidad de alcanzar la inmunidad de rebaño, pero ahora sumando a aquellos que recibieran una vacunación apropiada. Si la proporción de la población inmune es alta, ya sea por vacunación o por contagio natural, el agente infeccioso tiene menos probabilidad de transmitirse, protegiendo así a la población susceptible. El número de casos secundarios generados por un individuo infeccioso cuando el resto de la población es susceptible se conoce como "número básico de reproducción" o R_0 , y se utiliza para estimar el umbral de la inmunidad de rebaño definido como R_0-1/R_0 , parámetro empleado en epidemiología para describir el nivel de inmunidad colectiva necesario para cortar la cadena de transmisión. Conforme la proporción de la población con inmunidad adquirida o inducida supere este porcentaje, se espera que la propagación de la enfermedad disminuya y se detenga, aun después de que todas las medidas preventivas se hayan relajado.

Palabras clave: *inmunidad colectiva, vacunación masiva, COVID-19, SARS-COV-2.*

Abstract

The current COVID-19 pandemic has caused more than 422 million confirmed cases and more than 5.8 million deaths around the world to date, in addition to several adverse economic and social repercussions. Shortly after the beginning of the pandemic, the so-called herd immunity was proposed as a possibility. This concept, also known as collective or group immunity refers to the protection of susceptible people by the immunity generated by subjects who were infected. However, the pandemic soon shows that trying to reach herd immunity only through natural infection would entail high costs in human lives and health, social and economic nature. By having effective vaccines against this virus, humanity glimpsed the possibility of more rapid control of the pandemic. The possibility of achieving herd immunity was raised again, but now through those who received an appropriate vaccination. If the proportion of the immune population is high, either by vaccination or by natural infection, the infectious agent is less likely to be transmitted, thus protecting the susceptible population. The number of secondary cases generated by an infectious individual when the rest of the population is susceptible is known as the "basic reproduction number" or R_0 . It is used to estimate the herd immunity threshold defined as R_0-1/R_0 , a parameter used in epidemiology to describe the level of herd immunity necessary to break the chain of transmission. As the proportion of people with acquired or induced immunity exceeds this percentage, the spread of the disease would be expected to slow and stop even after all preventive measures have been relaxed.

Keywords: *herd immunity, vaccination, COVID-19, SARS-COV-2.*

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Núm 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

² Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León

³ Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México

⁴ Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México

Correspondencia: Dra. Lydia Guadalupe Rivera Morales
 Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León
 Pedro de Alba s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 66455, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

Dirección electrónica: lydiariver@gmail.com
Teléfono: (+52) 81 8287 3141

Introducción

Antes de las décadas de 1960 y 1970 las enfermedades transmisibles eran la principal causa de muerte en el mundo, pero diversos factores como la creación de sistemas de vigilancia epidemiológica, el mejoramiento de la vivienda y de las condiciones sanitarias, la educación nutricional, así como el desarrollo de antibióticos y vacunas permitieron el control de algunas de estas enfermedades. Aunque la transición epidemiológica hacia la predominancia de enfermedades crónico-degenerativas se acompañó de un descenso en la mortalidad por enfermedades infecciosas, estas últimas no sólo no desaparecieron, sino que se siguieron identificando nuevos agentes infecciosos y, por lo tanto, nuevas enfermedades de origen microbiano conocidas como enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. Lo anterior, junto con el surgimiento de microorganismos resistentes y multirresistentes a diversos antibióticos y familias de antibióticos, así como la ocurrencia cada vez mayor de brotes epidemiológicos locales, regionales e incluso de escala global, han dejado en claro que las enfermedades infecciosas siguen siendo un problema de interés mundial.¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para principios de marzo de 2022 la actual pandemia ocasionada por el SARS-COV-2 ha causado más de 442 millones de casos confirmados y más de 5.98 millones de muertes por COVID-19 a nivel mundial.^{2,3} Hasta ahora, Estados Unidos es el país con mayor número de casos: 79.1 millones de contagios y 955 mil muertes.² México ocupa el quinto lugar mundial con 5 502 586 casos y 318 014 muertes (datos hasta el 28 de febrero de 2022).³

Aunque el SARS-COV-2 puede causar una neumonía con inflamación pulmonar severa que puede conducir a insuficiencia respiratoria severa y a la muerte,⁴ el espectro clínico de la COVID-19 es amplio, e incluye además de manifestaciones respiratorias leves a severas, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada, infartos cerebrales, alteraciones del sistema nervioso, pérdida del olfato y del gusto, falla multisistémica, entre otras, que incluyen el síndrome inflamatorio multisistémico en pacientes pediátricos con un cuadro similar al de la enfermedad de Kawasaki.^{5,6} Desde el inicio de la pandemia, la búsqueda de tratamientos y vacunas para atender y prevenir la infección por este coronavirus ha sido esencial,⁷ en la actualidad contamos con varias vacunas efectivas y con algunos antivirales de acción directa, como el paxlovir (nirmatrelvir/ritonavir) y el molnupiravir, además de otros agentes con actividad antiviral indirecta, antiinflamatoria o inmunomoduladora.⁸⁻¹⁰

Para el control de la diseminación del virus, algunos países optaron por medidas extremas de cuarentena total, la mayoría de ellas intervenciones no farmacológicas a gran escala que variaban de un país a otro. Estas intervenciones han incluido el distanciamiento social, cierre de escuelas, medidas de aislamiento para personas sintomáticas y sus contactos, así como el confinamiento a gran escala de poblaciones y el cierre de todos los servicios, excepto los esenciales, y en algunos países incluso el cierre de sus fronteras.¹¹ Varias de estas medidas han tenido efecto en la contención de la pandemia, aunque distinto de un país a otro.^{1,12-14} Diversos investigadores propusieron la estrategia conocida como inmunidad de rebaño, en la que se esperaba

que el SARS-COV-2 se propagara entre las personas no vulnerables. Esto podría permitir proteger a la población vulnerable como adultos mayores y personas con comorbilidades como diabetes, obesidad, hipertensión arterial, o con algún inmunocompromiso, entre otras.^{15,16} Hasta antes de contar con vacunas, algunos consideraron la posibilidad de alcanzar dicha inmunidad colectiva *versus* SARS-COV-2 a través de la infección natural,¹³ sin embargo, pronto se reconoció que para lograrla las consecuencias sanitarias, sociales y económicas podrían ser peligrosas e irreversibles.^{14-17,47}

Variantes del SARS-COV-2

Como ocurre con otros virus, el SARS-COV-2 está en constante evolución acumulando mutaciones genéticas que ocurren durante la replicación de su genoma, tanto en linaje (grupo de variantes de un virus que están genéticamente relacionadas con un ancestro común) como en variantes (genoma viral con una o más mutaciones). Como se esperaba, se han documentado diferentes variantes del SARS-COV-2.¹⁸⁻²⁰ La OMS sigue de cerca los cambios genéticos que experimenta este virus e informa a los países sobre la aparición de nuevas variantes y las recomendaciones sanitarias para prevenir su propagación y limitar los posibles daños.¹⁹ En Estados Unidos se integró un grupo interagencias de SARS-COV-2 centrado en caracterizar las variantes de este virus y vigilar el posible impacto de las contramedidas médicas críticas contra dichas variantes, incluidas vacunas, tratamientos y medios de diagnóstico. Con base en sus atributos y prevalencia, este grupo las ha clasificado en variantes bajo monitoreo (VBM), variantes de interés (VOI), variantes de preocupación (VOC) y variantes de gran consecuencia (VOHC) (cuadros 1 y 2).²⁰

Cuadro 1.
Variantes del SARS-COV-2 actualmente designadas como de preocupación por la OMS¹⁹

Denominación de la OMS	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación
Alpha	Reino Unido, septiembre de 2020	18 de diciembre de 2020
Beta	Sudáfrica, mayo de 2020	18 de diciembre de 2020
Gamma	Brasil, noviembre de 2020	11 de enero de 2021
Delta	India, octubre de 2020	11 de mayo de 2021
Ómicron	Varios países, noviembre de 2020	26 de noviembre de 2021

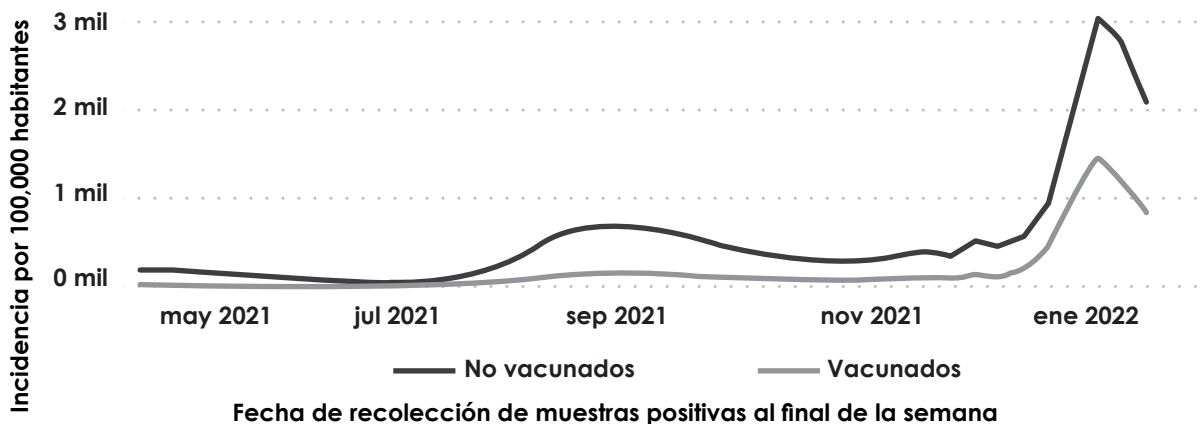
Cuadro 2.
Variantes del SARS-COV-2 actualmente designadas como de interés por la OMS¹⁹

Denominación de la OMS	Primeras muestras documentadas	Fecha de designación
Lambda	Reino Unido, septiembre de 2020	18 de diciembre de 2020
Mu	Sudáfrica, mayo de 2020	18 de diciembre de 2020
Delta	India, octubre de 2020	4 de abril de 2021

Desarrollo y efecto de la vacunación

Con las recomendaciones de la OMS y de diversas agencias sanitarias sobre los programas de inmunización se ha logrado prevenir la transmisión de la infección y evitar complicaciones de la enfermedad una vez que ésta se presenta.²¹ Después de la emergencia del SARS-COV-2, pronto se contó con la secuencia genética del virus y se aprovecharon las líneas de investigación y producción ya existentes de vacunas contra otros virus, lo que facilitó el desarrollo rápido de vacunas candidatas contra SARS-COV-2. Esto contribuyó de manera decisiva al conocimiento del mecanismo infeccioso y a la elección de moléculas candidatas para las posibles vacunas.²² Lo anterior constituyó un método para afrontar la pandemia que tuvo efecto en la reducción del número de casos, de casos graves y de muertes, un logro alcanzado gracias a la disponibilidad de diversas vacunas efectivas (figuras 1-4).²³

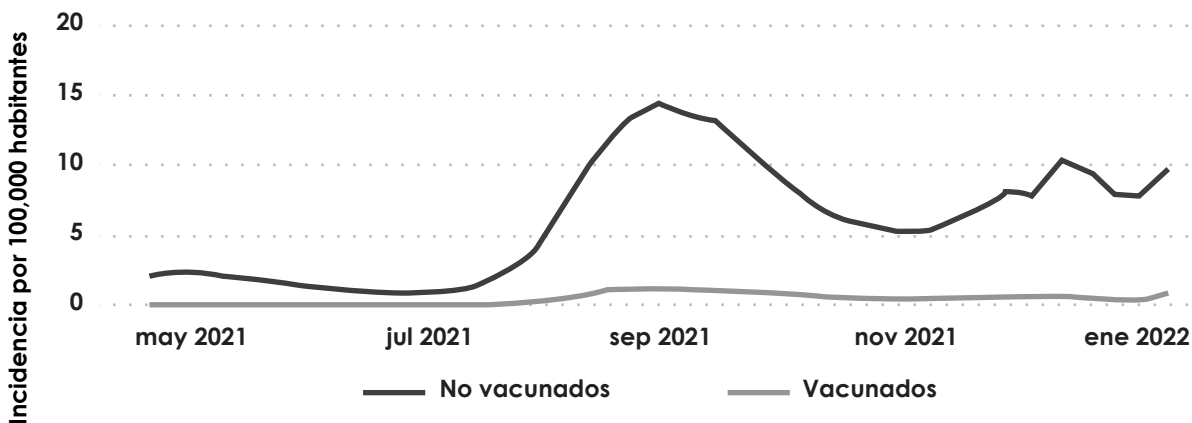
Figura 1.
Número de casos por COVID-19 a nivel mundial según el estatus de vacunación, 4 de abril de 2021 a 22 de enero de 2022



Fecha de recolección de muestras positivas al final de la semana

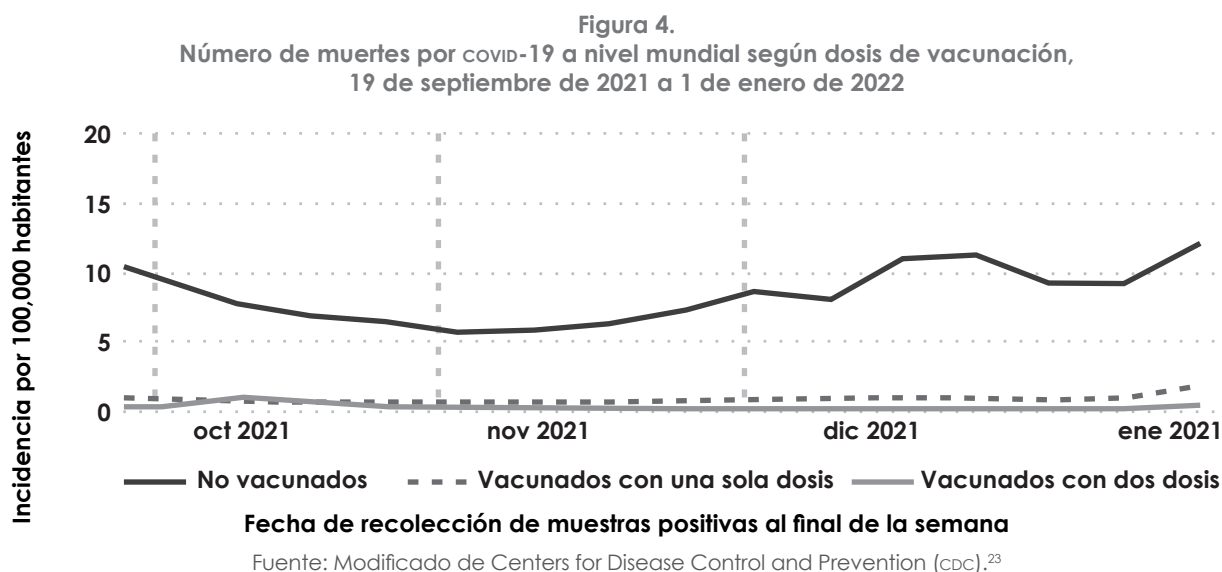
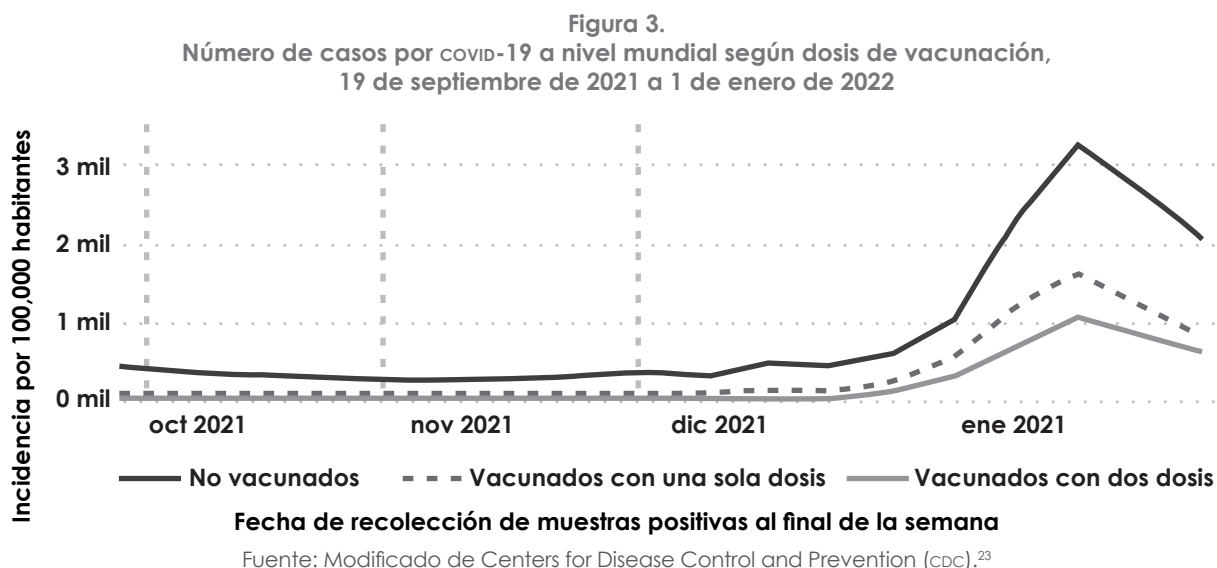
Fuente: Modificado de Centers for Disease Control and Prevention (cdc).²³

Figura 2.
Número de muertes por COVID-19 a nivel mundial según el estatus de vacunación, 4 de abril de 2021 a 22 de enero de 2022



Fecha de recolección de muestras positivas al final de la semana

Fuente: Modificado de Centers for Disease Control and Prevention (cdc).²³



Posibilidad de inmunidad colectiva

Junto con la inmunidad inducida por vacunación está la inmunidad adquirida tras la infección natural por SARS-CoV-2.²⁴ La infección de un individuo aumenta simultáneamente el riesgo de infección para otro individuo "sano" al exponerse al microorganismo, este individuo a su vez desarrollará inmunidad, y así sucesivamente. Esto permitiría la reducción del número de individuos susceptibles a la infección.⁷ Como se comentó antes, se ha propuesto la inmunidad de rebaño como una estrategia que podría permitir alcanzar el control de la pandemia. Se llegó a plantear la infección natural como una posible fuente de esta inmunidad.¹⁵ Con esta estrategia se esperaría que el virus se propague entre las personas susceptibles hasta alcanzar un porcentaje elevado de sujetos inmunes que permita cortar la cadena de transmisión, y así el fin de la pandemia.²² Esta estrategia planteada sólo a partir de inmunidad adquirida por infección natural es

riesgosa y podría tener consecuencias sanitarias y sociales desastrosas e irreversibles.^{13,14} Por otro lado, los programas de vacunación también se basan en la inmunidad colectiva a través de la inmunización de grandes grupos de población para proteger a los no vacunados, o a los sujetos en mayor riesgo, como los inmunodeprimidos.²⁵

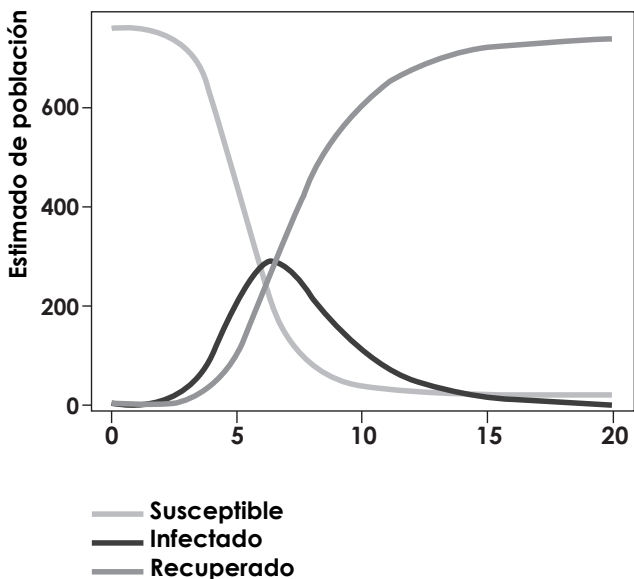
La inmunidad colectiva, también llamada inmunidad de rebaño o inmunidad de grupo, es aquella generada por personas que padecieron la infección, o bien la inmunidad producida tras vacunar a una parte de la población.²⁶ Se define como el nivel de inmunidad de la población en el que la propagación de la enfermedad disminuirá y se detendrá incluso después de que todas las medidas preventivas se hayan relajado. Si todas las medidas preventivas se relajan cuando el nivel de inmunidad en la población está por debajo del umbral de inmunidad de rebaño, entonces una nueva ola de infección podría iniciar si se levantan las restricciones.²⁶ Si la proporción de la población inmune es alta, ya sea

por infección natural o por vacunación, el agente infeccioso tiene menos probabilidad de transmitirse, protegiendo así a la población susceptible y, por lo tanto, reduciendo la incidencia de la enfermedad.^{7,16} Sin embargo, alcanzar estos niveles de protección se ve afectada por la heterogeneidad de las poblaciones, la cual incluye factores como la estructura etaria de las comunidades y el nivel de actividad social de sus componentes.²⁶

Modelos de inmunidad de rebaño

El matemático y médico Daniel Bernoulli intentó explicar mediante un modelo matemático la dinámica de una epidemia, proponiendo una estrategia de vacunación contra la viruela en el año 1766.²⁷ Sin embargo, fueron los científicos William O. Kermack y Anderson G. McKendrick quienes desarrollaron el modelo SIR, también conocido como el modelo Kermack-McKendrick, y que divide a la población en tres categorías de acuerdo con su estado epidemiológico: susceptibles, infectados y recuperados. Actualmente este modelo se utiliza para explicar la dinámica de una epidemia.²⁸ El resultado de sus experimentos arrojaron el teorema umbral en el que los individuos infectados de una población susceptible pueden originar una epidemia si la densidad de susceptibles rebasa un valor crítico o umbral (figura 5).^{29,30}

Figura 5.
Modelo SIR (susceptibles, infectados, recuperados) de Kermack-McKendrick sobre la dinámica de una epidemia

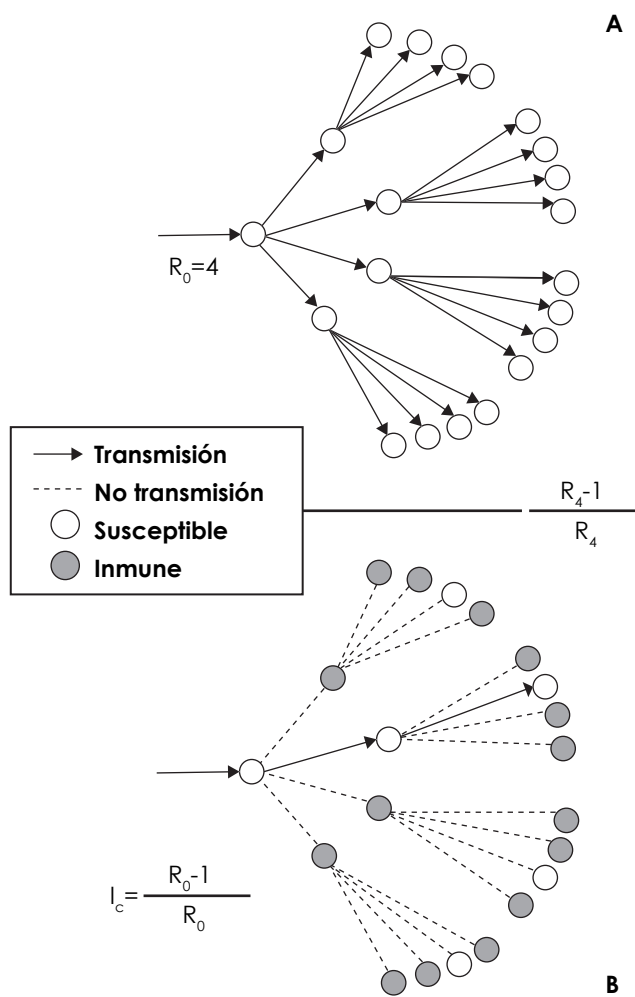


Fuente: modificado de Wilches-Visbal y Castillo-Pedraza.³¹

El umbral de la inmunidad de rebaño se define como $R_0 - 1/R_0$, en donde R_0 (número básico de reproducción) es el número de casos secundarios generados por un individuo infeccioso cuando el resto de la población es susceptible (como al inicio de un nuevo brote o epidemia), y permite estimar la capacidad de transmisión de una enfermedad.³²⁻³⁴

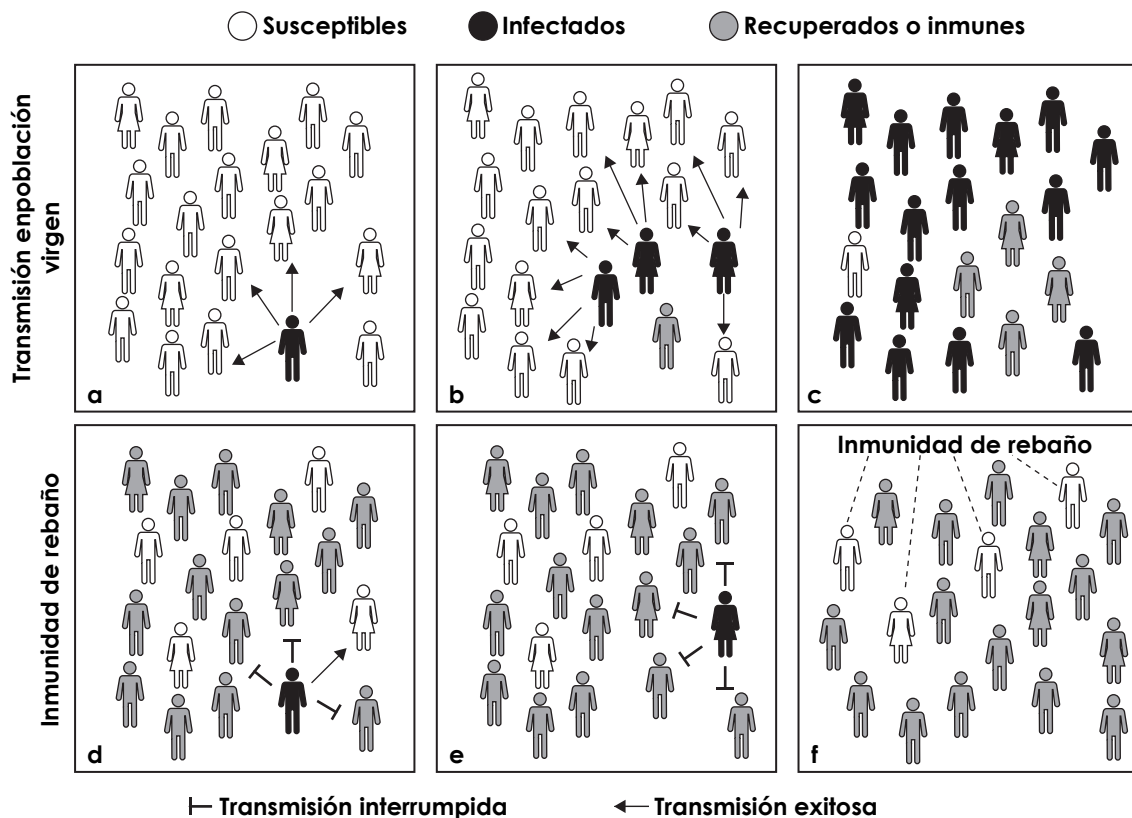
Es un parámetro empleado en epidemiología que intenta explicar la reproducción de la enfermedad.³³ En pocas palabras, es el número de nuevas infecciones generadas por el primer individuo que adquirió la infección en una población susceptible.^{7,25} Suponiendo que aún no hay inmunidad en la población y considerando un patógeno hipotético con un $R_0 = 4$, se puede establecer que un individuo infeccioso podrá infectar a otros cuatro individuos "sanos" durante el proceso de contagio. Cuanto más transmisible es un patógeno mayor es su R_0 . Por lo tanto, si $R_0 = 4$, el umbral de inmunidad de rebaño es del 75%, lo cual significa que la incidencia de infección disminuirá cuando la proporción de la población con inmunidad adquirida o inducida supere este porcentaje (figuras 6 y 7).

Figura 6.
Algoritmo que explica la transmisión de una enfermedad entre individuos susceptibles e inmunes³⁴



A. Transmisión durante tres generaciones después de la introducción de una enfermedad con un $R_0 = 4$ en una población totalmente susceptible (un caso conduciría a cuatro casos y luego éstos a 16 casos). B. Transmisión esperada si tres cuartos (75%) de la población es inmune. Bajo esta circunstancia todos menos uno de los contactos de cada caso son inmunes, por lo que cada caso conduce sólo a una transmisión exitosa de la infección.

Figura 7.
Simulación del modelo SIR (susceptibles, infectados, recuperados) para inmunidad de rebaño



Fuente: modificado de Randolph y Barreiro.⁷

Las figuras *a*, *b* y *c* corresponden a la transmisión de la infección en población virgen. En la figura *a* se observa un primer caso infectado en contacto con cuatro sujetos susceptibles. En la figura *b* se muestra al primer caso como recuperado/inmune y tres más infectados en contacto con varias personas susceptibles cada una. En la figura *c* se están los cuatro casos como recuperados/inmunes y un 75% de la población infectada.

Las figuras *d*, *e* y *f* corresponden a inmunidad de rebaño. En la figura *d* se observa un primer caso infectado en contacto con tres sujetos recuperados/inmunes y uno susceptible. En la figura *e* se ve al sujeto susceptible previo ahora ya infectado en contacto con cuatro personas inmunes o recuperadas. En la figura *f* se aprecia al 80% de la población inmune o recuperada y el 20% de la población susceptible sin riesgo de infección por inmunidad de rebaño.

La población susceptible se beneficia de la inmunización de los individuos que la rodean, quienes le confieren una protección indirecta.⁷ En una población 100% susceptible, el agente infeccioso se propagará a través de los huéspedes de manera incontrolada después de la exposición con individuos infectados, pero si una fracción de la población total tiene inmunidad a ese agente, la probabilidad de contacto de personas susceptibles con individuos infectados se reduce, ya que las personas inmunes no pueden transmitir el patógeno. Así, la efectividad de la inmunidad de rebaño depende de la prevalencia de la inmu-

nidad al patógeno existente en la población.⁷ Por otro lado, la inmunidad colectiva también puede reducir la velocidad de transmisión después de que la enfermedad infecciosa se haya presentado en la población.¹ Finalmente, otro de los beneficios de la inmunidad colectiva es la protección indirecta para las personas que no pueden o no desean ser vacunadas.

Inmunidad de rebaño para SARS-COV-2

La disponibilidad de vacunas efectivas contra la COVID-19 hizo surgir la esperanza de un control más rápido de la pandemia.²² La pregunta sobre qué porcentaje de la población debía ser inmune para alcanzar la inmunidad de rebaño surgió inmediatamente. El número básico de reproducción (R_0), parámetro epidemiológico que permite medir la capacidad de transmisión de una enfermedad, depende no sólo del propio virus, sino también de otros factores como las características de la población y su entorno, de la metodología utilizada para estimar el umbral de inmunidad colectiva, de la precisión de los datos con la que se estima, de la eficacia de las vacunas, del subdiagnóstico, entre otros.^{35,36} En los primeros meses después del inicio de la pandemia se realizaron diversos estudios sobre el número básico de reproducción (R_0) del SARS-COV-2, este valor se encontró entre dos y seis, según el país y las diferencias en densidad

poblacional de cada uno.³⁰ En un estudio hecho en Wuhan, China, se obtuvo un $R_0 = 2.2$, por lo que un individuo infectado por este virus podía transmitirlo a 2.2 individuos susceptibles.³⁷ Sin embargo, una investigación posterior realizada en la misma ciudad determinó un $R_0 = 5.7$ (ic 95% 3.8-8.9).³⁸ Esta variabilidad hacía difícil hacer estimaciones precisas y sugería que los valores calculados de R_0 del SARS-CoV-2 no muestran una misma dinámica de transmisión en todos los países.³⁶⁻³⁸

En un estudio dirigido a reflexionar sobre las dificultades en la estimación del R_0 y en calcular un umbral para la inmunidad de rebaño para la población de España, García-García y colaboradores³⁵ tomaron en cuenta diferentes combinaciones de todos los factores que podían afectar la estimación del R_0 . Estas cifras oscilaron entre 1.39 y 3.10 para la variante ancestral de SARS-CoV-2, con lo cual el cálculo del umbral de inmunidad colectiva oscilaba entre 28.1 y 67.7%, estableciendo 70% como límite superior realista para España. Sin embargo, la diseminación de la variante delta (linaje B.1.617.2) al final del verano de 2021 pudo haber hecho más amplio el rango de R_0 (4.02-8.96), elevando así el límite superior del umbral para inmunidad de rebaño a 90%.³⁵

Si se toma como base el modelo epidemiológico de inmunidad de rebaño y la fórmula para estimar su umbral ($I_c = R_0 - 1 / R_0$),³⁶ se puede calcular el porcentaje poblacional necesario para interrumpir la transmisión de las tres variantes de SARS-CoV-2 más relevantes a lo largo de la pandemia. En la revisión realizada por Liu y colaboradores de 12 estimaciones del valor R_0 para la variante ancestral de SARS-CoV-2, este valor R_0 fue de 2.79.³⁹ Por lo tanto, el umbral de inmunidad de rebaño para esta variante sería de 64%. En otro estudio de estos mismos autores que incluyó cinco trabajos, el R_0 de la variante delta fue de 5.08,³⁹ por lo que el umbral de inmunidad de rebaño para delta sería de 80%. Finalmente, debido a que para la variante ómicron el R_0 estimado es de 10,⁴⁰ su umbral de inmunidad de rebaño es de 90%.

Si se considera el caso de México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el 25.1% de la población se encuentra en el grupo de edad de 0-15 años.⁴¹ Aunque en este porcentaje no se incluye a sujetos de 16 y 17 años, se podría considerar como el "grupo pediátrico". Si se decidiera no vacunar a las personas de este grupo etario, que representa el 25% de la población, nunca se alcanzaría el porcentaje de sujetos inmunes por vacunación para el umbral de inmunidad de rebaño de las variantes delta y ómicron. Planear como estrategia alcanzar el umbral de inmunidad de rebaño para la COVID-19 a través de infección natural, además de la vacunación de un segmento de la población, como ya se comentó, implica riesgos sanitarios, económicos y sociales, sin contar las consecuencias de las complicaciones inmediatas y a largo plazo en sujetos infectados.^{24,42} Además, debido a que se ha demostrado la transferencia de anticuerpos Igg vs. SARS-CoV-2 de mujeres embarazadas a sus recién nacidos, así como la presencia de estos anticuerpos en la leche materna, la vacunación de las mujeres embarazadas podría permitir que una parte de la población pediátrica fuera inmune contra SARS-CoV-2 durante los primeros seis a doce meses de edad.^{42,43}

Por otro lado, la vacunación selectiva de grupos que son importantes en la transmisión puede retrasar ésta en la población general, o reducir la incidencia entre los segmentos

de la población que pueden estar en riesgo de sufrir consecuencias graves de la infección. Por ejemplo, debido a que las escuelas juegan un papel importante en la transmisión comunitaria de los virus de la influenza, se ha discutido la posibilidad de frenar la transmisión cerrando las escuelas o vacunando a los escolares. La vacunación selectiva de escolares contra la influenza fue una política en Japón durante la década de 1990, la cual redujo la morbilidad y la mortalidad entre los adultos mayores.³⁴

Inmunidad colectiva para SARS-CoV-2 en ausencia de vacuna o tratamiento efectivo

En las etapas tempranas de la pandemia se llegó a considerar la posibilidad y las consecuencias de buscar alcanzar inmunidad colectiva sin contar con una vacuna o tratamiento efectivos contra el SARS-CoV-2.^{7,24} Sin embargo, la amplia variabilidad en las tasas de letalidad y en las tasas de pruebas diagnósticas realizadas^{23,25,27,42,44} —las cuales dependen de la capacidad del sistema de salud de cada país y de los criterios de selección de pacientes que reciben las pruebas, pero sobre todo las posibles consecuencias de permitir la propagación libre del virus— hacen imposible considerar a la inmunidad colectiva por infección natural como una estrategia para el control de la pandemia por COVID-19. Las consecuencias de una estrategia así podrían ser devastadoras para la población y para los sistemas de salud, con una ocupación hospitalaria excesiva y riesgo elevado de agotamiento de los recursos sanitarios, lo que conduciría a una mayor elevación de la letalidad asociada a COVID-19. Las consecuencias serían todavía mayores en países con sistemas de salud deficientes.⁴⁶

Al inicio de la pandemia algunos países europeos no tomaron las medidas adecuadas a tiempo y subestimaron la velocidad de propagación del virus. El primer país europeo y uno de los más afectados fue Italia, seguido de España, Bélgica, Francia, Holanda y Reino Unido. Después se tomaron las medidas necesarias para evitar la propagación del nuevo coronavirus.¹⁷ México, al igual que algunos países europeos, implementó medidas de restricción recomendadas por la OMS, como cancelación de eventos sociales y masivos, cierre de escuelas de todos los niveles y control de acceso a lugares donde se realizan actividades esenciales como hospitales, tiendas de alimentos, farmacias, entre otros.⁴⁶ El Reino Unido descartó inmediatamente manejar la pandemia mediante la inmunidad de rebaño.^{13,40} Diversos estudios al inicio de la pandemia determinaron que emplear la inmunidad de rebaño para provocar inmunidad a través de la infección natural, es inaceptable.¹⁴ Suecia, a diferencia de los países antes mencionados, comenzó una estrategia menos restrictiva, recomendada por su Agencia de Salud Pública y respaldada por expertos en epidemiología de ese país, otorgando una gran importancia a la responsabilidad individual. Esta estrategia se centra en la protección de la población vulnerable aceptando que el virus se propague entre las personas menos vulnerables evitando el "aplanamiento de la curva".^{38,44,48} Suecia llegó a ser el cuarto país europeo con el mayor número de contagios y muertes por COVID-19.² Sin embargo, las necesidades económicas y sociales de la población son un pilar importante para su desarrollo y progreso, por lo que tarde o temprano las restricciones obligatorias para la contención de la pandemia

serán levantadas, como el regreso a las aulas de clase al 100%, actividades deportivas sin restricción, aforo completo de centros comerciales y recreativos, etc. Esto seguramente traerá consigo un aumento de casos que se evitaban con tales medidas sanitarias. No obstante, este incremento en el número de infecciones en la población susceptible, junto con el aumento en la proporción de sujetos con un esquema de vacunación completo, podría acercarnos más al umbral de la inmunidad de rebaño.³⁵ ¿Estará sucediendo esto ya al final de la cuarta ola? El tiempo lo dirá.

Conclusiones

La pandemia por COVID-19 ha golpeado la salud y ha causado la muerte de mucha gente alrededor del mundo, de manera que ha sido un desafío para los sistemas de salud a nivel global. Al inicio de la pandemia se consideró que la inmunidad de rebaño podía ser una alternativa para contrarrestar la propagación del virus alrededor del mundo. Sin embargo, pronto se reconoció que esperar alcanzar dicha inmunidad sólo a través de la infección natural agravaría los resultados adversos de la pandemia, con la posibilidad de colapso de los sistemas sanitarios.

La disponibilidad de vacunas efectivas en un tiempo récord en la historia de la medicina abrió la posibilidad de un control más pronto de la epidemia, pero la aparición de nuevas variantes del SARS-COV-2, algunas de ellas más virulentas

y otras con una mayor transmisibilidad, llegó a representar un reto para la efectividad de estas vacunas. La vacunación masiva en algunos países permitió, una vez más, contemplar la posibilidad de alcanzar la inmunidad colectiva, ya sea por vacunación o por inmunidad natural. Sin embargo, diversos factores como la desigualdad en la disponibilidad de vacunas en los distintos países, así como la negativa de ciertos grupos de población para vacunarse obligan a reconocer que es difícil alcanzar el umbral de inmunidad de rebaño sólo por vacunación, y que pretender alcanzarlo sólo por infección natural conlleva riesgos sanitarios, sociales y económicos muy altos.

Un motivo de preocupación en diversos países se relaciona con la manera de levantar las restricciones implementadas para el control de la pandemia. Si estas restricciones se suspenden de manera abrupta e inadecuada, cuanto todavía haya un nivel de inmunidad a la infección por debajo del umbral para inmunidad colectiva, hace posible que se desencadene una nueva ola de casos de infección. Desafortunadamente, en muchos países aún falta un buen tiempo para llegar al porcentaje para alcanzar el umbral de inmunidad de rebaño mediante vacunas. Por lo tanto, conforme la pandemia decrezca y se levanten las restricciones de contención, parece prudente continuar con algunas de las medidas que evitan la propagación del virus, como el uso apropiado de cubrebocas, hasta que el número de casos se reduzca lo suficiente para no implicar un riesgo para la población y para los sistemas de salud.

Referencias

1. Reingold, A.L., "Infectious disease epidemiology in the 21st century: will it be eradicated or will it reemerge?", *Epidemiol Rev*, 2000, 22 (1): 57-63.
2. World Health Organization (WHO), "Weekly epidemiological update on COVID-19: 22 February, 2022", Edition 80. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-22-february-2022>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
3. Pan American Health Organization, "Cumulative confirmed and probable COVID-19 cases reported by countries and territories in the region of the Americas". Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic>. Consultado: 01 de marzo de 2022.
4. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S.C. y Di-Napoli, R., "Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)", en *StatPearls*, Treasure Island, FL, StatPearls Publishing, 10 de agosto de 2020.
5. Ronco, C., Reis, T. y Husain-Syed, F., "Management of acute kidney injury in patients with COVID-19", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (7): 738-742.
6. Ramos, J.J. y Rivas-Estilla, AM., "Impacto epidemiológico y clínico del COVID-19", *Ciencia UANL*, 2020, 102. Disponible en: <http://cienciauanl.uanl.mx/?p=10162>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
7. Randolph, H.E. y Barreiro, L.B., "Herd immunity: understanding COVID-19", *Immunity*, 2020, 52: 737-741.
8. World Health Organization (WHO), "Rapid evidence appraisal for COVID-19 therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis", *JAMA*, 2020; 324 (13): 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
9. Horby, P., Lim, W.S., Emberson, J.R., Mafham, M., Bell, J.L., Linsell, L. et al., "Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19", *N Engl J Med*, 2021, 384 (8): 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
10. World Health Organization (WHO), "Rapid evidence appraisal for COVID-19 therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis", *JAMA*, 2021, 326 (6): 499-518. DOI: 10.1001/jama.2021.11330.
11. Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A., Unwin, H., Mellan, T.A. y Coupland, H., "Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe", *Nature*, 2020, 584: 257-261.
12. Fine, P., Eames, K. y Heymann, D.L., "Herd immunity: a rough guide", *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (7): 911-916.
13. Pallab, G., "Coronavirus: some scientists say UK virus strategy is 'risking lives'", BBC, Londres. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/science-environment-51892402>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2020.
14. Wilson, N., Kvalsvig, A., Barnard, L.T. y Baker, M.G., "Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality", *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (6): 1339-1441.

15. Nasiripour, S., Zamani, F y Farasatinasab, M. "Can colchicine as an old anti-inflammatory agent be effective in COVID-19?", *J Clin Pharmacol*, 2020, 60 (7): 828-829. doi:10.1002/jcph.1645.
16. John, T.J. y Samuel, R., "Herd immunity and herd effect: new insights and definitions", *Eur J Epidemiol*, 2000, 16 (7): 601-606.
17. Lindström, M., "The COVID-19 pandemic and the Swedish strategy: epidemiology and postmodernism", *SSM-Population Health*, 2020, 11: 100643.18. Zhou, B., Thao, T.N., Hoffmann, D., Taddeo, A., Ebert, N. y Labroussaa, F., "SARS-COV-2 spike D614G change enhances replication and transmission", *Nature*, 2021, 592: 122-127. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1>.
19. World Health Organization. (WHO), "Tracing SARS-COV-2 variants". Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
20. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, "Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-COV-2". Disponible en: https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632237683347. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
21. "Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind, immunization, vaccines and biologicals", 2020. Disponible en: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
22. Urbiztondo, L. Borràs, E. Mirada, G. Vacunas contra el coronavirus. *Vacunas*, 2020; 21 (1): 69-72. doi:10.1016/j.vacun.2020.04.002.
23. Centers for Disease Control and Prevention, "Rates of COVID-19 cases and deaths by vaccination status". Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalizations-vaccination>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
24. Kwok, K.O., Lai, F., Wei, W.I., Wong, Y.S. y Tang, W.T., "Herd immunity: estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries", *J Infect*, 2020, 80 (6): e32-e33.
25. Mallory, M.L., Lindesmith, L.C. y Baric, R.S., "Vaccination-induced herd immunity: successes and challenges", *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142 (1): 64-66.
26. Britton, T., Ball, F. y Trapman, P., "A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-COV-2", *Science*, 2020, 369 (6505): 846-849.
27. Verity, R., Okell, L.C., Dorigatti, I. et al., "Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis", *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (6): 669-677.
28. Norman, T.J., "The role of statistics in controlling and eradicating infectious diseases", *The Statistician*, 1985, 34 (1): 3-17.
29. Anderson, R.M. y May, R.M., "Vaccination and herd immunity to infectious diseases", *Nature*, 1985, 318 (6044): 323-329.
30. Tang, B., Bragazzi, N.L., Li, Q., Tang, S., Xiao, Y. y Wu, J., "An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-ncov)", *Infect Dis Model*, 2020, 5: 248-255. doi:10.1016/j.idm.2020.02.001.
31. Wilches-Visbal, J.H. y Castillo-Pedraza, M.C., "Aproximación matemática del modelo epidemiológico SIR para la comprensión de las medidas de contención contra la COVID-19", *Rev Esp Salud Pública*, 2020, 94: e1-11.
32. Montesinos, O.A. y Hernández, C.M., "Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas", *Salud Pública Mex*, 2007, 49 (3): 218-226.
33. Diekmann, O., Heesterbeek, J.A. y Metz, J.A., "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations", *J Math Biol*, 1990, 28: 365-382.
34. Fine, P., Eames, K. y Heymann, D.L., "Herd immunity: a rough guide", *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (7): 911-916.
35. García-García, D., Morales, E., Fonfría, E.S., Vigo, I. y Bordehore, C., "Caveats on COVID-19 herd immunity threshold: the Spain case", *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 598. doi: 10.1038/s41598-021-04440-z.
36. Elsaid, M., Nasef, M.A. y Huy, N.T., " R_0 of COVID-19 and its impact on vaccination coverage: compared with previous outbreaks", *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (11): 3850-3854. doi: 10.1080/21645515.2020.1865046.
37. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L. y Tong, Y., "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia", *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207.
38. Sanche, S., Lin, Y., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N. y Ke, R., "High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", *Emerging Infect Dis*, 2020, 26 (7): 1470-1477.
39. Liu, Y. y Rocklöv, J., "The reproductive number of the delta variant of SARS-COV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-COV-2 virus", *J Travel Med*, 2021, 28 (7): 124. doi: 10.1093/jtm/taab124.
40. Madhi, S.A., Kwatra, G., Myers, J.E., Jassat, W., Dhar, N., Mukendi, C.K. et al., "Population immunity and COVID-19 severity with omicron variant in South Africa", *N Engl J Med*, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2119658.
41. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), "Demografía y sociedad: población por edad y sexo". Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
42. Kánter-Coronel, I., "Muertes por COVID-19 en México", Mirada Legislativa No. 190, Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República, Ciudad de México, 2020. Disponible en: <http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/handle/123456789/1871>. Fecha de consulta: 11 de marzo de 2022.
43. Shook, L.L., Atyeo, C.G., Yonker, L.M., Fasano, A., Gray, K.J., Alter, G. et al., "Durability of anti-spike antibodies in infants after maternal COVID-19 vaccination or natural infection", *JAMA*, 2022, e221206. doi: 10.1001/jama.2022.1206.
44. Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center, "Mortality analyses". Disponible en: jhu.edu. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
45. Oxford Martin School, COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University, "Coronavirus (COVID-19) testing 2022". Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>. Fecha de consulta: 1 de marzo de 2022.
46. Aragón-Nogales, R., Vargas-Almanza, I. y Miranda-Novales, M.G., "COVID-19 por SARS-COV-2: la nueva emergencia de salud", *Rev Mex Pediatr*, 2019, 86 (6): 213-218. doi: 10.35366/91871.
47. Orlowski, E. y Goldsmith, D., "Four months into the COVID-19 pandemic, Sweden's prized herd immunity is nowhere in sight", *J R Soc Med*, 2020, 113 (8): 292-298.
48. Hayek, S., Shaham, G., Ben-Shlomo, Y., Kepten, E.,

Dagan, N., Nevo, D. *et al.*, "Indirect protection of children from SARS-COV-2 infection through parental vaccination", *Science*, 2022, eabm3087. DOI: 10.1126/science.abm3087.

Zúñiga Carrasco, Iván Renato¹

Acciones exitosas implementadas por China para el control de la actual contingencia por SARS-COV-2

Successful actions implemented by China to control the SARS-COV 2 contingency

Fecha de aceptación: noviembre 2021

Resumen

En este artículo se presentan las acciones llevadas a cabo por China para el control de las infecciones causadas por el virus SARS-COV-2, así como las acciones exitosas que han permitido lograr una contención y supresión de la epidemia y que han regulado el riesgo en la población.

Palabras clave: SARS-COV-2, control de epidemia, contención.

Abstract

Actions implemented by China for the control SARS-COV-2 virus infections are presented. The actions are described, as well as the successful actions that have allowed containment and suppression of the epidemic and that have regulated the risk in the population.

Keywords: SARS-COV-2, epidemic control, containment.

Introducción

Al día de hoy, China ha demostrado a nivel mundial que es el único país que ha podido controlar el brote por SARS-COV-2; diversos países tanto desarrollados como subdesarrollados estuvieron o están cursando con "olas" de incrementos de casos de dicha enfermedad. China, con una población de alrededor de 1 403 millones de habitantes, aplanó su curva desde marzo de 2020 (figuras 1-3).

Cuando comenzó el brote de coronavirus el gobierno chino sabía que los programas específicos de tratamiento y prevención, como vacunas y medicamentos antivirales dirigidos a los casos de enfermedad por coronavirus (COVID-19), aún no estaban disponibles o eran experimentales; en cuestión de días enfocó sus estrategias tradicionales implementadas rutinariamente por brotes que llegaban a presentarse en el país, las cuatro acciones fundamentales son: aislamiento, cuarentena, distanciamiento social y control comunitario.

Los casos confirmados de COVID-19 se aislaron de inmediato en las salas designadas de ciertos hospitales, al tiempo que rápidamente se construyeron dos hospitales para confinar y atender al creciente número de casos en Wuhan. Las personas que estuvieron en contacto con un caso de COVID-19 debían aislarse en casa o eran llevadas a instalaciones de cuarentena especial, donde se les podía monitorear hasta la aparición de síntomas.

Se cancelaron una gran cantidad de reuniones multitudinarias, incluidas todas las celebraciones del Año Nuevo Lunar, en las ciudades de Wuhan el tráfico se restringió y se vigiló de cerca. En todo el país se limitó el transporte. Estas medidas estaban dirigidas a lograr el distanciamiento social. Se estima que entre 40 y 60 millones de residentes en Wuhan y otras 15 ciudades circundantes en la provincia de Hubei estaban sujetos al control de la propia comunidad. Aunque este tipo de prácticas tradicionales de respuesta a epidemias se han utilizado con éxito en el pasado, nunca se habían ejecutado a una escala tan grande.

Existen dudas sobre si estas acciones son una respuesta razonable y proporcionada a la epidemia. Hay quienes piensan que algunas de estas medidas violan la libertad de los ciudadanos ya que las consideran "graves". Sin embargo, no son sólo los derechos individuales los que se deben respetar, también es necesario tener en cuenta los derechos de quienes no están infectados y corren el riesgo de enfermar. Estos métodos llevados a cabo en China, y replicados en otros países, han sido efectivos para reducir contagios y evitar muertes. El debate ha sido sobre si estos beneficios potenciales superan los costos (por ejemplo, pérdidas económicas), lo cual puede persistir por varios años.^{1,2}

¹ Unidad de Medicina Familiar 223, IMSS, Lerma, Estado de México
Correspondencia: Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

Unidad de Medicina Familiar 223, IMSS Lerma, Estado de México
Dirección electrónica: ivan.zuniga@imss.gob.mx

Figura 1.
Casos en China, 2020-2021

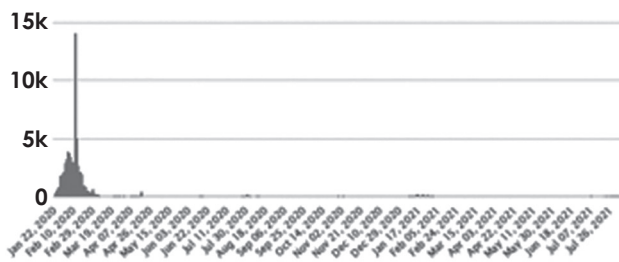


Figura 2.
Casos activos, 2021-2022

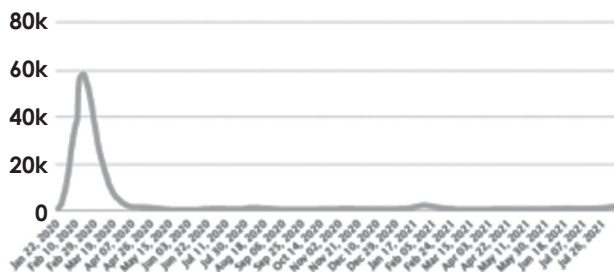
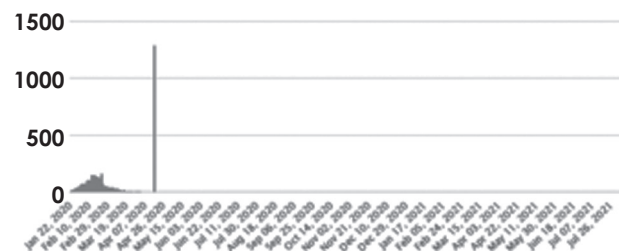


Figura 3.
Casos de mortalidad, 2020-2021



Acciones relevantes

Contención

En China la contención ha sido un desafío tanto para el gobierno como para los habitantes. El apoyo ciudadano fue y ha sido fundamental, pues la gente debía permanecer en casa tanto como fuera posible; todos tenían que evitar las reuniones y usar mascarillas cuando salieran. Wuhan suspendió todo transporte dentro y fuera de la ciudad en diversos grados. Además se aplicaron restricciones de transporte en todo el país, desde las grandes ciudades hasta las pequeñas aldeas por al menos un mes. Un gran número de voluntarios apoyaron a la comunidad con las políticas de control implementadas. Un aspecto que hay que destacar con el fin de tener información actualizada y precisa, fue que se hizo hincapié en la puntualidad en los hospitales para reportar casos confirmados o sospechosos cada dos horas, los laboratorios informaban los resultados de las pruebas en 12 horas, y para completar las investigaciones de casos, los centros locales para el Control y la Prevención de Enfermedades reportaban cada 24 horas.

Si este esfuerzo de contención no se hubiera realizado, se estima que el número de casos de COVID-19 habría sido 67 veces más alto, como sucedió en India: el 7 de mayo de 2021 reportó 392 322 casos.³

De acuerdo con este modelo, la detección, aislamiento y rastreo de contactos con cuarentena fue la estrategia más eficaz de contención, se calcula que previno más infecciones con la reducción de los contactos. La suspensión de transporte público, el cierre de lugares de entretenimiento y prohibir las reuniones masivas se asociaron con disminuciones en la incidencia de casos. En lugares públicos también se implementaron restricciones para hacer filas y utilizar ascensores.^{4,5}

Supresión

La estrategia de supresión se utilizó cuando la epidemia estaba en múltiples áreas con diversos grados de brote y propagación comunitaria, cuando no fue posible o factible detener la propagación, se confinó el área de transmisión aislando una zona geográfica. La supresión fue seguida por una contención exitosa para evitar la propagación de casos importados y después el restablecimiento de las actividades comunitarias.

Las medidas de supresión pueden mantener bajas la transmisión y la prevalencia disminuyendo el número de contagios de manera efectiva. Sin embargo, el mantenimiento estricto de estas medidas, en particular el distanciamiento físico, trajo consigo una gran carga socioeconómica. Un desafío para la supresión es equilibrar las necesidades de control de epidemias con restauración y mantenimiento de la vida social, eligiendo epidemiológicamente momentos apropiados para relajarse o fortalecer el control. Sin embargo, lo más relevante durante los momentos de mayor relajación son los esfuerzos de distanciamiento social, detección proactiva de casos, seguimiento de contactos y cuarentena, lo anterior debe mantenerse para evitar un repunte de la epidemia.^{4,5}

Alcances y viabilidad de la contención y la supresión

La facilidad con que se puedan diagnosticar casos sintomáticos y asintomáticos utilizando pruebas diagnósticas disponibles, sensibles y específicas apoya la detección oportuna para que la transmisión se pueda interrumpir al encontrar y rastrear los casos, y así poner en cuarentena a sus contactos cercanos.

Las estrategias centrales de contención y supresión no sólo se deben implementar en una etapa temprana de la epidemia, sino también durante una etapa posterior de transmisión comunitaria. En la provincia de Hubei la contención se logró en un mes y la transmisión comunitaria se detuvo en menos de dos meses.

La medida más urgente e importante de las estrategias de contención y supresión fue ampliar las pruebas de cada caso sospechoso y todos los contactos cercanos de los infectados. Con el aumento de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el promedio de tiempo desde el comienzo de la enfermedad hasta el diagnóstico se acortó de 12 días a principios de enero de 2020, a sólo tres días un mes después. Con la nueva tecnología, ahora el tiempo requerido desde que se toma la muestra hasta el

proceso final de la prueba se redujo de seis a ocho horas, y sólo se necesitan 15 horas para la prueba de anticuerpos.⁴

Situación del COVID-19 en China

La estrategia de contención en China tuvo un gran efecto en 2021. Del 1 de abril al 31 de mayo de dicho año, la Comisión Nacional de Salud reportó diariamente en promedio de 44 a 11 infecciones, con un repunte de 100 a 120 casos diarios en enero, considerando que es el mes más intenso de la temporada invernal cada año.³

Los contagios que la Comisión Nacional de Salud reportó a diario en 2021 fueron casos importados o casos por reinfección, y se informó un promedio de cero a seis nuevas muertes cada día. No se conoce ninguna transmisión comunitaria, pero el riesgo de transmisión local introducido por casos importados internacionalmente sigue siendo una gran preocupación. Casi toda la población de China sigue siendo susceptible al SARS-CoV-2 y, por lo tanto, está en riesgo de un repunte de COVID-19. El objetivo estratégico actual es mantener nula o mínima transmisión autóctona del SARS-CoV-2 hasta que la población esté protegida a través de la inmunización con vacunas contra COVID-19.⁴

Acciones de éxito

En retrospectiva, podemos destacar que la primera acción tomada por el gobierno chino ante el incremento de casos de COVID-19 fue establecer el Centro de Comando Central Epidémico contra la Neumonía Infecciosa Grave, el cual coordinaría los recursos de prevención de la epidemia sin abandonar la atención de las enfermedades infecciosas endémicas, así como adoptar diversas medidas de prevención de la pandemia: cuarentena fronteriza, prevención de epidemias en la comunidad, tratamiento médico, preparación de material, hacer buen uso de la tecnología inteligente, análisis de Big Data para la identificación de casos y control de epidemias, emitir mensajes adecuados en cuanto a prevención de enfermedades, eliminar temores y rumores, tener confianza en el gobierno y cooperar plenamente en la prevención de epidemias.

En el transcurso de 2021 la tendencia general de la pandemia no mostró signos de retroceso. Durante la temporada otoño-invierno de 2020 la enfermedad afectó a un gran número de personas, y en 2021 se repitió casi de igual manera. Recientemente, después de que se flexibilizaran las medidas de control, en muchos países el número de casos confirmados sigue mostrando una tendencia a manera de "olas" ascendente-descendente.

Para evitar la infección comunitaria o la propagación por casos importados del exterior y amenazar la seguridad nacional de prevención de epidemias, China ha mantenido un alto nivel de vigilancia activa en las fronteras, además de reforzar las estrategias ya existentes de prevención.

Las acciones fundamentales implementadas en China para el control de la actual pandemia son:

1. Mantener información adecuada de la tendencia epidémica: se deben utilizar canales de notificación y seguimiento apropiados para comprender instantáneamente las tendencias epidémicas nacionales y extranjeras; mantener contacto estrecho con organismos internacionales para el intercambio de infor-

mación sobre epidemias; consultar a expertos para revisar la definición operacional de caso sospechoso y caso confirmado; elaborar directrices de manera oportuna para actualizar y ajustar las medidas de control de la inmigración.

2. Implementar cuarentena fronteriza: continuar de manera permanente con el uso de sensores de temperatura para detectar fiebre en viajeros; llevar a cabo la cuarentena domiciliaria, así como su inspección, después de que los visitantes ingresen al país; en quienes se observan síntomas al ingresar, deben ser trasladados al hospital designado para diagnóstico y tratamiento o enviados a la oficina central después de verificar los síntomas. Los pasajeros que ingresan o transitan por los aeropuertos chinos, independientemente de su propósito de viaje y sin importar que sean nacionales o extranjeros con permisos de residencia, antes de embarcar deben presentar tres resultados negativos de PCR para COVID-19 hechos en los últimos tres días.
3. Estricta prevención de epidemias comunitarias: se formularon procedimientos de manejo de casos; se continuó fortaleciendo el monitoreo comunitario; inspecciones retrospectivas necesarias; ampliación de notificación y detección de casos sospechosos; a través de la cooperación de los sistemas de salud, civil y policial, continuar con la vigilancia de acuerdo con el nivel de riesgo de infección. Esto se complementó con tecnología inteligente; aplicación del poder público; aumento de sanciones para aquellos que violan las medidas de cuarentena en el hogar; formulación de pautas comunitarias de prevención de epidemias; promover la prevención de epidemias alentando al pueblo chino a protegerse. Las epidemias se internalizan en los hábitos de vida y los modelos comerciales regulares bajo la premisa de cumplir con el propósito de la prevención de epidemias.
4. Fortalecimiento del mecanismo de respuesta médica: continuar con el mantenimiento y operación de la red de prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas; en los hospitales de respuesta inmediata se implementó una red para iniciar el ingreso de pacientes y su posterior reconversión; se llevó a cabo la consolidación de materiales de prevención de epidemias y mano de obra; se expandió la red nacional de agencias de inspección designadas para realizar visitas y garantizar la calidad de atención de varias instituciones; asegurar la calidad de la atención médica de emergencia; observar la eficacia en la programación de recursos; controlar las infecciones en las instituciones médicas; reforzar las inspecciones de laboratorio y la seguridad biológica de los investigadores.
5. Inventario y programación de materiales de reserva ante la pandemia: se coordinó a los fabricantes de materiales de higiene y protección para orientarlos en la compra de equipos para aumentar su capacidad de producción; las fábricas que elaboran mascarillas le dieron prioridad a la demanda interna, los excedentes estarían abiertos a ventas internas

y exportación en el mercado libre. Se sancionaron severamente los comportamientos que alteraron el orden del mercado, como subir los precios de los materiales de prevención y control.

6. Manejo pertinente de información falsa: la Dirección de Investigaciones del Ministerio de Justicia tomó la iniciativa de filtrar la información falsa relevante mediante trazabilidad y trasladarla a la Fiscalía de la Prefectura para su investigación de acuerdo con las leyes chinas; además, los casos de información falsa proporcionados a través de denuncias públicas y otros canales fueron remitidos al Ministerio del Interior. El Departamento de Policía continuó investigando y publicando inmediatamente comunicados de prensa para esclarecer rumores y mensajes falsos.
7. Fortalecer la comunicación de riesgos con el público: se realizaron conferencias de prensa sobre el curso de la epidemia mediante transmisiones por internet en vivo y se publicaron comunicados de prensa; se aceptaron invitaciones de medios de comunicación nacionales y extranjeros para mejorar las medidas de acción nacional, las cuales eran contempladas en todo el orbe; se creó una línea directa de prevención de epidemias donde se proporcionó asesoría sobre la epidemia. También se generó propaganda relacionada con temas clave y se crearon versiones en varios idiomas para ampliar la cobertura de la publicidad; se fortaleció la información a través de nuevas plataformas de medios y adquisiciones de canales. En las áreas rurales remotas del país donde la televisión por cable no es accesible, el gobierno creó un canal abierto de televisión. Se utilizaron materiales publicitarios populares mediante la producción de versiones en audio y cómics. La promoción, prevención y control dirigidos a las personas mayores fue fundamental, con ellos se utilizó un lenguaje con imágenes y textos fáciles de entender.
8. Acelerar el desarrollo y la aprobación de reactivos de detección rápida, vacunas y medicamentos: la industria nacional, el mundo académico y los institutos de investigación invirtieron en el desarrollo de reactivos de detección rápida en la etapa inicial de la epidemia, se coordinaron con el equipo médico para iniciar los mecanismos de aprobación, así como asesoramiento de proyectos para acelerar la aprobación en el mercado; la industria, el gobierno y el mundo académico colaboran en la investigación para el desarrollo de nuevas vacunas y medicamentos contra el COVID-19.⁶

Estrategias de éxito

- El Sistema de Comando en China construyó tres hospitales en Fangcheng, en Wuhan se construyeron en menos de dos días. Los hospitales en Wuhan trataron a más de 12 mil pacientes. Se trasladaron tres laboratorios móviles a Wuhan desde otras ciudades para ampliar las pruebas de PCR a una capacidad de 35 mil por día. Estos hospitales y laboratorios ayudaron a garantizar que cada caso sospechoso pudiera ser detectado, tratado y aislado, así como que sus contactos cercanos se pudieran rastrear y

aislar de manera oportuna.

- Para un apoyo preciso del desplazamiento de las personas en áreas con diferentes niveles de riesgo, se utilizaron códigos de salud individuales implementado tecnología de red 5G, como un sistema de pase electrónico. Los códigos de salud se compartieron dentro y entre provincias, eventualmente estuvieron disponibles en todo el país. Las personas se registraban en línea o a través de una aplicación de teléfono móvil. El código admite un entorno sin restricciones de movimiento y facilita que los profesionales de la salud pública identifiquen los contactos cercanos a los casos (figura 4).

Figura 4. Código de salud chino



1. Mantener información adecuada de la tendencia epidémica.
2. Implementar cuarentena fronteriza.
3. Estricta prevención de epidemias comunitarias.
4. Fortalecimiento del mecanismo de respuesta médica.
5. Inventario y programación de materiales de reserva ante la pandemia.
6. Manejo pertinente de información falsa.
7. Fortalecer la comunicación de riesgos con el público.
8. Acelerar el desarrollo y la aprobación de reactivos de detección rápida, vacunas y medicamentos.

- Las medidas de control continúan enfocándose en los grupos vulnerables: ancianos, niños, mujeres embarazadas, estudiantes y personal de salud, así como lugares de alto riesgo: asilos de ancianos, cárceles y hospitales.
- El Sistema de Salud Pública de China no sólo concede importancia al tratamiento, también se compromete a interrumpir la transmisión de acuerdo con la filosofía gobernante centrada en las personas, haciendo todo lo posible por dar prioridad al derecho del pueblo a la vida y la salud, mediante una amplia movilización social, el pueblo se han convertido en una parte importante de varias medidas contra la epidemia. Como si se tratara de un conflicto bélico, el pueblo y el gobierno determinaron "librar una guerra popular, una guerra general y una guerra de resistencia para la prevención y el control de la epidemia". Durante los desastres naturales, el gobierno chino insiste en la idea de que la vida y la seguridad son primero. La comunidad implementó el autobloqueo mediante la restricción de salida de los residentes y

la prohibición de entrada a los foráneos. Se crearon estaciones de peaje, cada una de ellas con un puesto de control de tráfico, lo que favorece el apoyo del bloqueo. Los chinos tienen una visión general sólida, están dispuestos a servir a los intereses comunes de la sociedad a largo plazo, sacrificando temporalmente la libertad y los derechos personales. Las comunidades urbanas y rurales generalmente tienen una tradición social de ayuda mutua, asimismo existen redes de comercio electrónico desarrolladas. La respuesta del pueblo chino a las medidas de prevención y control formuladas por el gobierno, con base en el asesoramiento de expertos y la evidencia científica, se basa en la gran confianza de la gente en el propio gobierno. Se tomaron acciones punitivas contra los productos falsificados y de mala calidad; se ayudó a las micro, pequeñas y medianas empresas manteniendo de manera efectiva el orden normal del mercado. Los hoteles y otros lugares de alojamiento se utilizaron como puntos de aislamiento centralizados, todos proporcionaban albergue y comida gratis. De forma paulatina, las áreas de bajo riesgo restablecen el orden de producción y vida, al tiempo que evitan las importaciones extranjeras.⁷

- Se implementó el “mapa epidémico” que georreferencia automáticamente a través de datos como nombre del paciente, dirección y ubicación de la comunidad, indica la ubicación específica, la distancia, el número de personas, entre otros, y da un panorama de la propagación de la epidemia, el cual continuamente se actualiza según la situación.
- A las personas que regresaban de otras zonas a su lugar de residencia, se les realizaba vigilancia médica en su domicilio durante 14 días. En caso de sospecha de malestar general y/o fiebre, se les enviaba inmediatamente a una clínica de fiebre para el diagnóstico, tratamiento y aislamiento, además de la observación de sus contactos cercanos. En este proceso, una persona era la responsable de recopilar y clasificar a diario la información sobre epidemias en la comunidad. Todos los pacientes y contactos cercanos eran “separados”. Las medidas de cuarentena para todas las personas infectadas son la forma más fundamental de cortar la cadena de transmisión del virus. Aquellos que ingresaban a un área donde la transmisibilidad era alta, no podían salir.
- Se contrató personal médico para laborar todos los días, debían realizar dos visitas diarias a los hogares para comprobar y preguntar sobre las condiciones físicas, acerca de pacientes sospechosos y contactos cercanos. El médico debía vivir solo y se le tenía prohibido salir durante el aislamiento.
- Funcionarios del gobierno llevan a cabo inspecciones sorpresa y supervisión de los vecindarios. Además, se utilizan diversos medios técnicos para rastrear contactos cercanos.
- La policía operaba con drones para detectar a las personas que violaban las regulaciones, y les advertía que tuvieran más cuidado con el virus.^{1,4,8-11}

Discusión

En varios países de Latinoamérica se necesita más investigación y acciones para garantizar un sistema de vigilancia suficiente y consolidado, incluido el establecimiento de una red de laboratorios de alta accesibilidad y pronta emisión de resultados, ya que en este último punto se emitían resultados de PCR luego de entre 10 a 15 días de la toma de la muestra, lo cual retrasaba las acciones oportunas de manejo de cuarentena de casos y contactos, incapacidades en los centros laborales y, en la más lamentable de las circunstancias, la elaboración del certificado de defunción. Asimismo regular la elaboración, venta y distribución de productos como equipos de protección personal, mascarillas, solución alcohol-gel, así como productos de limpieza y desinfectantes, ya que cuando existen compras de pánico escasean dichos productos, aparecen el mercado negro y las imitaciones perjudicando a la población de manera severa.

Algunos países implementaron las estrategias de China, como Singapur, Islandia, Mongolia, Japón, Corea del Sur y Vietnam, donde fueron exitosas por unos meses, pero en cuanto se relajaron las medidas nuevamente se incrementaron los casos, retrocediendo en lo ganado. Las medidas deben ser permanentes hasta que exista un control absoluto de la contingencia.

México ha tomado diversas estrategias implementadas en China, adaptándolas al país, el problema para llevarlas a cabo es la idiosincrasia del mexicano. Las personas daban más crédito a las noticias falsas, mejor conocidas como *fake news*, que a los comunicados que emitían todos los días funcionarios de la Secretaría de Salud. Las pugnas políticas que existen entre partidos políticos y la mala información que se emite diariamente demerita las acciones para el control de la contingencia sanitaria, lo cual ha generado que un gran número de personas no creen en las acciones que está tomando el gobierno, incluso se comentó que “el brote lo generó el mismo gobierno para asustar al mexicano y experimentar con las vacunas”. En este último punto, muchas personas por desidia, mala información o por ideas antivacunas no se han inmunizado, y han llegado al grado de acudir a sitios clandestinos para que les emitan el comprobante apócrifo de vacunación, estos lugares también pueden generar comprobantes de pruebas realizadas por alguna institución o laboratorio con resultado positivo o negativo, según las necesidades del cliente. Otra situación crítica con respecto a los contagios son aquellas personas que, por laboratorio o clínicamente, aun sabiendo que son positivas a SARS-COV-2 no se aíslan, continúan laborando y haciendo su vida normal, lo cual genera una serie exponencial de casos a su alrededor. Esta mentalidad persistirá indefinidamente, aunque el país sufra cualquier catástrofe natural o socioorganizativa, está muy lejos de tener un comportamiento como el oriental para el control de las enfermedades.

Conclusión

China depende de las redes comunitarias para promover la prevención y control precisos en áreas y comunidades sin casos, personas que ingresan de áreas de mayor riesgo (o del extranjero) están sujetas a confinamiento durante 14 días. En zonas de riesgo intermedio y comunidades con casos esporádicos o brotes, se refuerzan las medidas. Cuando es necesario, áreas o comunidades de alto riesgo de transmisión del virus se bloquean hasta que no hay nuevos casos durante 14 días después de la confirmación del último caso. Los empleadores deben tomar medidas de prevención de rutina: detección de casos con fiebre, higiene de manos y

desinfección del sitio de trabajo, si encuentran casos se deben tomar medidas precisas de contención, esto se aplica tanto en grandes empresas como en una oficina o un taller. El esfuerzo de contención de China ha reducido notablemente la morbilidad y mortalidad por COVID-19, y detuvo la transmisión comunitaria del SARS-CoV-2. Al mismo tiempo, casi todos los habitantes de China permanecen susceptibles al SARS-CoV-2, por lo que dependen en gran medida de la población y las medidas sanitarias de protección. Este esfuerzo de contención exitoso construye confianza en China, pues con base en la experiencia y el conocimiento adquiridos, las futuras oleadas de COVID-19 se podrían detener mediante la prevención.

Referencias

1. Wu, Z. y McGoogan, J.M., "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention", *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Oficina de Información del Consejo de Estado de la República Popular China, "Acción de China para combatir la epidemia de COVID-19 (junio de 2020).
3. "COVID-19, coronavirus pandemic". Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Consultado: 10/08/2021.
4. Li, Z., Chen, Q., Feng, L., Rodewald, L., Xia, Y. *et al.*, "Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic", *The Lancet*, 2020, 396 (4): 63-70.
5. Wilder-Smith, A. y Freedman, D.O., "Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-ncov) outbreak", *J Travel Med*, 2020, 27: 1, 410.1093/jtm/taaa020.
6. Comité de Bienestar Social y Saneamiento, "Duodécima reunión del Comité Doméstico de Control de Epidemias de COVID-19 y desarrollo futuro", Departamento de Salud y Bienestar, Wei, China, 23 de noviembre de 2019.
7. Medina, J., "Los valores culturales asiáticos y su repercusión en el éxito de China: una mirada desde Occidente. Parte I", *Aldea Mundo*, 2011, 16 (31): 41-52.
8. Departamento de Control de Enfermedades, "Neumonía infecciosa especial grave, nuevo coronavirus (2019-ncov)", Ministerio de Salud y Bienestar, China, 25 de enero de 2020.
9. "Directrices sobre medidas de control de infecciones para instituciones médicas en respuesta a la neumonía infecciosa especial grave", República de China.
10. Comisión Nacional de Desarrollo, "Gobierno inteligente en la era posterior al nuevo coronavirus. Tendencias y estrategias de desarrollo. Informe de cierre de caso", NDC-MIS-109-001, República de China.
11. Chen, L. y Chen, X., "Ideas y medidas antiepidémicas de China y su esclarecimiento", CKD-WP-2020-006.

Espinosa Sotero, María del C.¹ Reyes Hernández, Manuel U.²
 Almonte Dorantes, Alan E.¹ Baeza Casillas, Javier A.⁴
 Juárez Jaramillo, Cynthia A.¹ Juárez Campos, César E.⁴
 Suárez Maldonado, Mitzi¹
 Reyes Gómez, Ulises²
 Reyes Hernández, Katy L.³
 Alonso Pérez, Nancy C.²

Borreliosis de Lyme con afectación neurológica: reporte de caso

Lyme borreliosis with neurological involvement: case report

Fecha de aceptación: noviembre 2021

Resumen

La enfermedad de Lyme es una patología multisistémica con una amplia gama de manifestaciones clínicas: dermatológicas, reumatológicas, cardiovasculares y neurológicas.

CASO CLÍNICO. Mujer de 17 años, residente de Ciudad de México, ingresó con datos de hipertensión intracraneal de 72 horas de evolución acompañada de estrabismo derecho, de inicio súbito. La tomografía reportó neuritis óptica y lesiones hiperintensas en sustancia blanca. En su evolución presentó hidrocefalia secundaria, así como hemorragia subaracnoidea y herniación por tomografía. En su abordaje se consideró enfermedad de Lyme, la cual se confirmó con igg por Western blot positivo para *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Su evolución fue rápida, con desenlace fatal.

CONCLUSIONES. La neuroborreliosis es uno de los muchos espectros clínicos que tiene la enfermedad de Lyme. Se debe investigar en pacientes con alteraciones neurológicas agudas.

Palabras clave: *Borrelia burgdorferi*, complicaciones, enfermedad de Lyme, manifestaciones neurológicas, neuroborreliosis.

Abstract

Lyme disease is a multisystem pathology with dermatological, rheumatological, cardiovascular and neurological clinical manifestations.

CLINICAL CASE. A 17-year-old female resident of Mexico City who was admitted with intracranial hypertension data of 72 hours of evolution accompanied by sudden-onset right strabismus. Tomography reports optic neuritis and hyperintense lesions in white matter. In her evolution, she presented secondary hydrocephalus, as well as subarachnoid hemorrhage and herniation. Within her approach, Lyme disease was considered, which was confirmed with positive igg by Western blot for *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Her evolution was rapidly progressive, with a fatal outcome.

CONCLUSIONS. Neuroborreliosis is one of the many clinical spectrums that Lyme disease has. It should be investigated in patients with acute neurological disorders.

Keywords: *Borrelia burgdorferi*, complications, Lyme disease, neurological manifestations, neuroborreliosis.

Introducción

La enfermedad de Lyme es multisistémica, con manifestaciones principalmente dermatológicas, reumáticas, neurológicas y cardíacas. La mayor parte de las garrapatas del género *Ixodes*¹ sirve como vector competente para transmitir las bacterias de *Borrelia burgdorferi*;² es la enfermedad transmitida por garrapatas más frecuente en el hemisferio norte, se conoce como “el último gran imitador” por el amplio espectro clínico que puede provocar. La afectación del

sistema nervioso por *B. burgdorferi* ocurre sobre todo al inicio de la infección y es de naturaleza aguda, y aunque a veces es incompleta, la tríada de manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme: meningitis, neuritis craneal y radiculoneuritis presenta un cuadro clínico único.^{3,4} El objetivo de este reporte es describir el curso clínico en una paciente con enfermedad de Lyme secundaria a infección por *Borrelia burgdorferi sensus lato*.

¹ Hospital General de México, Secretaría de Salud, México

² Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

³ Instituto Nacional de Perinatología, México

⁴ Antiquo Hospital Civil Fray Alcalde, Guadalajara, Hospital General de Occidente, S.S.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Espinosa Sotero Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

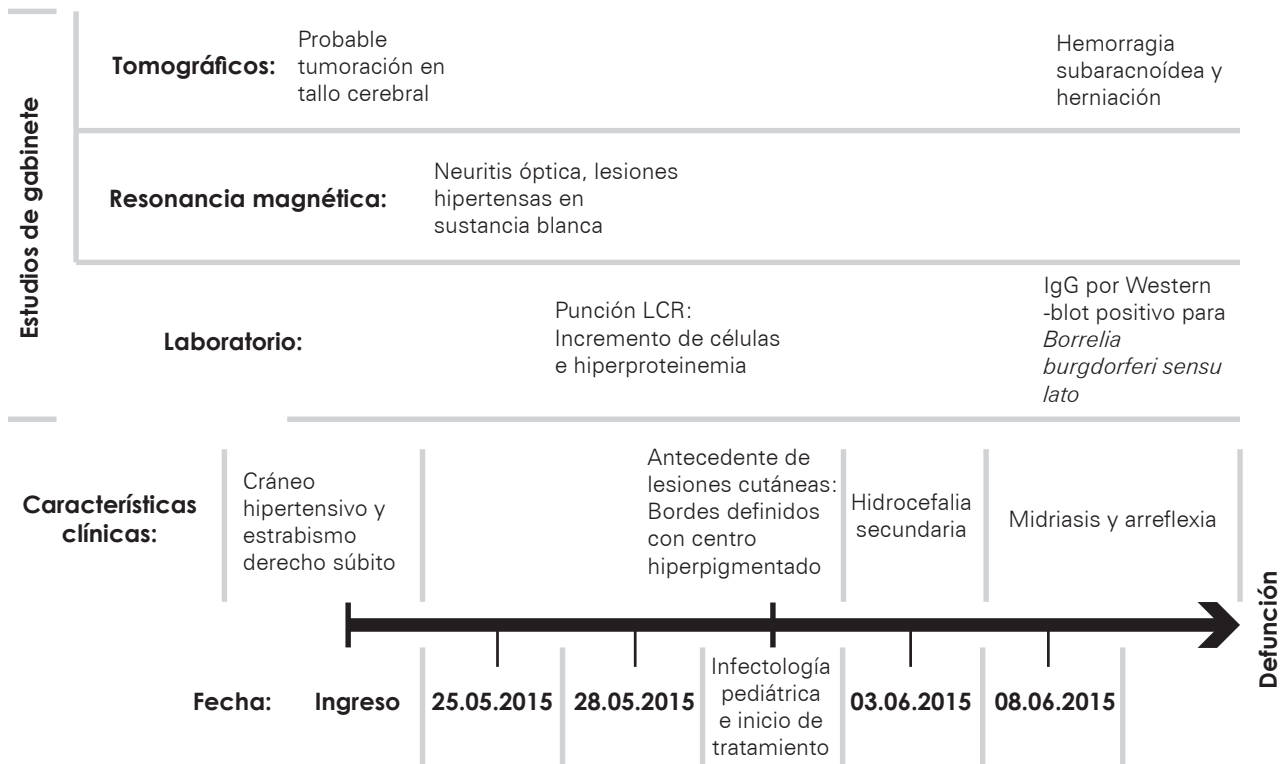
Dirección electrónica: carmenespinosa6@hotmail.com
Teléfono: 55 28886847

Caso clínico

Se trata de una paciente de 17 años, residente de Ciudad de México, con antecedente de viaje a Morelos en enero de 2018. Durante su ingreso comentó que su padecimiento comenzó 72 horas antes con datos de cráneo hipertensivo, en las últimas ocho horas presentó estrabismo derecho, súbito. Se hizo estudio tomográfico urgente, se concluyó probable tumoración en el tallo cerebral. Fue valorada en el área de Neurocirugía, donde el 25 de mayo de 2018 se le realizó resonancia magnética que reportó neuritis óptica, lesiones hiperintensas en sustancia blanca, lo cual sugirió esclerosis múltiple; se descartó tumoración. El 28 de mayo presentó deterioro neurológico súbito, por lo que se aplicó punción lumbar con líquido cefalorraquídeo que reportó pleocitosis e hiperproteinemia. Tras su valoración en el área de Infectología Pediátrica, se encontró antecedente

de lesiones cutáneas de bordes definidos con centro hiperpigmentado, duración de dos días, artralgias, escalofríos y astenia, por lo que se propuso la búsqueda de enfermedad por *Borrelia burgdorferi*, tuberculosis meníngea y leptospirosis. Ante la sospecha se decidió tratamiento con cefalosporina de tercera generación en dosis meníngea. El 3 de junio presentó hidrocefalia secundaria a neuroinfección, se colocó ventriculostomía, se decidió inducción de coma barbitúrico y aplicación de esteroide por evidencia de edema cerebral y neuritis óptica, respectivamente. El 8 de junio de 2018 se informó igg por Western blot positivo para *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Durante su evolución tuvo midriasis y arreflexia, se reportó hemorragia subaracnoidea y herniación por tomografía; se documentaron datos de muerte encefálica y falla hemodinámica refractaria al tratamiento, tras lo cual la paciente falleció. En la figura 1 se muestra el resumen de los exámenes de laboratorio y gabinete.

Figura 1.
Resumen de resultados



Discusión

La borreliosis de Lyme se encuentra extendida principalmente en Europa y en Estados Unidos, donde representa 90% de las infecciones transmitidas por garrapatas. En general la incidencia de esta enfermedad varía de diez a cien por cada cien mil habitantes en estados endémicos. En Estados Unidos la incidencia estatal más alta registrada fue de 134 por 100 mil habitantes, reportada en Connecticut en 2002.⁵

En dicho país, la incidencia de la enfermedad de Lyme es bimodal con respecto a la edad, es decir, presenta las tasas más altas entre niños de cinco a 15 años y adultos mayores de 50 años.⁵ Esto es similar a lo que encontraron Fahrer y colaboradores en 1991 en Europa, donde reportan que el mayor riesgo está en la población entre los 10 a 14 años, y de los 20 a los 40 años de edad.⁶ En cuanto al sexo, en Estados Unidos es mayor entre los hombres de todos los grupos de edad. En contraste, las mujeres representan de 51 a 60% de los casos identificados en muchas series en Europa.⁵

Por otro lado, en México la información epidemiológica de esta enfermedad se complica por la baja confirmación mediante estudios de laboratorio, dependencia de la notificación de los casos, alta frecuencia de diagnósticos erróneos y las limitaciones de los métodos serológicos no sólo entre los adultos, sino más aún en edades pediátricas. Sin embargo, hasta ahora algunos estudios han reportado al vector *Ixodes* en diversas entidades de la República Mexicana: Baja California, la península de Yucatán, el Golfo de México y la zona noreste del país.⁷ Por otro lado, en un estudio de seroprevalencia epidemiológica nacional de 1999, se encontró positividad por elisa en 1.1% de las muestras y se confirmó en 0.3% de las mismas mediante inmunotransferencia; los sujetos seropositivos fueron ubicados en la zona noreste y centro del país.⁸ Adicionalmente, en un estudio realizado por Gordillo y colaboradores en 2003 en el que analizaron 2 346 sueros de personas procedentes de la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas), se encontró que en Coahuila la población infectada fue más joven (predominantemente en adolescentes) con una mediana de edad de 14 años y un rango intercuartílico (25 a 75) de 8-20 años⁹ (figura 2).

Figura 2.
Epidemiología reportada en México: prevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi*. Imagen tomada de Gordillo-Pérez y colaboradores⁸



Prevalencia de infección por *Borrelia burgdorferi* en la Ciudad de México y zona Noreste de la República Mexicana.

En Estados Unidos la espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu stricto* es el único patógeno que causa la enfermedad de Lyme. Sin embargo, en Europa y Asia ésta la ocasionan *Borrelia afzelli*, *Borrelia garinii* y otras especies relacionadas.

Los humanos adquieren la infección mediante garrapatas del género *Ixodes*,¹⁰ no obstante, los subgéneros dependen de la zona geográfica, por ejemplo, en el este y medio oeste la transmite la garrapata *Ixodes scapularis*; en la costa del Pacífico, *Ixodes pacificus*; en Europa y Asia los responsables son *Ixodes ricinus* e *Ixodes persulcatus*, respectivamente. El reservorio natural son varios mamíferos pequeños y pájaros; por supuesto, una garrapata debe estar infectada para transmitir *B. burgdorferi* y éstas pueden infectarse durante todo su ciclo de vida.

La infección comienza en la piel, desde aquí se disemina por vía hematógena hacia los tejidos y los órganos dando lugar a la siguiente clasificación de las manifestaciones clínicas: enfermedad localizada temprana, enfermedad diseminada temprana y enfermedad tardía.

En la enfermedad localizada temprana el eritema migrans simple es la manifestación de esta etapa; aparece en el sitio de la picadura típicamente de siete a 14 días después, sin embargo, algunos estudios han reportado una media de hasta cuatro días.¹¹ El eritema migrans simple o múltiple ocurre en cerca del 90% de los pacientes con enfermedad de Lyme.

En la enfermedad diseminada temprana las manifestaciones varían entre la piel, el sistema nervioso, el corazón o síntomas musculoesqueléticos. Se ha informado el eritema migrans múltiple como la manifestación más común en esta etapa.² Por otro lado, la implicación del sistema nervioso se ha encontrado en 10 a 15% de los casos no tratados,^{12,13} incluso se ha determinado que el sistema nervioso central es el sitio de diseminación más frecuente,¹⁴ lo cual Gordillo-Pérez y colaboradores demostraron en una cohorte de niños y adultos de México, en donde 606 pacientes reclutados reportaron las afecciones neurológicas como la presentación clínica más común. El espectro clínico del daño neurológico incluyó: neuritis craneal, radiculitis, mielitis, meningitis o encefalomielitis.^{15,16} Los niños pueden presentar un inicio insidioso de presión intracraneal elevada durante la enfermedad de Lyme diseminada aguda.

En la enfermedad tardía se destaca la artritis como manifestación predominante.

El espectro clínico de la enfermedad de Lyme en niños es variable, tan sólo en un estudio prospectivo de niños se reportó que la mayoría (89%) tuvo eritema migrans simple o múltiple, y más de un tercio presentó algún signo de diseminación como manifestación (eritema migratorio múltiple, artritis, parálisis facial, meningitis o carditis)¹⁷ (figura 3).

En cuanto al diagnóstico, hacemos hincapié en el valor del antecedente de la lesión cutánea característica, eritema migrans, por lo que la historia clínica es sumamente importante. Se ha recomendado un diagnóstico microbiológico en dos pasos: el primero es mediante una prueba de detección sensible, generalmente ELISA, si ese resultado es positivo o equivoco se realiza una inmunotransferencia Western para confirmar la especificidad del resultado: se requiere la presencia de anticuerpos contra al menos dos (para IGM) o cinco (para IGG) proteínas de *B. burgdorferi* para que el resultado de inmunotransferencia se considere positivo. El LCR es otra característica a considerar para el diagnóstico, y éste se asocia con un elevado conteo de células, típicamente presenta una pleocitosis moderada de predominio linfocítico, con aumento de proteínas y niveles de glucosa normal.^{19,20}

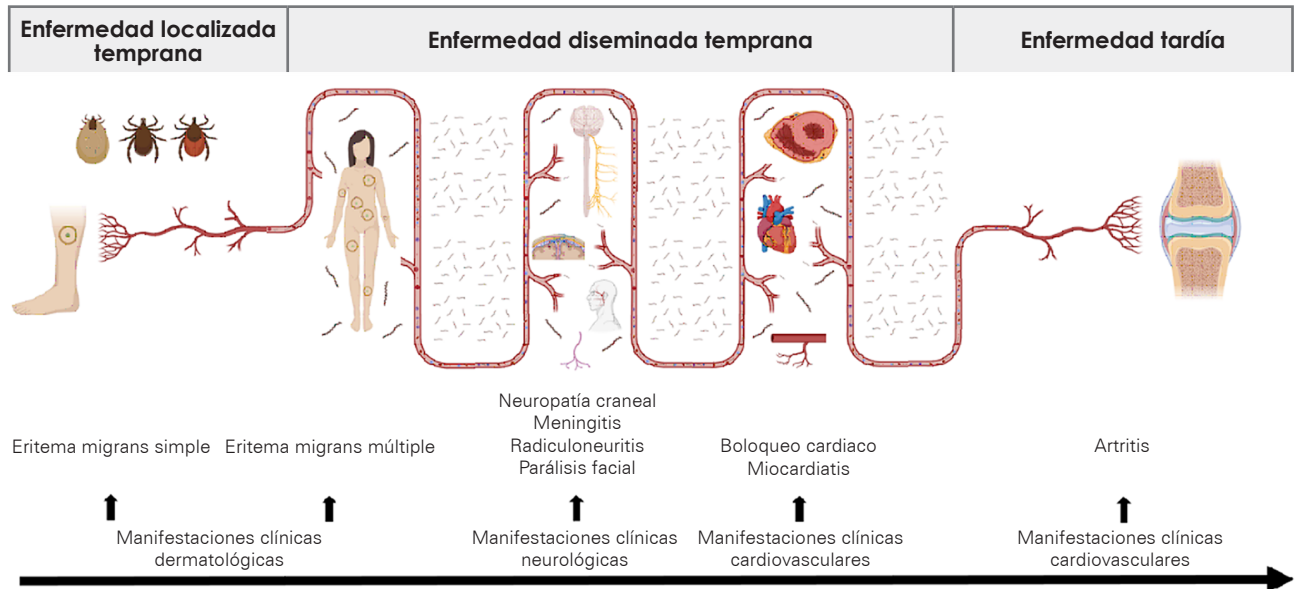
Respecto del tratamiento, se han reportado como antimicrobianos efectivos el uso de penicilina, ceftriaxona y cefotaxima, los tres con la misma eficacia.¹⁴ En los niños se sugiere evitar el uso de doxiciclina como una opción empírica inicial para niños de ocho años o menos, esto debido a los efectos adversos en este grupo de edad.

Con la exposición de este caso queremos recalcar la enfermedad de Lyme como una patología emergente, haciendo énfasis en la afectación del sistema nervioso central,

sin olvidarnos de toda la variedad clínica que puede presentar. Esto nos lleva a recapacitar acerca del papel que juega la presentación neurológica como una de las manifestaciones

clínicas más frecuentes, en donde el contexto epidemiológico es sumamente importante para dar atención temprana a aquellos pacientes que padecen esta enfermedad.

Figura 3.
Historia natural de la enfermedad de Lyme



De acuerdo con el tiempo de evolución y manifestaciones clínicas, ésta se clasifica en enfermedad localizada temprana, diseminada temprana y diseminada tardía. La enfermedad localizada temprana se debe al insulto inicial de la garrapata (infectada por *Borrelia burgdorferi*) en el sitio de la mordedura, dando lugar al eritema migrans simple. La enfermedad diseminada temprana se debe a la propagación por vía hematológica de la espiroqueta a la piel propiamente dicha (eritema migrans múltiple), al sistema nervioso central o al sistema cardiovascular. Posteriormente, en la enfermedad tardía tenemos la presentación clínica de artritis.

Referencias

1. Sood, S.K., "Lyme disease in children", *Infect Dis Clin North Am*, 2015, 29 (2): 281-294. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.011>.
2. Shapiro, E.D., *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease), *Princ Pract Pediatr Infect Dis*, 2017: 976-977.
3. Pachner, A.R. y Steere, A.C., "The triad of neurologic manifestations of Lyme disease", *Neurology*, 1985, 35 (1): 47-53.
4. Halperin, J.J., "Nervous system Lyme disease", *Infect Dis Clin North Am*, 2015, 29 (2): 241-253. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.002>.
5. Mead, P.S., "Epidemiology of Lyme disease", *Infect Dis Clin North Am*, 2015, 29 (2): 187-210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.010>.
6. Fahrer, H., Van der, L., Sauvain, M., Gern, L., Zhioua, E. y Aeschliman, A., "The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk", *J Infect Dis*, 1991, 163: 305-310.
7. Hoffmann, A., "Monografía de los *Ixodoidea* de México", *Rev Soc Mex Hist Nat*, 1962, **xxiii**: 197-282.
8. Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano, S.F., Cedillo, R., Tapia, C. y Muñoz, O., "Serologic evidences suggesting the presence of *Borrelia burgdorferi* infection in Mexico", *Arch Med Res*, 1999, 30: 64-68.
9. Gordillo-Pérez, G., Torres, J., Solórzano, S.F., Garduño, B.V., Tapia, C.R. y Muñoz, O., "Estudio seroepidemiológico de borreliosis de Lyme en la Ciudad de México y el noreste de la República Mexicana", *Salud Publica Mex*, 2003, 45 (5): 351-355.
10. García, L.F., "Enfermedad de Lyme adquirida en el estado de Morelos, México", *Med Interna México*, 2018, 34 (2): 342-348.
11. Rožič, M., Lah, L.L., Ružič-Sabljic, E., Kastrin, A. y Arnež, M., "Lyme neuroborreliosis in children: etiology and comparison of clinical findings of Lyme neuroborreliosis caused by *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*", *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38 (11): e279-284.
12. Campo, C.D., Muñoz, L.A., De Eulate, G.F.G., Rodríguez, A.J., Gabilondo, A., González, F. et al., "Encefalomielitis extensa por borrelia: una forma atípica de neuroborreliosis", *Rev Neurol*, 2019, 68 (4): 169-170.
13. Celik, T., Celik, U., Kömür, M., Tolunay, O., Yildizdas, R.D., Yagci-Kupeli, B. et al., "Pediatric Lyme neuroborreliosis: different clinical presentations of the same agent; single center experience", *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37 (2): 107-113.
14. Sisalima, J.C., Galarza, D.R., Moreno, D.C., Gómez, D.M. y Dueñas, G., "Neuroborreliosis como causa", 2013, 21 (3): 108-114.
15. Gordillo-Pérez, G., Solórzano, F., Cervantes, C.A., Sán-

- chez, V.G., García, R.R., Díaz, A.M. *et al.*, "Lyme neuroborreliosis is a severe and frequent neurological disease in Mexico", *Arch Med Res*, 2018, 49 (6): 399-404.
16. Gordillo-Pérez, G., García, J.I., Solórzano, S.F., Corrales, Z.L., Muñoz, H.O. y Torres, L.J., "Serological evidence of *Borrelia burgdorferi* infection in Mexican patients with facial palsy", *Rev Investig Clínica*, 2017, 69 (6): 344-348.
17. García, J.C. y Benach, J.L., "Lyme neuroborreliosis: clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections", *Ann Neurol*, 2019, 85 (1): 21-31.
18. Blanco, V.M.J., Guio, C.L., Montejo, J.M. e Iraurgu, A.P., "Neuroborreliosis: experiencia de 10 años en un hospital terciario del norte de España", *Rev Española Quimioter*, 2017, 30 (3): 234-235. Disponible en: <https://medes.com/publication/122555>.
19. Hansen, K., Crone, C. y Kristoferitsch, W., "Lyme neuroborreliosis", *Handbook of clinical neurology*, vol. 115, 1ª ed., Elsevier, 2013, pp. 559-575. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00032-1>.
20. Gómez, E.M., Gómez, C.J., Calvo, P.L. y Oteo, J.A., "Neuroborreliosis: serie de 7 casos en un hospital", *Neurología*, 2016, 31 (2): 137-139.
21. Lindland, E.S., Solheim, A.M., Andreassen, S., Quist-Paulsen, E., Eikeland, R. y Beyer, M.K., "Imaging in Lyme neuroborreliosis apparent diffusion coefficient AI, antibody index; Bb, *Borrelia burgdorferi*; CLIPPERS, enhancement responsive to steroids; CNS, central nervous system, CSF; cerebrospinal fluid EFNS, European Federation of Neurological Societies, FL", 2018, 833-844. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0646-x>.

Financiamiento: ninguno

Conflicto de intereses: ninguno

González Arenas, Efrén¹
 Aceves Barrios, Carlos Andrés¹
 Reyes Gómez, Ulises²
 Yalaupari Mejía, Juan Pablo³

Endocarditis infecciosa asociada a cables de marcapaso en lactante menor con lupus neonatal

Pacemaker-associated infectious endocarditis in infant with neonatal lupus

Fecha de aceptación: marzo 2022

Resumen

Los neonatos con lupus eritematoso sistémico pueden cursar con bloqueo auriculoventricular completo (bavc) secundario a enfermedad autoinmune, por tal motivo requieren la instalación de marcapaso.

Exponemos el caso de un lactante hijo de madre de 35 años de edad, aparentemente sana, con embarazo normoevolutivo hasta las 24 semanas de gestación. Por control se realizó ultrasonido obstétrico en el que se detectó bradicardia fetal. A la madre se le hicieron diversos estudios de laboratorio en los que se encontraron anticuerpos igg anti-ro positivos. Se interrumpió el embarazo por cesárea a las 39 semanas de gestación, nació un producto masculino con llanto y respiración espontáneas; con bradicardia persistente, electrocardiograma con bavc, en las primeras 24 horas de vida se instaló marcapaso epicárdico, al día siguiente se administró dosis única de inmunoglobulina. A las dos semanas presentó fiebre, erosión cutánea y exposición percutánea de los cables del marcapaso, secreción amarillenta en cantidad moderada, no fétida. Por ecocardiograma transtorácico se diagnosticó endocarditis infecciosa, por lo que fue enviado a nuestro centro médico. Se repitió el ecocardiograma y en el trayecto del electrodo ventricular se observaron imágenes con hiperdensidades irregulares adheridas al cuerpo del electrodo de 3 × 5 × 10.8 mm y 5.1 × 3.8 mm, sin movimiento errático, falla cardíaca con fevi de 15% y derrame pericárdico. Se administró vancomicina/anfotericina b de complejos lipídicos. Se retiró el marcapaso, sin embargo, presentó bradicardia progresiva refractaria a tratamiento y se desencadenó paro cardíaco respiratorio irreversible.

Palabras clave: *endocarditis infecciosa, marcapaso, bloqueo auriculoventricular.*

Abstract

Neonates with systemic lupus erythematosus may present with complete atrioventricular block (avb), secondary to the autoimmune disease. These patients require the installation of a pacemaker.

CLINICAL CASE. The case of an infant is presented, son of an apparently healthy 35-year-old mother, normal pregnancy up to 24 weeks of gestation, in obstetric ultrasound detecting fetal bradycardia, various laboratory studies are performed on the mother found igg antibodies anti-ro positive. Pregnancy was terminated by caesarean section at 39 weeks. Male live product was born with crying and spontaneous breathing with persistent bradycardia, electrocardiogram with avb, in the first 24 hours of life an epicardial pacemaker was installed, the next day a single dose of immunoglobulin was administered. At two weeks, he presented fever, skin erosion and percutaneous exposure of the pacemaker leads, a moderate amount of yellowish discharge that was not fetid. By transthoracic echocardiogram, infectious endocarditis was diagnosed, for which he was sent to our medical center. The echocardiogram was repeated, observing images with irregular hyperdensities attached to the electrode body 3 × 5 × 10.8 mm and 5.1 × 3.8 mm, without erratic movement, heart failure with lvef of 15% and pericardial effusion. Vancomycin/amphotericin b lipid complexes were administered. The pacemaker was removed, however, he presented progressive bradycardia refractory to treatment and triggered irreversible cardiac-respiratory arrest.

Keywords: *infective endocarditis, pacemaker, atrioventricular block.*

¹ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

² Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A. C. (GIIP)

³ Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

Dirección electrónica: reyes_gu@yahoo.com

Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael

Anáhuac núm. 460, Colonia Tequisquiapan, San Luis Potosí
 Dr. Efrén González-Arenas

Dirección electrónica: glezefren@yahoo.com.mx

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Avenida Félix Cuevas núm. 540, Colonia Del Valle, Alcaldía Benito

Juárez, C.P. 03229, Ciudad de México

Teléfono: 55 5200 5003, exts. 14327 y 14328

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es el proceso bacteriano de la superficie endocárdica, vasos sanguíneos o estructuras valvulares.¹ En recién nacidos críticamente enfermos con o sin cardiopatía congénita, es una complicación infectológica cada vez más frecuente observada en aquellos bebés con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos neonatales, debido en gran parte a que son sometidos a maniobras invasivas para preservarles la vida, donde los dispositivos cardiovasculares no valvulares son los menos usados. El lupus eritematoso neonatal es causado por el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos IgG anti-RO/SSA. Las manifestaciones clínicas secundarias son complejas y variadas, el bloqueo auriculoventricular cardiaco se reporta en 50% de los casos, es permanente e irreversible; de éstos, 66% requiere marcapaso y una mínima parte de ellos puede desarrollar endocarditis infecciosa.^{2,3} En la población general, la incidencia de endocarditis infecciosa asociada a marcapaso (EIAM) se estima entre 1.9 por mil dispositivo-años, se considera extremadamente rara en la edad pediátrica y, por ende, en los lactantes se desconoce su incidencia.⁴ A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la EI, es una causa importante de morbimortalidad neonatal, y cuando ésta ocurre en el ámbito hospitalario y requiere de intervención quirúrgica el riesgo de muerte aumenta más del doble.⁵⁻⁸

Caso clínico

Se trata de un bebé de cinco meses de edad, hijo de padres de 35 años no consanguíneos, aparentemente sanos, originarios y residentes del estado de Querétaro, México. Producto de la primera gestación, cursó con embarazo normoevolutivo, a las 24 semanas de gestación se realizó ultrasonido obstétrico que reportó feto con corazón estructuralmente sin alteraciones, bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular completo sin causa aparente y sin evidencia de sufrimiento fetal, el resto del estudio sin alteraciones. A la madre se le hicieron diversos estudios, los cuales se observaron dentro de percentiles normales, los anticuerpos IgG anti-RO/SSA positivos. A las 26 semanas de gestación se administró inmunoglobulina intravenosa humana (IGIV), embarazo normoevolutivo clínicamente y por ultrasonido mensual. A las 39 semanas de gestación se interrumpió el embarazo mediante cesárea, se obtuvo un producto masculino con llanto y respiración espontánea, requirió maniobras habituales de reanimación neonatal con flujo libre de oxígeno a 3 L por minuto, peso 3 250 kg, talla 51 cm, Apgar 8-9.

Se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) por bradicardia persistente; en el resto de la exploración física no se encontraron alteraciones. Se indicó ayuno, soluciones parenterales, fase II de la ventilación con presión positiva constante por vía aérea nasal. Se realizó diagnóstico por ELISA IgG anti-RO positivos. Biometría hemática, química sanguínea, coombs, pruebas de función hepáticas, anticuerpos antinucleares y células de LE todos en percentiles normales. Se hizo electrocardiograma que mostró ritmo de escape con 40 a 50 latidos por minuto,

complejo QRS estrecho con bloqueo auriculoventricular, se realizó ecocardiograma transtorácico (ETT) que confirmó bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular completo con 60 latidos por minuto, sin pausas mayores a tres segundos.

Fue valorado en el área de Cardiología Pediátrica donde se concluyó bloqueo auriculoventricular completo secundario a lupus eritematoso neonatal. En su primer día de vida, en un hospital privado se le aplicó electroestimulación, se le colocó electrodo epicárdico endocavitario unicameral y el generador en la región abdominal. Se administró profilaxis con cefalexina durante tres días. Ocho horas después del implante reingresó a la UCIN estable, con marcapaso normofuncional, se administró dosis única de inmunoglobulina 1mg/kg/día, sin eventualidades.

Los siguientes cinco días mostró buena evolución. Al sexto día, en la exploración de la región subclavicular derecha se observó dehiscencia de herida quirúrgica con exposición de cables de marcapaso y salida de secreción amarillenta en cantidad moderada, no fétida, bordes con hiperemia, dolor, acompañados de taquicardia, se indicó dicloxacilina/amikacina en dosis e intervalos de acuerdo con la edad y peso por 14/5 días, respectivamente, con buena evolución. Fue egresado a los 23 días de vida, con cables expuestos, sin clínica de infección, ECG normal y tratamiento cardiológico.

Reingresó al hospital de adscripción al tercer mes de vida, con mal estado general, hipoactivo, hiporreactivo, taquicárdico, diaforético, pulsos saltones, hepatomegalia de 4-4.5 en líneas convencionales. Se realizó ETT que mostró miocardiopatía dilatada y datos compatibles de falla ventricular izquierda. Se administró levosimendan, captopril, furosemida y dobutamina, con buena respuesta al tratamiento. Se egresó a los siete días a su domicilio.

Al quinto mes de vida reingresó por fiebre, con pico máximo de 38.4 °C de dos días de evolución, mal estado general, pérdida de peso de 18%, en la región subclavicular, las gasas que cubrían los cables del marcapaso tenían escasa secreción amarillenta no fétida, hiperemia, dolor moderado a la palpación y aumento de calor local. Se tomaron estudios de laboratorios. Biometría hemática con leucocitos de 20 000/mm³, 88% neutrófilos, plaquetas 105 mil/mm³, proteína c reactiva de 12 u/l. Se inició tratamiento con cefotaxima más dicloxacilina en dosis e intervalos de acuerdo con el peso y la edad, cultivo de secreción negativo. Se realizó ETT donde se observó miocardiopatía dilatada secundaria a disfunción del marcapaso y probable endocarditis infecciosa.

Por la mala evolución, se solicitó su traslado al área de Cardiología Pediátrica de nuestro centro médico. En su ingreso en Admisión Continua Pediátrica: peso de 4.5 kg, talla de 64 cm, frecuencia cardiaca de 125 por minuto, saturación de 79%, frecuencia respiratoria de 33 minuto, fiebre de 38.2 °C, mal estado general, hipoactivo, hiporreactivo, tegumentos con palidez y datos de deshidratación leve, dificultad respiratoria caracterizada por aleteo nasal, tiros intercostales y sibilancias inspiratorias. Se nebulizó con broncodilatador y oxígeno suplementario, esto mejoró la dificultad respiratoria con saturación al 100%. Los datos sobresalientes en la exploración física fueron: región subclavicular izquierda, gasas con escasa secreción verdosa amarillenta no fétida, se veían los cables del marcapaso

(figura 1), bordes eritematosos, área cardíaca con precordio hiperdinámico sin soplos, en el abdomen, hígado a 4-4 cm por debajo del borde costal derecho, las extremidades inferiores con cambios vasomotores, el resto de la exploración no mostró alteraciones. Biometría hemática con leucocitos de $15\,000/\text{mm}^3$, neutrófilos 28%, linfocitos 63.8%, monocitos 6.1%, plaquetas $505\ \text{mil}/\text{mm}^3$, eritrocitos 4.78 millones/m, hemoglobina 11.9 gr/dl, hematocrito 36.9%, volumen corpuscular medio 77.2 fL, hemoglobina corpuscular media 24.9 pg, concentración media de hemoglobina corpuscular 32.2 g/dL. Electrolitos séricos: (con) sodio 134 meq/L, potasio 2.8 meq/L, cloro 97 meq/L. Pruebas de coagulación: INR 1.35% de actividad 62.3%, tiempo de protrombina 16.0 seg, tiempo parcial de tromboplastina 26.1 seg. Pruebas de función hepática: ALT 23 U/L, AST 38 U/L, LDL 321 U/L, bilirrubina indirecta 0.27 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.27 mg/dl. Se tomaron tres hemocultivos periféricos seriados. Radiografía de tórax: parénquima con infiltrado apical derecho, corazón en levocardia, levoápex, cavidades cardíacas derechas crecidas. Se instaló catéter venoso por venodisección en la vena femoral derecha, se comenzó tratamiento con levosimendan, furosemida, omeprazol, espironolactona y paracetamol, se corrigió el potasio y se logró estabilizar hemodinámica y ventilatoriamente. Se decidió iniciar vancomicina 40 mg/kg/día.

Figura 1.
Exteriorización de cables del marcapaso.
Con eritema, ligera secreción serosa no fétida en la inserción superior



Se ingresó a Cardiología Pediátrica con los diagnósticos de: miocardiopatía dilatada secundaria a disfunción del marcapaso, infección de tejido blando y probable endocarditis infecciosa asociada a marcapaso.

Al tercer día de estancia hospitalaria se realizó sesión multidisciplinaria: Cardiología Pediátrica, Cirugía Cardiovascular, Reumatología, Ecocardiografía Pediátrica, Electrofisiología e Infectología Pediátrica. El área de Cardiología

Pediátrica recomendó continuar con omeprazol, furosemida y espironolactona. Cirugía Cardiovascular sugirió estabilizar al paciente y programar el retiro del sistema. Reumatología indicó dosis extra de inmunoglobulina a 1 mg/kg/día. Ecocardiografía Pediátrica observó por ETT: ventrículo izquierdo dilatado DD 36 mm, DS 33 mm, SIV 5 mm³, VTd 39 ml, VTs 33 ml, con severa disfunción sistólica FEVI 15%, derrame pericárdico global no cuantificable, sin compromiso mecánico ni hemodinámico. Se identificaron imágenes hiperecogénicas redondeadas, irregulares, adheridas al cuerpo del electrodo $3 \times 5 \times 10.8\ \text{mm}$ y $5.1 \times 3.8\ \text{mm}$, sin movimiento errático (figura 2), se confirmó BAV completo, sin otras alteraciones estructurales. Electrofisiología: dispositivo electrónico en modo de estimulación VVI con frecuencia mínima inferior de 120 lpm, se realizó detección de onda R 4mv con escape a 59 latidos por minuto, el umbral de captura fue de 0.9v/0.40 ms, impedancia 250 O, se programó estimulación con salida de 2.4v/0.40 ms, con estimulación bipolar, se modificó la programación a VVIR con frecuencia máxima de 160 latidos por minuto etiquetado como normofuncional. Infectología Pediátrica: recomendó toma de hemocultivos de sangre periférica⁶ y biopsia cultivo de la dehiscencia de la herida y agregamos anfotericina B de complejos lipídicos. Se acordó transferir al paciente a nuestro Servicio de Infectología y dar seguimiento por el equipo multidisciplinario.

Figura 2.
Ecocardiografía transtorácica. En el trayecto del electrodo se observaron dos masas hiperdensas irregulares que en su momento midieron $3 \times 5 \times 10.8\ \text{mm}$ y $5.1 \times 3.8\ \text{mm}$

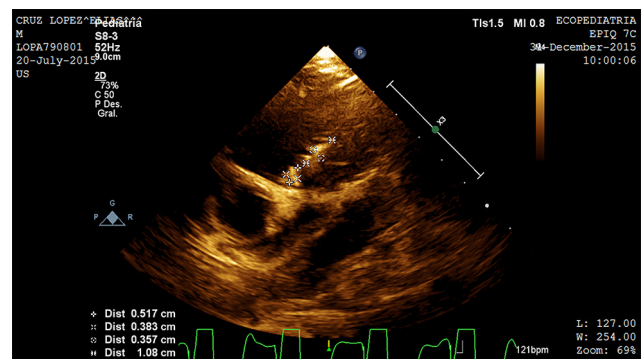
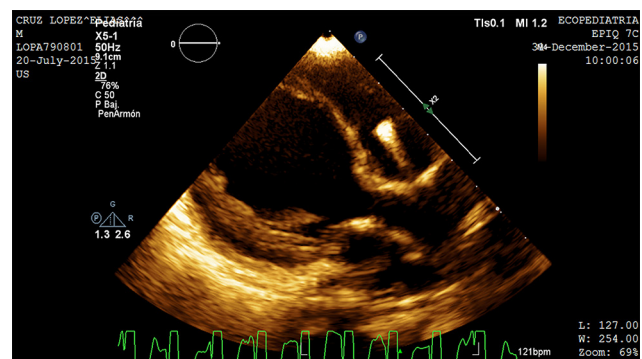


Figura 3.
Ecocardiografía transtorácica. La vegetación más valvular se aprecia de $9.4 \times 5.4\ \text{mm}$



Evolución: durante los siguientes siete días de estancia en nuestro Servicio cursó con gran labilidad al manejo. Ventilatoriamente presentó broncoespasmos frecuentes e incluso hasta por dos días, secundarios a insuficiencia cardíaca caracterizada por hepatomegalia de 6-5-4 cm, taquicardia, se trató con budesonida, ipratropio-salbutamol y oxígeno suplementario, con esto tuvo mejoría parcial. Hemodinámicamente, falla cardíaca descompensada caracterizada por taquicardia y hepatomegalia, se manejó con restricción hídrica, dosis de rescate de furosemida, así como dosis extra de levosimendan, mostró mejoría leve. Infectológicamente la fiebre se controló al segundo día. Al quinto día después del tratamiento: biometría hemática, reactantes de fase aguda dentro de percentiles normales, hemocultivos de sangre periférica y biopsia cultivo sin desarrollo microbiológico. Debido a la evolución tórpida y ante la imposibilidad de retiro del marcapaso, se realizó nuevo ETT (figura 3) que reportó imágenes hiperecogénicas, la más apical de 4.1×7.7 mm y otra subvalvular de 9.4×5.4 mm, la vegetación más valvular se apreciaba valvulada, con FEVI de 11%, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo grado II e insuficiencia mitral.

Ante la mala evolución se valoró el riesgo-beneficio y se decidió el retiro del sistema de forma quirúrgica. Sin embargo, de manera abrupta presentó dificultad respiratoria caracterizada por aleteo nasal, tiros intercostales bajos, retracción xifoidea, corazón hiperdinámico, pulso no palpable, palidez de tegumentos e hiporreactividad a estímulos externos. Se empezó manejo avanzado de resucitación, se tomó gasometría que reportó acidosis metabólica descompensada con hiperlactacidemia, se solicitaron ECG y ETT, sin embargo, antes de realizar dichos estudios el paciente tuvo un desenlace fatal.

Discusión

La endocarditis infecciosa (EI) se puede establecer en la superficie endocárdica, los vasos sanguíneos o en estructuras valvulares, la etiología puede ser por bacterias, hongos o virus.^{1,9} Es poco frecuente, muy grave, de difícil diagnóstico, costosa, el tratamiento puede ser médico-quirúrgico, requiere de la suma de esfuerzos del personal de salud y, a pesar de ello, la tasa de morbimortalidad es alta.^{10,11} Uno de los grandes problemas en el análisis integral de la EI es su baja incidencia en el total de la población, ésta se reporta en 3.4 episodios/100 mil habitantes por año,⁶ y cuando se relaciona con el sistema de electroestimulación cardíaca, su incidencia se reporta en 1.9 por mil dispositivo-años.¹²

Los estudios publicados en las últimas décadas no muestran cambios significativos en la EI, sin embargo, en éstos podemos observar sesgo en la heterogeneidad poblacional o centro hospitalario de referencia, la mayoría de los casos se describen en pacientes seniles sin enfermedad valvular, infección asociada a la atención de la salud (IAAS), esta última con tendencia al alza en la población pediátrica debido a una mayor sobrevida de niños con y sin cardiopatía congénita, uso creciente de dispositivos intravasculares, enfermedades hematológicas, recién nacidos críticamente enfermos, estancias hospitalarias prolongadas, así como incremento de aislamientos de *Staphylococcus* ssp.

y su marcado cambio en las sensibilidades a los antibacterianos. Dichas circunstancias han obligado a la creación de grupos multidisciplinarios, los cuales han demostrado tener efecto en el pronóstico de vida de estos pacientes.^{5,6,13-16}

En la población pediátrica existe un número reducido de niños con bloqueo del sistema de conducción cardíaca, adquirido o congénito, que requieren sistema eléctrico de conducción cardíaca, el cual puede desarrollar infección y complicarse con endocarditis infecciosa asociada a marcapaso (EIAM), la cual es sumamente rara.¹³⁻²¹ En México la EI se reporta con una frecuencia de 0.149-1.35/1 000 hospitalizados, el grupo menor de dos años es el más afectado, se observa más en el sexo masculino, sin embargo, el femenino presenta más mortalidad. De ellos, los neonatos críticamente enfermos están expuestos a mayor número de procedimientos invasivos, por lo que son los de mayor riesgo de padecerla, en especial aquellos con malformación cardíaca. En los recién nacidos hay un subgrupo muy reducido, con cardiopatía congénita con corazón estructuralmente sano, que requieren sistema eléctrico de conducción cardíaca que pueden desarrollar endocarditis infecciosa asociada a marcapaso (EIAM).^{14, 22-25}

Debido a la rareza de este padecimiento decidimos hacer el reporte de este caso clínico con lupus eritematoso sistémico, portador de marcapaso y con evidencia de EIAM en su variedad de infección profunda tardía. En los recién nacidos críticamente enfermos que desarrollan endocarditis infecciosa se han asociado diversos factores de riesgo: inmunocompromiso, nutrición parenteral total, uso de antimicrobianos, eventos hipóxico-isquémicos, alteraciones gastrointestinales, ventilación mecánica, dispositivo intravascular, entre otros. Nuestro paciente sólo requirió marcapaso por bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) secundario a lupus eritematoso neonatal (LEN), siendo el único factor de riesgo asociado a la infección del bolsillo de los cables del marcapaso, frecuentemente relacionado con la génesis de la EIAM.^{7,26-30}

En cuanto al LEN, éste es causado por el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos de tipo Igg anti-RO/SSA en 90 a 95% de los casos, y con mucha menor frecuencia por anti-La/SSB y anti-U1RNP. Aunque no es criterio absoluto, ya que se han observado discrepancias entre gemelos.³¹⁻³³ El paso de anticuerpos ocurre entre las semanas 18 a 24 de gestación, su incidencia es de 1.5 a 2% en recién nacidos vivos, es prevalente en el sexo femenino.³⁴ Las implicaciones clínicas del LEN son complejas y variadas,^{35,36} el daño cardiovascular incluye miocardio, pericardio, válvulas, vasos coronarios y bloqueo auriculoventricular completo (BAVC), que es el más grave; se presenta en 50% de los casos y puede ser permanente e irreversible, de éstos el 43% puede fallecer tempranamente y 66% de ellos requieren sistema electrónico de estimulación cardíaca. El sistema de conducción cardíaca es afectado por el tropismo de los anticuerpos maternos Igg anti-RO/SSA a los cardiomiocitos fetales del sistema de conducción/excitación, causando inflamación, fibrosis y calcificación. Otro mecanismo descrito es la reacción cruzada de los autoanticuerpos SSA/SSB con el sistema de autorregulación de los canales de calcio tipo L, ya que estos pueden ser arritmogénicos.³⁷⁻⁴⁰

En nuestro paciente se detectaron anticuerpos Igg anti-RO/SSA, y por electrocardiografía y ecocardiografía se

diagnosticó BAVC, por lo que se implantó electrodo epicárdico endocavitario unicameral, cuyo cable torácico se exteriorizó y esto condicionó la infección del bolsillo, lo cual consideramos que no respondió al tratamiento antibacteriano establecido y evolucionó a infección endovascular, que es la más frecuente y que secundariamente infectó el electrodo intracavitario originando endocarditis infecciosa asociada a marcapaso (EIAM) de tipo infección profunda tardía; otra vía de llegada de los patógenos a los electrodos es por bacteriemias.

En la población general la incidencia de infecciones relacionadas con marcapaso es muy variable, entre los diversos estudios quizá el más demostrativo es el PEOPLE, el cual incluye población heterogénea, reporta una incidencia de complicaciones infectológicas de 0.13 a 7%^{16,41,42} en comparación con el 10% que describen⁴³ otros estudios, y no desglosa los diferentes tipos de infección.⁴⁴ En la EIAM se han asociado diversos factores de riesgo, en el caso particular de los recién nacidos y lactantes críticamente enfermos se han identificado: peso menor a 10 kg, estado inmunológico, sitio de fijación e infección del bolsillo, todos ellos documentados en nuestro paciente. Otros factores descritos y que no pudimos evidenciar fueron: bacteriemias transitorias, bajo entrenamiento del operador e instalaciones no adecuadas. En su patogénesis debe coexistir interrelación entre dispositivo-hospedero-microorganismo. En referencia al primero, la presencia del electrodo intracardiaco origina trauma, condiciona turbulencia por regurgitación valvular e interfiere en su cierre. Además, la hidrofobicidad, irregularidad en la superficie y la carga electrostática del biomaterial de los electrodos producen inflamación y daño endocárdico del huésped, con exposición de la matriz extracelular, activa la síntesis de integrinas, exterioriza la fibronectina insoluble, favorece la adhesión de fibronectina circulante, facilita la respuesta endotelial y la trombogénesis como parte de los mecanismos de reparación tisular, activa a su vez al sistema monocítico-fagocitario, perpetúa la inmunotrombosis y forma la vegetación trombótica abacteriana.^{28,45-50} Una vez establecida dicha vegetación, ésta se puede colonizar durante bacteriemias transitorias. En la colonización, el fibrinógeno, las proteínas de unión a colágeno, la fibronectina y los factores de aglutinación A o B juegan un papel preponderante en la adherencia del exopolisacárido bacteriano maduro, el cual es dependiente de la versatilidad metabólica y la plasticidad genotípica de cada bacteria, igualmente, impide la actividad del antibacteriano del sistema inmunológico. O bien, que el patógeno sea más virulento, patogénico o multirresistente, todo ello facilita la proliferación bacteriana que puede alcanzar concentraciones tan altas como 10^7 a 10^{10} ufc/g de tejido.⁵¹⁻⁵⁶

Otro aspecto de gran importancia en los últimos años en el reconocimiento antigénico son los polimorfismos moleculares, los cuales se encuentran codificados genéticamente y dependen de la expresión de ellos en los genes del nucleótido único (SNPS), ubicados en los genes de los receptores *toll-like* (TLRS). Se han descrito cuando menos once patrones moleculares del SNPS, de ahí la diversidad en la afinidad por los antígenos. El TLR2-R753Q es el que se asocia a mayor riesgo de padecer endocarditis infecciosa por su afinidad con lipoproteínas bacterianas y el ácido lipoteicoico de *Staphylococcus* spp. Por su parte, las mutaciones

TLR4-D299G y T399I se ha asociado al reconocimiento de lipopolisacáridos de bacilos gram negativos.⁵⁷ En los neonatos y lactantes críticamente enfermos con corazón estructuralmente sano o con cardiopatía congénita o adquirida, como en el caso que exponemos, la presentación de la EI suele ser aguda, y menos frecuente la subaguda, las manifestaciones clínicas son variables e inespecíficas, difíciles de diferenciar de septicemia y de cardiopatía congénita descompensada. Clínicamente suele haber hipoactividad, hiporreactividad, apnea, intolerancia alimentaria, distermias, insuficiencia respiratoria, taquicardia, soplo cardíaco, falla de bomba, hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas; en general los fenómenos inmunológicos no se presentan en ellos.

Para su apoyo diagnóstico siguen siendo de gran utilidad los criterios publicados por la Universidad de Duke en 1994 acuñados por Durack y colaboradores, además de sus modificaciones. Igualmente se ha intentado validar un gran número de pruebas de laboratorio como parte del apoyo diagnóstico, como el conteo de leucocitos, plaquetas, proteína c reactiva, procalcitonina, eritrosedimentación, lactato, inmunológicos, creatinina, entre otros; sin embargo, no son absolutas y suelen utilizarse en la estratificación de riesgo.^{15,58-64} Asimismo, se han incluido técnicas de imagen como la tomografía axial computada multicorte, la resonancia magnética nuclear, la tomografía por emisión de positrones²² con f-fluorodesoxiglucosa y la TAC dinámica, sin que hasta ahora haya suficiente evidencia para que se incluyan como parte del diagnóstico. Dichas circunstancias no se han estudiado en la EIAM.^{65,66}

En el caso del lactante que exponemos, la fiebre y la exposición de cables del marcapaso con presencia de secreción de aspecto purulento fueron los datos pivote en la sospecha diagnóstica de EIAM, a pesar de que dicha infección es la que tiene el menor índice de complicaciones. La evolución depende del manejo antibacteriano, de la virulencia, la patogénicidad y de los mecanismos de resistencia del microorganismo. Mediante técnicas de biología molecular se ha demostrado que las bacterias que colonizan los cables del marcapaso son las mismas que generan la EIAM. La infección del bolsillo puede ocurrir durante la instalación o bien hasta dos años después, por lo que los ensayos clínicos evidencian la profilaxis antibacteriana preimplante, y no aplicarla incrementa la posibilidad de infección, estancia hospitalaria y costos.^{12,60,66-68}

Apoyados en los criterios de la Universidad de Duke,²⁴ algunos grupos han clasificado a la EIAM en criterios patológicos y clínicos; estos últimos se dividen en mayores y menores, pudiendo llegar a la posibilidad diagnóstica del 85%, con la que se clasificó a nuestro paciente debido a que presentó los siguientes criterios mayores: ecocardiograma con bioimágenes hiperecogénicas redondeadas, irregulares, adheridas al cuerpo del electrodo de $3 \times 5 \times 10.8$ mm y 5.1×3.8 mm, sin movimiento errático, y otra subvalvular de 9.4×5.4 mm, la vegetación más valvular se apreció valuada, por lo que se consideró de infección profunda tardía (figura 2). Los criterios menores detectados fueron: fiebre mayor a 38 °C, cardiopatía congénita de tipo bloqueo auriculoventricular completo, marcapaso, alimentación parenteral total, catéter venoso central con larga estancia y datos compatibles con respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección en el túnel de cables del marcapaso.

Los criterios patológicos,^{10,13,20,62} no encontrados en nuestro paciente, se basan en la identificación de microorganismos en la vegetación o en cables del sistema, *émbolos* o abscesos sépticos intracardíacos, hechos no corroborados por ETT debido al desenlace fatal del paciente y porque no se autorizó necropsia. Si bien el ETT es parte fundamental en el diagnóstico, igualmente lo es antes y durante el retiro y después del tratamiento.^{60,64}

Al establecer el diagnóstico de EIAM, la conducta está sujeta a la dependencia del paciente al marcapaso, como es el caso que exponemos, ya que la evolución tiene que ver con su retiro y el posible reimplante. El retiro se puede realizar mediante tracción percutánea cuando las vegetaciones son menores a 30 mm, sin embargo, se describen diversas complicaciones como avulsión del miocardio, taponamiento cardíaco, hemotórax, embolismo pulmonar, lesión vascular, migración del catéter y muerte. Otra opción de retiro es por esternotomía, ésta se debe considerar cuando la vegetación es mayor a 30 mm, el retiro percutáneo es fallido, complicado o incompleto, o cuando está indicada otra cirugía cardíaca.⁶⁵⁻⁷²

Una de las piedras angulares del éxito terapéutico en la EIAM es la identificación del o los patógenos causales y sus sensibilidades *in vitro*. En nuestro paciente los hemo-

cultivos y el cultivo de la secreción fueron negativos, dicha circunstancia quizá se debió al uso previo de diversos esquemas de antibacterianos. Otras causas descritas que no realizamos en nuestro caso son bacteremia de bajo grado, bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), indisponibilidad de anticuerpos β -glucano, concentración de D-arabinitol y reacción en cadena de la polimerasa.^{13,73,74} Por lo que el esquema de antibacterianos utilizados se determinó por las características de las múltiples vegetaciones, y diversos factores de riesgo como estancia hospitalaria prolongada, nutrición parenteral total, uso de antibacterianos de cobertura amplia con mala respuesta, baja respuesta inflamatoria, edad, peso y la gravedad del paciente, por lo que se sospechó que la infección podría ser polimicrobiana, ésta sucede por sinergia microbiana, entre patógenos metabólicamente cooperativos, debido al intercambio de sustratos y la biodistribución de productos metabólicos.^{4,67,68,75-78}

En un afán por disminuir la incidencia de endocarditis infecciosa asociada a marcapaso, hay avances en investigaciones en biología molecular, genética y terapia celular para desarrollar el marcapaso biológico, sin embargo, hasta ahora no existe evidencia que apoye su aplicabilidad.⁸⁰⁻⁸⁵

Referencias

- Guadalajara, J.F., "Endocarditis infecciosa", en J.F. Guadalajara, *Cardiología*, Méndez Editores, 5ª ed, México, 2000, pp. 547-567.
- Kammeraad, J.A.E., Rosenthal, E., Bostock, J., Rogers, J. y Sreeram, N., "Endocardial pacemaker implantation in infants weighing ≤ 10 kilograms, *Pacing and clinical electrophysiology*, 2004, 27 (11): 1466-1474.
- Chirillo, F., Scotton, P., Rocco, F., Rigoli, R., Borsatto, F., Pedrocco, A., De Leo, A., Minniti, G., Polesel, E. y Olivari, Z., "Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis, *Am J Cardiol*, 2013, 112 (8): 1171-1176.
- Edwards, K., Ingall, D., Czapek, E. y Davis, T., "Bacterial endocarditis in 4 young infants is this complication on the increase?", *Clin Pediatr*, 1977, 16: 607-609.
- Baddour, M.L., Epstein, E.A., Erickson, C.C., Knight, P.B., Levison, E.M., Lockhart, B.P., Masoudi, A.F., Okum, J.E., Wilson, R.W., Beerman, M.L., Bolger, F.A., Mark Estes, M., Gewitz, M., Newburger, W.J., Schron, B.E. y Taubert, A.K., "Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association", *Circulation*, 2010, 121: 458-477.
- Fernández, H.N. y Tornos, M.P., "Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años", *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66 (9): 728-733.
- Cullen Benítez, P.J., González Morán, R.J., Hidalgo Vázquez, M.M., López Enríquez, C.C., Martínez Hernández, A., Barrón San Pedro, R. e Iglesias Leboeiro, J., "Endocarditis infecciosa neonatal: diagnóstico y tratamiento", *Rev Mex Pediatr*, 2019, 86 (5): 202-209.
- Tápanes, D.H., Fleitas, R.E., Díaz, B.E., Savío, B.A. y Peña, F.M., "Comportamiento de la endocarditis infecciosa en el Cardiocentro Pediátrico "William Soler" de 2000 a 2012", *Cor Salud*, 2014, 6 (1): 47-55.
- Valero, E.G., Soto, M.P., Hernández, C.V. y Herrera, F.R., "Endocarditis infecciosa asociada al uso de marcapaso. Caso clínico patológico", *Rev Fac Med UNAM*, 2003, 2 (46): 71-74.
- Thuny, F., Grisoli, D., Collart, F., Habib, G. y Raoult, D., "Management of infective endocarditis: challenges and perspectives", *The Lancet*, 2012, 379 (9819): 965-975.
- Nevers, E.B., Thuny, F., Casalta, J.P., Richet, H., Gouriet, F., Collart, F., Riberi, A., Habib, G. y Raoult, D., "Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach", *Arch Intern Med*, 2009, 169 (14): 1290-1298.
- Uslan, D.Z., Sohail, M.R., St Sauver, J.L., Friedman, P.A., Hayes, D.L., Stoner, S.M., Wilson, W.R., Steckelberg, J.M. y Baddour, L.M., "Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection: a population-based study", *Arch Intern Med*, 2007, 167: 669-675.
- Fernández, H.N. y Almirante, B., "La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos", *Enf Infec Microbiol Clin*, 2012, 30 (7): 394-406.
- Mestres, C.A., Paré, C.J. y Miró, J.M., "Organización y funcionamiento de un grupo multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa: perspectiva de 30 años (1985-2014)", *Rev Esp Cardiol*, 2015, 68 (5): 363-368.
- Fernández, H.N., Almirante, B., Tornos, P., Pigrau, C., Sambola, A., Igual, A. y Pahissa, A., "Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis", *Clin Infect Dis*, 2008, 15 (47): 1287-1297.
- Delahaye, F., Rial, M.O., De Gevigney, G., Echocard, R. y Delaye, J., "A critical appraisal of the quality of the

- management of infective endocarditis", *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33 (3): 788-793.
17. Edelstein, S. y Yahalom, M., "Cardiac device-related endocarditis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment a review", *Int J Angiol*, 2009, 18 (4): 167-172.
 18. Villain, E., Martelli, H., Bonnet, D., Iserin, L., Butera, G. y Kachaner, J., "Characteristics and results of epicardial pacing in neonates and infants", *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23 (12): 2052-2056.
 19. Sohail, M.R., Uslan, D.Z., Khan, A.H., Friedman, P.A., Hayes, D.L., Wilson, W.R., Steckelberg, J.M., Jenkins, S.M. y Baddour, L.M., "Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection", *Mayo Clin Proc*, 2008, 83 (1): 46-53.
 20. Consenso Argentino SAC, "Consenso de marcapasos y resincronizadores", *Revista Argentina de Cardiología*, 2009, 77 (4): 1-42.
 21. Konta, L., Chubb, M.H., Bostock, J. y Rosenthal, E., "Twenty-seven years' experience with transvenous pacemaker implantation in children weighing <10 kg", *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9: e003422.
 22. Peña, H.P., López, E.J., Huerta, G.G. y Solórzano, S.F., "Características clínico-epidemiológicas de pacientes con endocarditis infecciosa atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI", *Enf Inf Microbiol*, 2007, 27 (1): 11-5.
 23. Bouza, E., Menasalvas, A., Muñoz, P., Vasallo, F.J., Del Mar Moreno, M. y García Fernández, M.A., "Infective endocarditis a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality", *Medicine*, 2001, 80 (5): 298-307.
 24. Hostetter, M.K., "Fungal infections in the neonatal intensive care unit", en Gleason, C.A. y Devaskar, S.U. (eds.), *Avery's diseases of the newborn*, 9ª ed., Filadelfia, Elsevier Saunders, 2012, pp. 565-569.
 25. Oelberg, D.G., Fisher, D.J., Gross, D.M., Denson, S.E. y Adcock, E.W., "Endocarditis in high risk neonates", *Pediatrics*, 1983, 71 (3): 392-397.
 26. Bendel, C.M., "Candidiasis", en Remington, J.S., Klein, J.O., Wilson, C.B., Nizet, V. et al. (eds.), *Infectious diseases of the fetus and newborn*, 7ª ed., Filadelfia, Elsevier Saunders, 2011, pp. 1055-1077.
 27. Peña, A., Cardiel Marmolejo, L.E., López, G.A. y Septién Hinojosa, M.I., "Endocarditis infecciosa neonatal. Presentación de un caso", *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2006, 69 (2): 92-95.
 28. Stull, T.L. y Lipuma, J.J., "Endocarditis in children", en Kaye, D. (ed.), *Infective endocarditis*, 2ª ed., Nueva York, Raven Press, 1992, pp. 313-322.
 29. Cano, P.O., Pombo, J.M. y Coma, S.R., "Registro español de marcapasos. XII Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2014)", *Rev Esp Cardiol*, 2015, 68: 1138-1153.
 30. Durack, D.T. y Beeson, B.J., "Experimental bacterial endocarditis I. Colonization of a sterile vegetation", *Br J Exp Pathol*, 1972, 53 (1): 44-49.
 31. Johnson, B., "Overview of neonatal lupus", *J Pediatr Health Care*, 2014, 28 (4): 331-341.
 32. Aguilera Peiró, P., Vicente Villa, A., González Enseñat, M.A., Ros Viladoms, J., Antón López, J. y Velasco Sánchez, D., "Espectro clínico del lupus eritematoso neonatal cutáneo", *An Pediatr*, 2009, 70 (3): 287-292.
 33. Pérez, M.F., De Torres, M.E., Buján, M.M., Lanoë, A., Cervini, A.B. y Pierini, A.M., "Lupus eritematoso neonatal: reporte de cuatro casos", *An Bras Dermatol*, 2011, 86 (2): 347-351.
 34. Le Rouzic, M.A., Abily-Donval, L., Marret, S., Balguerie, X. y Lardennois, C., "Neonatal lupus with severe multi-system organ involvement: an exceptional presentation of an uncommon disease", *Acad J Ped Neonatol*, 2017, 4 (2): 1-4.
 35. Wei, S., Yuan, T.M., Chen, L.H. y Yu, H.M., "Neonatal lupus erythematosus: three case reports and review of the Chinese literature", *Clin Pediatr (Filadelfia)*, 2010, 49 (7): 627-634.
 36. Freire de Carvalho, J., Trindade Viana, V.S., Pereira Cruz, R.B. y Bonfá, E., "Síndrome do lúpus neonatal", *Rev Bras Reumatol*, 2005, 45 (3): 153-160.
 37. Porcel, C.R., Tapia, C.L., Díaz, C.R. y Gutiérrez, M.T., "Lupus eritematoso neonatal: revisión de casos en los últimos 5 años", *Reumatol Clin*, 2014, 10 (3): 170-173.
 38. Miner, J.J. y Kim, A.H., "Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus", *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40 (1): 51-60.
 39. Yıldırım, A., Tunaodlu, F.S. y Karaadac, A.T., "Neonatal congenital heart block", *Indian Pediatr*, 2013, 50 (5): 483-488.
 40. Ghandi, Y., Kazemi, H., Alinejad, S. y Sharifi, M., "Complete congenital heart block in a neonatal lupus erythematosus associated with pulmonary involvement without pacemaker implantation: a case report", *Iranian Journal of Neonatology*, 2016, 7 (3): 29-32.
 41. Bertaglia, E., Zerbo, F., Zardo, S., Tarzan, D., Zoppo, F. y Pascotto, P., "Antibiotic prophylaxis with a single dose of cefazolin during pacemaker implantation: incidence of long-term infective complications", *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29 (1): 29-33.
 42. Bruun, N.E., Habib, G., Thuny, F. y Sogaard, P., "Cardiac imaging in infectious endocarditis", *Eur Heart J*, 2014, 35 (10): 624-632.
 43. Sohail, M.R., Uslan, D.Z., Khan, A.H., Friedman, P.A., Hayes, D.L., Wilson, W.R., Steckelberg, J.M., Jenkins, S.M. y Baddour, L.M., "Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection", *Mayo Clin Proc*, 2008, 83 (1): 46-53.
 44. Choo, H.M., Holmes, R.D., Gersh, J.B., Maloney, D.J., Merideth, J., Pluth, J.R. y Trusty, J., "Permanent pacemaker infections: characterization and management", *Am J Cardiol*, 1981, 48 (3): 559-564.
 45. Minhas, T., Ludlam, H.A., Wilks, M. y Tabaqchali, S., "Detection by PCR and analysis of the distribution of a fibronectin-binding protein gene (Jbn) among *Staphylococcal* isolates", *J Med Microbiol*, 1995, 42: 96-101.
 46. Klebe, R.J., Bentley, K.L. y Sehoen, R.C., "Adhesive substrates for fibronectin", *J Cell Physiol*, 1981, 109 (3): 481-488.
 47. Habib, G., Hoen, B., Tornos, P., Thuny, F., Prendergast, B., Vilacosta, I., Moreillon, P., Antunes, M.J., Thilen, U., Lekakis, J., Lengyel, M., Müller, L., Naber, C.K., Petros Nihoyannopoulos, P., Moritz, A. y Zamorano, J.L., "Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (esc). Endorsed by the European Society of Clinical

- Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for infection and cancer", *Eur Heart J*, 2009, 30: 2369-2413.
48. Cohen, M.I., Bush, D.M., Gaynor, J.W., Vetter, V.L., Tanel, R.E. y Rhodes, L.A., "Pediatric pacemaker infections: twenty years of experience", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124 (4): 821-827.
 49. Aranda, F., Perés Wingeyer, S. y De Larrañaga, G., "Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa", *Hematología*, 2015, 19 (3): 231-245.
 50. Vieira, M.L.C., Grinberg, M., Pomerantzeff, P.M.A., Andrade, J.L. y Mansur, A.J., "Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis", *Heart*, 2004, 90 (9): 1020-1024.
 51. Gregoratos, G., Abrams, J., Epstein, A.E. *et al.*, "Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines)", *J Am Coll Cardiol*, 2002, 106 (16): 2145-2161.
 52. Durack, D.T. y Beeson, P.B., "Experimental bacterial endocarditis II. Survival of bacteria in endocardial vegetations", *Br J Exp Pathol*, 1972, 53 (1): 50-53.
 53. Kavey, R.E.W., Franck, D.M., Byrum, C.J., Blackman, M.S., Sondheimer, H.M. y Bove, E.L., "Two-dimensional echocardiographic assessment of infective endocarditis in children", *Am J Dis Child*, 1983, 137 (9): 851-856.
 54. Vaudaux, P., Pittet, D., Haeblerli, A., Lerch, P.G., Morgenthaler, J.J., Proctor, R.A., Waldvogel, F.A. y Lew, D.P., "Fibronectin is more active than fibrin or fibrinogen in promoting *Staphylococcus aureus* adherence to inserted intravascular catheters", *J Infect Dis*, 1993, 167 (3): 633-641.
 55. Que, Y.A., François, P., Haefliger, J.A., Entenza, J.M., Vaudaux, P. y Moreillon, P., "Reassessing the role of *Staphylococcus aureus* clumping factor and fibronectin-binding protein by expression in *Lactococcus lactis*", *Infect Immun*, 2001, 69 (10): 6296-6302.
 56. Shove, M.S., Brodbeck, W.G., Colton, E. y Anderson, J.M., "Shear stress and material surface effects on adherent human monocyte apoptosis", *J Biomed Mater Res*, 2002, 60 (1): 148-158.
 57. Bustamante, J., Tamayo, E., Flórez, S., Tellería, J.J., Bustamante, E., López, J., San Román, J.A. y Álvarez, F.J., "El polimorfismo rs7530 del *toll-like receptor 2* se asocia a un aumento en el riesgo de sufrir endocarditis infecciosa", *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64 (11): 1056-1059.
 58. González, M.L., Kimura, H.E., Díaz, Z.M., Higuera, C.J., Choque, C. y Soto, N.G.I., "In-hospital mortality risk factors for patients with cerebral vascular events in infectious endocarditis. A correlative study of clinical, echocardiographic, microbiologic and neuroimaging findings", *Arch Cardiol Mex*, 2015, 85 (3): 195-200.
 59. Ferrieri, P., Gewitz, M.H., Gerber, M.A., Newburger, J.W., Dajani, A.S., Shulman, S.T., Wilson, W., Bolger, A.F., Bayer, A., Levison, M.E., Pallasch, T.J., Gage, T.W. y Taubert, K.A., "From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood", *Circulation*, 2002, 105 (17): 2115-2127.
 60. Jhonson, D.H., Rosenthal, A. y Nadas, A.S., "Bacterial endocarditis in children under 2 years of age", *Am J Dis Child*, 1975, 129 (2): 183-186.
 61. Baddour, L.M., Bettmann, M.A., Bolger, A.F., Epstein, A.E., Ferrieri, P., Gerber, M.A., Gewitz, M.H., Jacobs, A.K., Levison, M.E., Newburger, J.W., Pallasch, T.J., Wilson, W.R., Baltimore, R.S., Falace, D.A., Shulman, S.T., Tani, L.Y. y Taubert, K.A., "Nonvalvular cardiovascular device-related infections", *Circulation*, 2003, 108: 2015-2031.
 62. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., Bongiorni, M.G., Casalta, J.P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erbaa, P.A., Iung, B., Miró, J.M., Mulder, B.J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martín, U., Thun, F., Tornos, M.P., Vilacosta, I. y Zamorano, J.L., "Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de la endocarditis infecciosa", *Rev Esp Cardiol*, 2016, 69 (1): 69.e1-e49.
 63. O'Callaghan, C. y McDougall, P., "Infective endocarditis in neonates", *Archives of Disease in Childhood*, 1988, 63 (1): 53-57.
 64. Venkatesh, M.P., Placencia, F. y Weisman, L.E., "Coagulase-negative *Staphylococcal* infections in the neonate and child: an update", *Semin Pediatr Infect Dis*, 2006, 17 (3): 120-127.
 65. Femenía, F.J., Arce, M., Peñafort, F., Arrieta, M. y Gutiérrez, D., "Complicaciones del implante de marcapaso definitivo. ¿Un evento operador dependiente? Análisis de 743 pacientes consecutivos", *Arch Cardiol Mex*, 2010, 80 (2): 95-99.
 66. Wilkoff, B.J., Love, C.J., Byrd, C.L., Bongiorni, M.G., Carrillo, R.G., Epstein, L.M., Friedman, R.A., Kennergren, C.E., Mitkowski, P., Schaerf, R.H. y Wazni, O.M., "Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA)", *Heart Rhythm*, 2009, 6 (7): 1085-1904.
 67. Casola Crespo, R., Casola Crespo, E., Ramírez Lana, L.J., Miranda Fragosó, A.E., Casola García, S.M. y Casola Barreto, E.P., "Alternativa de intervención en la infección de la bolsa del marcapaso permanente", *Rev Arch Me Camagüey*, 2016, 20 (2): 145-157.
 68. Baddour, M.L., Epstein, A.E., Erickson, C.C., Knight, B.P., Levison, M.E., Lockhart, P.B., Masoudi, F.A., Okum, E.J., Wilson, W.R., Bremen, L.B., Bolger, A.F., Estes, M., Gewitz, M., Newburger, W.J., Schron, B.E. y Taubert, K.A., "Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management. A scientific statement from the American Heart Association", *Circulation*, 2010, 121: 458-477.
 69. Nof, E. y Epstein, L.M., "Complications of cardiac implants: handling device infections", *Eur Heart J*, 2013, 34 (3): 229-236.
 70. Manolis, A.S. y Melita, H., "Managing infected cardiovascular implantable electronic devices. *Continuing Cardiology Education*, 2016, 2 (4). DOI: 10.1002/cce2.38.
 71. Deharo, J.C., Bongiorni, M.G., Rozkovec, A., Bracke, F., Defaye, P., Fernández-Lozano, I., Golzio, P.G., Hansky, B., Kennergren, C., Manolis, A.S., Mitkowski, P. y Platonou, E.S., "Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm

- Association position paper", *Europace*, 2012, 14 (1): 124-134.
72. Rosen, M.R., Brink, P.R., Cohen, I.S., Danilo, P. Jr., Robinson, R.B., Rosen, A.B. y Szabolcs, M.J., "Regenerative therapies in electrophysiology and pacing", *J Interv Card Electrophysiol*, 2008, 22 (2): 87-98.
 73. Brouqui, P. y Raoult, D., "Endocarditis due to rare and fastidious bacteria", *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14 (1): 177-207.
 74. Ozdemir, A.A., Oral, T.K. y Varol, A., "Fungal endocarditis in an extremely low birth weight infant. Case report", *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114 (2): 117-120.
 75. Welch, M., Ulsan, D.Z., Greenspon, A.J., Sohail, M.R., Baddour, L.M., Blank, E., Carrillo, R.G., Danik, S.B., Del Río, A., Hellinger, W., Le, K.Y., Miró, J.M., Naber, C., Peacock, J.E., Vikram, H.R., Tseng, C.H. y Prutkin, J.M., "Variability in clinical features of early versus late cardiovascular implantable electronic device pocket infections", *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37 (8): 955-962.
 76. Da Costa, A., Kirkorian, G., Cucherat, M., Delahaye, F., Chevalier, P., Cerisier, A., Isaaz, K. y Touboul, P., "Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis", *Circulation*, 1998, 97 (18): 1796-1801.
 77. Mounsey, J.P., Griffith, M., Tynan, M., Gould, F.K., MacDermott, A.F., Gold, R.G. y Bexton, R.S., "Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomized trial", *Br Heart J*, 1994, 72 (4): 339-343.
 78. Davies, D.G., Parsek, M.R., Pearson, J.P., Iglewski, B.H., Costerton, J.W. y Greenberg, E.P., "The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm", *Science*, 1998, 280 (5361): 295-298.
 79. Parry, G., Goudevenos, J., Jameson, S., Adams, P.C. y Gold, R.G., "Complications associated with retained pacemaker leads", *Pacing Clin Electrophysiol*, 1991, 14 (8): 1251-1257.
 80. Morgan, G., Ginks, W., Siddons, H. y Leatham, A., "Septicemia in patients with an endocardial pacemaker", *Am J Cardiol*, 1979, 44 (2): 221-224.
 81. Medina Ravell, V.A., Medina Malpica, O.A., Medina Malpica, N.A., Ortega Marcano, V., Acuña Seijas, A., Rodríguez Salas, L.A., Escalona Méndez, P.G. y Tellería Maymir, L., "Infecciones de sistemas marcapasos y cardiodesfibriladores. Extracción de electrodos intracardiacos y catéteres endovasculares", *Rev Iberoam de Arrit*. DOI: 10.5031/v4i1.RIA10222.
 82. Smith, M.C. y Love, C.J., "Extraction of transvenous pacing and ICD leads", *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31 (6): 736-752.
 83. Klug, D., Balde, M., Pavin, D., Hidden-Lucet, F., Clementy, J., Sadoul, N., Rey, J.L., Lande, G., Lazarus, A., Victor, J., Barnay, C., Grandbastien, B. y Kacet, S., "PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter defibrillators results of a large prospective study", *Circulation*, 2007, 116 (12): 1349-1355.
 84. Gepstein, L., "Experimental molecular and stem cell therapies in cardiac electrophysiology", *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1123: 224-231.
 85. Sohail, M.R., Ulsan, D.Z., Khan, A.H., Friedman, P.A., Hayes, D.L., Wilson, W.R., Steckelberg, J.M., Stoner, S., Baddour y L.M., "Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections", *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (18): 1851-1859.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses reales ni potenciales.

Financiamiento: ninguno

Agradecimiento: Servicios de Cardiología Pediátrica, Ecocardiografía Pediátrica Cirugía Cardiovascular, Reumatología y Electrofisiología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

De la Cabada Bauche, Javier¹ Padilla Ardila, Guillermo¹
 De la Cabada Cortés, Francisco J.¹ Nuño Barajas, Fernando¹
 Torres González, Fabiola¹
 Möller Bernal, Carla¹

Pancreatitis aguda grave y disfunción multiorgánica como manifestación del virus de la influenza H1N1: reporte de caso

Severe acute pancreatitis and multi-organ dysfunction as a manifestation of H1N1 influenza virus infection: case report

Fecha de aceptación: fecha 2022

Resumen

El virus de la influenza humana es un virus de ARN, responsable de entre 8 a 10% de las neumonías. Existen pocos casos reportados de pancreatitis aguda (PA) leve como presentación clínica inicial de infección por el virus de influenza A H1N1. Exponemos un caso de PA con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y lesión renal aguda (LRA) causada por un virus de la influenza A H1N1.

Palabras clave: *virus de la influenza A H1N1, pancreatitis.*

Abstract

Human influenza virus is a RNA virus. It is responsible for nearly 8-10% of pneumonia infections. Few case reports have been published where mild acute pancreatitis (AP) was the initial clinical presentation of H1N1 virus infection. We report a case of severe AP with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute kidney injury (AKI) caused by an influenza A H1N1 virus.

Keywords: *influenza A virus H1N1, pancreatitis.*

Introducción

El virus de la influenza humana es un virus de ARN que pertenece a la familia Orthomyxoviridae. Los virus de la influenza A y B causan epidemias en humanos. El virus de la influenza A puede ser determinado por las proteínas que se encuentran en la superficie del virus, la hemaglutinina (H o HA) y la neuraminidasa (N o NA). Sólo tres subtipos de hemaglutinina (H1, H2 y H3) y dos subtipos de neuraminidasa (N1 y N2) pueden causar epidemias anuales en humanos.¹ De acuerdo con los datos acumulados de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, de septiembre de 2019 a abril de 2020 hubo 247 785 pacientes positivos a influenza, de éstos, 10% falleció.² La influenza es una infección viral aguda y altamente contagiosa del tracto respiratorio. Aunque la infección por el virus de la influenza puede provocar una enfermedad grave en personas previamente sanas, hay ciertos grupos de pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad complicada. El caso de exponemos pertenece al grupo de riesgo y presentó pancreatitis aguda severa por influenza H1N1.¹

Reporte de caso

Exponemos el caso de una mujer de 51 años, previamente sana, sin antecedente de enfermedades crónico-degenerativas, quien ingresó al Servicio de Emergencias con alteración del estado mental, deshidratación severa y taquicardia. Había sido evaluada como paciente ambulatoria cinco días antes por malestar general y dolor abdominal fuerte, sin mejoría a pesar del manejo terapéutico. Al momento de su ingreso, frecuencia cardíaca de 95 lpm, presión arterial de 80/40 mmHg, frecuencia respiratoria de 25 rpm, temperatura de 36 °C, soporosa y desorientada con Glasglow de 13. Se le trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos para vigilancia estrecha.

Los estudios de laboratorio que se realizaron a su ingreso (cuadro 1) reportaron glucosa en sangre 765 mg/dl, hemoglobina 15.1 g/dl, recuento total de leucocitos 22 270 con predominio de neutrófilos. La bilirrubina sérica total fue de 0.50 mg/dL, amilasa sérica 1 003 u/L y lipasa 2 648 u/L. Examen general de orina pH 5.5, glucosa 500 mg/dl, cuerpos cetónicos 80 mg/dl, estearasa leucocitaria negativa, leucocito 1-2 por campo y eritrocitos 1-2 por campo.

¹ Hospital Puerta de Hierro Norte, Guadalajara, Jalisco
 Correspondencia: Dr. Javier de la Cabada Bauche

Garibaldi núm. 2690, Circunvalación Vallarta, Guadalajara, Jalisco
 Dirección electrónica: jcabada@hotmail.com

Cuadro 1.
Exámenes de laboratorio al ingreso

Glucosa sérica	765 mg/dL
pH de la gasometría arterial	6.9
Leucocitos	22.27
Hemoglobina	15.1 g/dl
Plaquetas	334
Amilasa	1 003 u/L
Lipasa	2 648 u/L
Bilirrubina sérica	0.50 mg/dl
Aspartato aminotransferasa	518 u/L
Alanino aminotransferasa	230 u/L
Fosfatasa alcalina	342 u/L
CPK	3 521 u/L
Urea de sangre	64.2 mg/dl
Creatinina	2.9 mg/dl

En la exploración física se encontraron crepitaciones pulmonares bilaterales, marcada distensión abdominal y rigidez en la región epigástrica con peristaltismo disminuido.

Se hizo una tomografía computarizada abdominal (figura 1) que reportó cambios inflamatorios de la grasa peripancreática. Asimismo, se llevó a cabo un ultrasonido de vesícula biliar (figura 2) donde se observó la vía biliar común e intrahepática sin dilatación y sin litiasis. Posteriormente se inició tratamiento empírico con meropenem y linezolid.

Figura 1.
Tomografía computarizada abdominal: cambios inflamatorios en la grasa peripancreática



Figura 2.
Ecografía de vesícula biliar: colédoco y vía biliar intrahepática sin dilatación



Figura 3.
Tomografía computarizada de tórax que muestra múltiples opacidades bilaterales en forma vidrio esmerilado



A las 48 horas de su ingreso presentó deterioro respiratorio, con estertores broncoalveolares finos bilaterales y posteriormente desarrolló síndrome de dificultad respiratoria. Se mantuvo con soporte ventilatorio no invasivo mediante oxígeno de alto flujo (60% FiO₂, 35 L/min) alternado con presión positiva en vía aérea BiLevel, CPAP 8, PEEP 5, FiO₂ 50%, manteniendo una saturación de oxígeno entre 85 y 90%, además de taquipnea. La gasometría venosa reportó pH de 7.44, PCO₂ 38 mmHg, PO₂ 32 mmHg, ácido láctico 2.7 mmol/l, HCO₃⁻ 25.8 mmol/l BE de 1.6. Más tarde tuvo hipotensión, por lo que fue necesario iniciar soporte vasopresor con aminas.

Se solicitó una tomografía computarizada de tórax la cual reveló múltiples opacidades bilaterales en forma de vidrio esmerilado (figura 3). La prueba de reacción en ca-

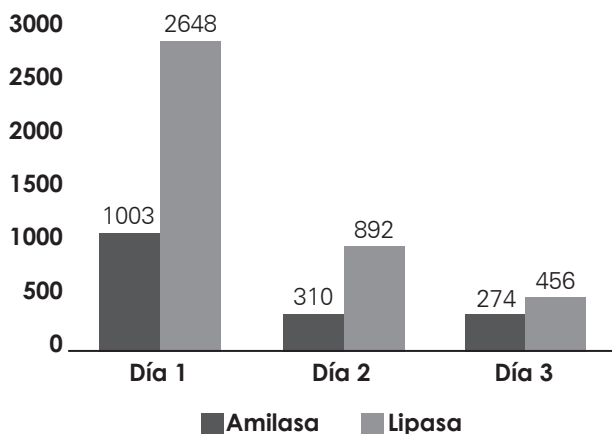
dena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) fue positiva para el virus de la influenza A H1N1. Se excluyeron infecciones bacterianas por medio de cultivo y PCR.

En el quinto día de su estancia hospitalaria, aún con soporte ventilatorio no invasivo a través de alto flujo de oxígeno con FiO_2 90%, 60 L/min, taquipnea y saturación de oxígeno limítrofe 91%, se realizó una radiografía de tórax subsecuente que mostró una disminución del infiltrado en el lóbulo pulmonar izquierdo. El dolor abdominal y la dificultad para respirar habían remitido. Asimismo, se observó una disminución de las enzimas pancreáticas con amilasa sérica de 310 mg/dl y lipasa 892 mg/dl.

El decimoséptimo día de estancia hospitalaria fue posible retirar la terapia de oxígeno de alto flujo. Sus enzimas pancreáticas se reportaron en amilasa 274 mg/dl y lipasa 456 mg/dl (figura 4).

Fue dada de alta 19 días posteriores a su ingreso, asintomática, con estudios de laboratorio en rangos normales, la radiografía de tórax indicó una buena mejoría.

Figura 4.
Niveles de amilasa y lipasa durante la hospitalización



Discusión

Las infecciones por el virus de la influenza incluyen principalmente síntomas respiratorios como fiebre, tos, mialgias y disnea; en ocasiones pueden desarrollar sintomatología gastrointestinal. Presentamos el caso de una paciente con dolor abdominal, lipasa y amilasa cerca de tres veces el límite superior de normalidad y evidencia radiográfica de pancreatitis, esto cumple los criterios de una pancreatitis aguda de acuerdo con los Criterios de Atlanta de 2012.³ No obstante, son pocos los reportes de casos de infecciones por influenza presentados como pancreatitis aguda.

El estudio llevado a cabo en Italia por Capua y colaboradores en 2013 reportó daño pancreático *in vivo* en pavos con lesiones posmórtem. Además, realizaron *in vitro* inoculación de influenza en células del conducto pancreático

humano y en islotes pancreáticos humanos. La replicación del virus se detectó en estas células 48 y 72 horas después, lo que sugiere que el virus podría encontrar receptores celulares apropiados y células susceptibles en el páncreas para su replicación.⁴

En otro estudio publicado en 2020, Sadeghi y colaboradores reportaron replicación del virus de influenza A H1N1 *in vivo* e *in vitro* en células pancreáticas de ratones.⁵

Asimismo, otros investigadores han descrito que receptores del ácido siálico aviar α -2,3- y receptores humanos α -2,6- se unen en la superficie de células del tracto respiratorio y en células pancreáticas humanas.⁶⁻⁸

En conclusión, a pesar de que la pancreatitis aguda rara vez es causada por una infección por influenza A,^{9,10} este reporte de caso puede ser un recordatorio para que los médicos tomen en cuenta esta enfermedad cuando un paciente muestre evidencia de una infección del tracto respiratorio inferior y síntomas gastrointestinales.

Referencias

1. Blumberg L., Cohen, C. y Dawood, H., "Influenza. Recomendaciones del NICD para el diagnóstico, la prevención, el manejo y la respuesta de salud pública", 2019.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, "Informe de vigilancia de Weekley en EE. UU". Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>.
3. Garber, A., Frakes, C., Arora, Z. *et al.*, "Mecanismos y manejo de la pancreatitis aguda", *Hindawi*, 2018, 1-2.
4. Capua, I., Mercalli, A. *et al.*, "Los virus de la influenza A crecen en las células pancreáticas humanas y causan pancreatitis y diabetes en un modelo animal", *J Virol*, 2013, 87 (1): 597-610.
5. Sadeghi, K., Salimi, V. *et al.*, "Potential of H1N1 influenza A virus as an air borne pathogen to induce infectivity in pancreas: a mouse model study", *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 2020.
6. Suzuki, Y., Ito, T. *et al.*, "Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses", *Journal of Virology*, 2000, 74 (24): 11825-11831.
7. Matrosovich, M., Matrosovich, T. *et al.*, "Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium", *NAS*, 2004, 101 (13): 4620-4624.
8. Huo, C., Xiao, K. *et al.*, "H5N1 influenza A virus replicates productively in pancreatic cells and induces apoptosis and pro-inflammatory cytokine response", *Front Cell Infect Microbiol*, 2018.
9. Agzarian, A.E. y Agzarian, A.Y., "Influenza A as a cause of acute pancreatitis: a case report", *Proceedings of UCLA Healthcare*, vol. 20, 2016.
10. Blum, A., Podvitzky, O., Shalabi R. y Simsoló, C., "Acute pancreatitis may be caused by H1N1 influenza A virus infection", *Isr Med Assoc J*, 2010, 12 (10): 640-641.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fe de erratas

En el artículo Parasitosis intestinales y anemia en niños de una comunidad rural del estado de Chiapas, México. ENF INF MICROBIOL 2022 42 (1): 16-20, en la adscripción de autores

Dice: 4 Universidad Autónoma de Chiapas, Facultad de Ciencias Químicas, Campus iv, Tapachula, Chiapas.

Debe decir: 4 Centro Universitario Cultural del Soconusco, Tapachula, Chiapas, México.