

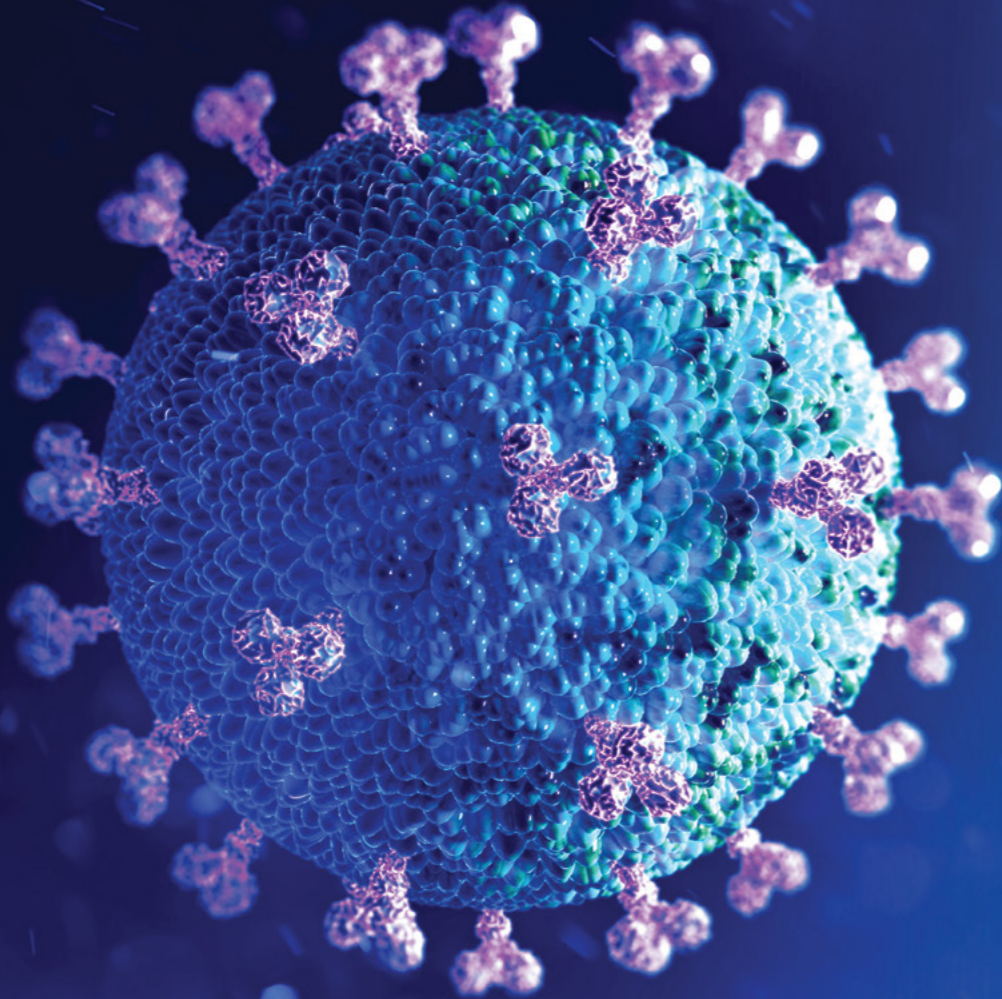


ACADEMIA
MEXICANA
DE PEDIATRÍA

ANTIVIRALES

Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS PARA

SARS-COV-2 ◀



SERIE FASCICULAR: FASCÍCULO 5

AUTORES

Dra. María Elena Vargas Mosso

Infectóloga Pediatra, Maestra en Inmunología IPN; Socia Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

Acad. Ulises Reyes Gómez

Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca; Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Luis Jorge Matos Alviso

Pediatra Neonatólogo, Jefe de Pediatría del Hospital General del ISSSTE de Acapulco, Guerrero; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Edith Candelas Delgado

Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infec-tología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Dra. Nancy Carmencita Alonso Pérez

Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del Estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hos-pital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza” UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Me-dicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Mi-litar de Ciencias de la Salud

Acad. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez

Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía

Dr. Roberto Rodríguez

Neonatólogo, Jefe de Unidad de Neonatología del Hospital General de México, Ciudad de México

Dra. Lucía Leonor Cuevas López

Médica Pediatra, Adscrita a la Unidad Médica de Pediatría Niño Jesús de Puebla; Docente de Pediatría en la Facultad de Medicina Complejo Regional Sur de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dr. David Gregorio De Ita Pérez

Médico Cirujano General, Universidad Nacional Autónoma de Méxi-co; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Dr. Carlos Echeverría Mayrén

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. María Del Carmen Espinosa Montero

Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias de la Salud IPN; Miem-bro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Asociación Mexicana de Vacunología; Profesora Titular de Pediatría Universidad Anáhuac; Profesora Titular de Pediatría e Infectología Universidad Saint Luke; Investigadora Titular de Gru-po PENTA para VIH

Acad. Dr. Jorge Field Cortazares

Pediatra Infectólogo, Profesor Investigador de la Universidad Autó-noma de Baja California; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Academia Nacional de Medicina.

Dra. Nancy Graciela García Zurita

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Ana María González Ortiz

Infectóloga Pediatra, Adscrita al Servicio de Pediatría en Hospital del Niño y la Mujer “Dr. Alberto López Hermosa”, San Luis Potosí

Dra. Jocelyn Gutiérrez Nájera

Médica Cirujana General, Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Dra. Cynthia Arely Juárez Jaramillo

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en In-vestigación en el Servicio de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México

Lic. Ariadna Lara Campos

Licenciada en Nutrición, Adscrita a la Clínica de Obesidad y Enfer-medades no Transmisibles en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. María Concepción Lira Rodríguez

Médica Cirujana General, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste; Miembro de la Unidad de Investi-gación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Idalia Hernández Lira

Médica Especialista en Medicina Familiar, Hospital Gabriel Mancera del IMSS, Ciudad de México; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Acad. Gerardo López Cruz

Urólogo Pediatra, Maestro en Ciencias Médicas y Biológicas UABJO; Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Armida Cuatla Luz Montas Rivas

Médica Cirujana General, Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana; Residente de 2º año de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

Acad. Nora Ernestina Martínez Aguilar

Doctora en Investigación en Medicina INMEGEN, Maestra en Inves-tigación Clínica CINVESTAV/IPN Pediatría, Inmunología Clínica y Alergia ISSSTE, Investigadora Colaboradora INMEGEN, INSP; Aca-démica Numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría

Dr. Jesús Méndez Zamora

Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Regional del Sureste, Oaxaca; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dr. Carlos Uriel Mercado Díaz

Infectólogo Pediatra, Universidad de Guadalajara, Hospital Civil An-tiguo “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco

Dr. Jorge Luis Sánchez Delgado

Médico Cirujano General, Residente de Medicina Familiar IMSS, Querétaro; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Aranza Lilian Perea Caballero

Licenciada en Nutrición, Investigadora honoraria de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles Instituto Nacional de Pediatría y Nutrición; Conferencista de la Caravana Nacional de Prevención de la Obesidad en Niños y Adolescentes y en Ta-lleres de Nutrición de la Academia Mexicana de Pediatría; Miem-bro del Comité Editorial de la Revista Mexicana de Atención Pri-maria en Pediatría

Acad. Arturo Perea Martínez

Pediatra Internista, Jefe del Departamento de Pediatría Integral del INP; Coordinador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles INP, Profesor de Pediatría y Nutrición UNAM e IPN; Profesor de Nutrición Universidad Iberoamericana y Universidad Intercontinental; Coeditor Ejecutivo de la Revista Mexicana de Aten-ción Primaria de Pediatría; Director del Centro de Especialidades Balbuena, Ciudad de México.

Dra. Fernanda Paola Pérez Ortega

Médica Cirujana General, Coordinadora de Estudios Clínicos en el Centro de Investigación Oaxaca Site Management Organization S.C. (OSMO); Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

Dra. Ofelia Pérez Pacheco

Pediatra Intensivista, Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Pe-diátricos Clínica San Rafael, Oaxaca

Dra. Mariana Azari Reyes Cruz

Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Popular Autónoma de Puebla; Miembro de la Unidad de Investiga-ción en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Dra. Katy Lizeth Reyes Hernández

Médica Pediatra, Residente de 1er año de Neonatología, Instituto Na-cional de Perinatología; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Lic. Paul Tadeo Ríos Gallardo

Licenciado en Nutrición, Colaborador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles COyET-INP; Profesor de Pregrado en el EDN-ISSSTE, Experto en Soporte Nutricio Especializado

Lic. Lilia Mayrel Santiago Lagunes

Licenciada en Nutrición, Colaboradora en el Departamento de Pediatría Integral (Clínicas de Obesidad y Adolescencia); Profesora Invitada en el Curso Avanzado de Estrategias de Prevención y Tratamiento de la Obe-sidad y Conferencista e Integrante en el *Advisory Board de Heartland*.

Dra. Mitzi Suárez Maldonado

Médica Cirujana General, Facultad de Estudios Superiores Zarago-za UNAM; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México

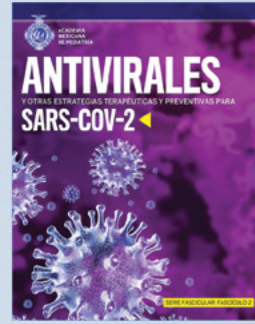
Dr. César Virgen Ortega

Médico Pediatra, Miembro de la Unidad en Investigación en Pedia-tría Instituto San Rafael, San Luis Potosí



FASCÍCULO I

- EPIDEMIOLOGÍA
- ANAKINRA
- AZITROMICINA
- BALOXAVIR MARBOXIL
- COLCHICINA
- CLOROQUINA
- FAVIPIRAVIR



FASCÍCULO II

- ESCENARIOS CLÍNICOS
- HIDROXICLOROQUINA
- INHIBIDORES DE PROTEASA
- IVERMECTINA
- NITAZOXANIDA
- OSELTAMIVIR
- ÓXIDO NÍTRICO



FASCÍCULO III

- PLITIDEPSINA
- RIBAVIRINA
- REMDESIVIR
- METRONIDAZOL
- LOPINAVIR
- TOCILIZUMAB
- AVIFAVIR



FASCÍCULO IV

- MEDIDAS COMPLEMENTARIAS
- ÁCIDO ASCÓRBICO
- ESTEROIDES
- HEPARINA
- INMUNOGLOBULINAS
- MUCOLÍTICOS
- PLASMA DE CONVALECIENTE DE COVID-19



FASCÍCULO V

- ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
- NUTRICIÓN EN COVID-19
- VACUNAS
- ANTIVIRALES EN EL NEONATO Y LA EMBARAZADA
- INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA
- ANTIVIRALES PARA LA INFLUENZA

Antivirales para SARS-CoV-2 Y OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

FASCÍCULO V

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	6
LA NUTRICIÓN EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19	10
VACUNAS CONTRA COVID-19	25
ANTIVIRALES VS. COVID-19 EN EL NEONATO Y DURANTE EL EMBARAZO	38
INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA	46
ANTIVIRALES PARA LA INFECCIÓN POR INFLUENZA A y B	49



ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Ácido acetilsalicílico

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra¹
Dra. Edith Candelas Delgado²
Acad. Ulises Reyes Gómez³

INTRODUCCIÓN

A casi un siglo de uso clínico del ácido acetilsalicílico (ASA) sigue vigente y se considera uno de los medicamentos de uso prolongado más utilizados a nivel mundial, con fines analgésico y/o antipiréticos de confianza no sólo por su efecto antiinflamatorio, sino también por efectos favorables relacionados con eventos cardiovasculares (infartos, derrames, etc.), cuando se buscan efectos antiplaquetarios.^{1,2,3,4}

FARMACOCINÉTICA

El ácido salicílico es un ácido orgánico con un pKa (medida de acidez) de 3.0, el ASA tiene un pKa de 3.5, el salicilato se une de forma no lineal a la albúmina, la alcalinización de la orina aumenta la tasa de excreción de salicilato libre y sus conjugados libres en agua.²

MECANISMO DE ACCIÓN

Los efectos del ASA son en gran medida causados por la capacidad de acetilar proteínas, como se expone durante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX), como muestra la **Figura 1**, de tal forma que el efecto antiplaquetario dura de ocho a 10 días (la vida de las plaquetas), asimismo puede suprimir la regulación inflamatoria de la COX-2 al interferir con la unión del factor de transcripción al promotor de COX-2, en otros tejidos el nuevo COX reemplaza la enzima inactivada de forma que las dosis ordinarias tienen una duración de acción de 6-12 horas.^{1,2}

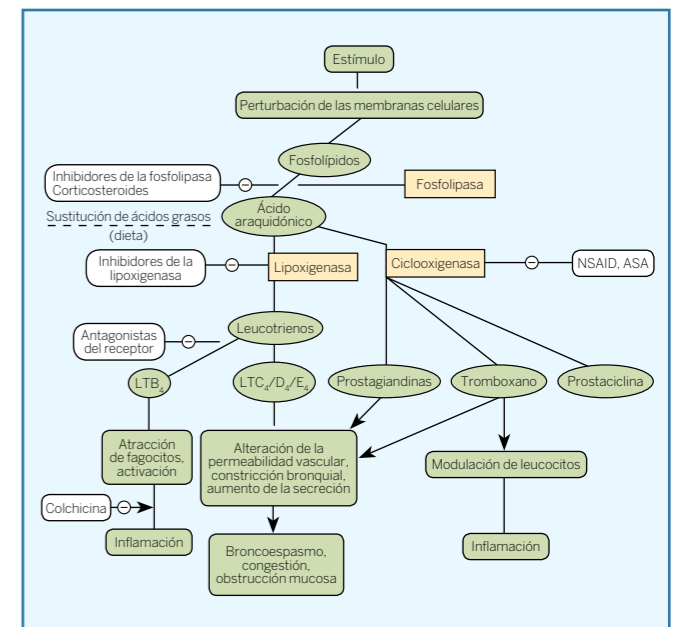


Figura 1. Mediadores prostanoideos derivados del ácido araquidónico y sitios de acción del fármaco. ASA (ácido acetilsalicílico), NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), LT (leukotrieno).²

ABSORCIÓN

Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben muy rápido, partiendo del estómago, pero sobre todo en parte superior de intestino. El nivel plasmático máximo se alcanza alrededor de 1 hora, la velocidad de absorción se determina por la disgregación y las velocidades de disolución de las tabletas administradas, el pH en la superficie de la mucosa y el tiempo de vaciado del estómago.¹

¹ Infectólogo Pediatra, Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, y de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

² Infectóloga Pediatra, Especialista en Atención Integral de Pacientes con Enfermedades de Transmisión Sexual diferentes al VIH.

³ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la American Academy of Pediatrics; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael San Luis Potosí.



Aunque el salicilato está más ionizado a medida que aumenta el pH, un incremento de este también incrementa la solubilidad del salicilato, la presencia de alimentos retrasa la absorción de salicilatos a nivel rectal suele ser más lenta que la vía oral además puede ser incompleta e inconsistente.¹

El recubrimiento entérico retrasa y reduce la biodisponibilidad del ASA en casi la mitad y hace que la absorción sea más variable en presencia de alimentos.¹

DISTRIBUCIÓN

Una vez absorbido, los salicilatos se distribuyen a lo largo de la mayoría de los tejidos corporales y fluidos transcelulares principalmente por procesos de pH dependiente, atraviesan fácilmente la barrera placentaria, el ASA ingerido se absorbe como tal, compete con una variedad de compuestos por sitios de unión a proteínas plasmáticas como la tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenitoina, sulfipirazona, bilirrubina, ácido úrico y otros como el naproxeno.¹

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

El ASA se desacetiliza muy rápido para formar ácido salicílico por hidrólisis espontánea o esterasa saturadas en la pared intestinal, glóbulos rojos y el hígado, los salicilatos y sus metabolitos se excretan en la orina, la excreción es variable en relación con la dosis y el pH urinario, por lo que un pH de 8 lo elimina cuatro veces más que un pH de 6.¹

La vida media en plasma del ASA es de alrededor de 20 minutos en dosis antiplaquetarias y aumenta a 12 horas en dosis antiinflamatorias habituales, dosis intermitentes analgésicas y antipiréticas de ASA suelen producir niveles bajos en plasma de menos de 20 µg/mL, consumo diario de dosis antiinflamatorias de 4-5 g de ASA produce niveles en plasma en el rango de 120-150 µg/mL, se pueden observar efectos adversos significativos a niveles superiores a 300 µg/mL, logrando que la ciclooxigenasa se recupere en un lapso de 12 a 24 h tras el uso de ASA.^{1,5}

En concentraciones más bajas la eliminación del medicamento es casi constante porque el medicamento o la excreción, aumenta a medida que los sitios de unión en proteínas sanguíneas estén saturados.¹

RESPUESTA INMUNE

Farmacológicamente el ASA tiene efectos antiinflamatorios inhibiendo la ciclo-oxigenasa (COX) y un aparente papel inmu-

norregulador e inmunomodulador.⁴ Una infección viral como en el SARS-CoV-2 (coronavirus o COVID-19) combinada con ventilación mecánica suele conducir a daño endotelial que desencadena la activación plaquetaria, agregación y trombosis en el pulmón, provocando gran consumo de plaquetas, al igual el estado inflamatorio al que están sometidos condiciona un riesgo trombótico alto.^{6,7}

La evidencia acumulada sugiere que la inflamación crónica juega un papel fundamental en la defensiva/ofensiva del sistema inmune al causar una alta expresión de mediadores inflamatorios, incluida la producción mediada por COX de citoquinas inflamatorias y los prostanoideos (prostaglandinas PG, prostaciclina y tromboxanos) del ácido araquidónico, juegan un papel importante en la modulación de la respuesta inmune.³

Los pacientes con *shock* séptico que desarrollan una coagulopatía suelen tener mal pronóstico, la fisiopatología de la coagulopatía es compleja y obedece a la interacción entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componente de la respuesta inmunitaria innata, la respuesta a la infección genera activación de los componentes celulares del sistema inmunitario e induce la producción de citocinas junto con la expresión del factor tisular, el aumento de citocinas puede ser la causa de inflamación pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso como sucede en COVID-19 que, a su vez, estimularía la fibrinólisis pulmonar y generaría el incremento del dímero D, considerando que el pulmón puede ser el sitio de liberación de plaquetas, una disminución o daño capilar pulmonar puede conducir a alterada desfragmentación plaquetaria.^{6,7}

Finalmente, la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios también van a producir un desequilibrio en la producción de trombina (la circulación de trombina libre no controlada por anticoagulantes naturales puede activar las plaquetas y estimular la fibrinólisis) con el consiguiente depósito de fibrina que produce una microangiopatía y daño tisular.^{7,8}

USOS TERAPÉUTICOS

En niños o en situaciones donde no está disponible vía oral, es preferible la administración rectal en supositorios. Las dosis para tratamiento del dolor recomendable son de 10-15 mg/kg/dosis, cada 4-6 horas con un máximo de 4g. En casos de situaciones reumatológicas e inmunológicas como la artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedad de Kawasaki se recomiendan dosis de 75-100 mg/kg/día, dividido en 3-4 tomas como antiagregante a 100-300 mg/día (para efecto antitrombótico su efecto se prolonga más de siete días).^{1,10}

El ASA disminuye la incidencia de ataques isquémicos transitorios, angina inestable, apoplejía oclusiva, trombosis de la arteria coronaria con infarto y trombosis después de un injerto de derivación de la arteria coronaria, lesión y/o inflamación de vasos como en la enfermedad de Kawasaki.^{2,8,11}

El ASA suprime los signos clínicos y mejora la inflamación tisular en la fiebre reumática aguda, rara vez se usa en enfermedades inflamatorias como la artritis, espondiloartropatías y el lupus sistémico.

El ASA ejerce múltiples acciones desde efectos en la inmunidad innata y adaptativa, así como la regulación de citoquinas y contrarregulador inmune y antiinflamatorio como ocurre en situaciones mediadas por bacterias o virus (p. Ej. coronavirus, adenovirus, herpes virus, entre otros).^{3,4}

La trombocitopenia es común en pacientes críticos y, por lo general, sugiere un mal funcionamiento orgánico grave o una descompensación fisiológica en oposición a la etiología hematológica primaria, así como el desarrollo de coagulopatía intravascular que a menudo evoluciona hacia la coagulación intra-

vascular diseminada (CID) como en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, COVID-19), se informó que la trombocitopenia ocurre hasta en 55% de los casos.⁶

En algunos casos de síndrome de *distress* respiratorio, *shock* séptico, acidosis metabólica y una coagulopatía que pueden cursar con algunas características con la coagulación intravascular diseminada (CID) y el fracaso multiorgánico.⁴ El ácido acetilsalicílico (ASA) en dosis bajas tan sólo puede reducir una parte del total de eventos vasculares mayores como ocurre en otras estrategias de prevención cardiovascular como en el infarto del miocardio, oclusión trompetica de los cortos circuitos aortocoronarios y los accidentes vasculares cerebrales.^{5,9}

No hay indicios sólidos que avalen que el ASA afecte o empeore la evolución de un paciente con COVID-19, mas se prefiere el uso del paracetamol, hasta no tener más información. Se ha demostrado que la prevalencia de anomalías de las arterias coronarias depende de la dosis de inmunoglobulina y no del ASA, debido a que la inmunoglobulina intravenosa disminuye la frecuencia de aneurismas coronarias a menos de 5%.⁹

REFERENCIAS

1. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica, 13ª Edición, Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota. Tilo Grosser, Emer M. Smyth, Garret A. FitzGerald. 2019.p.687-709
2. Farmacología básica y clínica de Lange, 14ª edición, 2018. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiartríticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y medicamentos utilizados en la gota. p:642-66.
3. Hussain M, Javeed A, Ashraf M, Yong Zhao, Muhammad Mahmood Mukhtar, Muti Ur Rehman. Aspirin and immune system. International immunopharmacology 12 (2012) 10-20. Doi: 10.1016/j.intimp.2011.11.021.
4. Vivas D, Roldan V, Esteve-Pastor M, Roldan I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar J, Cosan-Sales J, y cols. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombotico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
5. Carlo Patrono. El ácido acetilsalicílico continúa siendo objetivo de investigación y debate 115 después de su síntesis. Rev Esp Cardiol 2013; 66(4): 251-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.07.024>
6. Lippi G, Plebani M, Henry BM: Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 2020; 506:145-8.
7. Tang N, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patient with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18: 844-7.
8. Lecrubier A. COVID-19: como reconocer y tratar el síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki. Medscape, 12 de Mayo de 2020.
9. Debesa GF. Ácido Acetil Salicílico y Síndrome de Reye. Rev Cubana Farm 1998; (32): 140-2.
10. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamecum. Edición 2015. ISSN 2531-2464: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ácido-acetil-salicilico-aas>.
11. Gitin BA, Pfeffer AM, DeMets LD, Hennekens HC... Aspirin in Primary prevention: Needs individual judgments. The American Journal of Medicine 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.006>



LA NUTRICIÓN EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19



La nutrición en el contexto de la pandemia por COVID-19

Acad. Arturo Perea Martínez¹
 Lic. Ariadna Lara Campos²
 Lic. Paul Tadeo Ríos Gallardo³
 Lic. Aranza Lilian Perea Caballero⁴
 Lic. Lilia Mayrel Santiago Lagunas⁵
 Acad. Ulises Reyes Gómez⁶

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 se ha constituido como un reto para los sistemas de salud de todo el mundo y para la humanidad misma. La trascendencia que tiene en la estabilidad de un individuo va más allá de la afectación pulmonar grave que provoca. La diversidad de expresiones clínicas que tiene la enfermedad va desde la nula manifestación de los casos asintomáticos hasta el paciente que requiere terapia intensiva y apoyo ventilatorio avanzado. En ese rango de variabilidad clínica que tiene la enfermedad, aún falta tiempo para que la ciencia médica pueda asentar un perfil claro de la historia natural de la enfermedad o de su curso clínico.

Aspectos en materia de su etiología son ampliamente estudiados con enfoque a obtener una vacuna que presuma una protección total contra la infección por SARS-CoV-2 o al menos atenúe el efecto de padecerla, de tal forma que asegure una reducción en su morbilidad y mortalidad.

Desde el punto de vista clínico y terapéutico, el margen de conocimiento establece una infección de causa viral que no tiene un cuadro específico, pero sí grandes indicadores, en particular la afectación del olfato y del gusto, expresiones que no suelen estar en la lista del cuadro clínico de otras entidades infecciosas. Y dentro de ese margen de diversidad, la suspicacia y la acuciosidad requerida para el diagnóstico de la enfermedad en el ámbito de la pediatría esta fuera de discusión. La expresividad del niño se sujeta apenas a manifestaciones que pueden encerrarse en cuadros infecciosos de vías áreas superiores o gastrointestinales, limitantes y probablemente vehículo de omisiones o excesos de diagnóstico acorde con el mismo profesional. Independientemente de lo anterior, el conocimiento gradualmente creciente de la enfermedad y el apoyo tecnológico para su diagnóstico pronto marcarán diferencia y generará precisión.

Introducir el tema de la nutrición en el contexto de la pandemia de COVID-19 establece una necesidad toda vez que, regresando a las bases científicas de la tríada ecológica de un proceso infeccioso tendría que asumirse el siguiente panorama:

¹ Pediatra Internista, Jefe del Departamento de Pediatría Integral del INP; Coordinador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles INP, Profesor de Pediatría y Nutrición UNAM e IPN; Profesor de Nutrición Universidad Iberoamericana y Universidad Intercontinental; Coeditor Ejecutivo de la Revista Mexicana de Atención Primaria de Pediatría; Director del Centro de Especialidades Balbuena, Ciudad de México.

² Licenciada en Nutrición, Adscrita a la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

³ Licenciado en Nutrición, Colaborador de la Clínica de Obesidad y Enfermedades no Transmisibles COyET-INP; Profesor de Pregrado en el EDN-ISSSTE, Experto en Soporte Nutricio Especializado.

⁴ Médica Cirujana General, Pasante del Servicio Social en el Hospital del Niño de Morelia, Michoacán; Miembro de la Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

⁵ Licenciada en Nutrición, Colaboradora en el Departamento de Pediatría Integral (Clínicas de Obesidad y Adolescencia); Profesora Invitada en el Curso Avanzado de Estrategias de Prevención y Tratamiento de la Obesidad y Conferencista e Integrante en el *Advisory Board de Heartland*.

⁶ Médico Pediatra, Investigador Honorario de la Facultad de Medicina y de Enfermería de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca; Académico Titular y Miembro de la AMIP, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y de la *American Academy of Pediatrics*; Coordinador de la Unidad de Investigación en Pediatría, del Instituto San Rafael San Luis Potosí.



- a) Un agente:** Un virus con un perfil microbiológico, genético, epidemiológico y clínico ampliamente estudiado.
- b) Un huésped:** Con un perfil de comportamiento sujeto a la edad, el sexo, su estado de salud y, sin duda, su estado nutricional.
- c) Un ambiente:** El contexto de convivencia entre los dos primeros. La trascendencia que tiene en la génesis, desarrollo y atenuación de la enfermedad es una cuestión por resolver.

Si bien los elementos que distinguen al huésped son múltiples y todos importantes, el estado nutricional en cualquier edad en forma aislada y en conjunto con otros, es un factor que determina la respuesta inmune del huésped, la resistencia y tolerancia al reto biológico y su sobrevida.

El grupo que redacta este documento como equipo multidisciplinario de trabajo en salud y nutrición establece un dogma al respecto de este sustrato de trabajo: *"No existe escenario en la salud o en la enfermedad, en el que el estado nutricional del huésped no esté involucrado"*.

Partiendo de esta premisa, existen los suficientes argumentos que fundamentan el tema central de este manuscrito en un momento de trascendencia y demanda de aportaciones científicas a los equipos de salud que sirvan para enfrentar un reto inédito que ha mermado la siempre vulnerabilidad de la especie humana a distintos elementos, en este caso, a un virus.

A. INMUNOMETABOLISMO EXTRÍNSECO E INTRÍNSECO

La investigación realizada durante la última década ha demostrado que las vías inmunológicas y metabólicas están estrechamente relacionadas. Este emergente campo de inmunometabolismo incluye vías extrínsecas e intrínsecas y se sabe que está asociado con la enfermedad metabólica acelerada por la obesidad. El inmunometabolismo intrínseco incluye el estudio de la utilización de combustible y las vías bioenergéticas que intervienen en la función de las células inmunes y productos que influyen en la función de las células inmunes. El inmunometabolismo extrínseco incluye el estudio de las células inmunes y productos que actúan en el metabolismo sistémico. La inmunidad Th2, el manejo del hierro de los macrófagos, la memoria inmune adaptativa y la regulación epigenética de la inmunidad que requieren cambios metabólicos intrínsecos juegan un papel en el metabolismo sistémico y la función metabólica, uniendo los dos brazos de inmunometabolismo. Juntos, esto sugiere que atacar el inmunometabolismo intrínseco puede afectar directamente la función inmune y en última instancia, el metabolismo sistémico.^{13,14}

B. NUTRICIÓN EN EL CAMPO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

Hablar de nutrición se ha quedado en el reduccionismo científico de establecer soporte estructural, energético y parcialmente funcional de un nutrimento. La evidencia científica amplía el concepto hacia la nutriología que engloba los avances en nutrición molecular que hoy hacen de esta rama científica un paralelismo con la medicina y otras disciplinas.

Desafortunadamente los avances que la nanotecnología en el contexto de la revolución industrial 4.0 ha logrado no coinciden con la circunstancia nutricional de la población en el mundo, de ahí, el preámbulo a manera de subtítulo de este manuscrito: *"La nutrición en la salud humana es una deuda pendiente"*.

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (26 de junio 2019) establece la triple carga de la malnutrición como una circunstancia tangible que amenaza la obtención del objetivo dos para el desarrollo sostenible 2030 establecido por la ONU y en particular para una región: *"cero hambre en Europa y Asia Central"*. Esa triple carga que podría ser cuádruple si se considera la forma mixta. Destaca que además de desnutrición y obesidad en el mundo, existen circunstancias de deficiencia de micronutrientes que afectan en forma especial y precisa a un sistema, constituyendo una amenaza para su crecimiento, desarrollo, salud, productividad y bienestar. Ejemplos de ello se observan en la **Figura 1**, donde uno de cada cuatro habitantes en el mundo vive deficiencia de zinc y sus cualidades funcionales y epigenéticas, tres de cada 10 personas son deficientes de vitamina A y sus bondades pleiotrópicas incluyendo la inmunomodulación e inmunopotencia-

OBESIDAD, DESNUTRICIÓN Y DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTOS.	
ZINC: (2 billones deficientes) <small>Ann Nutr Metab 2015;66(suppl 2):22-33</small>	Papel inmunomodulador del Zinc <small>Wessells KR, Román M et al. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. RIB. 2016; 35(1):3-10</small>
Vitamina A. 3:10 personas deficientes <small>Lancet Glob Health 2015; 3: e528-36</small>	The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity <small>Action Pac. J Allergy Immunol 2015;33:71-89</small>
Vitamina D. (1:2 personas. 9:10 obesidad) <small>Ann NY Acad Sci 2018; 1430(1): 44-79</small>	Is vitamin D deficiency a major global public health problem? <small>J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 144PA: 138 - 45</small>

Figura 1. La nutriología en la obesidad, desnutrición y deficiencia de micronutrientes. Cortesía de Perea Martínez Arturo.

ción. Finalmente, una de cada dos personas en el mundo y en particular nueve de cada 10 individuos con obesidad, tienen niveles bajos de vitamina D en sangre lo que podría posicionar a esta circunstancia como la deficiencia más frecuente en la población mundial, sustrayéndole a quienes la viven a un estado de compromiso nutricional que impactará en algún momento en su bienestar.¹

B. LA NUTRIOLOGÍA EN LOS ESCENARIOS INMUNOLÓGICOS

La nutriología, la nutrición molecular y las disciplinas nutrigenética y nutrigenómica movidas en el ámbito de las ciencias ómicas permiten asegurar que los nutrimentos en el campo clínico poseen al menos cuatro cualidades que protagonizan en el ambiente de la salud y la enfermedad. Además de energía y sustrato de estructura, un nutrimento tiene un potencial epigenético que influye en la síntesis de proteínas, a decir, hormonas, enzimas, etc., que secundariamente le permiten influir en procesos celulares, orgánicos y sistémicos en todo el ciclo vital y en toda circunstancia biológica como observamos en el **Figura 2**. El mundo del inmunometabolismo no escapa de esta influencia: extrínseco e intrínseco, el efecto del nutrimento en la estructura y el funcionamiento de todos los actores que participan en la respuesta inmune están sujetos en todo momento a la suficiencia nutricional. El zinc con sus receptores de membrana, sus transportadores citoplasmáticos, los llamados deodos de zinc y su influencia directa en el proceso de respuesta inmune como se muestra en la **Figura 3**; la vitamina D y su efecto de inmunomodulación de la respuesta de defensa, la función reguladora y la de vigilancia del sistema inmune impacta en lograr o promover un estatus antiviral y antibacteriano que le permite promover beneficios reconocidos en condiciones de suficiencia. La respuesta inmunológica de las mucosas derivada del pleiotropismo de la vitamina A le ha valido para ser adoptada como un recurso de medicina transglobal en la lucha de la contención de la morbilidad infecciosa para niños y adolescentes.³

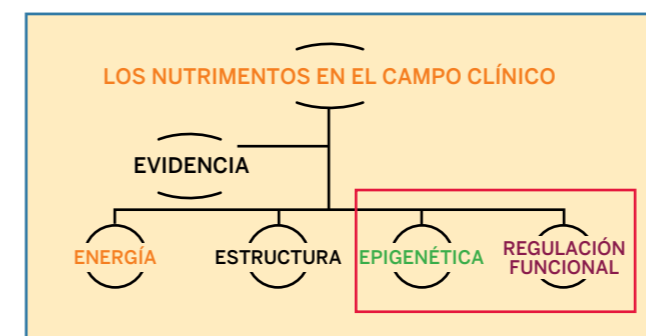


Figura 2. Propiedades de los nutrimentos.

COVID-19. IMPACTO EN SALUD Y NUTRICIÓN INDIVIDUAL Y FAMILIAR

Pre COVID 19	COVID 19 Pandemia	Pos COVID 19 ¿?
Mundo. Situación Sedentarismo B. E. (++) Rev. 4.0 ↑↑ Triple carga nutricional	Factores asociados a la mortalidad SEDENTARISMO B. E. (+++) Rev. 4.0 ↑↑↑	Mundo. Situación Más pobreza/ Inseguridad alim./ Triple carga nutricional
Mundo. Situación Sedentarismo B. E. (++) Rev. 4.0 ↑↑ Triple carga nutricional	Factores asociados a la mortalidad SEDENTARISMO B. E. (+++) Rev. 4.0 ↑↑↑	Mundo. Situación Más pobreza/ Inseguridad alim./ Triple carga nutricional

Figura 3. Impacto en salud y nutrición individual y familiar de COVID-19.

Las bases científicas en las que descansan las acciones de los micronutrientes sobre el inmunometabolismo de las células del sistema inmune y los efectos sistémicos derivados de ello cuentan con evidencia suficiente que muestra la **Figura 4**.^{2,4}

Los efectos clínicos y epidemiológicos se observan en diferentes estudios de la cúspide de la pirámide del Dr. Sackett, al contar con metaanálisis y revisiones sistemáticas que avalan la importancia de la suficiencia y de la suplementación del zinc, la vitamina D y la vitamina A para mejorar el curso epidemiológico y clínico de las infecciones virales y bacterianas que afectan a la población, reflejados en frecuencia, número, intensidad, duración y pronóstico de los procesos infecciosos respiratorios y gastrointestinales (**Figura 4 y 5**).^{2,4}

Pero viviremos una carga de déficit de micronutrientes poco considerada en las políticas y estrategias epidemiológicas, y frecuentemente subestimadas en el escenario del consultorio y del hospital.^{2,4}

COVID-19. IMPACTO EN SALUD Y NUTRICIÓN

Pre COVID 19	COVID 19 Pandemia	Pos COVID 19 ¿?
Mundo. Situación Inseguridad alim. Malnutrición ENT Envejecimiento	Factores asociados a la mortalidad HTA, obesidad, vejez, neumopatía	Mundo. Situación Economía ↓ Nutrición - Salud ↓ Morbilidad - mortalidad ↑
México. Situación Inseguridad alim. Malnutrición ENT Envejecimiento	Factores asociados a la mortalidad HTA, obesidad, vejez, neumopatía	México. Situación Economía / Inseguridad alim. Nutrición-Salud ↓ Morbilidad - mortalidad ↑

Figura 4. COVID-19: impacto en salud y nutrición.¹¹

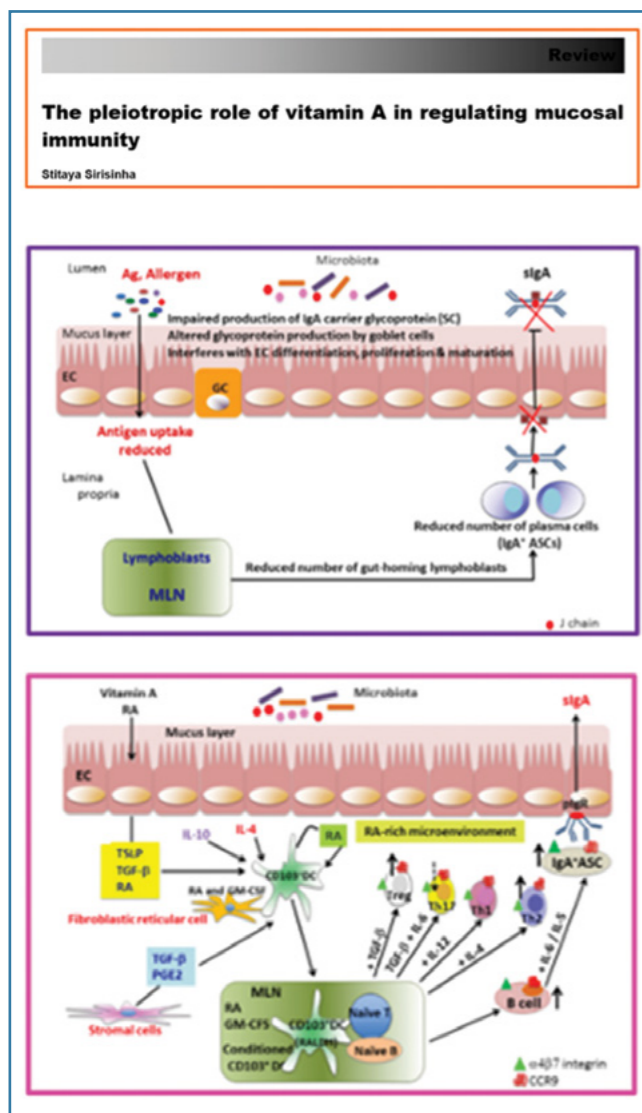


Figura 5. Roles pleiotrópicos de la vitamina A en la regulación inmune.

B. LA NUTRIOLOGÍA APLICADA EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

La primera línea de defensa es la inmunidad innata, que combina las barreras físicas y bioquímicas con una respuesta celular inespecífica, mediada por leucocitos, para defenderse de los patógenos. Si el patógeno logra evitar estas defensas innatas se desencadena una respuesta más compleja, adaptable y específica al antígeno, mediada por los linfocitos T y B que produce anticuerpos para atacar y destruir al patógeno. Ambos sistemas también protegen contra las células nativas que pueden ser dañinas como las células cancerosas o precancerosas.⁸

Sistema inmune innato	Sistema inmune adaptativo "adquirido"
Barreras físicas: piel, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio, nasofaríngea, ojos, etc.	Células Beta: en huesos marrones maduros, contribuye a anticuerpos que liga directamente con antígenos específicos, ayuda a la inmunidad humoral.
Mecanismos de defensa: secreciones, moco, bilis, ácido gástrico, saliva.	Células T: en el timo maduro; expresa receptores de células T y CD4 o CD8 (no ambos); contribuyendo a células mediadoras de inmunidad.
Respuesta inmune general: inflamación, respuestas celulares.	

Tabla 1. Visión general del sistema inmunológico.

Intervenciones nutricionales	Virus objetivo y funciones asociadas
Vitamina A	Sarampión, VIH y coronavirus aviar.
Vitamina B	MERS-CoV; lesión pulmonar por terapia respiratoria.
Vitamina C	Coronavirus aviar; infecciones de vías aéreas bajas.
Vitamina D	Coronavirus bovino.
Vitamina E	Coxsackie virus y VIH.
DHA/EPA	Influenza y VIH.
Selenio	Influenza, coronavirus aviar y mutaciones virales.
Zinc	Sarampión y SARS-CoV.
Hierro	Mutaciones virales.

Tabla 2. Virus objetivo y funciones asociadas de los nutrimentos.⁹

Inmunomoduladores y potenciadores	Virus objetivo y funciones asociadas
Interferones	SARS-CoV y MERS-CoV
Gammaglobulina IV	SARS-CoV
Timosina	Coronavirus aviar e infecciones de vías aéreas bajas.
Timopentina	Restaura producción de anticuerpos.
Levasimol	Regulación inmunológica estimulante y supresora.
Ciclosporina A	SARS-CoV, bronquitis infecciosa y virus aviar.
Medicina china	SARS-CoV, bronquitis infecciosa y virus aviar.

Tabla 3. Virus objetivo y funciones asociadas de los inmunomoduladores y potenciadores.⁹

Junto con la opción terapéutica reconocida, se ha alcanzado una sinergia de beneficio para el paciente que pueda mejorar su respuesta al contacto, a la enfermedad y al pronóstico ante el SARS-CoV-2 que ahora nos afecta.^{10,11}

Reflexionemos un poco la circunstancia nutricional y de salud en la que la pandemia toma al mundo y en particular a México. La condición global describe, antes de ella, un ámbito de inseguridad alimentaria, malnutrición con su triple o cuádruple carga, alta prevalencia de ENT y una población que por vez primera cuenta más individuos mayores de 65 años que menores de cinco años. Una pandemia que se vive considerando factores de riesgo de mortalidad circunstancias que involucran al menos en dos de ellas un estado nutricional no óptimo, sin excluir las comorbilidades nutricionales de quienes padecen HTA y neumatía, frecuentemente con obesidad, también envejecimiento y carencias nutricionales, habitualmente no contabilizadas como parte del cortejo clínico de estos individuos.^{10,11}

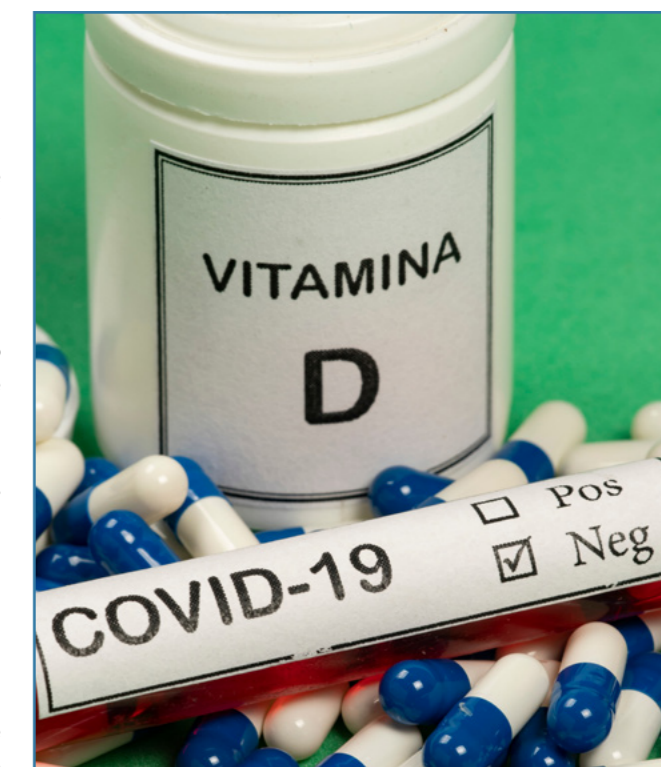
Y qué nos espera con el impacto en economía, los resultados en nutrición y salud estiman repuntes en las tasas de morbilidad en todos los grupos de edad. Es decir, aunque

1.8% de los casos son niños y adolescentes, el impacto negativo en economía traerá consecuencias inmensurables en su salud y nutrición, por ende, en su crecimiento y desarrollo.

México, como un modelo de lo que vive el mundo, adiciona el ser un país dentro del grupo considerado de ingreso económico medio y bajo en los que las consecuencias seguramente serán mayores.

En lo individual y colectivo el mundo está saturado de individuos sedentarios, con alimentación que asegura un balance energético positivo, en un ámbito de revolución tecnológica que atrapa y en un contexto de compartición de malnutrición en cualquiera de sus tres o cuatro cargas. Así nos atrapó el SARS-CoV-2 y ahora nos obliga a ser más sedentarios, incrementar el BE, aumentar el uso de la tecnología pro-sedentaria. ¿Y qué le espera al individuo que sale librado de infectarse o que supera la infección? Un mundo de retos.

México hace mayúsculo el problema al vivir un estilo de vida y una circunstancia social, médica y cultural que facilita los pacientes ideales al virus si se trata de abatir con altos índices de mortalidad. Esperemos los números finales de la pandemia individuo por individuo, quién se salvó y quién no. Pero, sobre todo, vamos planeando qué vamos a hacer en nuestro México querido en el corolario de esta pandemia.





VITAMINA A

Micronutriente	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Vitamina A	Ayuda a mantener la integridad estructural y funcional de las células de la mucosa en las barreras innatas (por ejemplo, la piel, las vías respiratorias, etc.).	Importante para el funcionamiento normal de las células inmunes innatas (por ejemplo: células NK, macrófagos, neutrófilos).

Tabla 4. Rol clave de la vitamina A en el sistema inmunológico.

Micronutriente	Impacto de deficiencia	Impacto de prescripción
Vitamina A	Afecta a muchas funciones inmunológicas, entre ellas el número y la actividad asesina de las células NK, la función de los neutrófilos, la capacidad de los macrófagos para fagocitar patógenos, el crecimiento y la diferenciación de las células B, la disminución del número y la distribución de las células T, etc. Mayor susceptibilidad a las infecciones (por ejemplo: diarrea, ITR, sarampión y malaria).	Niños: Reduce la mortalidad por todas las causas, la incidencia y mortalidad por diarrea y la incidencia y morbilidad del sarampión en los niños con carencias (de seis meses a cinco años); menor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. No es beneficioso en la neumonía.

Tabla 5. Impacto de la deficiencia y la prescripción de vitamina A en las respuestas inmunológicas y el riesgo de infección.

C. VITAMINA D

Micronutriente	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Vitamina D	El receptor de la vitamina D se expresa en las células inmunes innatas (por ejemplo: monocitos, macrófagos y células dendríticas). Aumenta la diferenciación de los monocitos a los macrófagos. Estimula la proliferación de células inmunes y la producción de citoquinas y ayuda a protegerse contra las infecciones causadas por patógenos.	Principalmente efecto inhibitorio en la inmunidad adaptativa; por ejemplo, la 1,25-dihidroxitamina D3 suprime la producción de anticuerpos por parte de las células B e inhibe la proliferación de las células T.

Tabla 6. Rol clave de la vitamina D en el sistema inmunológico.

Micronutriente	Impacto de deficiencia	Impacto de prescripción
Vitamina D	Aumento de la susceptibilidad a las infecciones, especialmente a las ITR. Incremento de la morbilidad y la mortalidad. Aumento de la gravedad de las infecciones, reducción del peso de los órganos linfoides. Incremento del riesgo de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, diabetes de tipo 1, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).	Reducción de las infecciones agudas de las vías respiratorias si son deficientes.

Tabla 7. Impacto de la deficiencia y la prescripción de vitamina D en las respuestas inmunológicas y el riesgo de infección.

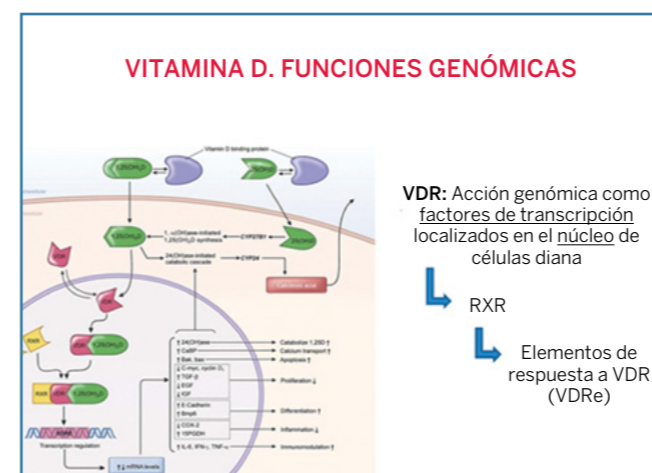
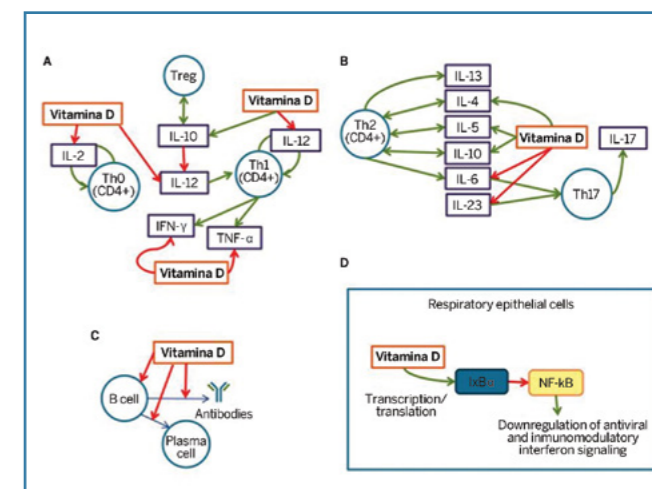
Tabla 6. Funciones genómicas de la vitamina D.⁴

Figura 7. Síntesis de vitamina D.

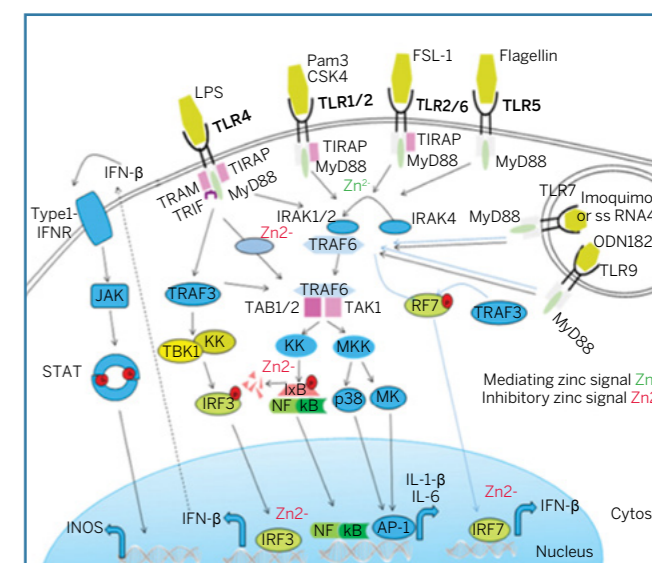


Figura 8. Papel Molecular de vitamina D.

Vitamina D e IVA (influenza, SARS-CoV2)

A. Estatus antiviral / antibacteriano.
B. 4000 UI / día.

- BMJ 2017;356:i6583 | doi: 10.1136/bmj.i6583
- Nutrients 2020, 12, 988; doi:10.3390/nu12040988

Figura 9. Consumo recomendado de vitamina D en infecciones virales.



C. VITAMINA C

Micronutriente	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Vitamina C	<p>Antioxidante eficaz que protege contra las ROS y RNS producidas cuando los patógenos son eliminados por las células inmunes.</p> <p>Regenera otros antioxidantes importantes como el glutatión y la vitamina E a su estado activo.</p> <p>Promueve la síntesis de colágeno, apoyando así la integridad de las barreras epiteliales.</p>	<p>Puede aumentar los niveles séricos de anticuerpos.</p> <p>Tiene funciones en la diferenciación y proliferación de linfocitos.</p>
	<p>Aumenta los niveles séricos de las proteínas del complemento.</p> <p>Tiene funciones en las actividades de las células antimicrobianas y NK y en la quimiotaxis.</p> <p>Involucrado en la apoptosis y en la limpieza de neutrófilos gastados de los sitios de infección por macrófagos.</p>	

Tabla 8. Rol clave de la vitamina C en el sistema inmune.

Micronutriente	Impacto de deficiencia	Impacto de prescripción
Vitamina C	<p>Aumento del daño oxidativo.</p> <p>Incremento de la incidencia y la gravedad de la neumonía y otras infecciones.</p> <p>Disminución de la resistencia a la infección y al cáncer, disminución de la respuesta de hipersensibilidad retardada, deterioro de la cicatrización de las heridas.</p>	<p>Las propiedades antioxidantes protegen a los leucocitos y linfocitos del estrés oxidativo.</p> <p>Personas mayores: posible reducción de la incidencia y duración de la neumonía.</p> <p>Niños: reducción de la duración y la gravedad de los síntomas del resfriado común; mejora de los resultados en la neumonía, el paludismo y los síntomas diarreicos.</p>

Tabla 9. Impacto de la deficiencia y la prescripción de vitamina C en las respuestas inmunológicas y el riesgo de infección.

C. ZINC

Micronutriente	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Zinc	<p>Los efectos antioxidantes protegen contra el ROS y el RNS.</p> <p>Ayuda a modular la liberación de citoquinas e induce la proliferación de células T CD8+.</p> <p>Contribuye a mantener la integridad de la piel y la membrana mucosa.</p>	<p>Papel central en el crecimiento celular y la diferenciación de las células inmunes que tienen una rápida distinción y renovación.</p> <p>Esencial para la unión intracelular de la tirosina quinasa a los receptores de células T, necesaria para el desarrollo y la activación de los linfocitos T.</p> <p>Soporta la respuesta de Th1.</p>

Tabla 10. Rol clave del zinc en el sistema inmunológico.

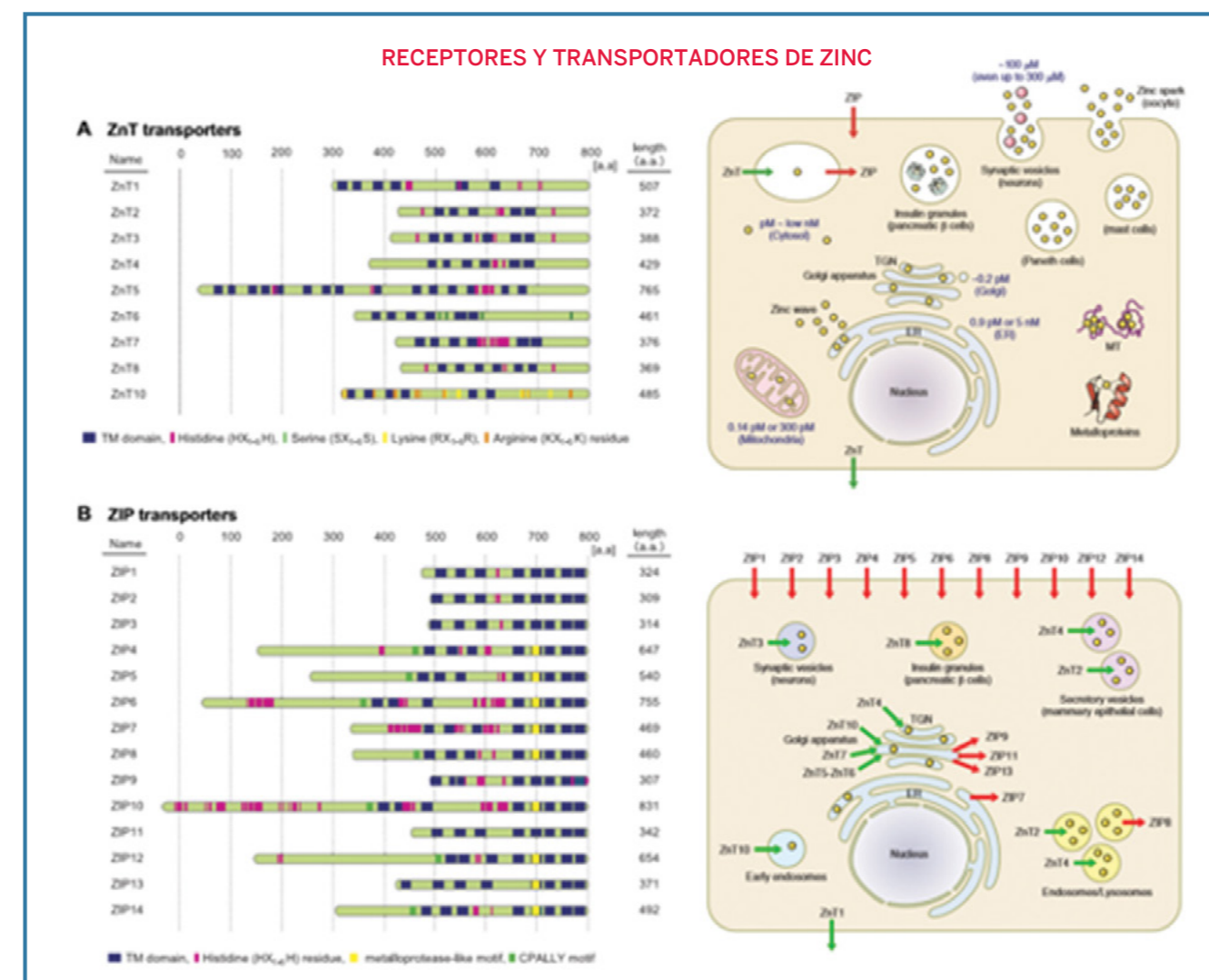


Figura 10. Roles fisiológicos, bioquímicos y moleculares de los transportadores de zinc en la homeostasis y metabolismo.⁵

ZINC e Infecciones de VA

- A. Dosis (20 mg/sem - 92 mg/día.
 B. ↓ 35% las IVR; ↓ en 2 días síntomas y ↑ tasa de recuperación.

- Lea SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. El papel del zinc en la inmunidad antiviral. *Avances en nutrición*. 2019 1 de julio; 10 (4): 696-710.
- Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Las pastillas de acetato de zinc pueden mejorar la tasa de recuperación de los pacientes con resfriado común: un metanálisis de datos de pacientes individuales. In *Open fórum enfermedades infecciosas 2017* (Vol. 4, No. 2 p.. *Ofx* 059. Estados Unidos: Oxford University Press.

Figura 11. Zinc e infecciones virales.

C. DHA/EPA

En este contexto de regulación de la respuesta inmune y en forma más avanzada, la función de anti-inflamación que puede modular y contener el exceso de respuesta inmune que lleve a catástrofes sistémicas en procesos agudos y crónicos, también es campo de nutrientes. En el caso de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y 6, la síntesis de lipoxina derivada de ARA, de resolvinas, maresinas y protectinas resultado del metabolismo de DHA y EPA, se presume alcanzan la oportunidad de contener riesgos de inflamación y producción de radicales libres, que en un proceso de defensa contra virus, podría limitar el impacto de una respuesta inmune mayúscula y no regulada.



Micronutriente	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
DHa/EPA	<p>Patrullan múltiples órganos en una búsqueda constante de patógenos invasores. Son capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos específicos (PAMP) gracias a los receptores tipo toll (TLR) presentes en su superficie. Después del reconocimiento del patógeno, inician el proceso de eliminación del patógeno envolviéndolo (fagocitosis) y secretando moléculas antimicrobianas como las especies reactivas de oxígeno (ROS). Simultáneamente, producen y secretan una gran variedad de citocinas y quimiocinas para reclutar y activar otras células inmunes tanto del sistema inmune innato como del sistema adaptativo para montar una respuesta inmune eficiente y eliminar por completo la amenaza. Macrófagos activados por PAMP e IFN-γ, conocidos como macrófagos activados clásicamente o M1, secreta TNF- e IL-1</p>	<p>Las células dendríticas juegan un papel importante en la activación y regulación del sistema inmune adaptativo gracias a su papel como APC.</p> <p>Es en este contexto que se han investigado principalmente los efectos de los ácidos grasos omega-3 en las células dendríticas. Los ácidos grasos Omega-3 DHA y EPA causan una baja regulación del MHC II y moléculas coestimuladoras en la superficie de las células dendríticas humanas y de ratón.</p>

	<p>y dirige sus acciones hacia la eliminación de patógenos. Producen péptidos antigénicos del patógeno destruido para presentarlos a las células inmunes adaptativas, que posteriormente inician una respuesta inmune más específica. En contraste, los macrófagos también pueden activarse mediante IL - 4 en macrófagos activados alternativamente, o M2, que secretan IL - 10 y promueven la reparación de tejidos.</p>	<p>Como consecuencia directa, la activación de las células T por las células dendríticas tratadas con ácidos grasos Omega-3 se ve gravemente afectada.</p>
--	--	--

Tabla 11. Rol clave del DHa/EPA en el sistema inmunológico.

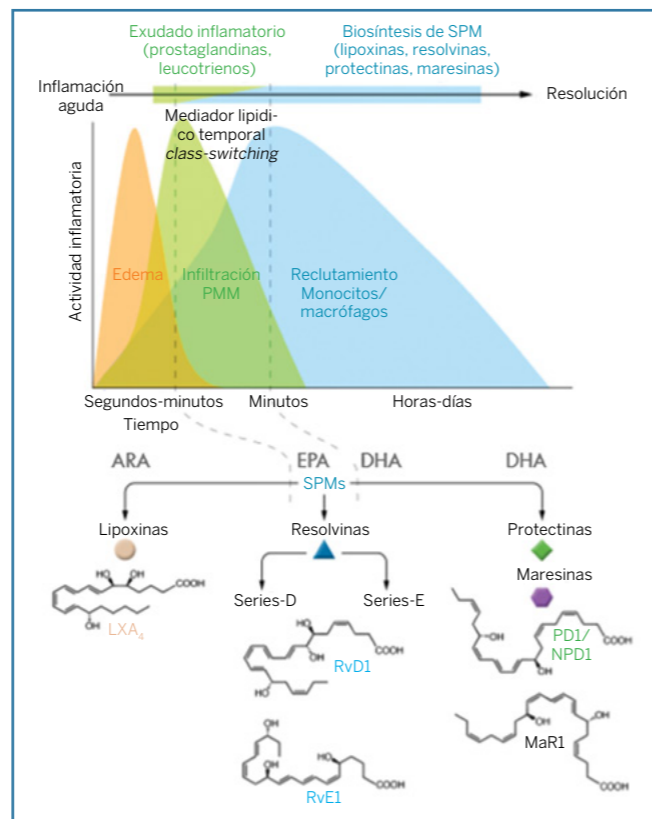


Figura 12. DHa/EPA.⁶

En el contexto del COVID, la experiencia evaluada en esta revisión sistemática del uso de la nutriología en el manejo de infecciones virales ubica a micronutrientes y a AGPI en un perfil de opción terapéutica que no puede ser omitida.

RECOMENDACIONES A MANERA DE REFLEXIÓN

Los sistemas de salud deben asumir un dogma emanado de la primera Conferencia Mundial sobre Nutrición de finales del siglo pasado. País que no invierte en nutrición, está destinado a la enfermedad y a la pobreza. En corto, y me refiero en lo que compete a la responsabilidad de los que hablamos, escuchan y protagonizan en cualquier ámbito de influencia para el tema, se requiere promover una alimentación estratégica y racional en la población. Lo que quiere decir, optimizada a la circunstancia epidemiológica, regional, cultural y biológica, en la que sea cual sea la carga, desnutrición u obesidad, la tercera y cuarta carga debe ser contenida con suplementación de micronutrientes.¹²

No olvidar que la salud no coincide con IMC saludable, si no hay actividad física, la enfermedad se llama sedentarismo, sarcopenia, inmunocompromiso, oxidación, envejecimiento, enfermedad y muerte temprana. Reducir la influencia de la tecnología desde nosotros mismos para modelar a los hijos un perfil alejado de esta adicción tecnológica. Promover el sueño, el reposo y la relajación. En esta lámina dejo algunas propuestas que nuestro equipo desarrolla para mejorar el estilo de vida y la nutrición de nuestros pequeños y sus familias.¹²

RECOMENDACIONES ANTE EL ESCENARIO COVID-19

<p>Alimentación estratégica y racional.</p> <ul style="list-style-type: none"> Respetar aspectos de sazonalidad y sazonalidad. 	<p>Consideraciones:</p> <p>Optimizada a la circunstancia económica, regional, cultural y biológica / SUPLEMENTACIÓN Vits / Mins.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Actividad física diaria. 30 a 60 min. Actividad física lúdica. Programada. ↓↓↓ influencia de Rev 4.0 <p>Respetar aspectos de sazonalidad y sazonalidad.</p>	<p>Consideraciones.</p> <p>Lúdica, familiar, diversa, PROGRAMADA. Diseñada con todos los integrantes.</p>
<p>Sueño, reposo y relajación.</p> <ul style="list-style-type: none"> Respetar aspectos de sazonalidad y sazonalidad. 	<ul style="list-style-type: none"> Pregunte al Experto: El rol de la dieta y los suplementos nutricionales durante COVID-19. Administración de Medicamentos y Alimentos: preguntas frecuentes sobre COVID-19. Academia de Nutrición y Dietética: artículos, consejos, videos y actividades de nutrición para personas y familias manejando las condiciones difíciles del COVID-19. Harvard Chan School: Foros interactivos en línea semanales que proveen consejos y discuten los obstáculos que enfrenta el público, incluyendo el bienestar emocional.

Tabla 12. Recomendaciones ante el escenario COVID-19 por Perea Martínez Arturo.

CONCLUSIONES

El sistema inmunológico experimenta muchos cambios a lo largo del curso de la vida, desarrollándose y madurando durante la niñez, alcanzando potencialmente su máxima función en los primeros años de la edad adulta, y disminuyendo gradualmente en la mayoría de las personas de edad avanzada. En cada etapa de la vida hay características inmunológicas distintas y hay factores específicos que afectan de manera diferente a la función inmunológica con la consiguiente diferencia en el tipo, la prevalencia y la gravedad de las infecciones con la edad.

Un factor común a lo largo de toda la vida es la necesidad de un suministro adecuado de micronutrientes que desempeñan un papel fundamental en el apoyo a la función inmunológica. Las carencias múltiples de micronutrientes son más comunes en todo el mundo, y la probabilidad de que se produzcan aumenta con la edad. La prescripción de nutrientes adaptados a las necesidades específicas de cada grupo de edad puede ayudar a proporcionar una base adecuada para una función inmunológica óptima. Los datos clínicos disponibles sugieren que la prescripción con micronutrientes puede reducir el riesgo y la gravedad de las infecciones y contribuir a una recuperación más rápida.





Tabla 12. Recomendaciones ante el

escenario COVID-19 por Perea Martínez Arturo.



VACUNAS CONTRA CORONAVIRUS HUMANO (COVID-19)



REFERENCIAS |

1. Nations F and AO of the the U. "Triple burden of malnutrition" slows down progress towards Zero Hunger in Europe and Central Asia [Internet]. 2020 [citado el 1 de julio 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/news/story/en/item/1199760/icode/>
2. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017 junio;9(6).
3. Ríos Gallardo PT, Perea Martínez A, Perea Caballero AL, Cardona Pérez JA. La nutriología en el contexto del proyecto del genoma humano. 1ra ed. Perea Martínez A, editor. México: Intersistemas, S.A de C.V.; 2020.
4. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2012 julio;3(4):517-25.
5. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological reviews*. 2015 julio;95(3):749-84.
6. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of clinical investigation*. 2018 julio;128(7):2657-69.
7. Das UN. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Archives of medical research*. 2020 Apr;51(3):282-6.
8. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course [Internet]. Vol. 10, *Nutrients*. 2018. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/nu10101531>
9. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*. 2020 May;92(5):479-90.
10. Unidas N. Envejecimiento. Paz, dignidad e igualdad en un planeta sano. 2020.
11. Debén E, Gallego T, Perez M, Gomez M, Serra J, Ramirez E, et al. World Population Ageing 2015. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2014;21(Suppl 1):A79.2-A80.
12. Chan H. Seguridad de los alimentos, nutrición, y bienestar durante COVID-19. *The Nutrition Source*. 2020.
13. Caslin HL, Hasty AH. Extrinsic and Intrinsic Immunometabolism Converge: Perspectives on Future Research and Therapeutic Development for Obesity. *Current Obesity Reports* [Internet]. 2019 septiembre;8(3):210-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00344-2>
14. Rojas-Osornio SA, Cruz-Hernández TR, Drago-Serrano ME, Campos-Rodríguez R. Immunity to influenza: Impact of obesity. *Obesity Research & Clinical Practice* [Internet]. 2019 septiembre 1 [citado 2019 diciembre 25];13(5):419-29. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871403X1830632X?via%3Dihub>



Vacunas contra coronavirus humano (COVID-19)

Dra. María del Carmen Espinosa Montero¹

Dra. Mitzi Suárez Maldonado²

Dra. Cynthia Arely Juárez Jaramillo³

Dr. David Gregorio de Ita Pérez⁴

Dra. Jocelyn Gutiérrez Nájera⁵

Dr. Alan Elías Almonte Dorantes⁶

Dra. Armida Cautla Luz Montás Rivas⁷

Dra. Adriana Alonso Narvárez⁸

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019 surgió una nueva neumonía atípica por un coronavirus en Wuhan, China, vinculada a la transmisión de animal a humano en un mercado local. Posteriormente comenzó la transmisión del virus de persona a persona, lo que resultó en una enfermedad respiratoria generalizada en Wuhan y otras áreas urbanas de la provincia de Hubei, China. El coronavirus luego se extendió por China y al menos en otras 20 naciones. El 11 de febrero, la Organización Mundial de la Salud nombró al virus SARS-CoV-2 y el síndrome se denominó COVID-19, o enfermedad por coronavirus 2019.¹ Aunque no es tan letal como el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003, el

COVID-19 se caracteriza por ser una enfermedad respiratoria grave con mortalidad significativa, especialmente entre las personas mayores de 60 años y en aquellas con afecciones crónicas subyacentes como diabetes, obesidad e hipertensión. En los niños, la afectación respiratoria por SARS-CoV-2 parece tener un curso más benigno, con casi ninguna fatalidad reportada en este grupo de edad; sin embargo, a finales de abril de 2020 un grupo de médicos de Reino Unido reportó ocho casos en niños previamente sanos que presentaron el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. Otro grupo italiano notificó casos en niños como síndrome de choque similar a Kawasaki y síndrome de activación macrofágica.²

La enfermedad se contrae a través del contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas. Estas secreciones se disemi-

nan por gotas que pueden alcanzar hasta dos metros de distancia durante el estornudo o tos. Otra forma de transmisión es al tocar objetos o superficies contaminadas con el virus y el contacto con la mucosa de boca, ojos o nariz. Van Doremalen *et al.* creó 10 situaciones experimentales mediante aerosolización del virus en las que demostró que este es viable en aerosoles durante tres horas y que fue más estable en plástico y acero que en cartón y cobre.³

El SARS-CoV-2 es altamente transmisible con un número reproductivo estimado (R_0) de 2.2, es decir, se estima que un individuo infectado transmite el virus a otros 2.2 individuos en un período de incubación promedio de 5.8 días. El hallazgo de que el SARS-CoV-2 se transmite de personas infectadas asintomáticas, junto con su capacidad de causar una enfermedad pandémica en un período de semanas, sugiere que el control de esta infección viral será un desafío sin la posibilidad de una vacuna. Aquí proporcionamos una breve descripción del virus, su fisiopatología y algunos de los principales candidatos y los desafíos de implementar estrategias de vacunación.¹

CARACTERÍSTICAS VIRALES

Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo e infectan humanos, mamíferos y aves; pueden ocasionar enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus los clasifica en el orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, esta última consta de cuatro géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El nombre coronavirus lo adquieren por su apariencia bajo el microscopio electrónico parecido a una corona. Son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, con sentido positivo. Es el virus con el genoma más grande de los virus ARN con un tamaño de 26-32 kilobases, codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como es la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN.⁴

Posterior a las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV, en China se establecieron estrategias para la identificación oportuna de virus emergentes y reemergentes. La vigilancia incluye la investigación y seguimiento de los casos de neumonía de etiología desconocida, se realizan pruebas de escrutinio a todas las neumonías que cumplan con los siguientes criterios: fiebre mayor de 38°C, recuento total de leucocitos normal o bajo, o recuento de linfocitos bajo, evidencia radiográfica de neumonía y no presentar mejoría de los síntomas después de tratamiento antimicrobiano por tres a cinco

días. En diciembre de 2019 en Wuhan, China se identificó una serie de casos de neumonía que cumplían con estos criterios, con asociación epidemiológica en un mercado de mariscos mayorista, por lo que se inició el aislamiento de este virus. El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades realizó el cierre de este mercado como primera medida de control epidemiológico el 1 de enero de 2020, y se tomaron muestras de lavado bronquial a tres pacientes intubados. Mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y cultivo viral, se identificó un nuevo virus el 9 de enero de 2020 llamado provisionalmente "nuevo coronavirus 2019" (nCoV-2019), el cual se clasificó dentro del género *Betacoronavirus* de la familia *Coronaviridae*, subgénero *Sarbecovirus*; posteriormente, la OMS declaró a la infección por nCoV-2019 una emergencia internacional de salud pública el 30 de enero de 2020 y el 11 de febrero del mismo año el nombre de la enfermedad cambió oficialmente a COVID-19 (*coronavirus disease*), posteriormente, al análisis genómico de las secuencias del virus este se denominó SARS-CoV-2.⁴ Después de la secuenciación viral del llamado SARS-CoV-2 se encontró una similitud del 79% con el virus SARS-CoV aislado en 2003; sin embargo, es más parecido al coronavirus de murciélago RaTG13 con 98% de semejanza y a las secuencias del coronavirus del pangolín.⁵

FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19

Los coronavirus humanos se unen a uno de los receptores a través de su proteína espiga, los cuales pueden ser la enzima convertidora de angiotensina, dipeptidil peptidasa-4, aminopeptidasa N y O-ácido acetilsalicílico e ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica. La infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2]) que es un paso crítico para la entrada del virus. Asimismo, interviene aquí una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 (proteasa celular transmembrana de serina tipo 2 [TMPRSS2]).^{5,6} Otra vía de entrada es la participación de anticuerpos neutralizantes no eficientes, que pudieron generarse a partir de infecciones previas por otros coronavirus, como SARS-CoV o incluso algunos betacoronavirus implicados en el resfriado común. Este mecanismo se conoce como infección facilitada por anticuerpos o ADE (por sus siglas en inglés, *Antibody Dependent Enhancement*). ACE2 varía su expresión según la edad, siendo mayor posterior a los 17 años y en el género masculino, lo cual explica por qué la incidencia es menor en niños pequeños. La afinidad en la unión de la proteína S y ACE2 es 10 a 20 veces mayor en SARS-CoV-2 que la observada con SARS-CoV, por lo que lo hace muy infectante.⁵

¹ Infectóloga Pediatra, Maestra en Ciencias de la Salud IPN; Miembro Titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, y de Asociación Mexicana de Vacunología; Profesora Titular de Pediatría Universidad Anáhuac; Profesora Titular de Pediatría e Infectología Universidad Saint Luke; Investigadora Titular de Grupo PENTA para VIH.

² Médica Cirujana General, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México.

³ Médica Cirujana General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación en el Servicio de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México.

⁴ Médico Cirujano General, Universidad Nacional Autónoma de México; Residente de 2o año de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México.

⁵ Médica Cirujana General, Residente de 2o año de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

⁶ Médico Cirujano General, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; Pasante del Servicio Social en Investigación, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México.

⁷ Médica Cirujana General, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC), República Dominicana; Residente de 2o año de Pediatría del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México.

⁸ Infectóloga Pediatra, Jefa de la Sección de Infectología Pediátrica y Líder del Estándar de Prevención y Control de Infecciones del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología; Profesora Adjunta en la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza" UNAM, en la Escuela Superior de Medicina IPN, en la Escuela Militar de Medicina y en la Especialidad y Residencia en Pediatría del Centro Militar de Ciencias de la Salud.

Posterior a que el virus entra en la célula, el ARN genómico funciona como un patrón molecular asociado a patógenos e interactúa con los receptores tipo Toll (TLR3 Y TLR7), activando la cascada proinflamatoria. Esta respuesta inicial comprende la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada. La célula huésped sufre piroptosis, un tipo de muerte celular programada, que se ve comúnmente en los virus citopáticos, desencadenando la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias; estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio que, eventualmente, daña la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, provocando daño múltiple. El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la in-

filtración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos, observados en alrededor de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.⁵ Una vez ingresado el virus a la célula huésped se libera la nucleocápside y el ARN en el citoplasma, posteriormente se sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus, produciendo copias ARN de sentido negativo. Por medio de ARN subgenómicos se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular, infectando otras células y favoreciendo el circuito de retroalimentación proinflamatorio,^{3,4} como se muestra en la **Figura 1**.

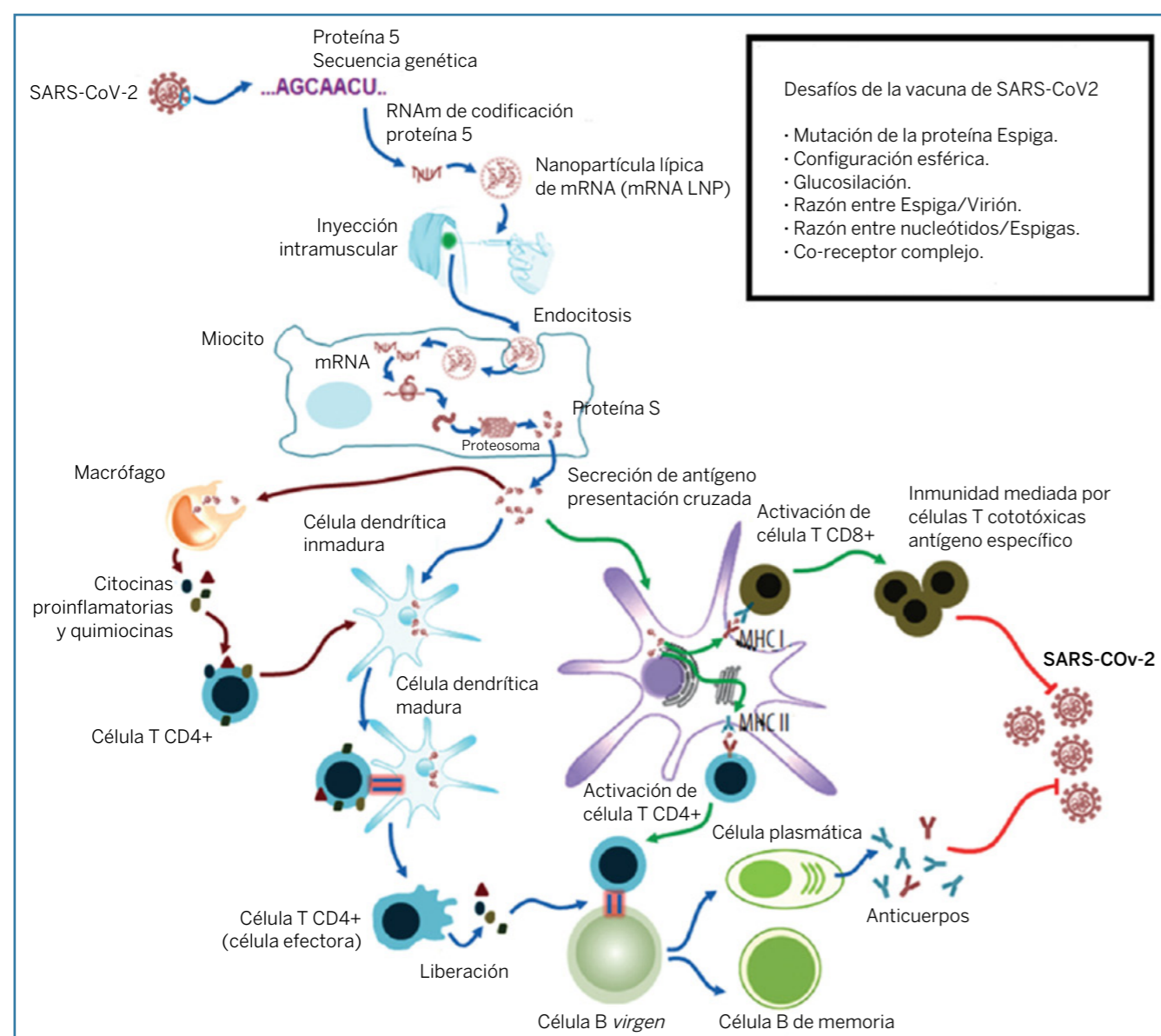


Figura 1. Fisiopatología del virus SARS-CoV-2: Diagrama esquemático de la vacuna basada en ARNm dirigida a la proteína espiga y su fisiopatología del virus SARS-CoV-2.⁷ Imagen tomada y modificada de: Wang F, Kream RM, Stefano GB. *An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development.* Med Sci Monit. 2020;26:1-8.

En un estudio efectuado en 173 pacientes con infección por SARS-CoV-2 se observó que la tasa de seroconversión y las concentraciones de anticuerpos aumentaron rápidamente durante las primeras dos semanas, la tasa de seropositividad acumulada alcanzó 50% en el día 11 y 100% en el 39.

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA SARS-CoV-2

Es difícil aventurar cuándo se podrá disponer de vacunas contra la infección por coronavirus SARS-CoV-2. La aparición de COVID-19 ha hecho pensar en las vacunas como la mejor manera de prevenirla, como ocurre habitualmente cuando aparece una nueva enfermedad infecciosa. Evidentemente, existe un gran interés por conseguir vacunas contra esta enfermedad y hay numerosas empresas e instituciones académicas en todo el mundo que trabajan para conseguirlo. Hasta mayo de 2020 existen 115 vacunas candidatas en evaluación, siendo 78 las más avanzadas, donde seis se encuentran en evaluación clínica y 72 en evaluación preclínica. La mayoría de estos productos se están desarrollando en laboratorios de investigación básica. Si superan las primeras fases, deberán pasar a las industrias farmacéuticas con capacidad para realizar los ensayos clínicos necesarios para garantizar su eficacia, seguridad y capacidad de producción para poner las vacunas al alcance de la población. Gracias al impacto que ha tenido la pandemia de COVID-19 a nivel mundial, se ha impulsado el desarrollo de vacunas con una rapidez sin precedentes, iniciando los estudios en marzo del año pasado, tomando en cuenta que la secuencia genética del virus se publicó el 11 de enero de 2020. Por estas razones, diversos organismos internacionales estiman que se contará con una vacuna frente al SARS-CoV-2 en un periodo de 12 a 18 meses.⁸

La *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), una alianza fundada en Davos en 2017 como resultado de un consenso internacional e intergubernamental para desarrollar nuevas vacunas para prevenir futuras epidemias, está conformada por organizaciones públicas, privadas, filantrópicas y de la sociedad civil. Se encarga de acelerar el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes y permitir el acceso equitativo a estas vacunas para las poblaciones afectadas durante los brotes. Se encuentra trabajando con las autoridades sanitarias mundiales y los fabricantes de vacunas para apoyar el desarrollo de vacunas contra COVID-19. La CEPI está estudiando desde febrero el panorama de candidatos a la vacuna de COVID-19 mediante el uso de todo tipo de fuentes que incluyen los productos candidatos a vacunas en evaluación de la lista autorizada y continuamente actualizada por la OMS.

El SARS-CoV-2 plantea distintos desafíos. Primero, aunque la proteína espiga del virus es un inmunógeno prometedor para la protección, la optimización del diseño del antígeno es fundamental para garantizar una respuesta inmune óptima. La discusión continúa sobre el mejor enfoque para la producción de la vacuna, si esta se debe dirigir a la proteína de longitud completa o sólo al dominio de unión al receptor.

En segundo lugar, la experiencia preclínica con candidatos a vacunas para el SARS y MERS ha generado preocupaciones sobre la exacerbación de la enfermedad pulmonar, ya sea directamente o como resultado de la mejora dependiente de anticuerpos. Tal efecto adverso puede estar asociado con una respuesta de células T auxiliares tipo 2 (Th2); también hay controversia por la utilización de adyuvantes para generar una respuesta inmune suficiente o para ahorrar dosis, aquellos que desencadenan una respuesta Th1 y han demostrado una alta respuesta de anticuerpos neutralizantes son teóricamente más propensos a ser protectores y evitar el riesgo de complicaciones.⁹

Se están desarrollando varias vacunas contra el SARS-CoV-2 con el objetivo de prevenir la infección, reducir la gravedad de la enfermedad y promover la eliminación del virus. Los principales antígenos para el desarrollo de la vacuna son la glucoproteína S, espiga estructural o su dominio de unión al receptor. Sin embargo, la propensión de los coronavirus a mutar y recombinar rápidamente lo plantea como un problema potencial para el desarrollo de vacunas.

El desarrollo clínico es un proceso trifásico. Durante la fase I pequeños grupos de personas reciben la vacuna de prueba. En la fase II el estudio clínico se expande y la vacuna se administra a personas que tienen características (como la edad y la salud física) similares a aquellas para las que está destinada la nueva vacuna. En la fase III la vacuna se administra a miles de personas y se prueban su eficacia y su seguridad. Muchas vacunas se someten a estudios formales de fase IV (poscomercialización), después de que la vacuna ha sido aprobada y autorizada. Todo este proceso es largo y costoso; la mayoría de los productos que inician la etapa preclínica van cayendo en las diferentes fases y sólo unos pocos llegan a ser comercializados.⁸

Desarrollar una vacuna rápidamente requiere un nuevo paradigma de pandemia, con un inicio rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar el éxito del resultado de otro paso, lo que significa un riesgo financiero elevado.

En la **Figura 2** se resume cómo se debe manufacturar una vacuna, desde sus estudios preclínicos hasta la licencia, en comparación con el paradigma de hacer una vacuna durante una pandemia donde se imbrican las diferentes fases.

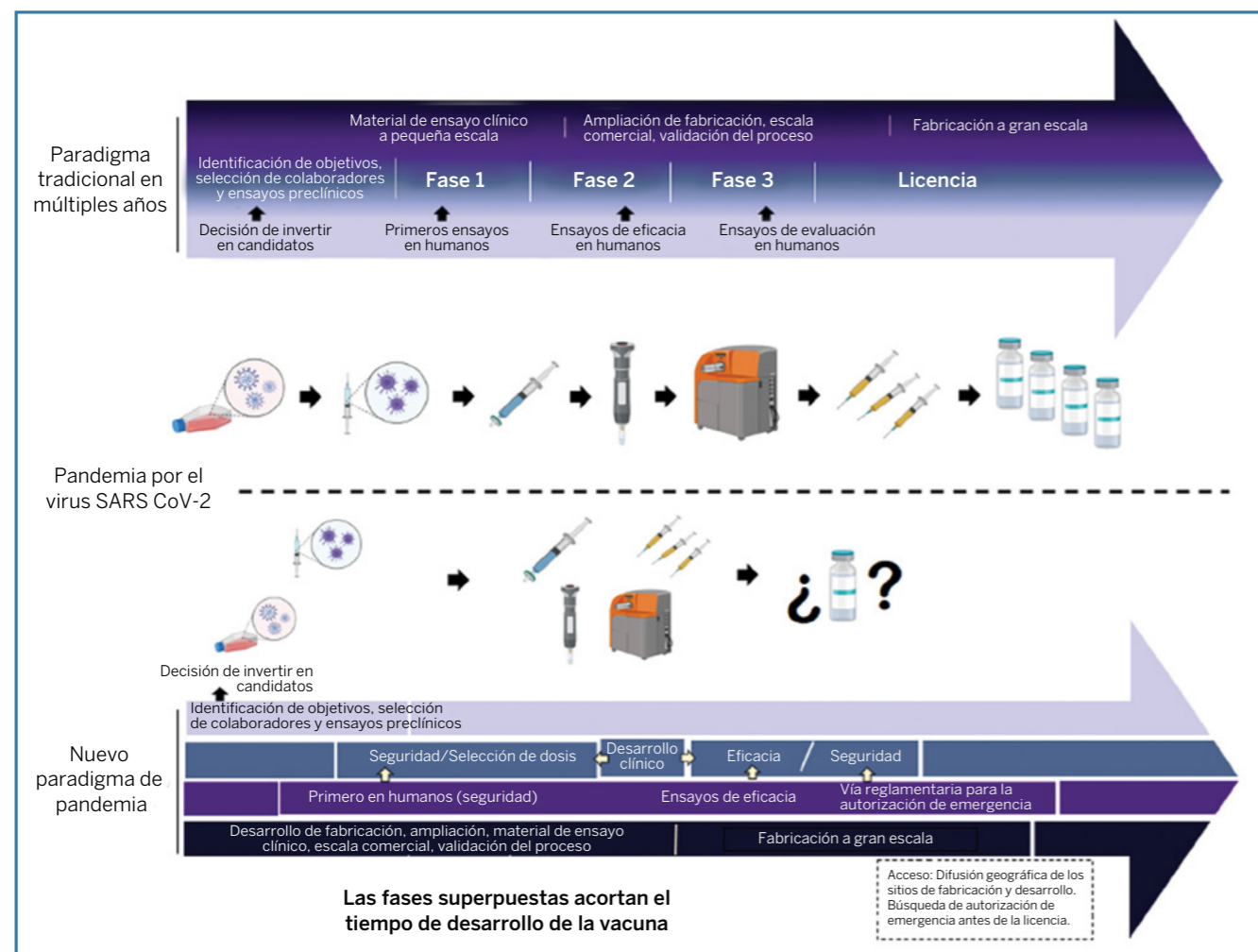


Figura 2. Fases para la elaboración y licitación de vacunas nuevas: Se ilustran los dos procesos de desarrollo de vacunas. En la primera flecha se presentan las fases de desarrollo de manera paulatina y sistémica en un paradigma tradicional. En la segunda flecha, debido a la emergencia y al riesgo potencial de las pandemias, las fases se superponen para acortar el tiempo que tarda en desarrollarse una vacuna.¹⁰ Imagen tomada y modificada de: Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. *Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed.* N Engl J Med 382:21 [Internet]. 2020;1969–73. Disponible en: nejm.org.

TIPOS DE VACUNAS

A) Vacunas de virus vivos atenuados

La ventaja de las vacunas de virus vivos atenuados es que generalmente inducen una respuesta inmune robusta y duradera, incluida la inmunidad celular y humoral a muchos antígenos diferentes. En estudios en animales con SARS-CoV se ha demostrado que los mutantes atenuados con delección del gen E estructural inducen anticuerpos neutralizantes, reducen las cargas virales y protegen de los síntomas clínicos de la infección por SARS-CoV. En contraste, la supresión de marcos de lectura abiertos tuvo poco o ningún efecto sobre las cargas virales *in*

vitro e *in vivo*. Otras estrategias en desarrollo para las vacunas vivas atenuadas contra coronavirus son la reorganización del genoma o la eliminación de genes. Estos tienen la ventaja de que el virus de la vacuna no puede recombinarse con virus salvajes.

B) Vacunas inactivadas

En modelos de ratones, las vacunas inactivadas inducen con éxito la inmunidad celular y humoral (con muchos anticuerpos neutralizantes diferentes) contra el SARS-CoV y la inmunidad humoral contra MERS-CoV. En un ensayo de fase 1 en humanos, las vacunas inactivadas contra el SARS-CoV fueron bien toleradas y produjeron anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, no

se han realizado estudios de desafío en humanos y en los análisis de desafío de mono, no se mostró evidencia clara de protección a pesar de la inducción de buenas respuestas celulares y humorales. Además, se ha planteado la preocupación de que las vacunas inactivadas contra el SARS-CoV y MERS-CoV puedan dar lugar a respuestas inmunes y/o inflamatorias nocivas después de la administración de la vacuna.⁹

C) Subunidad y vacunas recombinantes

Las vacunas de subunidades son antígenos purificados, generalmente combinados con adyuvantes y son el método más popular en el desarrollo de vacunas contra nuevos coronavirus. Para el SARS-CoV y MERS-CoV estos se desarrollan principalmente a partir de la glucoproteína S, RBD o proteína nucleocápside. Algunos estudios muestran que las vacunas de subunidades administradas por vía intranasal pueden inducir respuestas inmunes más fuertes e inmunidad de mucosas. Varias vacunas de subunidades han tenido éxito en estudios con animales en desafíos inmunológicos.

D) Vacunas de vectores virales

Se ha demostrado que los vectores basados en adenovirus que codifican proteínas del SARS (p. Ej., proteína de nucleocápside, glicoproteína S espiga y otras proteínas de membrana) son inmunogénicos en ratones y macacos rhesus en los que indujeron respuestas inmunes humorales y celulares. Se ha demostrado que las vacunas basadas en adenovirus que llevan piezas MERS-CoV reducen la morbilidad y la mortalidad (cargas virales pulmonares indetectables o reducidas) en modelos de ratón. Inicialmente se observaron hemorragias pulmonares después del desafío viral. Sin embargo, agregar un ligando CD40 a la vacuna mejoró la inmunogenicidad y la eficacia, también evitó la patología pulmonar accidental, lo que hace de esta vacuna una estrategia prometedora. No obstante, la inmunidad preexistente contra el adenovirus podría reducir la eficacia. Esto podría abordarse administrando una vacuna basada en virus seguida de una recombinante como refuerzo.⁹

Un estudio, comparando una vacuna inactivada contra el SARS-CoV con una vacuna basada en adenovirus contra el SARS-CoV, encontró que el primero condujo a respuestas humorales más altas. Las vacunas basadas en adenovirus administradas por vía intranasal llevaron a la producción de anticuerpos de inmunoglobulina A que se ha asociado con una protección superior contra la replicación del virus en los pulmones. Esto indica que medir los anticuerpos neutralizantes del suero

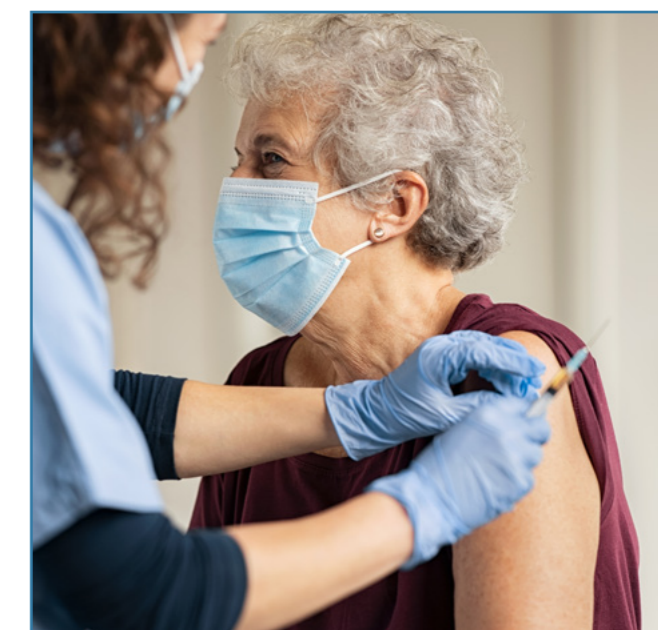
podría no ser una forma suficiente de evaluar la eficacia de la vacuna para el coronavirus, ya que la inmunidad de la mucosa podría ser más importante.

Para el SARS-CoV también se ha utilizado un *poxvirus* como vector para una vacuna administrada por vía intranasal e intramuscular. Esta vacuna indujo anticuerpos neutralizantes y redujo las cargas virales en el tracto respiratorio de ratones estudiados. Sin embargo, una vacuna similar utilizada en hurones condujo a un mayor daño hepático después del desafío de SARS-CoV.⁹

Las vacunas de vectores adicionales para el SARS-CoV que se han probado en animales se basan en el virus de la parainfluenza de ADN recombinante, el virus del sarampión de ADN recombinante y virus vivos atenuados, el virus de la rabia de virus vivos atenuados y la *Salmonella* atenuada.

E) Vacunas de ADN

Las vacunas que contienen ADN que codifica la glucoproteína espiga parecen inducir una respuesta más sólida de anticuerpos neutralizantes contra MERS-CoV que las vacunas que sólo contienen la proteína RBD. Se ha demostrado que protegen a los macacos rhesus de la neumonía por MERS-CoV. Tres vacunas de ADN contra MERS-CoV han avanzado en ensayos clínicos. En la **Tabla 1** se resumen los diferentes tipos de vacunas y sus ventajas y desventajas. En la **Figura 3** se describen los candidatos potenciales a vacunas contra el SARS-Cov-2.





CLASIFICACIÓN DE VACUNAS ^{9,10,11}		
TIPO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
VIVAS ATENUADAS	<ul style="list-style-type: none"> · Respuesta inmune duradera y efectiva. · Reducen cargas virales. · Inducen a la producción de anticuerpos neutralizantes. 	<ul style="list-style-type: none"> · Pruebas de bioseguridad más rigurosas. · Contraindicaciones a ciertos grupos poblacionales. · Se requiere cadena de frío.
INACTIVADAS	<ul style="list-style-type: none"> · Inactivadas inducen con éxito la inmunidad celular y humoral. · Bien toleradas. · Respuesta humoral mas altas en comparación a la inducida por vacunas de vectores virales. 	<ul style="list-style-type: none"> · Pueden dar lugar a respuestas inmunes y/o inflamatorias nocivas después de la aplicación.
SUBUNIDADES* Y RECOMBINANTES**	<ul style="list-style-type: none"> · Administración por vía intranasal. · Inducen respuestas inmunes mas fuertes e inmunidad de la mucosa. · Alto perfil de seguridad. · Induce respuesta humoral y celular. 	<ul style="list-style-type: none"> · Necesita adyuvantes apropiados. · La rentabilidad puede variar.
VECTORES VIRALES	<ul style="list-style-type: none"> · Excelente inducción del sistema inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> · Se tiene que agregar CD40 para evitar la patología pulmonar accidental. · La inmunidad preexistente contra el adenovirus podría reducir la eficacia. · Pueden producir diferentes respuestas inmunes.
VACUNAS DE ADN**	<ul style="list-style-type: none"> · Mostró una respuesta más concreta de anticuerpos neutralizantes contra MERS-COV. · Producción rápida. · Fácil diseño y manipulación. 	<ul style="list-style-type: none"> · Induce respuesta inmune más baja en comparación a la vacuna de virus vivos atenuados.

Tabla 1. Ventajas y Desventajas de los diferentes tipos de vacunas. Las Vacunas de subunidades son antígenos purificados, generalmente combinados con adyuvantes y son el método más popular en el desarrollo de vacunas contra nuevos coronavirus, estos se desarrollan principalmente a partir de la glucoproteína S, RBD o proteína nucleocápside. ** Se usó proteína RBD recombinante para reducir con éxito las cargas virales en los pulmones y la orofaringe y para prevenir la neumonía por MERS-CoV. *** Las vacunas que contienen ADN codifican la glucoproteína espiga.

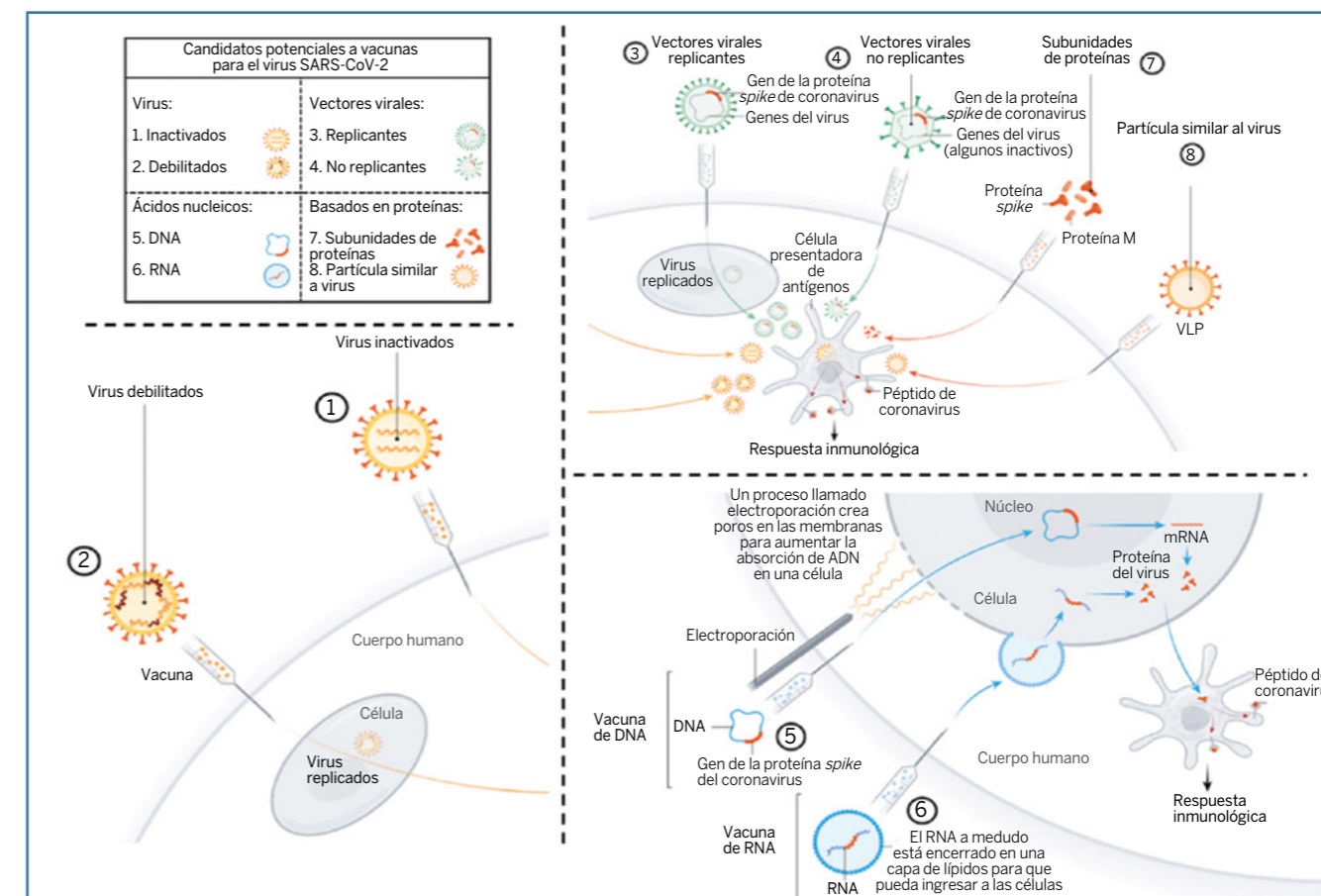


Figura 3. Candidatos potenciales a vacunas para el virus SARS-CoV-2: En el recuadro A se resumen en una tabla los potenciales objetivos a vacunas para el virus SARS-CoV-2. En los recuadros B, C y D, se ilustran cada uno de ellos y su participación dentro de la fisiopatología del virus-SARS-CoV.¹² Imagen tomada y modificada de: Callaway E. *Vaccines the Race for.* Nature [Internet]. 2020;580:576-7. Available from: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>.

VACUNAS POTENCIALES EN INVESTIGACIÓN CONTRA SARS-COV-2

Hasta el momento los proyectos de vacunas contra COVID-19 incluyen una amplia gama de plataformas tecnológicas, con enfoques tradicionales y novedosos. La mayoría se encuentran en etapas preclínicas. Sin embargo, seis de los productos candidatos ya han pasado al desarrollo clínico.¹³:

- **mRNA-1273.** Vacuna de ARNm que codifica la proteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas (moderna).
- **Ad5-nCoV.** Vector de adenovirus tipo cinco que expresa la proteína S (CanSino Biologicals).
- **INO-4800.** Plásmido de ADN que codifica la proteína S administrada por electroporación (Inovio Pharmaceutical).
- **LV-SMENP-DC.** Células dendríticas modificadas con vector lentiviral que incluyen minigenes que expresan dominios con-

servados de proteínas estructurales y proteasas (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).

- **aAPC específico de patógeno.** Células presentadoras de antígeno modificadas con vector lentiviral (Shenzhen Geno-Immune Medical Institute).
- **ChAdOx1 nCoV-19 vectorizada con adenovirus.** Codifica la proteína espiga del SARS CoV-2. (The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, UK).

Ya que la elaboración de la vacuna plantea diversos retos, varios prototipos se han estado desarrollando en todo el mundo, hasta hoy una de las propuestas más avanzadas y de mayor expectativa es la de la universidad de Oxford. Esta inició el 11 de enero de 2020, se eligió un vector de vacuna de adenovirus de chimpancé (ChAdOx1), pues puede generar una fuerte respuesta inmune con una dosis y no es un virus replicante, por lo que no puede causar una infección continua en el individuo vacunado, por ende sería más segura para grupos poblacionales vulne-



rables como niños, ancianos y personas con enfermedades crónico-degenerativas, la vacuna Oxford contiene la secuencia genética de esta proteína espiga de superficie dentro de la construcción ChAdOx1. Después de la vacunación se produce la proteína espiga de superficie del coronavirus, que prepara al sistema inmune para atacar el coronavirus posterior a la infección.¹⁴

Al igual que la vacuna antes mencionada, otra candidata con altas expectativas es la fabricada por la empresa estadounidense de biotecnología moderna. Reveló sus primeros datos de un ensayo clínico en humanos; su vacuna contra COVID-19 desencadenó una respuesta en humanos y ratones, los cuales mos-

traron protección contra infecciones pulmonares causadas por SARS-Cov-2. La vacuna consiste en ARN mensajero diseñado para construir la proteína espiga del coronavirus con la consiguiente producción de anticuerpos protectores. Se está desarrollando conjuntamente con el Instituto Nacional de Alergia de Estados Unidos y Enfermedades infecciosas (NIAID) en *Bethesda, Mary Land*, en marzo comenzaron las pruebas de seguridad en humanos. Los estudios han demostrado que su vacuna detuvo la replicación del virus en los pulmones de ratones estudiados.¹⁵ En la **Tabla 2** se resumen las características principales y fases de estudio de las vacunas que se encuentran en evaluación contra SARS-Cov-2.¹⁴



TIPO DE VACUNA	VACUNAS	LABORATORIO	FASE DE INVESTIGACIÓN
VIRUS ENTEROS	Vacuna vectorizada con adenovirus con tecnología AdVac® y PER.C6® ¹⁶	Janssen (Johnson & Johnson).	Preclínica
	aAPCespecífico de patógeno. Células presentadoras de antígeno modificadas con vector lentiviral.	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute.	Preclínica
	LV-SMENP-DC. Células dendríticas modificadas con vector. Lentiviral.	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute.	Preclínica
	Virus vivos atenuados. ¹⁷	Codagenix/-Serum Institute of India.	Preclínica
	ChAdOx1 nCoV-19 vectorizada con adenovirus, codifica la proteína espiga del SARS COV-2. ¹⁴	The Jenner Institute, University of Oxford, Oxford, UK.	Fase III
	Vacuna basada en proteínas usando la plataforma moleculayr Clamp ¹⁸	University of Queensland/CEPI.	Preclínica
SUBUNIDAD	Tecnología de nanopartículas recombinantes. ¹⁹	Novavax.	Preclínica
	Proteína recombinante de trímero S usando tecnología Trimer-Tag. ²⁰	Clover Bipharmaceuticals.	Preclínica
	Vacuna a base de proteína RBD de coronavirus. ²¹	Baylor College of Medicine, Fudan University, New York. Blood Center, Univ. Texas. Medical Branch.	Preclínica
	Vacuna oral de proteína recombinante utilizando la plataforma VAAST. ²²	Vaxart.	Preclínica
	Vacuna de ADN (INO-4800, basada en la vacuna INO-4700 MERS. ²³	Inovio/Beiging Advaccine. Biotechnology Co./CEPI.	Preclínica
VACUNAS DE ÁCIDO NUCLÉICO	mRNA-1273. Vacuna de ARNm que codifica la proteína S encapsulando en nanopartículas lipídicas. ²⁴	Moderna/NIH/CEPI.	Fase II
	Vacuna ARNm ²⁵	Cure Vac/CEPI.	Fase II
	INO-4800. Plásmido de ADN que codifica la proteína S administrada por electroporación. ¹³	Inovio Pharmaceutical.	Preclínica

Tabla 2. Tipos de vacunas, laboratorio al que pertenecen y fases de investigación.



CONCLUSIONES

Quizá la característica más sorprendente del abanico de vacunas en desarrollo para COVID-19 es la amplia gama de plataformas tecnológicas que se están evaluando, algunas de ellas todavía no autorizadas por las agencias reguladoras, como son las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y las de vectores vitales (replicantes y no replicantes). En concreto, ninguno de los proyectos que ya están en fase clínica lo hace en plataformas autorizadas para la fabricación de vacunas preventivas, pero la experiencia en campos como la oncología está alentando a los desarrolladores a aprovechar las oportunidades que ofrecen estos enfoques de próxima generación para conseguir una mayor velocidad de desarrollo y capacidad de fabricación. No obstante, la mitad de los candidatos en fase preclínica utilizan tecnologías convencionales (proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados y partículas similares a virus).

Aunque varios grandes desarrolladores de vacunas multinacionales se han involucrado en el desarrollo de la vacuna COVID-19, muchos de los principales desarrolladores son pequeños y/o no tienen experiencia en la fabricación de vacunas a gran escala. Por lo tanto, será importante garantizar la coordinación de la fabricación de vacunas y la capacidad de suministro y la facultad para satisfacer la demanda.

Se están desarrollando múltiples plataformas, entre las que tienen el mayor potencial de velocidad se encuentran las basadas en ADN y ARN, seguidas por las que desarrollan vacunas de subunidades recombinantes. Las vacunas de ARN y ADN se pueden hacer rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, sino que se utilizan procesos sintéticos.



REFERENCIAS

1. Chen W, Strych U, Hotez P, Bottazzi M. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current Tropical Medicine Reports*. 2020;7(2):61-64.
2. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020.
3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 marzo 17.
4. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS CoV-2: la nueva emergen-

cia de salud. *Rev Mex Pediatr* 2019; 86(6):213-218. doi: 10.35366/91871 [COVID-19 by SARS-CoV-2: the new health emergency]

5. López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1):S27-S41.

6. Haibo Zhang H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.

7. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development. *Med Sci Monit*. 2020;26:1-8.

8. Urbiztondo L, Borràs E, Mirada G. Vacunas contra el coronavirus. *Vacunas*. 2020;21(1):69-72.

9. Zimmermann, P. and Curtis, N., 2020. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(5), pp.355-368.

10. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):1969-1973.

11. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2020. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic.

12. Callaway E. Vaccines the Race for. *Nature* [Internet]. 2020;580:576-7. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>.

13. Chen, W., Strych, U., Hotez, P. and Bottazzi, M., 2020. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 7(2), pp.61-64.

14. Covid19vaccintrial.co.uk. 2020. About. [online] Available at: https://covid19vaccintrial.co.uk/about?fbclid=IwAR3lpqE3PR4Xe8rstwSUXzFscJ8SgOfgQ9WMLdVv3qq_r1kt2EantksNLvI [Consultado el 11 de julio 2020]

15. Callaway E. Coronavirus vaccine trials have delivered their first results — but their promise is still unclear. *Nature*. 2020;581(7809):363-364.

16. Novel Coronavirus. @jnnews. 2020. <https://www.jnj.com/coronavirus>. Consultado el 10 de febrero, 2020

17. BioSpace. Codagenix and Serum Institute of India Initiate CoDevelopment of a Scalable, Live-Attenuated

Vaccine Against the 2019 Novel Coronavirus, COVID-19. 2020. <https://www.biospace.com/article/releases/codagenix-and-serum-institute-of-india-initiate-co-development-of-a-scalable-live-attenuated-vaccine-against-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/>. Consultado: 2/13/ 2020

18. Hennessy J. Australia's been asked to make a coronavirus vaccine at 'unprecedented speed'. *Science Alert*. 2020. <https://www.sciencealert.com/australian-scientists-asked-to-make-coronavirus-vaccine-at-unprecedented-speed>. Consultado el 28 de febrero 2020

19. Pharmaceutical Technology N. Coronavirus: Vir Biotechnology and Novavax announce vaccine plans. 2020. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/coronavirus-virbiotechnology-novavax-vaccine/>. Consultado el 28 de febrero 2020.

20. Clover Biopharmaceuticals. Clover initiates development of recombinant subunit-trimer vaccine for Wuhan coronavirus (2019- nCoV). 2020

21. Mukherjee S. The first coronavirus drug candidate is set for testing in China. *Fortune*. 2020. <https://fortune.com/2020/02/03/coronavirus-vaccine-testing-in-china/>. Consultado el 28 de febrero 2020.

22. Vaxart. PipelineReview.com Vaxart Announces Initiation of Coronavirus Vaccine Program. 2020. <https://pipeline-review.com/index.php/2020020273689/Vaccines/Vaxart-Announces-Initiation-of-Coronavirus-Vaccine-Program.html>. Consultado el 28 de febrero, 2020.

23. Inovio Pharmaceuticals. Inovio Collaborating With Beijing Advaccine To Advance INO-4800 Vaccine Against New Coronavirus In China. 2020. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2020/Inovio-Collaborating-With-Beijing-Advaccine-To-Advance-INO-4800-Vaccine-Against-New-Coronavirus-In-China/default.aspx>. Consultado el 28 de febrero, 2020.

24. Park A. Inside the Company That's Hot-wiring Vaccine Research in the Race to Combat the Coronavirus. *Time*. 2020. <https://time.com/5775784/coronavirus-vaccine-research/>. Consultado el 28 de febrero, 2020.

25. Smith J. CureVac bids to develop first mRNA coronavirus vaccine. 2020. <https://www.labiotech.eu/medical/curevac-coronavirus-outbreak-cepi/>. Consultado el 28 de febrero, 2020.



INDICACIONES DE ANTIVIRALES CONTRA COVID-19 EN EL NEONATO Y DURANTE EL EMBARAZO

Indicaciones de antivirales contra COVID-19 en el neonato y durante el embarazo

Dr. Jesús Armando Coria Guerrero¹
Acad. José de Jesús Coria Lorenzo²

ANTIVIRALES EN EL PACIENTE NEONATO CONSIDERACIONES

Actualmente no existen medicamentos aprobados para COVID-19, ni por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) ni por alguna otra organización europea o consejo internacional. No obstante, desde el inicio de la pandemia se ha utilizado una variedad de medicamentos aprobados para otras indicaciones, así como otros múltiples agentes que están en investigación y son estudiados para el tratamiento de COVID-19, estos últimos, en varios cientos de ensayos clínicos en todo el mundo.

Para el caso de tratamiento de COVID-19, se ha podido tener autorización para emplear medicamentos o agentes aprobados o autorizados para otras indicaciones, a través de diversos mecanismos, como el de autorizaciones de uso de emergencia (*Emergency Use Authorizations* [EUA]), o mediante solicitudes de emergencia de nuevos medicamentos en investigación (*Emergency Investigational New Drug* [EIND]), por referirse como uso compasivo. Por esta razón, siempre que sea posible, el panel recomienda que sea prometedor no aprobado o sin licencia.

Los tratamientos recomendados donde se incluyen el uso de antivirales para COVID-19 están basados tanto sobre evi-

dencia científica como en opinión de expertos. Por lo tanto, cada recomendación incluye dos rangos: una letra (A, B o C) que indica la fuerza de la recomendación y un número romano (I, II, o III) que señala la calidad de la evidencia que apoya esta recomendación, tal como se muestra en la tabla siguiente.^{1,2}

Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia para su recomendación
A. Fuerte recomendación para el caso.	I. Uno o más estudios aleatorios con resultados clínicos y/o puntos finales de laboratorio validados.
B. Moderada recomendación para el caso.	II. Uno o más ensayos bien designados no aleatorizados o estudios de cohorte observacionales.
C. Recomendación opcional para el caso.	III. Opinión de expertos.

Tabla 1. Rangos de recomendación.

¹ Ginecólogo Obstetra, Alta especialidad en cirugía endoscópica ginecológica; Adscrito Hospital Municipal "Mariano Matamoros" Bicentenario, Tenango del Valle, y del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México.

² Pediatra Infectólogo, Hospital Infantil de México Dr. "Federico Gómez"; Investigador en Ciencias Médicas B; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría, de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, del Colegio Mexicano de Educación Médica Continua, de la World Society of Pediatrics Infectious Diseases y de la Asociación Mexicana de Pediatría; Coordinador de la RED de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki en México.



INDICACIONES DE ANTIVIRALES EN EL NEONATO

La infección humana por el nuevo virus SARS-CoV-2 se informó por primera vez en la provincia de Wuhan a fines de noviembre de 2019 y para el 31 de diciembre se estaban reportando 27 casos con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) de causa desconocida.

El jueves 23 de enero de 2020, la OMS consideró que era "demasiado pronto" para hablar de "emergencia de salud pública de alcance internacional". Posteriormente, la OMS cambió el lunes 27 de enero a "alto" el riesgo del coronavirus surgido en China. Y para febrero, la OMS le dio el nombre de COVID-19. El 24 de febrero la OMS pide al mundo se prepare para una potencial pandemia, la cual finalmente fue declarada por la misma organización el 11 de marzo de 2020.³

Hacia el 28 de abril se reporta que más de tres millones de personas en todo el mundo se han infectado con COVID-19, lo que ha resultado en > 215,000 muertes, con tasas de mortalidad regional que van desde menos de 1% a 12%. Y para el 31 de mayo se reportaron 5,939 234 y 367,255 defunciones en 215 países afectados.^{3,4}

Dos estudios iniciales de la provincia de Wuhan informaron que en los recién nacidos y en niños era poco frecuente que experimentaran una enfermedad grave por COVID-19 en comparación con los adultos. El primero del CDC Chino, que sólo reportó que 1.3% de 72,314 pacientes diagnosticados con COVID-19 eran menores de 20 años. El segundo era un informe posterior de 171 niños menores de 16 años hospitalizados en la provincia de Wuhan, únicamente tres fueron ingresados en la UCI y de esos, sólo un niño murió.^{5,6}

A pesar de que la pandemia se inició en China (Wuhan) entre noviembre y diciembre, y que los primeros reportes de casos en niños incluidos recién nacidos fueron entre abril y mayo de 2020, hasta la fecha no se cuenta con ningún fármaco específico o exclusivo en niños (incluidos los neonatos) y en adultos, contra COVID-19 o SARS-CoV-2 que haya sido aprobado por la OMS (Organización Mundial de la Salud), por los CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) o por la FDA (*Food and Drug Administration*). No obstante, de ello lo único cierto que hay al momento en los recién nacidos es que todo caso sospechoso o confirmado o aquellos nacidos de madres con historia de infección por el SARS CoV-2, entre 14 días antes y 28 días después del parto, y los expuestos a personas infectadas con el SARS CoV-2 (incluyendo miembros de la familia, cuidado-

res, miembros del equipo médico o incluso visitas) presenten o no síntomas, deben mantenerse o ser hospitalizados, según sea el caso.^{7,8}

Estos recién nacidos (sobre todo si son prematuros) deben ser admitidos en la sala de aislados, de preferencia con presión negativa y en un tercer nivel de atención. Actualmente, el principio del tratamiento es la atención de apoyo y el tratamiento de complicaciones. Para los lactantes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, pueden ser eficaces las dosis altas de surfactante pulmonar (PS), óxido nítrico inhalado (iNO) y ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV). Para casos críticos se requiere terapia de reemplazo renal continuo (TRRC) y terapia pulmonar con membrana extracorpórea (ECMO).

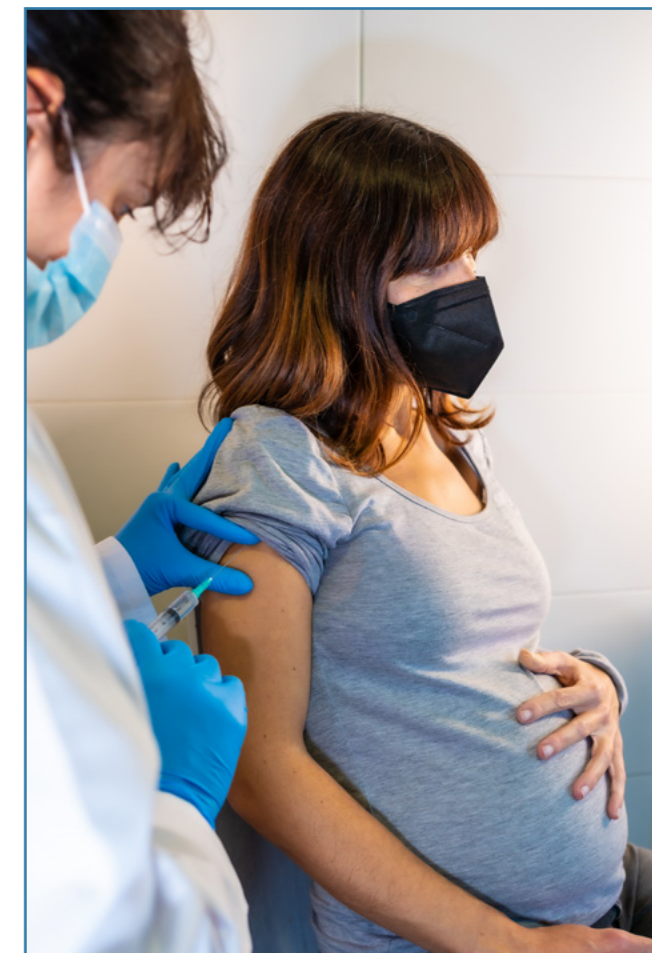
Se recomienda un equipo multidisciplinario (MDT) para el manejo de neonatos críticos con infección por COVID-19 (2019-nCoV). El MDT debe incluir las siguientes subespecialidades formadas en la prevención del SARS-CoV-2, tales como: especialistas obstétricos, neonatales y de cuidados intensivos, neumólogos, radiólogos, infectólogos, enfermeras especializadas y trabajadores sociales. Dado que actualmente no existe un fármaco anti-coronavirus efectivo, se debe evitar el uso inapropiado de antibióticos, especialmente antibióticos de amplio espectro.



Si hay evidencia de infección bacteriana secundaria se deben usar los antibióticos relevantes. No hay información que respalde la efectividad de la gammaglobulina, el interferón o la terapia hormonal.^{9,10,11} No obstante de todo ello, de acuerdo con los resultados de varios estudios de diferentes autores publicados en la literatura y basados en estudios clínicos y observacionales incluso de cohortes, así como otros en marcha, han dado por hecho recomendar ampliamente el uso de remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y azitromicina como tratamiento primario contra esta enfermedad por COVID-19, ya sea solos (excepto azitromicina) o en combinación. A continuación, se mencionarán algunos de los antivirales que diferentes estudios y guías han recomendado para ser usados en el paciente neonato.^{6,7,12}

Remdesivir: Uso sólo en pacientes hospitalizados con enfermedad severa por COVID-19, con saturación de O₂ < 94% al medio ambiente (a nivel del mar) o en aquellos que requieren de oxígeno suplementario. (AI) Recomendado para pacientes que están con ventilación mecánica o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea). (BI) La duración de la terapia para los que no están intubados pero tienen una enfermedad severa, es de cinco días. (AI) Para aquellos que están con apoyo ventilatorio o con ECMO, la duración de la terapia aún no está bien definida, pero se recomiendan hasta 10 días de tratamiento. (CIII) Para pacientes con leve o moderada enfermedad por COVID-19, no hay datos que apoyen el uso de remdesivir. Su empleo en el embarazo está justificado cuando el riesgo beneficio justifique el potencial riesgo para la madre y el feto. Como tal en el recién nacido grave su empleo requiere de consentimiento autorizado y es sólo como uso compasivo. Las dosis que se han empleado en pediatría son: en menores de 40 kg: dosis de carga de 5 mg/kg vía intravenosa el primer día, seguida de 2.5 mg/kg vía intravenosa como mantenimiento del segundo al décimo día.^{13,14,15}

Lopinavir/ritonavir: La recomendación de acuerdo con los reportes publicados es sobre la base de su empleo en estudios clínicos. (AIII) Las dosis recomendadas en neonatos desde los 14 días hasta lactantes de seis meses son con base en kg de peso y a la SC (superficie corporal). Basándose en el peso, (mg/kg) la dosis es de 16/4 mg/kg (corresponde a 0.2 mL/kg) y basándose en la SC (mg/m²), la dosis es de 300/75 mg/m² (corresponde a 3.75 mL/m²); administrar dos veces al día por diez días. En el paciente adulto se le ha asociado con náusea, prolongación del QTc pero sobre todo con hepatotoxicidad por ser un potente inhibidor de la enzima CYP3A (muchos medicamentos son metabolizados por esta enzima), por lo que puede causar severa toxicidad. No obstante, en embarazadas con VIH el fármaco tiene un buen perfil de seguridad, ya que no es



teratogénico dado que hay baja transferencia placentaria al feto a excepción de la presentación en solución que contiene alcohol y que no se recomienda durante el embarazo.^{16,17,18}

ANTIVIRALES EN LA PACIENTE EMBARAZADA CONSIDERACIONES

El CDC publicó el pasado 6 de marzo una lista de preguntas y respuestas sobre este tema:

Pregunta: ¿Las mujeres embarazadas son más susceptibles a la infección o tienen un mayor riesgo de enfermedad grave, morbilidad o mortalidad con COVID-19, en comparación con el público en general?

Respuesta: No hay reportes científicos publicados sobre la susceptibilidad de las mujeres embarazadas a COVID-19. Experimentan cambios inmunológicos y fisiológicos que pueden ha-



cerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales, incluido el COVID-19. También pueden estar en riesgo de cursar con una enfermedad grave, pero con una menor morbilidad o mortalidad en comparación con la población general, como se observa en los casos de otras infecciones por coronavirus relacionadas (incluyendo el SARS y MERS) y otras infecciones respiratorias virales como la gripe, durante el embarazo.¹⁹

A la fecha no hay información sobre resultados adversos en mujeres embarazadas con COVID-19. No obstante, los reportes observados en cuanto a pérdida de embarazo, incluyendo aborto espontáneo y muerte fetal, se relacionan con casos de infección por otros coronavirus relacionados, no COVID-19 [SARS-CoV y MERS-CoV]. Se sabe que las fiebres altas durante el primer trimestre del embarazo pueden aumentar el peligro de ciertos defectos congénitos. Y según la OMS las mujeres embarazadas no parecen tener un mayor riesgo de severidad por la enfermedad. En una investigación con 147 mujeres embarazadas (64 confirmadas, 82 sospechosas y una asintomática), solo 1% tuvo una presentación crítica de la enfermedad.^{20,21}

En junio de 2020, instituciones expertas del Reino Unido hicieron públicos resultados de una investigación que concluye que las mujeres embarazadas no parecen ser más susceptibles a los síntomas graves de COVID-19, y que no hay evidencia de que el virus pueda transmitirse a un bebé durante la gestación.²²

Al igual que en los pacientes adultos masculinos y pacientes pediátricos incluidos los neonatos, no hay un tratamiento específico o dirigido contra COVID-19; sin embargo, al igual que con los anteriores, el tratamiento farmacológico está sustentado en los reportes de la literatura.

INDICACIONES DE ANTIVIRALES EN LA MUJER EMBARAZADA

No existe un tratamiento antiviral específico para COVID-19, pero el de soporte puede ayudar a aliviar los síntomas y debe incluir el apoyo de las funciones de órganos vitales en casos severos.

Durante la temporada de influenza, si no hay confirmación de infección por COVID-19 y en pacientes con criterios clínicos de enfermedad tipo influenza (ETI) se recomienda iniciar con algún antiviral contra la influenza.

El oseltamivir, con el cual contamos en nuestro país, está dentro de los recomendados; la dosis sugerida es de 75 mg VO cada 12 h por cinco días y se sugiere administrar dentro de las



primeras 48 horas de iniciada la sintomatología donde ha demostrado ser eficaz, aunque puede emplearse posteriormente pero su eficacia no es tan importante. Otros antivirales contra la influenza que no están del todo disponibles en México y pueden emplearse en la mujer embarazada son: zanamivir y peramivir.^{23,24}

Existen algunos antivirales que, por lo menos *in vitro*, tienen un gran potencial y podrían ayudar disminuir la carga viral y favorecer el restablecimiento de la salud de los enfermos con COVID-19: remdesivir, la combinación de lopinavir/ritonavir.^{25,26,27,28}

Remdesivir es un nuevo profármaco, un análogo de nucleótido que inhibe eficazmente la replicación del SARS CoV-2 *in vitro* y la de los coronavirus relacionados, incluido el MERS-CoV en primates no humanos.^{25,28}

• Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.



Por igual se sabe que el lopinavir/ritonavir es seguro en el embarazo según los datos poblacionales de la exposición al lopinavir/ritonavir en embarazos VIH positivos.^{25,26,27,28}

• Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg comprimidos: la dosis es 400/100mg (dos comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración será individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de la fiebre, y la duración máxima será de 14 días.

• Lopinavir/ritonavir 80/20 mg/ml solución oral: la dosis es 400/100mg (5 ml) cada 12 horas vía administración por sonda. La solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI y para la población pediátrica que no sea subsidiaria de tratamiento con los comprimidos, ya sea porque la dosis es inapropiada o por las dificultades para tragar los mismos.

Por otro lado está, la ribavirina, un análogo antiviral de la guanósina que se usa comúnmente en los cocteles de tratamiento en coronavirus, por ejemplo, en la epidemia SARS. Los beneficios reportados de la ribavirina sobre la mortalidad fueron inconsistentes (5%-42.8%), pero fueron más homogéneos en la mejoría de los síntomas (71.4%-80%), y en la disminución en la admisión a UCI (13%-20%) (40,41). El mayor problema de la ribavirina es la alta incidencia de eventos adversos, especialmente hemólisis (reportado en el 68.5% de los pacientes). Sin embargo, se sabe que es teratogénico: induce aborto espontáneo, defectos craneo-faciales y de las extremidades en embriones de ratones preñados expuestos a dosis

>25 mg/kg, por lo tanto, a la fecha se recomienda evitarlo, especialmente al comienzo del embarazo.^{25,29}

COMENTARIOS

Afortunadamente, la infección en la mujer embarazada se ha observado que no representa una importante comorbilidad tanto en ella como en el producto de la concepción, por lo que el uso de antivirales y otro fármaco debe estar aprobado por un comité de atención a estos pacientes, así como a las recomendaciones descritas en la literatura.

Dado que la embarazada puede cursar con cuadros agudos y graves de neumonía que muchas veces se asocia a un evento bacteriano (y que incrementan la tasa de mortalidad materna), aunado al manejo dentro de una UCI como parte del apoyo que incluye mantener una buena hidratación, oxigenoterapia y fisioterapia torácica, el tratamiento antibiótico apropiado en combinación con el tratamiento antiviral se debe usar de inmediato cuando se sospeche o confirme una infección bacteriana secundaria.³⁰

Como dato relevante, cabe señalar que el uso de metilprednisolona a dosis de 40 a 80 mg/IV/día sin exceder los 2 mg/kg (máximo cinco días), se recomienda solo en pacientes con COVID-19 con falla ventilatoria y que se encuentren en manejo con ventilación mecánica por cuadro de





SDRA, así como en pacientes con choque refractario a manejo con líquidos endovenosos. Se debe tener precaución en pacientes diabéticos. Su uso está justificado ya que se ha observado disminución de complicaciones por SDRA, reducción de la posibilidad de pro-gresión de un caso leve/moderado a grave, favorece un incremento de niveles de linfocitos y ha demostrado que en casos de SDRA disminuye la mortalidad.²⁹

Se debe tener precaución con respecto al uso de esteroides prenatales (dexametasona o betametasona) para la maduración fetal en los casos prematuros que requieren de nacimiento, ya que estos pueden empeorar la condición clínica materna¹⁴ y la administración de esteroides prenatales retrasaría el nacimiento necesario para el manejo del paciente. El uso de esteroides pre-

natales debe considerarse a discusión entre el grupo tratante. En el caso que una mujer infectada presente trabajo de parto prematuro espontáneo, la tocólisis no debe utilizarse.³⁰

CONCLUSIONES

A la fecha no hay suficiente evidencia para recomendar algún tratamiento farmacológico específico para infección por COVID tanto en embarazadas y niños, más allá de las recomendaciones asociadas a oxigenoterapia a necesidad según hipoxia, soporte vasoactivo y antibiótico o antimicótico de ser necesario, aunque cabe hacer notar que no se han reportado eventos adversos en los esquemas mencionados de antivirales o incluso de inmunomoduladores.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado [19 junio 2020].
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the co-ronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases From the Chinese Center for DiseaseControl and Prevention. *JAMA*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.
3. CDC de EE.UU. Casos en los Estados Unidos. Consultado el 12 de abril de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>
4. Universidad de Medicina Johns Hopkins. Tablero COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) en la Universidad Johns Hopkins (JHU). Consultado el 28 de abril de 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
6. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernanChA, Heidemann SM, Kleinman LC, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection-Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
7. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Y. Li Y, Qu J, Zhang W, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
8. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including CO-VID-19 An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355–368).
9. Coronavirus COVID-19 Manejo Clínico en Pediatría - Instituto de Medicina Tropical 20 de marzo 2020. Gobierno de Paraguay.
10. Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics*. 2003;112: e254.
11. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al; On behalf of the Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med* 2020;8(3):47. doi: 10.21037/atm.2020; 02:20
12. Coria-Lorenzo JJ, Calva-Rodríguez RG, Unda-Gómez

JJ, Martínez-Núñez JG, García-Carrillo LE, Neme-Díaz GA, Soto-Ramos M, Muñoz-Alonso R, Coria-Guerrero JA, Field-Cortazares J, Chacón-Cruz E, Martínez-Medina L, López-Pérez JT; Academia Mexicana de Pediatría. Consenso sobre la In-fección por COVID-19 (SARSCoV-2). *Rev Enferm Infecc Pediatr*. 29020; 32(132): 1656-91

13. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Gobierno de España – Ministerio de Sanidad. 18-febrero-2020.

14. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Pas A, Plavka R, RoehrChC, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. DOI: 10.1159/000499361

15. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>.

16. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137566/download>. Consultado el 8 de 2020.

17. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>.

18. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. 2020. [Pre-print]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v1>.

19. <https://delfino.cr/2020/03/mujer-embarazada-es-uno-de-los-casos-confirmados-de-covid-19> Consultado (23-junio-2020)

20. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 66. World Health Organization; 2020 [consultado 26 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

21. Alserahi H., Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC*

Infect Dis.2016;16:10 [PubMed] [Google Scholar]

22. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS COVID1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [en prensa] *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020:100107. [PubMed] [Google Scholar]

23. López M, Gonce A, Meler E, et al. Coronavirus Disease 2019 in Pregnancy: A Clinical Management Protocol and Considerations for Practice. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(7):519-528. doi:10.1159/000508487

24. <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/expert-answers/flu-and-pregnancy/faq-20058012> Consultado el 23 de julio del 2020.

25. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (CO-VID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(6):521-31. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021

26. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30:269.

27. Wang SS, Zhou X, Lin XG, et al. Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):285-289. doi:10.1007/s11596-020-2174-4

28. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Española. Obtenido de <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-28-3-2020.pdf?x33378>.

29. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos Actualización Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid synthesis (Up to date). Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Actualización: 06/04/2020. Consultado el 23 julio del 2020.

30. Guías para el manejo de la embarazada con coronavirus (COVID-19) Sociedad Panameña de Obstetricia y Ginecología (SPOG) <https://www.flasog.org/static/COVID-19/SPOG-COVID-19-Editado-Final-con-flujo-grama.pdf>, consultado el 23 julio del 2020.



INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA



Integración terapéutica

Dr. Roberto Guillermo Calva y Rodríguez¹

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo en contra del coronavirus COVID-19. Todos los informes están basados en experiencias *in vitro* y posibles aplicaciones clínicas no comprobadas, por lo que, con base en lo reportado en la literatura, enfocamos el tratamiento en una combinación de medicamentos que tienen la finalidad de controlar los síntomas y evitar que avance el daño tisular. Se ha considerado conveniente preparar varios escenarios clínicos para conocer cuándo y con qué medicamentos actuar en cada etapa de la infección:

Escenario 1: Pacientes asintomáticos, sanos.

Escenario 2: Pacientes infectados, con prueba de PCR positiva, asintomáticos, con o sin comorbilidades.

Escenario 3: Pacientes enfermos, PCR positiva, con síntomas leves sin comorbilidades.

Escenario 4: Pacientes enfermos, PCR positiva, con síntomas leves con comorbilidades.

Escenario 5: Pacientes enfermos, PCR positiva, con síntomas moderados sin comorbilidades.

Escenario 6: Pacientes enfermos, PCR positiva, con síntomas moderados con comorbilidades.

Ahora presentamos la asociación de medidas y/o medicamentos:

Escenario 1:

Medidas preventivas:

- Dieta saludable.
- Ejercicio físico y mental.
- Mantener índice de masa corporal normal, peso y talla adecuado.
- Si es hipertenso, mantener un adecuado control (telmisartán).
- Lavado de manos con agua y jabón, empleo de gel hidroalcohólico.
- Cubreboca, careta y/o lentes de protección facial.
- Distancia física adecuada de dos metros entre personas.
- Desinfección en casa, lavado de piso, perillas de puerta, barandales, con cloro al 1%
 - Evitar concurrir a reuniones de más de 10 personas y lugares cerrados.

- Vitamina C 1 g cada 24 h.
- Zinc 100 mg cada 24 h.
- Vitamina D3 4000 u. cada 24 h.
- Cúrcuma 1 cap. cada 12 h. por dos semanas.
- Alfa Omega 3 y 6, 1 cap. cada 24 h. por dos semanas
- Probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Sacharomyces boulardii* CNCM-I-745, 5 billones cada 12 h. 1 sobre cada 12 h. por ocho días.
- Quercetina 250-500 mg c/12 h.

Escenario 2:

El manejo anterior, más:

- Colutorios de H₂O₂; o de yodopolivinilpirrolidona; o de clorhexidina cada 8 horas.

Escenario 3:

El manejo anterior, más:

- Paracetamol 500 mg c/8 h. por fiebre.
- Ivermectina 0.15-0.2 mg/kg, el primer y tercer día.
- Pidotimod 400 u 800 mg (según edad) cada 12 h. por dos semanas y/o
- Inosina (niños 100 mg/k/día; adultos 1 g c/6 h.) por una semana.

Escenario 4:

El manejo anterior, más:

- Aspirina 100 mg cada 12 h.
- Factor de transferencia (transferón).
- Anticuerpos monoclonales (bamlanivimab, casirivimab, imvedimab).

Escenario 5:

El manejo anterior, más:

- Enoxaparina, 1 mg/k cada 24 h. subcutánea.
- Amoxicilina, Amoxicilina/clavulanato, azitromicina.

Escenario 6:

El manejo anterior, más:

- Esteroides sistémicos: dexametasona, metilprednisolona.

¹ Gastroenterólogo Pediatra, Profesor Investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría; Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía.



REFERENCIAS |

- National Institutes of Health, 2020. <http://ods.od.nih.gov/HealthInformation/RecursosEnEspanol.aspx>.
- Vitamin A. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis. January 2015. Consultado el 24 de mayo de 2020
- Vitamin A Supplementation: A Decade of Progress. New York: UNICEF. 2007. p. 3. ISBN 978-92-806-4150-9.
- Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Updates/Epistemonikos/7236>
- Vitamina C. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspanol/>
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000980.pub4/full>
- Gil A, Plaza-Díaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab*. 2018; 72: 87-95.
- Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018; 44: 51.
- Itkonen ST, Erkkola M, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies- a review. *Nutrients*. 2018; 10: 1054.
- National Institutes of Health, 2020. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-DatosEnEspanol/>
- Institute of Medicine, Food and Nutrition board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 1999. USDA Nutrient Database for Standard Reference. Release 13. Nutrient Data Laboratory Home Page. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20060105045324/http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Folic Acid [Internet]. 2018 [citado en mayo 18, 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html>
- Mikkelsen K, Apostolopoulos V. Vitamin B12, Folic Acid, and the Immune System. In: Mahmoudi M, Rezaei N, editors. *Nutrition and Immunity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 103 Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16073-9_6
- Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* [Internet]. 2011;3(3):370-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257747/pdf/nutrients-03-00370.pdf>
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements (2006) [Internet]. Otten J, Hellwig J, Meyers L, editors. Vol. 55, The National Academies Press. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 319-26 p. Disponible en: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq
- Vitner D, Harris K, Maxwell C, Farine D. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(15):2580-90.
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium
- Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV2 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Reza G, Heidary F, Moradi M, Parvizi M. Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID19 Treatment Regimen. *Arch Academ Emerg Med*. 2020; 8(1): e40
- Caly L, Drucca JD, Cattona MG, Jansb DA, Wagstaffb KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Ant Research*; 178: 2020. 104787
- Navarro M1, Camprubí D, Méndez AR, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 827-834
- Romero FR, Romero RC. Perfil de Nitazoxanida en infecciones virales críticas: evidencia actualizada, 2020.

ANTIVIRALES PARA LA INFECCIÓN POR INFLUENZA A Y B





Antivirales para la infección por influenza A y B

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo¹
Dr. Jesús Armando Coria Guerrero²
Dr. Jorge Field Cortazares³

INTRODUCCIÓN

A diferencia de Estados Unidos donde algunos antivirales para influenza no se encuentran tan fácilmente disponibles (por reportes de incremento), en muchos otros países sí están disponibles varios de los seis agentes antivirales recomendados contra la influenza. En México sólo tres y ocasionalmente cuatro de ellos se hallan en el mercado farmacéutico, estos son: amantadina, rimantadina, oseltamivir y zanamivir; los tres primeros son los que se comercializan en nuestro país.

La amantadina y la rimantadina son medicamentos antivirales relacionados en una clase de medicamentos conocidos como adamantanos. Estos medicamentos son activos contra los virus de la influenza A pero no contra los virus de la influenza B.

El zanamivir y el oseltamivir son antivirales relacionados en una clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la neuraminidasa. Estos dos son activos contra los virus de la influenza A y B. Se diferencian en farmacocinética, perfiles de seguridad, vías de administración, grupos de edad aprobados y dosis recomendadas, mostradas en la **Tabla 1**.¹

Los otros dos fármacos que hay en el mercado estadouni-

dense, el europeo y el asiático, son peramivir y baloxavir marboxil. El primero es también un inhibidor de la neuraminidasa y fue inicialmente empleado como medicamento de emergencia en octubre del 2009 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos.^{2,3} Y el segundo, es un nuevo fármaco antiviral con especial eficacia sobre los virus gripales y que actúa inhibiendo la endonucleasa cap-dependiente que precisa para su replicación. Es el primer representante de los denominados inhibidores de la proteína básica 2 (PB2) gripal, que fue aprobado el 24 de octubre de 2018 por la FDA. Ha mostrado eficacia además de contra los virus gripales A y B, a la mayoría de las cepas origen animal (gripe aviar).^{4,5}

LÍNEA DEL TIEMPO EN EL DESARROLLO DE ANTIVIRALES CONTRA INFLUENZA

1966: La FDA autoriza la amantadina, medicamento antiviral, como profiláctico contra la influenza A, pero no es efectivo contra la influenza B.

1994: La FDA aprueba el uso de la rimantadina, derivada de la amantadina, como tratamiento para la influenza A, pero igual no para la B.

1999: Se aprueba el uso de los inhibidores de neuraminidasa

¹ Pediatra Infectólogo, Hospital Infantil de México Dr. "Federico Gómez"; Investigador en Ciencias Médicas B; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría, de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, del Colegio Mexicano de Educación Médica Continua, de la World Society of Pediatrics Infectious Diseases y de la Asociación Mexicana de Pediatría; Coordinador de la RED de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki en México.

² Ginecóloga Obstetra, Alta especialidad en cirugía endoscópica ginecológica; Adscrito Hospital Municipal "Mariano Matamoros" Bicentenario, Tenango del Valle, y del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México.

³ Pediatra Infectólogo, Profesor Investigador de la Universidad Autónoma de Baja California; Miembro Titular de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Academia Nacional de Medicina.

oseltamivir y zanamivir para tratar la infección por el virus de la influenza.⁶

2014: La FDA aprueba el uso de peramivir para tratar la influenza en adultos. Es el primer medicamento intravenoso contra la influenza.

Para el 24 de octubre de 2018 la FDA autoriza el uso de baloxavir marboxil, para el tratamiento de la influenza pero sin complicaciones dentro de los 2 días de la aparición de la enfermedad en personas de 12 años o más.⁷

USO DE ANTIVIRALES Y SU RELACIÓN CON LA VACUNACIÓN CONTRA INFLUENZA

En el momento actual la vacunación contra influenza es la principal recomendación para prevenir la enfermedad en la mayor parte de los países del mundo, si no es que en todo el mundo (que cuenta con ingresos *per cápita* suficientes). Sin embargo, dado que cabe la posibilidad de que una persona reciba medicamentos antivirales para prevenir la influenza y deba ser vacunada, se aceptan las siguientes consideraciones: Es aceptable la administración de vacuna antiviral inactivada (IIV) o vacuna antiviral recombinante tetravalente (RIV4) a personas que reciben medicamentos antivirales contra la influenza para tratamiento o quimioprofilaxis. No hay datos disponibles sobre la vacunación con LAIV4 (vacuna antigripal viva atenuada) en el contexto del uso de antivirales contra la influenza. Sin embargo, debemos tener presente que los medicamentos antivirales contra la influenza pueden interferir con la acción de LAIV4 porque contiene virus vivos.

El prospecto de LAIV4 señala que los agentes antivirales pueden reducir la eficacia de la vacuna si se administran dentro del rango de 48 horas antes a 14 días después de la vacunación.⁸ Sin embargo, los nuevos antivirales contra la influenza peramivir y baloxavir, tienen vidas medias más largas que el oseltamivir y el zanamivir (aproximadamente 20 horas para peramivir y 79 horas para baloxavir), y posiblemente podrían interferir con la replicación de LAIV4 si se administra > 48 horas antes de la vacunación.^{9,10} No se han estudiado las posibles interacciones entre los antivirales de la influenza y LAIV4, y se desconocen los intervalos ideales entre la administración de estos medicamentos y LAIV4. Suponiendo un período de al menos cinco vidas medias para una disminución sustancial de los niveles del fármaco, es razonable suponer que el peramivir podría interferir con el mecanismo de LAIV4 si se administra entre cinco días antes y dos semanas después de la vacunación, y que el baloxavir podría interferir si se administra 17 días

antes a dos semanas después de la vacunación.¹¹ El intervalo entre recibir el antivirico contra la influenza y LAIV4 para el cual podría ocurrir interferencia puede extenderse aún más en presencia de condiciones médicas que retrasen la eliminación del medicamento (por ejemplo, insuficiencia renal). Las personas que reciben estos medicamentos durante estos períodos antes o después de recibir LAIV4 deben volver a vacunarse con otra vacuna adecuada contra la influenza (p. Ej., vacuna antigripal inactivada trivalente [IIV3] o RIV4).

RESISTENCIA DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA INFLUENZA

En los últimos años, en los Estados Unidos de Norteamérica la resistencia generalizada a los adamantanos entre las cepas del virus de la influenza A (H3N2) ha hecho que estas clases de medicamentos sea menos útiles clínicamente. Además, se encontró que las cepas del virus H1N1 2009 que causó la última pandemia de influenza, también eran resistentes a los adamantanos. Por lo tanto, la amantadina y la rimantadina en diferentes países, incluido México, continúan siendo empleadas con discreción y salvo ciertas condiciones locales y epidemio-





lógicas en lo posible (tales como: conocimiento de la resistencia farmacológica de las cepas circulantes de influenza, disponibilidad de fármacos, costos, estado agudo o no de la enfermedad, entre otras condiciones), en el tratamiento antivirico para la infección o enfermedad provocada por el virus de influenza tipo A que ha circulado con mayor frecuencia año con año.¹

La resistencia a los adamantanos entre los virus de influenza A circulantes aumentó rápidamente en todo el mundo a partir de 2003-2004. Durante la temporada de influenza 2005-06, los CDC (Centro de Control de Enfermedades por sus siglas en inglés) determinaron que 193 (92%) de 209 virus de influenza A (H3N2) aislados de pacientes en 26 estados demostraron un cambio en el aminoácido 31 en el gen M2 que confiere resistencia a los adamantanos.¹²

En cuanto al mecanismo de acción como antiviral la Amantadina tiene una acción que se puede definir como viroestática, ya que actúa impidiendo el acceso del ARN viral al interior celular; esta actividad la realiza exclusivamente frente a virus influenza tipo A, puesto que impide que la proteína M2 viral, facilite la entrada del virus en la célula huésped a través del canal de iones.³

La amantadina acidifica el interior del virus y libera su nucleoproteína, reduciendo el pH, lo que limita la fusión de la membrana, un paso fundamental para la replicación del virus.³

Actualmente existe resistencia a oseltamivir en algunas cepas de Influenza A H1N1, y también se ha identificado el desarrollo de resistencia al zanamivir durante el tratamiento de la influenza estacional.^{13,14} Otros estudios han informado de la transmisión de virus de la influenza B resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa entre contactos domésticos.¹⁵ El desarrollo de resistencia al oseltamivir en otro estudio, durante el tratamiento, fue más común entre las infecciones por el virus de la influenza estacional A (H1N1) (27%) en comparación con los virus de la influenza estacional A (H3N2) (3%) o B (O).¹⁶ Se han observado casos esporádicos de resistencia al oseltamivir entre personas con infección por el virus H1N1 2009 (por ejemplo, pacientes inmunosuprimidos con replicación viral prolongada durante el tratamiento con oseltamivir y personas que desarrollaron la enfermedad mientras recibían quimioprofilaxis con oseltamivir).^{17,18} Se ha informado de la aparición de cepas del virus H1N1 2009 resistentes al oseltamivir dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento.¹⁹ La transmisión de cepas del virus de la influenza B resistentes al oseltamivir o cepas del virus H1N1 2009 adquiridas de personas tratadas con oseltamivir es rara, pero se ha documentado.^{15,20} Rara vez se ha informado el aislamiento de virus de influenza A con susceptibilidad reducida al zanamivir,

aunque el número de aislamientos posteriores al tratamiento analizados es limitado. En ocasiones, se han obtenido aislados datos clínicos con susceptibilidad reducida al zanamivir de niños inmunodeprimidos en tratamiento prolongado. Se ha informado de la diseminación prolongada de virus resistentes al oseltamivir o al zanamivir en pacientes gravemente inmunodeprimidos, incluso después de la interrupción del tratamiento con oseltamivir. Se han notificado casos raros de infección por el virus H1N1 2009 resistente o con susceptibilidad reducida a múltiples inhibidores de la neuraminidasa en pacientes pediátricos gravemente inmunosuprimidos con replicación viral prolongada.^{21,22,23,24}

¿CÓMO ACTÚAN LOS ANTIVIRALES EN INFLUENZA?

Los medicamentos antivirales no sustituyen la vacuna contra la influenza. Si bien la vacuna contra la influenza puede variar en cuanto a su eficacia y efectividad (no es 100% efectiva), esta sigue considerándose la mejor manera de prevenir la influenza. Por un lado, se recomienda que todas las personas de seis meses en adelante deben recibir la vacuna contra la influenza todos los años, y por otro lado, los medicamentos antivirales son prácticamente la segunda línea de defensa para tratar la gripe si se enferma un individuo.



El tratamiento antiviral funciona mejor cuando se inicia dentro de los dos días posteriores a la aparición de los síntomas. Los medicamentos antivirales pueden disminuir la fiebre y otros síntomas y acortar el tiempo de enfermedad en aproximadamente un día. También pueden prevenir complicaciones graves de la influenza, como la neumonía. Para las personas con alto riesgo de complicaciones graves por la influenza, el tratamiento con un medicamento antiviral puede significar la diferencia entre tener una enfermedad más leve y una muy grave que podría resultar en una hospitalización. Para los adultos hospitalizados con influenza, algunos estudios han informado que el tratamiento antiviral temprano puede reducir el riesgo de muerte.

En el momento actual hay seis medicamentos antivirales contra la influenza, de los cuales en los Estados Unidos de América sólo cuatro continúan aprobados por la FDA y han sido recomendados por los CDC para esta temporada (2020-2021): fosfato de oseltamivir, zanamivir, peramivir y baloxavir marboxil. El oseltamivir está disponible en forma de pastilla o líquido, el zanamivir es un polvo que se inhala, el peramivir es el único en presentación inyectable y baloxavir en pastillas.^{25,26}

¿CÓMO SE USAN LOS ANTIVIRALES PARA INFLUENZA?

El oseltamivir y el zanamivir se administran dos veces al día durante cinco días. El peramivir se administra una vez por vía intravenosa por un proveedor de atención médica y el baloxavir es una pastilla que se administra en una sola dosis por vía oral. Estos medicamentos antivirales se administran de distintas maneras y están aprobados para diferentes edades. El tratamiento con oseltamivir se administra a pacientes hospitalizados y algunos otros pueden recibir tratamiento durante más de cinco días. Los CDC recomiendan el oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños desde el nacimiento y la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) recomienda el oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños de dos semanas o más. El zanamivir está aprobado para el tratamiento temprano de la gripe en personas de siete años en adelante y para la prevención de la gripe en personas de cinco años o más. Se recomienda el peramivir para el tratamiento temprano en personas de dos años en adelante. Baloxavir está aprobado para el tratamiento temprano de la gripe en personas de 12 años o más.^{26,27}

En cuanto a amantadina, debido a la resistencia en las cepas circulantes del virus de la influenza A, no se recomienda ampliamente para quimioprofilaxis, no así en cuanto al tratamiento antiviral de la influenza A. La amantadina está apro-

bada por la FDA para el tratamiento de las infecciones por el virus de la influenza A pero no del B, en adultos y niños ≥ 1 año. El uso de amantadina en niños menores de uno año no se ha evaluado adecuadamente. La dosis aprobada por la FDA para niños de uno a nueve años para el tratamiento y la quimioprofilaxis es de 4.4 a 8.8 mg/kg por día, sin exceder los 150 mg por día. Aunque se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima para niños de uno a 9 años, los médicos deben considerar prescribir sólo 5 mg/kg por día (sin exceder los 150 mg por día) para reducir el riesgo de toxicidad. La dosis aprobada para niños de ≥ 10 años es de 200 mg por día (100 mg dos veces al día); para niños que pesan < 40 kg, se recomienda prescribir 5 mg/kg por día, independientemente de la edad.²⁸

El uso de rimantadina considerando la resistencia en las cepas circulantes del virus de la influenza A, no se recomienda como un antiviral para quimioprofilaxis de la influenza A. No obstante, la rimantadina está aprobada por la FDA para el tratamiento en niños ≥ 1 año y para el tratamiento de infecciones entre adultos. Por igual no se ha evaluado adecuadamente el uso de rimantadina en niños < 1 año. Esta debe administrarse en una o 2 dosis divididas a razón de 5 mg/kg por día, sin exceder los 150 mg por día para niños de 1 a 9 años. La dosis aprobada para niños de ≥ 10 años es de 200 mg por día (100 mg dos veces al día); sin embargo, para los niños que pesan < 40 kg, se recomienda prescribir 5 mg/kg por día, independientemente de la edad.²⁹

CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTIVIRALES PARA INFLUENZA

Oseltamivir está contraindicado si hay antecedentes de hipersensibilidad al fármaco, o si el paciente tiene insuficiencia renal moderada o grave, ajustar dosis en adultos y adolescentes 13-17 años. Tratamiento de gripe, Clcr (prueba de aclaramiento de creatinina) $> 30-60$ ml/min: 30 mg dos veces/día; Clcr $> 10-30$: 30 mg 1 vez/día; Clcr ≤ 10 : no recomendado, sin datos; hemodiálisis: 30 mg tras cada sesión; diálisis peritoneal: dosis única de 30 mg. Prevención, Clcr $> 30-60$: 30 mg 1 vez/día; Clcr $> 10-30$: 30 mg cada 2 días; Clcr ≤ 10 : no recomendado, sin datos; hemodiálisis: 30 mg tras cada 2ª sesión; diálisis peritoneal: 30 mg 1 vez/sem. Sin datos para establecer dosis en niños < 12 años.

Peramivir está contraindicado si hay antecedente de una reacción alérgica previa reportada a su empleo. **Zanamivir** no está recomendado para personas con problemas respiratorios (como asma o EPOC), tampoco en niños con enfermedades respiratorias subyacentes, como asma y otras enfermedades pulmonares crónicas.



Baloxavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Baloxavir Marboxil o a cualquiera de los excipientes. En mujeres embarazadas no hay estudios con el fármaco y, dado que se excreta en leche materna, se debe evaluar el riesgo beneficio de suspender la alimentación al seno materno o indicar su administración.

Para **amantadina** y **rimantadina** se contraindican si hay hipersensibilidad conocida a estos fármacos; si el paciente cursa con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) grave descompensada (estadio IV, NYHA); miocardiopatía; miocarditis; bloqueo AV de grado II y III; bradicardia persistente; prolongación QT o curvas en forma de "U" o historia familiar con segmento QT congénito, historial de arritmia ventricular grave (*torsade de pointes*), tratamiento con budipina u otros prolongadores QT; convulsiones; antecedente de úlcera gástrica; falla renal grave; glaucoma de ángulo cerrado; embarazo (la amantadina en estudios en ratas ha demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad a dosis altas, aunque no está muy claro si atraviesa placenta, y en cuanto a rimantadina se debe evaluar el beneficio) y lactancia (ambas amantadina y rimantadina no deben administrarse durante la lactancia debido a que se excreta en la leche materna; si su administración es necesaria durante la lactancia, se deben controlar los posibles efectos indeseables en el lactante [erupción cutánea, retención urinaria, vómitos] y se interrumpirá esta si fuese necesario). En insuficiencia renal se debe reducir la dosis de amantadina según la depuración de creatinina, determinado por índice de filtración glomerular (IFG) según fórmula de Cockcroft-Gault. IFG 60-50 (ml/min): 100 o 200 mg 1 vez/día, días alternos; 50-30: 100 mg 1 vez/día; 30-20: 200 mg 2 veces/sem; 20-10: 100 mg tres veces/sem; <10 y hemodiálisis: 100 o 200 mg 1 vez/2 sem.^{26,27,30}

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIVIRALES PARA INFLUENZA

Los efectos secundarios varían para cada medicamento. Por ejemplo, los efectos secundarios más comunes del oseltamivir son náuseas y vómitos, pero también se pueden ver asociados: mareos, vértigo, fatiga urticaria, edema facial, eritema, síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme, hepatitis, trastornos neuropsiquiátricos, alucinaciones, delirios, insomnio, anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos gastrointestinales, posible efecto teratogénico.

No se han informado interacciones de medicamentos para oseltamivir, salvo con fármacos con estrecho margen terapéutico y eliminación renal conjunta (p. Ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona). Para zanamivir, los efectos adversos



son que puede causar broncoespasmo, edema, vértigo, síntomas rinosinusales, cefalea y trastornos gastrointestinales. Tampoco se han reportado interacciones medicamentosas. En el caso de peramivir los efectos más comunes son: diarrea, estreñimiento e insomnio, y también en menor frecuencia causar reacciones anafilácticas serias a graves. Baloxavir se ha visto asociado con reacciones alérgicas serias que han incluido anafilaxis, angioedema, urticaria y eritema multiforme.

Hablando de amantadina los efectos principales son: Mareos, insomnio, nerviosismo, depresión, ansiedad, alucinaciones, confusión, náuseas, anorexia, boca seca, constipación, ataxia, hipotensión ortostática, cefalea, psicosis, retención urinaria, disnea, hiperexcitabilidad, exantema, fatiga, vómitos, debilidad, trastornos en el habla y visuales, convulsiones, leucopenia, neutropenia y eccema; y tiene ciertas interacciones medicamentosas con: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) e hidroclorotiazida, ya que ambas disminuyen su excreción renal. Muestra cierto efecto potencial de neurotoxicidad con otros medicamentos neurotóxicos, así como antihistamínicos y anticolinérgicos.

En el caso de rimantadina se pueden ver efectos tales como somnolencia, mareo, confusión, hipotensión, retención urinaria, baja neurotoxicidad (alteraciones cognitivas y rara vez crisis convulsivas); y sus interacciones medicamentosas son: con paracetamol y aspirina, dado que ambas reducen su depuración. Por igual muestra efecto aditivo con otros medicamentos neurotóxicos.^{26,27,30}

DOSIS RECOMENDADAS DE ANTIVIRALES PARA TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA INFLUENZA

En relación con todos los fármacos existentes contra la prevención y el tratamiento de la influenza que hemos mencionado previamente, a continuación, se describen en la **Tabla 1** las dosis recomendadas de cada uno de ellos.^{1,13,26,27,30}

Antiviral	Uso	Niños	Adultos	Presentación
	Tratamiento Influenza A y B	<1 año: 3 mg/kg/dosis 2 veces al día por 5 días.	75mg dos veces al día	Cápsulas de 75 mg Suspensión: 6 mg/mL (Seltaferon®) Cápsulas de 45 mg y 75 mg (Gremital®) Todos disponibles en México
		>1 año y <15 kg: 30 mg 2 veces al día por 5 días.		
		>1 año y peso >15-23 kg: 45 mg 2 veces al día por 5 días.		
		>1 año y peso >23-40 mg: 60 mg dos veces al día por 5 días.		
		>1 año y peso >40 kg: 75 mg dos veces al día por 5 días.		
Oseltamivir Tamiflu® Seltaferon® Gremital®	Profilaxis Influenza A y B	<3 meses: no se recomienda el uso de profilaxis a excepción de cuando la situación se juzgue crítica.	75mg una vez al día	
		>3 meses y <1 año: 3 mg/kg/día una vez al día por 7 días.		
		>1 año y <15 kg: 30 mg 2 veces al día por 7 días.		
		>1 año y peso >15-23kg: 45mg 2 veces al día por 7 días.		
		>1 año y peso >23-40mg: 60mg dos veces al día por 7 días.		
>1 año y peso >40 kg: 75 mg dos veces al día por 7 días.				
Zanamivir Relenza®	Tratamiento Influenza A y B	7 a > años: 10 mg (2 inhalaciones) 2 veces al día por 5 días	10 mg (2 inhalaciones) 2 veces al día	Caja y tubo con 5 discos de aluminio, cada uno con 4 dosis de 5mg y un dispositivo inhalador. Disponible en México.
	Profilaxis Influenza A y B	5 a > años: 10 mg (2 inhalaciones) una vez al día por 10 días (contexto intradomiciliario) o 28 días (brotes extrahospitalarios)	10mg (2 inhalaciones) 1 vez al día	



Antiviral	Uso	Niños	Adultos	Presentación
Baloxavir Xofluza®	Tratamiento Influenza A y B	>12 años de edad o más: Peso <80 kg: una dosis de 40 mg v.o. Peso >80 kg: una dosis de 80 mg v.o	80mg vía oral, 1 vez al día.	Comprimidos recubiertos de 20 mg y 40 mg. Disponible en México.
	Profilaxis Influenza A y B	>12 años de edad o más: Peso <80 kg: una dosis de 40 mg. Peso >80 kg: una dosis de 80 mg	80mg vía oral, 1 vez al día.	
Peramivir Alpivav® Rapivab®	Tratamiento Influenza A y B	Niños a partir de 2 años y/o con un peso <50 kg una vez al día: 12 mg/kg i.v Niños con peso >50 kg; 600mg una vez al día i.v.	600mg una vez al día i.v.	Cada vial de 20 ml contiene 200 mg de peramivir. 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de peramivir (base anhidra). Otros componentes son: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) e hidróxido de sodio (para ajustar el pH).
	Profilaxis Influenza A y B	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	Disponible en México tal vez por Mercado Libre.
Amantadina Anti-fludes®	Tratamiento Influenza A y B	1-9 años: 4-8 mg/Kg/día v.o. cada 12 hrs. (DM: 150mg/día) por 5 días. > 10 años: 5 mg/kg/día v.o. cada 12 hrs. (DM: 200 mg/día) por 5 días.	100 mg cada 12 hrs. v.o. por 5 días.	Cápsulas de 100 mg Solución: frasco con 100 ml = 2.5 g Jarabe: frasco con 100 ml = 0.500 g Disponible en México.
	Profilaxis Influenza A y B	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	
Rimantadina Gabirol®	Tratamiento Influenza A y B	1-9 años: 5 mg/kg/día v.o. en una sola dosis por 5 días.(DM: 150 mg/día).	100-200 mg v.o. una vez al día por 5 días.	Cápsulas de 100 mg
	Profilaxis Influenza A y B	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	

Tabla 1. INDICACIONES DE ANTIVIRALES PARA INFLUENZA.

a: No aprobado en niños de 1-6 años.

b: No aprobado para niños de 1-4 años.

REFERENCIAS

- 1.- Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).MMWR. Enero 21, 2011 / 60(RR01);1-24
- 2.- Alpivab (peramivir) Información general sobre Alpivab y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.
- 3.- Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):106004.
- 4.- Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L (May 2011). "Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors". *BMC Infectious Diseases*. 11 (1): 134. doi:10.1186/1471-2334-11-134.
- 5.- Reina J, Reina N. Baloxavir marboxil: un potente inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente de los virus gripales [Baloxavir marboxil: a potent cap-dependent endonuclease inhibitor of influenza viruses]. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):1-5.
- 6.- Influenza Antiviral Drug Baloxavir Marboxil <https://www.cdc.gov/flu/treatment/baloxavir-marboxil.htm>
- 7.- Coria-Lorenzo JJ, Sierra-Calle AE, Guerrero-Mendoza G, Field-Cortázar J. Influenza y los virus aviar: la amenaza latente de un nuevo virus pandémico. *Acta Pediatr Mex* 2019;40(3):154-165.
- 8.- Influenza Historic Timeline <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm>
- 9.- Flumist Quadrivalent [Package Insert]. Gaithersburg, MD: MedImmune; 2020.
- 10.- Rapivab (peramivir for injection) [Package Insert]. Durham, NC: BioCryst; 2017.
- 11.- Xofluza (baloxavir marboxil) [Package Insert]. San Francisco, CA: Genentech; 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s0001-bl.pdfpdf/iconexternal/icon
- 12.- Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: general considerations. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2003.
- 13.- Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005--2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- 14.- Roche Laboratories Inc. Tamiflu (oseltamivir phosphate) capsules and oral suspension [package insert]. Nutley, NJ: Roche laboratories, Inc.; 2009.
- 15.- Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A and B in children. *Clin Infect Dis* 2009;48:389-96.
- 16.- Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-42.
- 17.- Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, et al. neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza a and b in children. *Clin Infect Dis* 2009;48:389--96.
- 18.- CDC. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients---Seattle, Washington, 2009. *MMWR* 2009;58:893--6.
- 19.- CDC. Update: influenza activity---United States, August 30, 2009--March 27, 2010, and composition of the 2010--11 influenza vaccine. *MMWR* 2010; 59:423--30.
- 20.- Inoue M, Barkham T, Leo YS, et al. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus within 48 hours. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1633--6.
- 21.- Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA*. 2007;297:1435--42.
- 22.- Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis*. 2001;183:523--31.
- 23.- Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis*. 1998;178:1257--62.
- 24.- Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, et al. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis*. 2006;193:760--4.
- 25.- Van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*. 2010;363:1381--2.



- 26.-** Chemoprophylaxis of influenza among children aged <1 year. This information is based on data published by the Food and Drug Administration (FDA), Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm100228.htm>
- 27.-** What You Should Know About Influenza (Flu) Antiviral Drugs. <https://espanol.cdc.gov/flu/treatment/whatyoushould.htm>
- 28.-** Terapéutica recomendada para patógenos virales. En Coria JLL, Gómez DB (eds). Manual de Terapéutica Antiinfecciosa en Pediatría. Capítulo 12; 3ª ed. Ed. Prado. 2018, pp:215-34.
- 29.-** American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
- 30.-** Forest Pharmaceuticals. Flumadine syrup (rimantadine hydrochloride syrup) [Package insert]. St. Louis, MO: Forest Pharmaceuticals; 2001.
- 31.-** Reacciones adversas de antivirales. En Coria JLL, Gómez DB (eds). Manual de Terapéutica Antiinfecciosa en Pediatría. Capítulo 31; 3ª ed. Ed. Prado. 2018, pp:465-70.

