

REVISTA DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA



**SOCIEDAD BOLIVIANA
DE PEDIATRÍA**
Para la niñez Boliviana

Publicación Oficial de la Sociedad Boliviana de Pediatría

BagoVital®

Prebióticos + Probióticos **Inmune**

El Simbiótico que protege la Vida

- ▶ Ayudan a mantener y estimular el sistema inmunológico.
- ▶ Contribuyen a fortalecer las defensas naturales del organismo.
- ▶ Efectiva y completa colonización de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, restaura de esta forma el equilibrio de la microbiota intestinal.



1 sobre contiene:

Probióticos (Predominantes en la microbiota de lactantes y niños)

- ▶ *Lactobacillus Acidophilus* Rossell-52
- ▶ *Bifidobacterium Infantis* Rossell-33
- ▶ *Bifidobacterium Bifidum* Rossell-71

TOTAL (UFC) 5 x 10⁹

*UFC (Unidades Formadoras de Colonias)

Prebióticos FOS (Fructo oligosacáridos 0,75g)

Vitamina C (12mg)

DOSIFICACIÓN

- ▶ Disolver un sobre en agua, leche o yogur, 1 o 2 veces/día.
- ▶ Se recomienda tomar durante 10 días seguidos al mes y repetir durante 3 meses consecutivos.

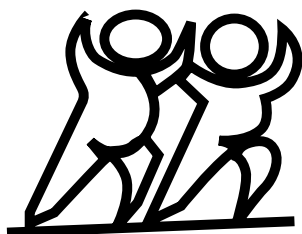


Bagó
Ética al servicio de la salud

**REVISTA
DE LA
SOCIEDAD BOLIVIANA
DE PEDIATRÍA**

**PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA
DE PEDIATRÍA**

Rev Soc Bol Ped
Vol. 58, N° 1
2020



REVISTA DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA



EDITOR

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Iván Peñaranda Pérez

Dr. Miguel Céspedes Lesczinsky

Dr. Hector Mejía Salas

Dirigir correspondencia:

REVISTA DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA

Whatsapp 70870500

Email juanpablohayes@yahoo.com

SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA

- Fundada el 7 de abril de 1943.
 - Afiliada a la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE).
 - Afiliada a la Asociación Internacional de Pediatría (AIP).
 - Miembro de las Sociedades de Pediatría del Cono Sur.
 - Condecorada con la “Orden de la Salud Pública”, por el Ministerio de Salud y Deportes
 - Condecorada con el “Cóndor de los Andes” por el Gobierno Boliviano
-

DIRECTIVA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA (GESTIÓN 2019-2021)

PRESIDENTE:	Dra. Mariel Maj Briht Trujillo Mena
VICEPRESIDENTE:	Dr. Pedro Taborga Leiva
SECRETARIA GENERAL:	Dra. María Veroska Isabel Peredo Rodríguez
SECRETARIA DE ACTAS:	Dra. Dayna Miahuchi Nataly
SECRETARIA DE HACIENDA:	Dra. Cynthia Thellaeche Cortez
SECRETARIA DE PRENSA:	Dra. Noemi Hideko Shimokawa Nakashima
EDITOR DE LA REVISTA:	Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
VOCAL:	Dr. Boris Egon Arancibia Lamas
PAST PRESIDENTE:	Dr. David Fernando Ortiz Rodriguez

REVISTA DE LA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA

Volumen 58, N° 1, 2020

EDITORIAL

Editorial 1

Editorial

DRA. MARIEL MAJ BRIHT TRUJILLO MENA

Yo no quiero ser un héroe en este mundo 2

I do not want to be a hero in this world

DRA. NAYRA MÓNICA XIMENA MORALES, DR. ALBARO BERNARDO GUZMÁN SALINAS

ACTUALIZACIÓN

Guía de manejo de pacientes pediátricos con COVID-19 3

Guide for managing pediatric patients with COVID-19

COMITÉ DE COVID-19. SOCIEDAD CRUCEÑA DE PEDIATRÍA

COVID-19: Corticosteroides 10

COVID-19: Corticosteroids

DR. DIEGO RUBÉN SALINAS ENCINAS

COVID-19: Vitamina D 15

COVID-19: Vitamin D

DR. IVÁN PEÑARANDA PÉREZ

COVID-19: Zinc 22

COVID-19: Zinc

DR. CRISTHIAN RODRIGO AMUSQUIVAR GUTIERREZ

COVID-19: Probióticos	28
<i>COVID-19: Probiotics</i>	
DRA. MARTHA EID LIT	
COVID-19: Ivermectina	34
<i>COVID-19: Ivermectin</i>	
DR. GERBEN JUSTINIANO VARGAS	
COVID-19: Nitazoxanida	38
<i>COVID-19: Nitazoxanide</i>	
DR. MARCO ANTONIO ROSSELL LÓPEZ	
COVID-19: Azitromicina.....	41
<i>COVID-19: Azithromycin</i>	
DRA. TITA FERNÁNDEZ DE JIMENEZ	
COVID-19 y diabetes	45
<i>COVID-19 and diabetes</i>	
DR. JUAN PABLO HAYES DORADO	
COVID-19 y obesidad	55
<i>COVID-19 and obesity</i>	
DR. HARVEY PITIAS SUAREZ JUSTINIANO	
APÉNDICE	59

EDITORIAL

Editorial

Editorial

Dra. Mariel Maj Briht Trujillo Mena⁽¹⁾

A principios del año, tan pronto los primeros brotes del coronavirus se hicieron manifiestos en la provincia china de Hubei y su gran metrópoli Wuhan, las autoridades implementaron drásticas medidas de contención en todos los países, los efectos comenzaron a sentirse en las cadenas globales de suministros, este fue el detonante para una sucesión de acciones y reacciones negativas originando una crisis sanitaria, creando una situación inédita.

Con mucho dolor, lamentamos profundamente el fallecimiento de amigos, compañeros, abuelos, esposos, tíos, hermanos, hijos que vamos a extrañar.

Desde que se inició la pandemia, se hizo un intenso trabajo por parte del personal de salud y otros sectores para contrarrestar el efecto del virus, inevitablemente el personal también se contagio de COVID-19 y muchos fallecieron cumpliendo su juramento hipocrático.

A nivel mundial se registra un 2% de pacientes pediátricos infectados, de los cuales 5.9% han presentado complicaciones y requirieron ser hospitalizados, presentando estrés emocional, depresión, ansiedad de separación y procesos regresivos que incluso dificultaron el tratamiento; además los niños confinados durante este tiempo presentan repercusiones psicológicas, siendo importante tomarlas en cuenta.

Ahora se trata de paliar los efectos y estar listos para impulsar la más pronta recuperación, mejorando el sistema de salud como prioridad.

Hoy se ven los rebotes, que si bien tienen una dimensión distinta, no dejan de ser un riesgo para todos, mantener la disciplina, la serenidad y la capacidad de reacción en lo posible es la meta.

Lo peor de todo es que esta amenaza es apenas una muestra de otras que podrían repetirse y dejar a la humanidad con la guardia baja.

(1) Presidente de la Sociedad Boliviana de Pediatría.
Pediatra neonatóloga. Caja Nacional de Salud. Cobija, Bolivia.

EDITORIAL

Yo no quiero ser un héroe en este mundo

I do not want to be a hero in this world

Dra. Nayra Mónica Ximena Morales⁽¹⁾, Dr. Alvaro Bernardo Guzmán Salinas⁽²⁾

*Yo no quiero ser un héroe en este mundo
Llegar a casa al final del día, suelo anhelar
De mi hijo sentir un beso y su risa escuchar
Yo no quiero ser un héroe en este mundo.*

*No te pido que me aplaudas en las calles
Sólo me basta sentir un abrazo en tu mirar
No quiero gracias, sólo te pido que me hables
Sólo me basta tu sonrisa para caminar*

*Yo no quiero ser un héroe en tu mundo
Una oración cada mañana al despertar va por mí
Y aunque a veces mi trabajo no encontró más que rencor
La virtud de mi trabajo es el perdón.*

*Yo no quiero ser un héroe imaginario
Nadie sabe las batallas que viví contra el final
En intento de dar vida a quien nunca conocí
Sin embargo, en silencio siempre lloro junto a ti.*

*Yo no quiero ser un héroe, no te olvides sangro igual
Yo me canso y no me rindo, muestro fuerza en el temor
Y aún en el dolor sólo sonrío por mi amor
Soy humano como tú, lleno de amor*

*Yo no quiero ser un héroe en este mundo
Llegar a casa al final del día, suelo anhelar
Y a solas rompo en llanto agradecido con mi Dios
No quiero ser un héroe, soy normal
No te olvides
Yo no quiero ser un héroe de este mundo.*

(1) Médico pediatra. Hospital Universitario San Francisco Xavier. Sucre, Bolivia.

(2) Médico. SEDES. Santa Cruz, Bolivia.

ACTUALIZACIÓN

Guía de manejo de pacientes pediátricos con COVID-19

Guide for managing pediatric patients with COVID-19

**Dra. Tita Fernández de Jiménez^(*), Dra. María Nelfi Gareca Jurado^(*), Dra. Tatiana Torres Alcócer^(*),
Dra. Karenina Nuñez del Prado Salvago^(*), Dra. Arminda Morón Sánchez^(*),
Dra. Katherine Arispe Guerra^(*), Dr. José Gareca Perales^(*), Dra. Irma Rojas Arteaga^(*),
Dra. María del Carmen Padilla Arancibia^(*)**

Resumen

La presentación clínica de la COVID-19 es variable en los pacientes pediátricos, presentándose formas asintomáticas, leves, moderadas, severas y críticas.

Se recomienda la atención domiciliaria en todos los pacientes con infección no complicada, siempre que las condiciones lo permitan.

Cuando la infección leve de vías aéreas bajas necesita hospitalización, se debe monitorizar al paciente, solicitar diversos exámenes de laboratorio y de ser necesario, administrar broncodilatadores.

En las infecciones graves se recomienda agregar al manejo anterior, oxigenoterapia y antibióticos si se sospecha sobreinfección bacteriana.

En los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, el tratamiento consiste en el soporte respiratorio, hemodinámico, tratamiento antiagregante y anticoagulante, uso de inmunoglobulinas y corticosteroides sistémicos.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 3-9: COVID-19, SARS-CoV-2, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Introducción:

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que afecta al hombre. En nuestro país la pandemia se inició el 10 de marzo, con el reporte de un caso positivo en el departamento de Santa Cruz, procedente de Italia.

Abstract

The clinical presentation of COVID-19 is variable in pediatric patients, presenting asymptomatic, mild, moderate, severe and critical forms.

Home care is recommended for all patients with uncomplicated infection, whenever conditions permit.

When mild lower airway infection requires hospitalization, the patient should be monitored, various laboratory tests ordered, and bronchodilators administered if necessary.

In severe infections, it is recommended to add oxygen therapy and antibiotics to the previous management if bacterial superinfection is suspected.

In patients with pediatric multisystemic inflammatory syndrome, treatment consists of respiratory and hemodynamic support, antiaggregant and anticoagulant therapy, use of immunoglobulins and systemic corticosteroids.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 3-9: COVID-19, SARS-CoV-2, pediatric multisystem inflammatory syndrome.

En una revisión sistemática y metaanálisis en Estados Unidos, que incluye 32 estudios, los niños y adolescentes menores de 20 años tenían 44% menos de probabilidad de infectarse con SARS-CoV-2 en comparación a adultos mayores de 20 años. La

(*) Comité de COVID-19. Sociedad Cruceña de Pediatría. Bolivia.

Conflicto de intereses: Los autores indican que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.
Artículo aceptado el 10/10/20.

evidencia preliminar sugiere que los niños tienen menor susceptibilidad a la infección que los adultos, pero el papel que juegan los niños y adolescentes en la transmisión sigue en estudio.

La prevalencia en niños y adolescentes menores de 18 años es de 1.7% y en países de América Latina como Chile, alrededor de 3.2% del total de casos.

Las formas más graves corresponden a lactantes y niños con enfermedad de base.

El 6 de octubre de 2020 el Ministerio de Salud de nuestro país reportó un total acumulado de 137.468 casos con 8.156 fallecidos; 30.770 casos activos y 98.542 pacientes recuperados.

Hasta el momento no se han publicado investigaciones referentes a la incidencia y prevalencia en niños en nuestra región.

Manifestaciones clínicas:

Generalmente hay antecedente de contacto con casos positivos dentro del núcleo familiar en un 60 a 90% de los casos.

El cuadro clínico se manifiesta como una infección de vía respiratoria alta con tos, odinofagia y/o fiebre, hasta progresar a un cuadro de neumonía grave con sepsis.

Los síntomas tos y fiebre pueden estar presentes en 50-60% de los casos; la presencia de neumonía en el 53% de los niños, mientras que en adultos alcanza el 95%.

Síntomas gastrointestinales: diarrea en 15% y vómitos en un 10%.

Manifestaciones del sistema nervioso central: cefalea en 28%, confusión y encefalitis en algunos casos graves.

Lesiones cutáneas maculopapulares hasta en 47% de los pacientes, urticaria en 19%, vesículas en 9% y necrosis en 6%.

La ageusia y la anosmia son más frecuentes en adolescentes y adultos.

La presentación clínica es variable: Formas asintomáticas, leves, moderadas, severas y críticas.

Formas clínicas:

- * **Asintomática:** Alrededor del 4.4% de los casos; sin síntomas, con RT-PCR positiva.
- * **Leve:** 51% de los infectados; síntomas de infección respiratoria alta.
- * **Moderada:** 38.7% de los pacientes. Neumonía confirmada por imagen, alteraciones radiológicas, sin hipoxemia.
- * **Severa:** 5.2% de los casos. Neumonía asociada a hipoxemia <92% de saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, disnea, uso de musculatura accesoria.
- * **Crítica:** 0.6% de los pacientes. SDRA, shock, encefalopatía, alteraciones de coagulación, falla multiorgánica, PIMS (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico).

La severidad de los síntomas es más frecuente en pacientes con enfermedad de base (enfermedad pulmonar crónica, asma, cardiopatía, inmunodeficiencias - cáncer, trasplantados - y obesidad.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS):

Hasta julio de 2020, alrededor de 570 casos de PIMS fueron por el CDC; niños de dos semanas a 20 años de edad (75% de ellos, latinos o negros), con pruebas positivas para SARS-CoV-2 (RT-PCR o serología) y con obesidad como condición subyacente común (86% de los pacientes).

El PIMS muestra rasgos clínicos y de laboratorio similares a los de la enfermedad de Kawasaki o síndromes de activación macrofágica; evoluciona a formas graves que incluyen miocarditis y shock cardiogénico; precisa por lo general el ingreso a una unidad de terapia intensiva.

Los síntomas más frecuentes son fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), dolor abdominal, diarrea y vómitos, erupción cutánea o cambios en la coloración de la piel, congestión ocular, dolor torácico, dificultad respiratoria, confusión y cianosis.

Definición de caso:

* Caso sospechoso:

Fiebre mayor a 37.8°C sin otra causa; síntomas respiratorios (odinofagia, disnea, taquipnea, dolor torácico, tos); mialgias y postración; anosmia y ageusia; cefalea.

* Caso confirmado COVID-19:

- Caso sospechoso confirmado mediante hisopado nasofaríngeo: RT-PCR positiva para SARS-CoV-2.
- Caso clínico típico con serología positiva para COVID-19 (IgM, IgG o ambas).
- Paciente con clínica sugestiva o sospechoso con imágenes características en la TAC de tórax.

* Caso probable COVID-19:

Personas con cuadro clínico compatible y que son contactos de casos confirmados por RT-PCR. Estos casos, aún en ausencia de confirmación diagnóstica, deben ser manejados igual al caso confirmado.

Métodos de diagnóstico:

* **Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR):** Es una técnica de amplificación de ácidos nucleicos, quiere decir, material genético viral, ARN del SARS-CoV-2. Es la prueba estándar y de elección para el diagnóstico, con sensibilidad de 95% y especificidad cercana al 100%.

* **Pruebas rápidas para detección de antígenos de SARS-CoV-2:** Proteínas de superficie viral, como la proteína N o S1 y S2; son realizadas por hisopado nasofaríngeo o faríngeo; su sensibilidad es baja (60%).

* **Técnicas serológicas:** En su mayoría cualitativas; a los 7 días, 38.3% de positividad, elevándose a 89.3% en la segunda semana; son de valor muy discutible como prueba de diagnóstico por su baja sensibilidad.

- Inmunocromatografía.
- ELISA.
- Anticuerpos IgM e IgG por quimioluminiscencia (método con mayor exactitud); especialmente para detectar anticuerpos de memoria (IgG) después de la segunda a tercera semana de enfermedad.

Laboratorio y estudios complementarios:

- * Hemograma: linfopenia.
- * PCR elevada, procalcitonina elevada, en casos de sobreinfección bacteriana.
- * LDH, AST, ALT, CPK y mioglobina elevadas.
- * Dímero D con valores altos en pacientes graves internados en estado crítico.
- * Interleucina 6, puede estar elevada y asociada a fenotipos más severos (en UTIP).

Diagnóstico radiológico:

* **Radiografía de tórax:** Revela infiltrados bilaterales intersticiales de tipo más periférico, pueden ser difusos y en vidrio esmerilado; infiltrados bilaterales compatibles con SDRA; infiltrado unilateral multilobar compatible con infección viral.

* **TAC de tórax:** Revela lesiones típicas de COVID-19, similares a las observadas en adultos; lesiones intersticiales bilaterales en consolidación, con halo o anillo, en vidrio esmerilado, en parches, multifocales o empedrado.

* **Ecografía pulmonar:** Más accesible, menos invasiva; revela o descarta colecciones pleurales. Muestra patrón B: patrón coalescente, irregularidad pleural; patrón C: derrame bilateral mínimo asociado a

derrame pericárdico no significativo. La ecografía tiene el inconveniente de ser operador dependiente.

Criterios de internación:

- Menores de un mes con fiebre (descartar otras causas).
- De 1 a 3 meses de acuerdo a la clínica; la fiebre sin foco se evaluará según normas y protocolos establecidos.
- Factores de riesgo (valorar en caso de enfermedad no complicada).
- Hipoxemia igual o menor a 92% por saturometría.
- Neumonías virales, sobre todo bilaterales, con fiebre persistente y linfopenia importante.
- Mal estado general, rechazo alimentario.
- Episodios de apnea.
- Sospecha de PIMS.

Manejo según gravedad:

*** Infección no complicada:**

Se recomienda la atención domiciliaria en todos los pacientes con infección no complicada, siempre que las condiciones lo permitan. Proporcionar siempre información e instrucciones claras por escrito de los cuidados y la actitud a asumir en caso de empeoramiento.

Tomar medidas de protección habitual.

Antitérmicos; no existe evidencia para recomendar el uso de paracetamol (10-15 mg/kg/dosis) frente a ibuprofeno (5-10 mg/kg/dosis).

Si el paciente presenta fiebre y síntomas respiratorios, solicitar radiografía de tórax, hemograma, PCR, procalcitonina, hemocultivo, ALT, AST y coagulograma.

*** Infección leve de vías aéreas bajas que necesita hospitalización:**

Monitorización que incluye saturación de oxígeno con saturometría.

Laboratorio: hemograma, PCR, procalcitonina, hemocultivo, ALT, AST, función renal, coagulograma, dímero D, gasometría y radiografía de tórax.

Si la clínica requiere el uso de broncodilatadores se recomienda cartucho presurizado con cámara espaciadora o aerocámara.

*** Infección grave de vías respiratorias bajas:**

Además de todo lo anterior se recomienda:

- Manejo conservador de líquidos, generalmente 2/3 de las necesidades basales, sobre todo cristaloideas, como solución fisiológica al 0.9%.
- Oxigenoterapia para mantener saturación de oxígeno mayor a 92%.
- Evitar o limitar procedimientos generadores de aerosoles.
- Uso de antibióticos en función de la gravedad y sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis, elevación de PCR y/o procalcitonina): Iniciar ceftriaxona endovenosa.
- Si se sospecha de sepsis o shock séptico se emplearán antibióticos endovenosos de manera empírica, según la edad, clínica y características de cada paciente. Es fundamental su administración en las primeras horas del diagnóstico.

*** PIMS:**

Estos pacientes se beneficiarán con un abordaje multidisciplinario que incluya al pediatra, intensivista, cardiólogo, infectólogo, reumatólogo, neurólogo y otros especialistas. Su manejo se basa en medidas de aislamiento, monitorización, tratamiento de soporte respiratorio, hemodinámico, tratamiento antiagregante y anticoagulante, uso de inmunoglobulinas y corticosteroides sistémicos.

Criterios de valoración por UTIP:

- Dificultad respiratoria grave a pesar de soporte y tratamiento.
- Saturación de oxígeno <92% con FiO₂ >0.5% (con mascarilla con reservorio).

- Acidosis respiratoria aguda (PCO₂ >55 mmHg y/o pH < 7.30).
- Apneas recurrentes.
- Aspecto séptico, signos de shock, falla multiorgánica.
- Alteración de la conciencia.

En pacientes graves realizar CPK, troponina, fibrinógeno, dímero D, ferritina, triglicéridos, IL 6. Si hay clínica neurológica valorar punción lumbar.

Criterios de alta:

Se usarán criterios de alta relacionados con otras enfermedades virales adaptándolas a esta situación:

- Sin fiebre de 24 a 36 horas.
- Sin necesidad de oxígeno 24 horas con saturación >94% en aire ambiente y sin signos de dificultad respiratoria.
- Mejoría de radiografía y/o ecografía.
- Mejoría de laboratorio (considerar linfopenia,

aumento significativo de reactantes de fase aguda, dímero D o IL 6 que sugiere empeoramiento).

- Buena tolerancia oral.
- Capacidad suficiente de completar tratamiento en domicilio, si fuera necesario.
- Acceso a centro de salud en caso de empeoramiento.
- Valorar la posibilidad de seguimiento telefónico al niño y al cuidador.

Recibirán alta si su situación clínica lo permite, aunque tengan RT-PCR positiva; en este caso mantener aislamiento domiciliario por 14 días después del alta; si antes de esto se realiza una nueva RT-PCR y es negativa, se suspende el aislamiento.

Tratamiento farmacológico:

No existe evidencia de ensayos clínicos para hacer un tratamiento específico; sin embargo, se pueden hacer recomendaciones de tratamiento (tabla 1).

Tabla 1

Cuadro clínico	Radiografía	Tratamiento	Conducta
Leve No hipoxia. No dificultad respiratoria.	No. Sólo valorar en grupos de riesgo.	Sintomático (1), (2).	A domicilio. Valorar grupos de riesgo.
Moderado Hipoxemia o dificultad respiratoria moderada.	Normal. Cualquier infiltrado.	Sintomático (1), (2). Sintomático (1), (2). Valorar corticosteroides.	Ingreso sin tratamiento antiviral. Valorar remdesivir
Grave (UTIP) Hipoxemia. Dificultad respiratoria grave. Mal estado general. Shock, FMO.	Cualquier infiltrado.	Sintomático (1), (2). Valorar corticosteroides.	Valorar remdesivir. Valorar inmunomoduladores (Tocilizumab, anakinra).

(1) Antibiótico empírico si se sospecha sobreinfección bacteriana.

(2) Valorar uso de antibióticos individualmente.

* **Remdesivir:**

Ha sido evaluado en pacientes a partir de los 12 años, pero sus resultados aún no han sido comunicados. Su uso en menores de 18 años es de forma compasiva.

Es una opción terapéutica en infección moderada a grave.

Dosis en menores de 40 kg: el primer día, 5 mg/kg, endovenoso; seguido de dosis de mantenimiento de 2.5 mg/kg al día, del 2do. al 5to. día.

En pacientes que pesan más de 40 kg: Dosis de carga, el primer día, de 200 mg/kg, endovenoso; seguido de dosis de mantenimiento de 100 mg/kg, del 2do. al 5to. día.

El tratamiento es por 5 días; se recomienda el uso precoz.

* **Tocilizumab:**

Se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves; no hay datos en menores de dos años, requiere de la determinación de IL 6 antes de su administración.

Se plantea su uso en pacientes graves (UTIP) con elevación de IL 6 (>35 pg/ml) y aumento de dímero D (>400 ng/ml).

Dosis en menores de 30 kg: 12 mg/kg, vía endovenosa; diluir en 50 mL de solución fisiológica y administrar en una hora.

En pacientes con más de 30 kg: 8 mg/kg, vía endovenosa; diluir en 50 mL de solución fisiológica y pasar en una hora. No más de 800 mg; dosis única.

Excepcionalmente se puede administrar una segunda dosis, 12 horas después de la primera.

* **Corticosteroides:**

No se recomienda su administración de manera general; se valorará su uso en SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico, fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica, PIMS, broncoespasmo franco con sibilancias.

Se usará dexametasona 0.15 mg/kg/día, máximo 6 mg/día por 10 días.

Alternativa: metilprednisolona, 1 a 2 mg/kg/día, por 3 a 5 días.

* **Inmunoglobulina:**

Se emplea en casos graves o PIMS; dosis: 2 g/kg, dosis única o 1g/kg/día por 2 días o 400 mg/kg/día por 5 días.

* **Anticoagulación:**

Son pocos los casos pediátricos con COVID-19 que han desarrollado complicaciones tromboembólicas. Se considerará individualmente la profilaxis con enoxaparina en pacientes con enfermedad oncológica activa, antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos, obesidad, pacientes graves con imposibilidad para deambular, especialmente niños mayores de 12 años y adolescentes.

Dosis profiláctica de enoxaparina: En menores de 2 meses, 0.75 mg/kg/dosis cada 12 horas. En mayores de 2 meses, 0.5 mg/kg/dosis c/ 12 horas o 1 mg/kg/dosis c/ 24 horas.

Dosis terapéutica de enoxaparina: En menores de 2 meses, 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. En mayores de 2 meses, 1 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Medidas de bioseguridad:

Lavado de manos, uso de mascarilla facial, distanciamiento social, higienización con alcohol, son recomendaciones universales hasta que la vacuna sea administrada, la cual continúa en estudio.

Las recomendaciones vertidas en este documento pueden variar de acuerdo a la evolución de la enfermedad y la presencia de nuevos conocimientos a medida que se conoce más sobre la misma.

Referencias bibliográficas:

- 1) Tung C, Oligbu P, Ojubolamo O, Pervaiz M, Oligbu G. Clinical Characteristics of Children with COVID-19. AIMS Public Health 2020; 7 (2): 258-273.
- 2) Christakis D. Pediatrics and COVID-19. JAMA 2020; ;324 (12): 1147-1148.

- 3) Balasubramanian S, Rao N, Goenka A, Roderick M, Ramanan A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children. *Indian Pediatr* 2020; 57 (5): 435-442.
- 4) Hagmann S. COVID-19 in children. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101649.
- 5) Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (5): 1169-1174.
- 6) Hageman J. The Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Ann* 2020; 49 (3): e99-e100.
- 7) Yoldas M, Yoldas H. Pediatric COVID-19 Disease: A Review of the Recent Literature. *Pediatr Ann* 2020; 49 (7): e319-e325.
- 8) Cruz A, Zeichner S. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics* 2020; 145 (6): e20200834.
- 9) Tezer H, Bedir T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (SI-1): 592-603.
- 10) Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (5): E1-E4.
- 11) Deza M, Redzepi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U et al. COVID-19-Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9 (3): 407-408.
- 12) Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (8): 999-1006.
- 13) Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Urgencias Pediátricas, Sociedad Española de Cuidados Intensivos. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. 18/08/2020.
- 14) Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multiorgánico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2. 14/08/2020.
- 15) Sociedad Cruceña de Pediatría. Guía para el manejo clínico del paciente pediátrico con COVID-19. Abril/2020.

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Corticosteroides

COVID-19: Corticosteroids

Dr. Diego Rubén Salinas Encinas⁽¹⁾

Resumen

El SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central; los tejidos hipotalámico e hipofisario expresan el receptor ACE2, pudiendo ser tejidos blanco del virus. Una de las estrategias inmunoinvasivas primarias utilizadas por el coronavirus, es la disminución de la respuesta del cortisol al estrés. Sin embargo, no se recomienda la administración de corticosteroides en la mayoría de los pacientes con COVID-19, porque pueden prolongar la replicación viral.

Se puede valorar el uso de estos fármacos en casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un franco broncoespasmo con sibilancias; cuando son indicados, se recomienda la administración de dexametasona, 0.5 mg/kg/día durante 5 días o de metilprednisolona endovenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 10 - 4: Corticosteroides, SARS-CoV-2, COVID-19.

Coronavirus y eje hipotalámico-hipofisario-adrenal:

Una de las estrategias inmunoinvasivas primarias utilizadas por el SARS-CoV, es la disminución de la respuesta del cortisol al estrés; ciertas secuencias de aminoácidos del SARS-CoV presentan mimetismo molecular con la ACTH, lo cual reduce el incremento de cortisol inducido por estrés; los anticuerpos producidos contra las partículas virales destruyen la ACTH circulante. Las proteínas del SARS-CoV-2 son altamente homólogas (95-100%)

Summary

SARS-CoV-2 enters the central nervous system; the hypothalamic and pituitary tissues express the ACE2 receptor, and may be target tissues of the virus. One of the primary immune-invasive strategies used by the coronavirus is the decrease in the cortisol response to stress. However, corticosteroids are not recommended in most COVID-19 patients, because they can prolong viral replication.

The use of these drugs can be evaluated in cases of acute respiratory distress syndrome, septic shock, encephalitis, hemophagocytic syndrome and when there is severe bronchospasm with wheezing; when indicated, the administration of dexamethasone, 0.5 mg/kg/day for 5 days or intravenous methylprednisolone (1-2 mg/kg/day) for 3 to 5 days is recommended.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 10 - 4: Corticosteroids, SARS-CoV-2, COVID-19.

a las del SARS-CoV, por lo cual emplearían la misma estrategia de mimetismo molecular⁽¹⁾.

El virus puede afectar eje hipotalámico hipofisario adrenal. Se ha evidenciado hipocortisolismo en algunos pacientes, después de tres meses de la infección por SARS; en pocos casos se ha registrado hipotiroidismo central. Probablemente el virus provoque una hipofisitis reversible o un daño hipotalámico hipofisario directo, que pueden causar una disfunción hipotalámica hipofisaria transitoria⁽²⁾.

(1) Pediatra reumatólogo. Caja Nacional de Salud. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 24/09/20.

El SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central por vía hematológica o directamente a través de la lámina cribosa. Los tejidos hipotalámico e hipofisario expresan el receptor ACE2, pudiendo ser tejidos blanco del virus. Se ha reportado hipocortisolismo central en el 40% de sobrevivientes de SARS e hipotiroidismo central en el 5% de los casos, los cuales se resuelven posteriormente⁽¹⁾.

Insuficiencia adrenal:

En la fase inicial de la infección, los glucocorticoides en concentraciones fisiológicas colaboran al sistema inmune; a su vez, la respuesta inmune activa el eje hipotalámico hipofisario adrenal, provocando una leve inmunosupresión para reducir la autoinmunidad y la toxicidad de diversas citocinas. En pacientes críticos por COVID-19, la activación del eje hipotalámico hipofisario adrenal está mitigada, causando una insuficiencia adrenal relacionada a la enfermedad crítica⁽³⁾.

Debe sospecharse insuficiencia adrenal en los pacientes con hiponatremia (<135 mEq/L).

Se diagnostica insuficiencia adrenal cuando el nivel de cortisol basal es <80 nmol/L (<3 ug/dL) o el pico de cortisol (estimulación con ACTH sintética) es <550 nmol/L (<20 ug/dL)⁽⁴⁾.

La OMS recomienda el uso de corticosteroides en determinadas condiciones; la insuficiencia adrenal constituye una de ellas. La hidrocortisona por vía endovenosa disminuye los días en internación en las unidades de cuidados intensivos, siendo importante además de su uso, la hidratación y el balance de electrolitos en el paciente⁽⁵⁾.

En los casos de infección aguda por SARS-CoV-2 con deterioro clínico, el niño con insuficiencia adrenal y COVID-19 debe recibir hidrocortisona 50-100 mg/m²; en términos prácticos, 25 mg los lactantes y 50 mg los escolares. Posteriormente se continúa con hidrocortisona, vía endovenosa, 50 mg/día en los lactantes y 100 mg/día en los escolares, dividida en 4 dosis diarias⁽⁶⁾.

En los pacientes críticos, el eje hipotalámico hipofisario adrenal puede ser incapaz de producir suficiente cantidad de glucocorticoides, causando insuficiencia adrenal relacionada a enfermedad crítica. La terapia con corticosteroides no está dirigida a tratar la enfermedad pulmonar por COVID-19; la finalidad del tratamiento es suplementar la función adrenal anormal, salvando la vida del paciente⁽⁵⁾.

Indicaciones de los corticosteroides:

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas no recomienda el uso rutinario de corticosteroides en pacientes con COVID-19, por trabajos que demuestran la ausencia de efectos en la mortalidad y el menor aclaramiento viral cuando se indican esos fármacos.

Sin embargo, la misma Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas aconseja el uso de corticosteroides en los pacientes con SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda)⁽⁷⁾.

En pacientes críticos con SDRA causado por SARS-CoV-2, frecuentemente se indica metilprednisolona, a pesar de los datos contradictorios referentes a la mortalidad de los pacientes. Por otro lado debe considerarse que los corticosteroides administrados pueden provocar hipercortisolismo (pacientes con hipersensibilidad individual) o hipoadrenalismo después de la suspensión de la terapia con corticosteroides (supresión del eje hipotalámico hipofisario adrenal), pudiendo la insuficiencia adrenal aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes⁽⁴⁾.

El hipocortisolismo franco no se ha documentado en pacientes con COVID-19 activa. Independientemente de los niveles plasmáticos de cortisol, los corticosteroides se utilizan en ciertos pacientes con infecciones graves, pacientes críticos, incluyendo la COVID-19.

Los corticosteroides se usan para evitar la tormenta de citocinas en el huésped; los beneficios de estos

fármacos se han documentado en pacientes con COVID-19 y shock, observado en el 5% de los casos. En ausencia de shock, el uso de corticosteroides es debatible⁽²⁾.

En pacientes con shock séptico secundario a una infección pulmonar primaria, el uso de corticosteroides no reduce la mortalidad, pero disminuye el tiempo de internación en UCI, la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de reversión del shock⁽⁸⁾.

El uso rutinario de corticosteroides no está recomendando en pacientes con shock séptico refractario a catecolaminas, a pesar de sus beneficios teóricos potenciales, sobre el sistema cardiovascular y sus acciones antiinflamatorias. Cuando se indican los corticosteroides, se aconseja la hidrocortisona endovenosa, 4 mg/kg como dosis de carga; luego, 2 mg/kg cada 8 horas, máximo por 7 días o hasta que la infusión de drogas vasoactivas se discontinúe⁽⁹⁾.

El tratamiento con corticosteroides puede causar hiperglucemia, supresión adrenal, psicosis y necrosis avascular, por lo que estos fármacos están solamente indicados en los pacientes con SDRA y shock séptico refractario⁽¹⁰⁾.

Los corticosteroides no están recomendados en pacientes con SDRA leve o inicial, porque el uso de estos fármacos puede retrasar el aclaramiento del virus e incrementar el riesgo de muerte⁽⁸⁾.

El CDC de USA recomienda que los corticosteroides deben evitarse en la mayoría de los pacientes con COVID-19, porque pueden prolongar la replicación viral; su uso puede ser considerado en pacientes que desarrollan SDRA grave o shock séptico refractario, así como en los pacientes con condiciones respiratorias de base como el asma bronquial. La metilprednisolona es el corticosteroide recomendado, ya que su uso se ha asociado a la menor mortalidad en pacientes con SDRA⁽¹⁰⁾.

Deben evaluarse cuidadosamente los beneficios y los efectos adversos de los corticosteroides; se indicarán con prudencia en los pacientes con

neumonía por COVID-19 y con especial cuidado en aquellos que regularmente reciben esos fármacos. Se recomienda la metilprednisolona, 0.5-1 mg/kg/día o su equivalente, por menos de 7 días⁽¹¹⁾.

La administración rutinaria de corticosteroides en el tratamiento de la neumonía viral no está indicada, excepto si estos fármacos están indicados por otra condición del paciente⁽¹²⁾.

En los pacientes con manifestaciones clínicas graves, casos severos de neumonitis viral, se indica la terapia adyuvante con metilprednisolona, 1-2 mg/kg/día, por 3 a 5 días. No reduce la mortalidad por shock séptico causado por infección pulmonar primaria, pero revierte el shock en menor tiempo, disminuye el tiempo de internación en cuidados intensivos y reduce el tiempo de ventilación mecánica. La terapia con corticosteroides en los pacientes graves con SDRA grave, puede disminuir la fibrosis pulmonar y previene el deterioro patológico progresivo. No se recomienda el uso de corticosteroides en el estadio inicial de la infección ni en las formas leves de COVID-19⁽¹³⁾.

Se aconseja la utilización de corticosteroides por pocos días y a dosis bajas, en los pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad. En los casos moderados, la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 es beneficiosa; los corticosteroides no se recomiendan ya que reducen el aclaramiento del virus. En los casos graves y críticos, la tormenta de citocinas por una respuesta inflamatoria excesiva, puede bloquearse con los corticosteroides, si son indicados en las fases iniciales de las reacciones inflamatorias⁽¹⁴⁾.

Corticosteroides y COVID-19 (NIH - USA)⁽¹⁵⁾:

- Pacientes con COVID-19, hospitalizados, sin enfermedad crítica:
No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides.
- Pacientes con COVID-19, hospitalizados, con enfermedad crítica:

No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides.

- Se puede considerar su indicación en pacientes con ARDS y ventilación mecánica.
- Se recomienda su uso a dosis bajas en los casos de shock refractario.
- Pacientes con uso crónico de corticosteroides (ej. insuficiencia adrenal, colagenopatías):

Se deben mantener los corticosteroides sistémicos, pudiendo requerirse dosis de estrés.

- Corticosteroides inhalados (asma bronquial):

Debe continuarse la terapia con los corticosteroides.

Las recomendaciones para el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 dependen de la severidad de la enfermedad, la indicación y las condiciones médicas subyacentes, considerando individualmente los beneficios de la administración de estos fármacos.

Corticosteroides y COVID-19 (OMS)⁽¹⁶⁾:

La revisión sistemática y metaanálisis del impacto de la terapia con corticosteroides en los pacientes con SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV, revela que los corticosteroides no reducen significativamente el riesgo de muerte, tiempo de hospitalización, admisión en cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica, además de causar efectos adversos.

Existen riesgos del uso de corticosteroides: Posible necrosis avascular, psicosis, hiperglucemia y retraso del aclaramiento viral.

Considerando la eficacia dudosa y los posibles efectos deletéreos, el uso rutinario de corticosteroides debe evitarse, exceptuando los casos en los cuales estos fármacos están indicados por otras razones.

Entre las razones que justifican la administración de corticosteroides, se incluyen la exacerbación del asma bronquial, shock séptico, SDRA y el análisis

individual del riesgo/beneficio del uso de estos fármacos.

Cuando los corticosteroides son indicados, deben controlarse los niveles de glucemia (hiperglucemia), natremia (hipernatremia) y kalemia (hipokalemia). Es importante vigilar la posible recurrencia de la inflamación y los signos de insuficiencia adrenal después de la suspensión de los fármacos.

Corticosteroides y COVID-19 (Bolivia):

Los corticosteroides sistémicos no están recomendados de forma general; se puede valorar su uso en casos de SDRA, shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias. En caso de indicarse se recomienda metilprednisolona endovenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días⁽¹⁷⁾.

Los corticosteroides sistémicos están contraindicados en la fase inicial de la COVID-19; se recomiendan en el shock refractario⁽¹⁸⁾.

Cuando se indican los corticosteroides, se aconseja el uso de dexametasona 0.5 mg/kg durante 5 días o metilprednisolona endovenosa (1-2 mg/kg/día) durante 3 a 5 días⁽¹⁹⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (7): 1027-1031.
- 2) Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine* 2020; 68 (2): 251-252.
- 3) Isidori A, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R et al. COVID-19 infection and glucocorticoids. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (8): 1141-1147.
- 4) Scaroni C, Armigliato M, Cannavò S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (7): 1035-1036.
- 5) Isidori A, Pofi R, Hasenmajer V, Lenzi A. Use of glucocorticoids in patients with adrenal insufficiency and COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (6): 472-473.

- 6) Arlt W, Baldeweg S, Pearce S, Simpson H. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2020; 183 (1): G25-G32.
- 7) Wu R, Wang L, Kuo H, Shannar A, Peter R, Chou P et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020: 1-15.
- 8) Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaee M, Eslami M. A global treatment for coronaviruses including COVID-19. *J Cell Physiol* 2020; 235 (12): 9133-9142.
- 9) Garcia P, Tonial C, Piva J. Septic shock in pediatrics. *J Pediatr* 2020; 96 Suppl 1: 87-98.
- 10) Mehta N, Mazer M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med* 2020; 38 (7): 1488-1493.
- 11) Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395 (10225): 683-684.
- 12) Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic. *Int J Surg* 2020; 77: 206-216.
- 13) Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5 (1): 18.
- 14) Ai J, Li Y, Zhou X, Zhang W. COVID-19: treating and managing severe cases. *Cell Res* 2020; 30 (5): 370-371.
- 15) NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment guidelines. 2020.
- 16) World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020.
- 17) Sociedad Boliviana de Pediatría. Guía de Manejo y Abordaje Clínico del Paciente Pediátrico COVID-19. 2020.
- 18) Sociedad Boliviana de Terapia Intensiva Pediátrica. Guía de manejo en el abordaje clínico del paciente pediátrico con COVID-19 para Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. 2020.
- 19) Sociedad Cruceña de Pediatría. Guía para el manejo clínico del paciente pediátrico COVID-19. 2020.

Dioxadol® G

DIPIRONA SÓDICA

gotas

El Antipirético-Analgésico más rápido y confiable



- El antipirético con mayor **POTENCIA**, efectiva acción **ANTIPIRÉTICA** y **ANALGÉSICA**.
- Logra un **RÁPIDO CONTROL DE LA FIEBRE Y EL DOLOR**. Devuelve la tranquilidad a los padres y al niño.
- Posee **MÚLTIPLES** mecanismos de acción. Efectividad en la terapia.
- Tiene una acción **ANTIESPASMÓDICA ADICIONAL**. Ideal para dolores tipo cólico.
- NO ES GASTROLESIVO**. Brinda seguridad en la prescripción.
- Logra el control de la fiebre por más tiempo.



CALIDAD CERTIFICADA
GMP
GOOD MANUFACTURING PRACTICES



Bagó
Ética al servicio de la salud

PIRONAL FORTE®

Ibuprofeno 200 mg

El antipirético, antiinflamatorio de la nueva generación

Avance tecnológico en la fabricación de medicamentos



PIRONAL FORTE®

El Ibuprofeno está tamponado o estabilizado a un pH diferente al de la cavidad bucal, por tanto no se disuelve en la boca, de esta manera el niño no sentirá ningún sabor desagradable.

PIRONAL FORTE®

No produce molestias gástricas, debido a que el principio activo viene enmascarado por el polímero carboximetilcelulosa que inicia su disolución en la última parte del estómago y su absorción se realiza en el intestino delgado.

PIRONAL FORTE®

Contiene Xilitol, un edulcorante que brinda además de un agradable sabor a fresa, un efecto anticariogénico, y permite su administración a diabéticos.



Bagó

Ética al servicio de la salud

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Vitamina D

COVID-19: Vitamin D

Dr. Iván Peñaranda Pérez⁽¹⁾

Resumen

La profilaxis con vitamina D puede contribuir a la disminución de la severidad de la infección por SARS-CoV-2. Se recomiendan suplementos de vitamina D, en forma diaria o semanal, para alcanzar niveles séricos de 25 hidroxivitamina D mayores a 30 ng/mL, en tiempos de COVID-19. La administración de vitamina D es beneficiosa en poblaciones con riesgo de contagio de COVID-19, por la elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D, considerando que el tratamiento es seguro y no invasivo.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 15-21: Vitamina D, COVID-19, SARS-CoV-2.

Funciones inmunes de la vitamina D:

Las principales fuentes de vitamina D son los productos lácteos, cereales y pescado. En la piel, por los rayos ultravioleta de tipo B (UVB), la provitamina D3 dehidrocolesterol se convierte en colecalciferol (vitamina D3), produciéndose después en el hígado, su metabolito biológicamente activo, la 25 hidroxivitamina D (calcidiol), que se transforma en los riñones a 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol)⁽¹⁾.

La vitamina D (vitamina D2 o ergocalciferol y vitamina D3 o colecalciferol), metabolizada a su forma activa, el calcitriol, presenta funciones inmunes: Mantiene la integridad de las barreras celulares; aumenta la expresión de péptidos antimicrobianos; in-

Resumen

Prophylaxis with vitamin D can help reduce the severity of SARS-CoV-2 infection. Vitamin D supplements are recommended, on a daily or weekly basis, to achieve serum levels of 25 hydroxy vitamin D greater than 30 ng/mL, in times of COVID-19. The administration of vitamin D is beneficial in populations at risk of contagion of COVID-19, due to the high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency, considering that the treatment is safe and non-invasive.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 15-21: Vitamin D, COVID-19, SARS-CoV-2.

crementa la actividad de macrófagos y monocitos y estimula la respuesta antiinflamatoria de las células dendríticas y células T⁽²⁾.

El mantenimiento de la integridad estructural y funcional de las células de las mucosas (barreras innatas) es favorecido por la vitamina D, la cual regula proteínas antimicrobianas (catelicidina, beta defensina) a nivel intestinal y pulmonar, aumenta la expresión de las proteínas de las uniones estrechas, mantiene la función de barrera del epitelio renal e incrementa la función de barrera del epitelio corneal⁽³⁾.

La vitamina D presenta como mecanismo de acción antiviral, la regulación hacia arriba de péptidos antimicrobianos, la betadefensina 2 y catelici-

(1) Médico pediatra. Caja Nacional de Salud. Sucre, Bolivia

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 26/09/20.

dina LL-37. Por otro lado, se han descrito diversos mecanismos antiinflamatorios: El calcitriol inhibe la secreción de varias citocinas, factores de crecimiento, RANTES (quimocinas), metaloproteinasas de la matriz, disminuyendo la proliferación celular del músculo bronquial y la inflamación pulmonar⁽⁴⁾.

Son varios los mecanismos antiinflamatorios de la vitamina D: Estimula la síntesis de IL-10 por células T reguladoras y dendríticas, inhibe la activación de células dendríticas (regulación a la baja), estimula la expresión de moléculas antiinfecciosas, suprime el reclutamiento de eosinófilos y linfocitos por las vías aéreas, disminuye la producción de IL-4 por linfocitos T e inhibe la migración de células T⁽⁴⁾.

Los efectos antimicrobianos de la vitamina D, incluyen el regular la expresión de proteínas antimicrobianas (catelicidinas y defensinas), las cuales directamente eliminan patógenos, especialmente bacterias, además de inhibir la producción de interferón gamma⁽³⁾.

La vitamina D juega un rol central en la inmunidad del huésped; niveles adecuados de 25-hidroxivitamina D son necesarios para el funcionamiento adecuado del sistema inmune. Los receptores de vitamina D son expresados en células inmunes; sus ligandos modulan respuestas inmunes innatas y adaptativas en el huésped. La vitamina D disminuye la severidad y mortalidad de las infecciones virales⁽⁵⁾.

Los receptores de vitamina D se encuentran en monocitos y macrófagos; la vitamina D aumenta la diferenciación de monocitos en macrófagos; además, el calcitriol promueve la movilización y la habilidad fagocítica de los macrófagos⁽³⁾.

Se han descrito diversos efectos inmunomoduladores de la vitamina D: Inhibición de las células presentadoras de antígenos, efectos antiproliferativos sobre las células T, modulación de la expresión y secreción del interferón tipo 1 e inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias (interleucina IL-6, factor de necrosis tumoral TNF alfa)⁽¹⁾.

El rol de la vitamina D en la diferenciación, proliferación y funcionamiento de las células T, comprende inhibir la proliferación de células T, la actividad de las células Th-1 (inmunidad adaptativa), las funciones efectoras de las células T citotóxicas y la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígenos; por otro lado, estimula la inmunidad innata y promueve la producción de células T reguladoras - Tregs⁽³⁾.

El calcitriol suprime la producción de anticuerpos por células B y promueve el procesamiento de antígenos, además de regular a la baja el MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad)⁽³⁾.

La vitamina D no influye de manera determinante la replicación ni la depuración de los virus, pero sí disminuye la expresión de citocinas inducidas por la infección viral, incluyendo la IL-6, TNF-alfa e interferón beta. Otros efectos de la vitamina D incluyen la modulación de la proteína quimiotáctica de monocitos 1, IL-8, interferón tipo 1, TNF-alfa y la disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS)⁽⁶⁾.

Por otro lado, el calcitriol aumenta el potencial oxidativo de los macrófagos, incrementa la síntesis de supeóxido, reduce la expresión de citocinas proinflamatorias y aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias por los macrófagos⁽³⁾.

Niveles séricos de vitamina D:

La vitamina D comprende la vitamina D2 o ergocalciferol y la vitamina D3 o colecalciferol.

No existe consenso respecto al nivel sérico óptimo de 25 hidroxivitamina D - 25 (OH) D -.

En USA se diagnostica deficiencia de vitamina D, cuando el valor de 25 (OH) D es inferior a 12 ng/mL; en Inglaterra, se la diagnostica cuando el nivel de 25 (OH) D es inferior a 10 ng/mL.

La insuficiencia de vitamina D corresponde, a valores de 25 (OH) D entre 10 y 20 ng/mL.

Se considera que el nivel protector contra infecciones virales es >50 ng/mL de 25 (OH) D.

Equivalencias de 25 (OH) D: 25 mmol/L = 10 ng/mL; 50 mmol/L = 20 ng/mL ⁽⁷⁾.

Insuficiencia de vitamina e infecciones respiratorias, COVID-19:

Varios estudios asociaron los niveles bajos de vitamina D con infecciones del tracto respiratorio y con un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda. Las investigaciones concluyeron que se disminuye el riesgo de infecciones respiratorias agudas con la administración oral de suplementos de vitamina D (400 a 4.000 UI de vitamina D3), especialmente cuando los pacientes presentaron niveles de 25 (OH) D <25 ng/mL⁽²⁾.

En Turin, Italia, se reportó una gran prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con COVID-19, por lo que se sugirió la administración de suplementos de vitamina D o de calcitriol, como parte del tratamiento contra el SARS-CoV-2. Por la prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D, se aconsejó el consumo diario de 600 a 4.000 UI de vitamina D, evitando dosis mayores por el riesgo (aunque bajo) de hipercalcemia⁽²⁾.

Se ha evidenciado una relación significativa entre los niveles de vitamina D y el número de casos de COVID-19 y especialmente la mortalidad causada por esta infección. La vitamina D tiene un rol protector contra las infecciones respiratorias agudas, constituyendo además una terapia segura. Se están realizando otros estudios referentes a la relación entre los niveles de vitamina D y grados de gravedad de COVID-19⁽⁸⁾.

Vitamina D y prevención de daño orgánico múltiple:

La vitamina D tiene un rol importante en el sistema inmune. Sus receptores se expresan en múltiples órganos y tejidos: Corazón, pulmones, riñones, hígado, sistema nervioso, intestino, hueso, paratiroides, aparato cardiovascular y miocardio⁽⁹⁾.

La vitamina D podría prevenir el daño orgánico múltiple causado por el SARS-CoV-2, de maneras diferentes⁽⁹⁾:

- 1) Disminuyendo la producción de células Th1, suprimiendo la inflamación, por la menor generación de IL-6, IL-8, IL-2 e IL-17, TNF alfa y factor nuclear kappa B (tormenta de citocinas).
- 2) Aumentando la producción de catelicidinas y defensinas, las cuales reducen la replicación del SARS-CoV-2.
- 3) Inhibiendo la expresión de ACE2 en las células tubulares renales, previniendo el ingreso viral - protegiendo los riñones.
- 4) La angiotensina II (Ang II) aumenta la presión arterial, por vasoconstricción y estímulo de la aldosterona. En la COVID-19, aumenta la Ang II, por la regulación a la baja de la ACE2, causando SDRA, miocarditis o daño cardíaco. La vitamina D inhibe la liberación de renina, previniendo la acumulación de Ang II.
- 5) Mayor expresión de ACE2 en los niños y en el sexo femenino.

El SARS-CoV-2 al unirse a ACE2, produce una regulación a la baja, impidiendo que cumpla su función; esta disminución de la expresión de ACE2 aumenta el riesgo de SDRA, inflamación pulmonar, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, falla cardíaca y enfermedad renal crónica. La vitamina D puede prevenir el SDRA al reducir el índice de permeabilidad vascular; por otro lado, inhibe la renina y la Ang II e incrementa la expresión de ACE2⁽⁹⁾.

La vitamina D puede proteger de cuadros severos de COVID-19, al incrementar el nivel de ACE2 en los pulmones y de esta manera disminuyendo el riesgo de desarrollar SDRA por SARS-CoV-2 y enfermedades cardiovasculares. Con el tratamiento con vitamina D puede disminuir la gravedad y la mortalidad de los pacientes con COVID-19⁽⁹⁾.

Es notoria la posible asociación entre la deficiencia de vit. D y la mortalidad relacionada a la COVID-19. Considerando los raros efectos adversos y su amplia seguridad, la profilaxis y/o fortificación con suplementos de vitamina D constituyen una terapia adyuvante muy conveniente para estos dos grandes problemas de salud pública a nivel mundial (deficiencia de vitamina D y pandemia de COVID-19)⁽¹⁰⁾.

Los niveles de 25 (OH) D son significativamente inferiores en los pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2, en comparación a los que presentan PCR negativa para el virus.

Por esta evidencia, se piensa que niveles séricos de 25 (OH) D > 30 ng/mL, pueden reducir el riesgo de COVID-19 grave. Se sugiere que las personas en riesgo de enfermar COVID-19, presenten niveles séricos de 25 (OH) D entre 40 y 60 ng/mL⁽¹¹⁾.

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo y participante del proceso inflamatorio exagerado y persistente del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). Asimismo la deficiencia de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de infecciones respiratorias por SRV, influenza y tuberculosis. La deficiencia de vitamina D aumenta la tormenta de citocinas, que puede ser letal en la infección por SARS-CoV-2⁽¹²⁾.

Cuando es inhalado el SARS-CoV-2 se une a la ACE2 expresada en la superficie de las células del epitelio alveolar, disminuyendo la actividad de esta enzima, promoviendo por lo tanto, la mayor actividad de la ACE1 formando angiotensina II, causando una mayor vasoconstricción pulmonar y severidad de la COVID-19. El calcitriol aumenta la expresión de ACE2, disminuyendo así la injuria pulmonar. Además suprime la actividad de la renina, reduciendo la angiotensina II, por lo tanto la vasoconstricción⁽¹³⁾.

Vitamina D y COVID-19:

La vitamina D tiene efectos antivirales, interfiriendo directamente con la replicación viral, pero también

presenta actividades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. El efecto protector de la vitamina D se ha reportado en diversas condiciones asociadas con neumonía, hiperproducción de citocinas (tormenta de citocinas) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), constituyendo una buena terapia adyuvante⁽¹⁴⁾.

La deficiencia de vitamina D es común, siendo diagnosticada en aproximadamente el 40% de la población de USA. La deficiencia se asocia con una mayor incidencia de infecciones respiratorias. Se ha recomendado administrar vitamina D cuando exista el riesgo de contagio de COVID-19, ya que los suplementos de vitamina D aumentan las concentraciones de 25 (OH) D, disminuyendo el riesgo de infección respiratoria⁽¹⁾.

En la presencia de deficiencia de 25-hidroxivitamina D, se ha sugerido la administración de colecalciferol: 50.000 UI/semana si el nivel de 25(OH) D es <20 ng/mL; 25.000 UI/semana si el nivel de 25(OH)D es 20-30 ng/mL. Los suplementos con vitamina D se justifican porque mejoran la recuperación inmunológica durante el tratamiento antiviral, disminuyen los niveles de inflamación y de activación inmune, incrementando la inmunidad contra los patógenos⁽¹⁵⁾.

La profilaxis con vitamina D puede contribuir a la disminución de la severidad de la COVID-19, especialmente en regiones donde la hipovitaminosis D es frecuente. La hipovitaminosis D es prevalente en personas con condiciones gastrointestinales de base y en las que residen en el norte. En días de cuarentena se debe considerar la menor exposición solar como consecuencia de las medidas de control de la pandemia de COVID-19⁽¹⁶⁾.

La vitamina D es importante en la regulación y supresión de la respuesta de citocinas inflamatorias de las células del epitelio respiratorio y macrófagos a varios patógenos, incluyendo virus; es importante en la prevención de la tormenta de citocinas y subsecuente síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS). Por otro lado, la deficiencia de vitamina

D se correlaciona con hipertensión, diabetes y obesidad, las que incrementan el riesgo de COVID-19 grave o severa⁽¹⁷⁾.

La hipovitaminosis D promueve la activación crónica del sistema renina angiotensina, el cual se asocia a enfermedad cardiovascular crónica y menor función pulmonar, relacionadas a una evolución más grave de la COVID-19. Por otro lado la deficiencia de vitamina D se asocia aun riesgo incrementado de trombosis (relacionada a COVID grave), ya que la vitamina D controla la expresión de genes importantes en la proliferación, diferenciación, apoptosis celular y angiogénesis⁽¹⁸⁾.

La ingesta diaria recomendada de vitamina D (1 ug = 40 UI) para mantener una función inmune óptima, disminuyendo el riesgo de infecciones agudas del tracto respiratorio, es de 2.000 UI/día (50 ug/día). Esta ingesta (2.000 UI/día) es superior a la diaria recomendada (400-800 UI/día), pero inferior al límite superior tolerable (2.500-4.000 UI/día)⁽¹⁵⁾.

La vitamina D tiene un rol importante en la modulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. La deficiencia de vitamina D aumenta la susceptibilidad a las infecciones respiratorias agudas. El rol de los suplementos de vitamina D en la inmunidad antiviral contra infecciones respiratorias depende del status de vitamina D. La dosis es variable: Entre 400 UI y 2.000 UI/día⁽¹⁹⁾.

En los tiempos pre COVID-19, se diagnosticó deficiencia de vitamina D, con un nivel sérico de 25 (OH) D <8 ng/mL; insuficiencia de vitamina D, con un valor de 25 (OH) D entre 8 y 20 ng/mL. Para prevenir la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D, se aconsejó la administración de 400-800 UI/d de vitamina D⁽⁶⁾.

En tiempos de COVID19 se recomiendan suplementos de vitamina D3, en forma diaria o semanal, equivalentes a 1.000-4.000 UI/día, para alcanzar niveles séricos de 25 (OH) D >30 ng/mL⁽⁶⁾.

Algunos han recomendado que las personas con riesgo de contagio de COVID-19 reciban 10.000 UI/día de vitamina D3 por algunas semanas, hasta que el nivel de 25 (OH) D ascienda, continuando con suplementos de 5.000 UI/día, para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2. El objetivo es alcanzar un nivel sérico de 25 (OH) D entre 40 y 60 ng/mL; mínimo de 30 ng/mL, en tiempos de COVID-19⁽¹¹⁾.

Una revisión reciente demostró que dosis de carga de vitamina D, entre 200.000 y 300.000 UI, en cápsulas de 50.000 UI, disminuyen el riesgo y severidad de la COVID-19. El objetivo de la terapia es mantener los niveles de 25 (OH) D superiores a 40 ng/mL⁽²⁰⁾.

Se ha reportado que la administración mensual de 100.000 UI de vitamina D3, no incrementa la incidencia de litiasis renal ni de hipercalcemia. Los suplementos de vitamina D, por tiempo prolongado, a dosis de 2.000 UI/día (para reducción de cáncer mamario) a 4.000 UI/día (disminución de la progresión de prediabetes a diabetes), otorgan beneficios a la salud, sin efectos adversos⁽²⁰⁾.

La administración de vitamina D es beneficiosa en poblaciones con riesgo de contagio de COVID-19, por la elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D, considerando que el tratamiento es seguro y no invasivo⁽²¹⁾.

Recomendaciones:

La pandemia de COVID-19 está provocando un colosal costo humano, social y económico. Por otro lado, la deficiencia de vitamina D es frecuente, más aún en grupos de riesgo (obesos, individuos de piel oscura y la escasa exposición solar). Aún sin evidencia directa de los efectos de la vitamina D en la infección por SARS-CoV-2, siendo los suplementos de vitamina D seguros, económicos y fácilmente disponibles, es justificable su administración en tiempos de COVID-19⁽²²⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Bauer S, Kapoor A, Rath M, Thomas S. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med* 2020; 8.
- 2) Adams K, Baker W, Sobieraj D. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (8): 820-826.
- 3) Gombart A, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020; 12 (1): 236.
- 4) Martín V, Inserra F, Tajer C, Mariani J, Ferder L, Reiter R et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci* 2020; 254: 117808.
- 5) Cao Z, Wu Y, Faucon E, Sabatier J. SARS-CoV-2 & Covid-19: Key-Roles of the 'Renin-Angiotensin' System / Vitamin D Impacting Drug and Vaccine Developments. *Infect Disord Drug Targets* 2020; 20 (3): 348-349.
- 6) Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2020; 109: 154276.
- 7) Ribeiro H, Santana K, Oliver S, Rondó P, Mendes M, Charlton K et al. Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil? *Rev Saude Publica* 2020; 54: 53
- 8) Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (7): 1195-1198.
- 9) Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393 (7):1157-1160.
- 10) Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang K, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr* 2020; 124 (7): 736-741.
- 11) D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1359.
- 12) Marik P, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 2020; 6: 100041.
- 13) Kumar D, Gupta P, Banerjee D. Letter: does vitamin D have a potential role against COVID-19? *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52 (2): 409-411.
- 14) Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318 (5): E589.
- 15) Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Nutrition* 2020; 74: 110835.
- 16) Panarese A, Shahini E. Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (10): 993-995.
- 17) Rhodes J, Subramanian S, Laird E, Kenny R. Low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (12): 1434-1437.
- 18) Tian Y, Rong L. Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51 (10): 995-996.
- 19) Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhanc-

- cing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367-382
- 20) Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020; 12 (4): 988.
- 21) Ebadi M, Montano A. Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (6): 856-859.
- 22) Zemb P, Bergman P, Camargo C Jr, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 22: 133-134.

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Zinc

COVID-19: Zinc

Dr. Cristhian Rodrigo Amusquivar Gutierrez⁽¹⁾

Resumen

El zinc (Zn) regula la proliferación, diferenciación, maduración y funcionamiento de leucocitos, participa en la modulación de las respuestas inflamatorias y constituye un componente de la inmunidad. Por otro lado, la deficiencia de Zn constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial, asociándose a un mayor riesgo de infecciones.

Por el rol claramente demostrado del Zn en la inmunidad, la frecuencia de deficiencia de Zn en la población y la prevalencia de enfermedades (obesidad, diabetes, etc.) que constituyen factores de riesgo de la COVID-19, se recomienda la administración de suplementos de Zn, como terapia adyuvante en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, para incrementar la resistencia antiviral.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 22-7: Zinc, COVID-19, SARS-CoV-2.

Zinc:

El Zinc (Zn) es un metal que interviene en varios procesos biológicos como cofactor, molécula de señalización y elemento estructural; participa en la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos; en el funcionamiento del aparato reproductor, cardiovascular y sistema nervioso. El rol más importante del Zn es su acción en el sistema inmune⁽¹⁾.

Es un ion estable en un medio biológico; cofactor ideal para reacciones que requieren un ion estable, como la proteólisis y la hidratación del dióxido de

Summary

Zinc (Zn) regulates the proliferation, differentiation, maturation and function of leukocytes, participates in the modulation of inflammatory responses, and constitutes a component of immunity. On the other hand, Zn deficiency constitutes a serious public health problem worldwide, being associated with an increased risk of infections.

Due to the clearly demonstrated role of Zn in immunity, the frequency of Zn deficiency in the population, and the prevalence of diseases (obesity, diabetes, etc.) that are risk factors for COVID-19, supplementation is recommended. Zn, as adjunctive therapy in the treatment of SARS-CoV-2 infection, to increase antiviral resistance.

Keywords:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 22-7: Zinc, COVID-19, SARS-CoV-2.

carbono. Las metalotioneínas, proteínas ricas en cisteína, actúan como reservorios intracelulares de Zn. El Zn puede servir de segundo mensajero y puede desencadenar apoptosis o disminuir la síntesis proteica, en concentraciones elevadas⁽²⁾.

El Zn libre es escaso en el organismo, porque se encuentra unido a proteínas, formando una metaloproteína. Son fuentes primarias de Zn, el pescado, huevos, productos lácteos, mariscos y carne roja⁽³⁾.

Está ampliamente distribuido en los tejidos humanos. Virtualmente está presente en el compartimiento intracelular: Núcleo, 30-40%; citosol, organelas

(1) Centro Médico Moruno. Yacuiba, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 27/09/20.

y vesículas especializadas, 50%; el resto, con las proteínas de la membrana celular. Las células necesitan un suministro constante de Zn; sin embargo, los iones libres de Zn pueden ser tóxicos por inhibir enzimas como la adenilciclasa. Los niveles plasmáticos de Zn oscilan entre 10 y 18 mol/L (0.1% del Zn corporal)⁽²⁾.

Es un importante cofactor para más de 750 factores de transcripción, por lo tanto en la síntesis de DNA y RNA, necesarios para la producción de proteínas relacionadas con la inmunidad. El Zn es cofactor de más de 200 enzimas que participan en la defensa antioxidante, especialmente proteínas antiinflamatorias SMAD y SOD⁽⁴⁾.

Deficiencia de Zinc:

La deficiencia de Zn constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial. Se asocia a un mayor riesgo de infecciones virales. El Zn tiene efectos antivirales; es esencial para la diferenciación de las células inmunes; influye en la liberación de citocinas y proliferación de células CD8; el Zn es crucial para la unión de la tirocina cinasa a los receptores de células T, requisito para la activación de linfocitos T⁽⁴⁾.

Los pacientes con deficiencia de Zn pueden presentar lesiones periorificiales y acrales (eritematosas, descamativas y erosivas), estomatitis, glositis, disgeusia, alopecia, cambios en las uñas, inmunosupresión, diarrea, retraso del crecimiento y depresión⁽⁵⁾.

La prevalencia mundial de deficiencia de Zn alcanza el 17%, en algunos grupos poblacionales. Los lactantes, especialmente los prematuros, presentan un riesgo elevado de deficiencia de Zn, la cual se asocia a mayor susceptibilidad a infecciones por bacterias productoras de toxinas y enterovirus (causantes de diarrea), alteración de la absorción de agua y electrolitos, evolución menos favorable (por citocinas) de enfermedades inflamatorias, metabólicas, neurodegenerativas e inmunes⁽¹⁾.

La deficiencia de Zn provoca una menor resistencia a la infección, por diversos factores: mayor riesgo de enfermedad inflamatoria, mayor frecuencia de infecciones bacterianas, virales y micóticas, mayor frecuencia de diarrea, neumonía y mayor susceptibilidad a las infecciones en niños y ancianos⁽⁶⁾.

Se han descrito varias alteraciones en la inmunidad, en pacientes con deficiencia de Zn: Alteración de la proliferación y maduración de monocitos, células asesinas naturales (NK), células T y B; alteración de la actividad de las células NK, de la fagocitosis por macrófagos, de la producción de citocinas, contribuyendo a un mayor estrés oxidativo e inflamación; alteración de la actividad del complemento y un incremento de la atrofia tímica⁽⁶⁾.

La deficiencia de Zn se asocia con una menor producción de anticuerpos, alteración en la función del sistema inmune innato (ejemplo, menor actividad de las células asesinas naturales), producción reducida de citocinas por los monocitos, disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y atrofia tímica con alteración de su producción hormonal⁽⁷⁾.

Particularmente la deficiencia de Zn se asocia con la reducción de células T tímicas y periféricas, alteración en la función de las células T auxiliares y citotóxicas, disminución de los niveles séricos de timulina, hormona dependiente de Zn que regula la diferenciación de las células T inmaduras en el timo y la función de las células T maduras periféricas⁽⁷⁾.

Por otro lado, la deficiencia de Zn se asocia con la alteración de las señales de transducción de los monocitos y de la secreción de citocinas proinflamatorias, además de la menor unión de la integrina LFA-1 con su ligando ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), suprimiendo la reacción inflamatoria⁽⁷⁾.

La deficiencia de Zn puede causar una supresión significativa de la autofagia celular. En diversas condiciones patológicas, incluyendo infecciones

virales, la autofagia juega un importante rol protector, como mecanismo de defensa del huésped; los autofagosomas celulares se fusionan con los lisosomas, formando autolisosomas, degradándose los componentes fagocitados, por las enzimas lisosomales⁽²⁾.

Actividades antivirales del Zinc:

Las actividades antivirales del Zn no están claramente comprendidas; sin embargo se han mencionado diversas actividades: Inhibición de la unión viral a la mucosa, supresión del efecto inflamatorio, generación de interferón antiviral e inhibición de enzimas importantes en la replicación viral: Las sales de Zn inhiben la RdRp (polimerasa dependiente de RNA) y por consiguiente la replicación viral⁽³⁾.

El Zn presenta propiedades antivirales sobre diversos virus: Interferencia con la proteólisis de la poliproteína viral, acciones directas sobre las proteasas virales, alteración de la estructura terciaria de las proteasas virales, inhibición de la fusión de la membrana viral, inactivación directa del virus, inhibición de la síntesis de RNA (ejemplo, SARS-CoV-2), alterando la actividad de la RdRp (polimerasa dependiente de RNA)⁽²⁾.

Inhibe el procesado de poliproteínas en células infectadas por diversos virus (rinovirus, coxsackievirus B3); también se ha reportado que el Zn inhibe el ciclo de replicación de varios virus RNA (influenza, RSV, picornavirus). Diversas sales de Zn inhiben al SARS-CoV-2, HIV, HSV; inhiben el ingreso viral, bloquean el procesado de poliproteínas e inhiben la actividad viral RdRp, por consiguiente la replicación viral⁽²⁾.

Zinc e inmunidad:

El Zn regula la proliferación, diferenciación, maduración y funcionamiento de leucocitos / linfocitos; participa en la modulación de las

respuestas inflamatorias; constituye un componente de la inmunidad. La disminución de Zn en el organismo se asocia a una mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias e infecciosas y a una prevalencia mayor de infecciones respiratorias⁽¹⁾.

Diversas vías de activación del inmunoma son activadas por Zn, como la vía de señales NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que influye en la expresión de citocinas proinflamatorias, como IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-alfa y MCP-1, quimocinas, proteínas de fase aguda (PCR y fibrinógeno), moléculas de adhesión, factores de crecimiento y otros factores que participan en la respuesta inflamatoria, como el COX-2 (óxido nítrico sintasa)⁽²⁾.

El Zn participa en la inmunidad mediada por células contra diversos agentes infecciosos, como bacterias y virus. Es uno de los principales factores que controlan la función y proliferación de neutrófilos, células asesinas naturales, macrófagos y linfocitos, así como la producción de citocinas. El Zn también media la protección de los efectos adversos de ROS (especies reactivas del oxígeno), producidos durante los procesos inflamatorios⁽²⁾.

Los lisosomas contiene más de 50 enzimas, incluyendo proteasas, peptidasas, fosfatasas, nucleasas, glucosidasas, sulfatasas y lipasas. La integridad estructural y funcional de muchas de estas enzimas dependen del Zn⁽²⁾.

El Zn induce la alteración del epitelio capilar, inhibiendo el movimiento transcapilar de proteínas plasmáticas, disminuyendo el edema local, la inflamación, exudación y secreción mucosa. Por otro lado, el Zn estabiliza la membrana celular, contribuyendo a la inhibición del ingreso del virus a la célula. Los efectos antivirales del Zn pueden ser realizados a través de metalotioneinas, proteínas que almacenan y transfieren Zn⁽⁷⁾.

El Zn induce la producción de IFN alfa e IFN gamma, potenciando su acción antiviral: también reduce la producción por las células mononucleares

de TNF (factor de necrosis tumoral) y de interleucina 1 beta. Asimismo aumenta la resistencia celular a la apoptosis, inhibiendo las caspasas 3, 6 y 9; este efecto antiapoptótico resulta en el incremento del número de células T colaboradoras ⁽⁷⁾.

Zinc e infección por SARS-CoV-2:

La respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 está liderada por interferones y linfocitos T citotóxicos; el Zn participa estrechamente en el desarrollo, diferenciación y función de las células inmunes, las cuales son críticas para generar las respuestas antivirales innata y adquirida humoral⁽⁷⁾.

El Zn inhibe el ingreso viral, la actividad viral RdRp (por consiguiente la replicación viral) y el procesado de poliproteínas⁽²⁾.

Los suplementos de Zn mejoran la longitud y el movimiento de los cilios en el epitelio bronquial, cuando existe deficiencia de Zn. El Zn es esencial para el epitelio respiratorio por su actividad antioxidante y antiinflamatoria; además por la regulación de las uniones estrechas zónula ocludens ZO-1 y Claudina-1, incrementando las funciones de barrera, las cuales son importantes en el control de los procesos inflamatorios virales y bacterianos⁽¹⁾.

El SARS-CoV-2 requiere la ACE2 para ingresar a las células; la modulación del receptor ACE2 se ha considerado como una estrategia terapéutica potencial en el tratamiento de la COVID-19. La exposición al Zn puede reducir la actividad del receptor ACE2, modulando la interacción entre el SARS-CoV-2 y ACE2⁽¹⁾.

En la COVID-19 se ha identificado la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2, proteína de membrana con el dominio HEXXH + E unido a Zn. La proteína ACE2 es una zinc metalopeptidasa; el Zn bloquea la habilidad de la ACE2 para metabolizar su sustrato, de forma dosis dependiente, indicando que el Zn podría inhibir la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y la ACE2⁽⁸⁾.

El Zn inhibe la replicación viral y la fijación a la mucosa nasofaríngea de varios patógenos respiratorios, incluyendo rinovirus, virus sincitial respiratorio y SARS-CoV. Se han publicado trabajos referentes a la terapia de la COVID-19, incluyendo el Zn como parte de la terapia⁽⁹⁾.

La inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la COVID-19, tanto a nivel local (neumonía) como a nivel sistémico (tormenta de citocinas). Los iones de Zn poseen efectos antiinflamatorios en la neumonía, disminuyendo el daño tisular y los efectos sistémicos. La deficiencia de Zn aumenta la expresión del factor de necrosis tumoral TNF alfa y VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular), proinflamatorias⁽¹⁾.

El Zn es importante para la función inmune; participa en la producción de leucocitos y anticuerpos. La deficiencia de Zn incrementa las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF alfa) y reduce la producción de anticuerpos. Los suplementos de Zn aumentan la habilidad de los neutrófilos para combatir los procesos infecciosos. El Zn inhibe la actividad de la RNA polimerasa y replicación viral del SARS-CoV-1, disminuyendo la duración de los síntomas⁽¹⁰⁾.

Los niños pueden presentar cuadros graves por SARS-CoV-2. La deficiencia de Zn en niños es frecuente y se asocia a una mayor incidencia de neumonía; se ha descrito que el 80% de los niños con neumonía grave presentan niveles bajos de Zn. También se ha asociado la deficiencia de Zn con sepsis, necesidad de ventilación mecánica y mayor letalidad en niños con neumonía⁽¹⁾.

La COVID-19 está caracterizada por la neumonía causada por el SARS-CoV-2; sin embargo, es frecuente la coinfección por *S. pneumoniae*, la causa más frecuente de neumonía. La deficiencia de Zn se asocia con la reducción de la actividad de los fagocitos en las infecciones por *S. pneumoniae* y con la alteración de la respuesta inmune contra la proteína A de la superficie del neumococo, causando su mayor colonización⁽¹⁾.

Se ha demostrado el efecto preventivo de los suplementos de Zn contra la neumonía en niños; sin embargo, su efecto terapéutico es controversial. Estudios iniciales reportaron una menor falla terapéutica y mortalidad por neumonía, en niños que recibían suplementos de Zn; posteriormente un trabajo no evidenció una variación significativa entre el grupo de niños de 2 a 24 meses de edad que recibió suplementos de Zn respecto al que no lo hizo⁽¹⁾.

La deficiencia de Zn puede influir en la inmunidad, especialmente en los niños, causando una mayor susceptibilidad a las enfermedades diarreicas y respiratorias. El Zn es importante para el desarrollo de células del sistema inmune innato y adaptativo. Para que la función inmune sea óptima es necesaria una ingesta de Zn entre 8 a 11 mg por día⁽¹¹⁾.

Suplementos de Zinc:

Son controversiales los datos referentes a los beneficios de los suplementos de Zn en la prevención / tratamiento de infecciones respiratorias en niños. Se ha sugerido que el Zn es útil contra las infecciones por SARS-CoV-2, al reducir la replicación viral, disminuyendo los efectos gastrointestinales y respiratorios⁽¹¹⁾.

La ingesta dietética recomendada (RDA) de Zn es 8 -11 mg/día; para el control de los virus RNA se usan 30 a 50 mg/día⁽¹¹⁾.

En un estudio en 103 niños (1 mes a 5 años de edad) con neumonía, se comparó un grupo de pacientes que recibió Zn con otro grupo placebo. El grupo de niños con suplementos de Zn presentó una menor duración de la enfermedad, menor frecuencia respiratoria y mejor saturación de oxígeno; se evidenció el incremento de la respuesta de citocinas IL-2 e IFN-gamma (patrón TH1 - Linfocitos TH1 que activan macrófagos)⁽¹²⁾.

El Zn, como terapia adyuvante se prescribe en forma de sales: Gluconato, acetato, sulfato y picolinato de

Zn. La cantidad de Zn elemental es diferente en cada sal; por ejemplo, el sulfato de Zn contiene 23% de Zn elemental⁽²⁾.

La ingesta dietética recomendada de Zn es de 8-11 mg/día; la dosis farmacológica de Zn elemental es de 40 mg/día. Los efectos adversos (náuseas, vómitos, epigastralgia, letargo, fatiga) se observan cuando las dosis de Zn son elevadas (100-300 mg/d). Después de varios meses de administración de Zn (por ejemplo, >50 mg/d por más de 10 meses), puede evidenciarse deficiencia de cobre⁽¹³⁾.

Los suplementos de Zn son seguros cuando se usan 40 mg/día; sin embargo, como parte del tratamiento de infecciones virales se sugieren dosis mayores. Se han descrito, como efectos adversos de los suplementos de Zn, náuseas, vómitos y alteraciones del sentido del gusto. No deben utilizarse preparaciones nasales de Zn, porque afectan el sentido del olfato⁽⁹⁾.

La administración de suplementos de Zn podría constituirse en profilaxis de la COVID-19. Considerando su disponibilidad, seguridad y potenciales efectos beneficiosos, debe considerarse la administración de suplementos de Zn como profilaxis de la COVID-19, tomando en cuenta que la vacuna contra el SARS-CoV-2 demorará en estar disponible⁽⁸⁾.

Recomendaciones:

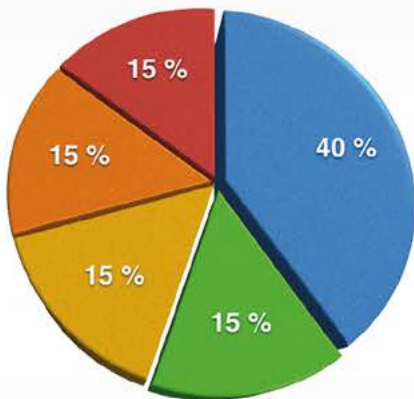
Por el rol claramente demostrado del Zn en la inmunidad, la frecuencia de deficiencia de Zn en la población y la prevalencia de enfermedades (obesidad, cardiopatías, diabetes, etc.) que constituyen factores de riesgo de la COVID-19, se recomienda la administración de suplementos de Zn, como terapia adyuvante en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, para incrementar la resistencia antiviral⁽¹⁾.

BagoVital®

Probióticos Digest

El Probiótico que protege la Vida

- ▶ Son Probióticos de origen humano específicamente adaptados a la microbiota intestinal de lactantes y niños.
- ▶ Tiene la mayor concentración de Probióticos (UFC), otorga efectiva y completa colonización de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, restaura de esta forma el equilibrio de la microbiota intestinal.



1 sobre contiene :

<i>Lactobacillum rhamnosus</i>	1,32 x 10 ⁹
<i>Bifidobacterium infantis</i>	0,5 x 10 ⁹
<i>Bifidobacterium lactis</i>	0,5 x 10 ⁹
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,5 x 10 ⁹
<i>Bifidobacterium longum</i>	0,5 x 10 ⁹

TOTAL (UFC) 3,32 X 10⁹

DOSIFICACIÓN

- ▶ En niños, se recomienda disolver el contenido de un sobre en papilla, sopa o yogur, 1 o 2 veces/día. En adultos disolver en leche, jugo u otro líquido (mezclar hasta que se disuelva totalmente el producto).
- ▶ Se puede administrar el contenido de un sobre directamente a la boca (a partir de los 4 años).
- ▶ Tomar durante el proceso infeccioso o durante el tratamiento con antibiótico.



Ética al servicio de la salud



NODOLEX[®]

Paracetamol gotas



Baja la fiebre y calma
el dolor con seguridad



Sabor
Cereza-vainilla



CALIDAD CERTIFICADA

GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICES



Bagó

Ética al servicio de la salud

Referencias bibliográficas:

- 1) Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, Aschner M, Gritsenko V, Alekseenko S et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17-26.
- 2) Rahman M, Idid S. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res* 2020: 1-9.
- 3) Shittu M, Afolami O. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives. *Infez Med* 2020; 28 (2): 192-197.
- 4) Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo S, Samouda H, La Frano M et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562.
- 5) Zemrani B, Bines J. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36 (2): 110-117.
- 6) Gombart A, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020; 12 (1): 236.
- 7) Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109848.
- 8) McPherson S, Keunen J, Bird A, Chew E, van Kuijk F. Investigate Oral Zinc as a Prophylactic Treatment for Those at Risk for COVID-19. *Am J Ophthalmol* 2020; 216: A5-A6.
- 9) Adams K, Baker W, Sobieraj D. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann Pharmacother* 2020; 54 (8): 820-826.
- 10) Bauer S, Kapoor A, Rath M, Thomas S. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med* 2020; 8.
- 11) Calder P, Carr A, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12 (4): 1181.
- 12) Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 367-382.
- 13) Santos H, Teixeira F, Schoenfeld B. Dietary vs. pharmacological doses of zinc: A clinical review. *Clin Nutr* 2020; 39 (5): 1345-1353.

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Probióticos

COVID-19: Probiotics

Dra. Martha Eid Lit⁽¹⁾

Resumen

La microbiota intestinal afecta la pulmonar; ambas interactúan de manera bidireccional, constituyendo el denominado “eje intestino - pulmón”.

El eje intestino - pulmón es potencialmente capaz de ser modulado por la inmunidad local, tanto del intestino como de los pulmones, por sus respectivos patrones bacterianos.

Endotoxinas y metabolitos microbianos del intestino pueden impactar el pulmón, a través de la vía sanguínea; a su vez, cuando un proceso inflamatorio compromete el pulmón, puede afectar la microbiota intestinal.

La administración de probióticos y prebióticos, capaces de restaurar la inmunidad innata y adaptativa, puede significar una terapia adyuvante de la COVID-19.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 28-33: Microbiota intestinal, eje intestino pulmón, probióticos.

Microbiota intestinal:

La microbiota intestinal está conformada por 100 billones de gérmenes, incluyendo bacterias, arqueas, virus y hongos. En individuos saludables, las bacterias principalmente son Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes. La microbiota intestinal juega un rol importante en la salud por sus acciones protectoras, tróficas y metabólicas; regula varias funciones fisiológicas, incluyendo la digestión y mejora la inmunidad protectora contra patógenos⁽¹⁾.

La microbiota intestinal y la homeostasis inmune se relacionan; señales derivadas de la microbiota

Summary

The intestinal microbiota affects the lung microbiota; both interact in a bidirectional way, constituting the so-called “gut-lung axis”.

The gut-lung axis is potentially capable of being modulated by local immunity, both of the gut and the lungs, by their respective bacterial patterns.

Endotoxins and microbial metabolites of the intestine can impact the lung, through the bloodstream; in turn, when an inflammatory process compromises the lung, it can affect the intestinal microbiota.

The administration of probiotics and prebiotics, capable of restoring innate and adaptive immunity, may mean adjuvant therapy for COVID-19.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 28-33: Gut microbiota, intestine lung axis, probiotics.

intestinal influyen sobre las células inmunes para las respuestas pro y antiinflamatorias, afectando la susceptibilidad a varias enfermedades. La homeostasis intestinal inmune está determinada por el balance entre las respuestas proinflamatorias (como de Th17) y las reguladoras de la inflamación (células Tregs)⁽¹⁾.

Síndrome de la microbiota insuficiente:

La dieta afecta la microbiota intestinal y el sistema inmune. La microbiota intestinal en las sociedades industrializadas es diferente, ya que la ingesta

(1) Pediatra neonatóloga. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 28/09/20.

de alimentos procesados modifica el ambiente intestinal, siendo éstos factores desencadenantes de un proceso inflamatorio sistémico de bajo grado y estrés oxidativo. Se ha denominado "síndrome de la microbiota insuficiente" a aquella asociada a enfermedades crónicas no transmisibles⁽²⁾.

Disbiosis:

El estado no balanceado de la microbiota se denomina disbiosis, caracterizada por el sobrecrecimiento de patobiontes, pérdida de comensales y menor diversidad. Una vez establecida, la disbiosis puede alterar las células inmunes de la mucosa local y sistémicas.

La disbiosis se asocia a la etiología de diversas enfermedades, por lo que la administración de probióticos controlaría el crecimiento de patógenos y modularía la respuesta inmune, promoviendo la salud⁽²⁾.

Lactobacillus y Bifidobacteria:

Los microorganismos más frecuentemente utilizados como probióticos son los lactobacilos y las bifidobacterias. Los probióticos como los *Lactobacillus*, pueden mantener el balance ecológico de la microbiota intestinal, reforzando la flora intestinal e inhibiendo las bacterias patógenas. El aumentar la respuesta inmune constituye una estrategia para combatir infecciones bacterianas y virales⁽²⁾.

Eje intestino - pulmón:

En forma similar a la microbiota intestinal, hay evidencias que sugieren la presencia de diversos microorganismos en los pulmones. En el intestino predominan los Bacteroidetes y los Firmicutes; en los pulmones, las Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria. La microbiota intestinal afecta la pulmonar; ambas interactúan de manera bidireccional, constituyendo el denominado "eje intestino - pulmón"⁽¹⁾.

Bacteroidetes, Prevotella, Veillonella:

La microbiota pulmonar influye en la tolerancia inmune mantenida por subpoblaciones de macrófagos alveolares y células dendríticas. Estas células ejercen funciones inmunomoduladoras, induciendo la generación de células Tregs, liberando PGE-2, TGF-beta e IL-10. Los Bacteroidetes en los pulmones se han asociado con una menor inflamación pulmonar; los géneros *Prevotella* y *Veillonella* han sido implicados en las respuestas inmunes mediadas por Th17⁽³⁾.

Infecciones respiratorias:

El eje intestino - pulmón es potencialmente capaz de ser modulado por la inmunidad local, tanto del intestino como de los pulmones, por sus respectivos patrones bacterianos. La microbiota intestinal influye en la inflamación en el sistema periférico. Los pacientes con infecciones respiratorias, incluyendo la COVID-19, pueden presentar alteraciones de la microbiota intestinal, con disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*⁽⁴⁾.

Infecciones virales:

Los *Lactobacillus* y otros probióticos poseen habilidades inmunomoduladoras y protectoras contra infecciones virales, al aumentar la respuesta antiviral de citocinas en las células inmunes respiratorias y de la mucosa intestinal⁽³⁾.

Las infecciones virales alteran la microbiota intestinal y la de vías respiratorias, causando disbiosis, disminuyendo la colonización por bacterias que promueven la salud (*Prevotella*) y aumentando potencialmente los microorganismos perjudiciales (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*)⁽³⁾.

Los probióticos reducen la incidencia y duración de las infecciones del tracto respiratorio agudo de origen viral y la necesidad de varios esquemas an-

tibióticos. Los probióticos pueden constituir un tratamiento adyuvante de las infecciones respiratorias, optimizando la administración de antibióticos, evitando el uso innecesario de estos últimos⁽²⁾.

Faringoamigdalitis:

Diversos estudios han demostrado que los probióticos pueden ser efectivos en el tratamiento de la rinitis alérgica, eczema y alergias. También se ha descrito que los probióticos son beneficiosos, en comparación al placebo, en la prevención de infecciones agudas del tracto respiratorio superior. El *Streptococcus salivarius*, bacteria predominante en la orofaringe, inhibe la colonización y proliferación de patógenos, produce bacteriocinas con actividad anti *Streptococcus pyogenes*⁽⁵⁾.

Infección respiratoria superior:

En un metaanálisis (Cochrane, 3.720 pacientes) se evidenció que los probióticos reducen⁽³⁾:

- El número de infecciones del tracto respiratorio superior.
- Los días de duración de la enfermedad.
- La administración de antibióticos.
- El ausentismo escolar causado por las infecciones.

Se han descrito como mecanismos de acción de los probióticos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior⁽³⁾:

- Reforzamiento de la respuesta inmune innata de la mucosa.
- Disminución de la permeabilidad intestinal.
- Acción sobre la respuesta inmune adquirida sistémica (efecto regulador y antiinflamatorio).

Neumonía:

La interacción intestino - pulmones se ha propuesto en la patogénesis de ciertas condiciones respiratorias. Dos metaanálisis reportaron la eficacia

de los probióticos para disminuir la incidencia y duración de infecciones respiratorias de origen viral. Pacientes con ventilación mecánica que recibieron probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*), presentaron menor incidencia de neumonía asociada al ventilador⁽⁶⁾.

La neumonía bacteriana secundaria es una complicación durante las infecciones respiratorias virales, incrementando la morbi-mortalidad. La infección viral promueve la adhesión y colonización bacteriana, la alteración de las barreras epiteliales y de la respuesta inmune innata. Peptidoglucanos de *L. rhamnosus* mejoran la respuesta inmune innata antiviral, disminuyendo la transmigración bacteriana y el daño inflamatorio en los pulmones⁽²⁾.

COVID-19:

Al ser bidireccional, el eje intestino - pulmón, implica que endotoxinas y metabolitos microbianos del intestino pueden impactar el pulmón, a través de la vía sanguínea; a su vez, cuando un proceso inflamatorio compromete el pulmón, puede afectar la microbiota intestinal. Se ha descrito que las infecciones respiratorias se asocian con cambios en la composición de la microbiota intestinal. La infección por SARS-CoV-2 podría impactar sobre la microbiota intestinal⁽¹⁾.

La mayoría de los estudios mencionan que el SARS-CoV-2 es transmitido principalmente por vía respiratoria; sin embargo, algunos sugieren que el intestino puede tener un rol relevante en la patogenia de la enfermedad, como una posible ruta de infección. Es probable que la replicación viral en el intestino determine un aumento exponencial en la carga viral a nivel de la mucosa digestiva⁽³⁾.

Una pérdida de la integridad de la mucosa digestiva con un desequilibrio de la microbiota y sus metabolitos, determinarían importantes consecuencias en el sistema inmune, provocando una gran producción de citocinas, lo que podría justificar en parte la aparición del síndrome de

dificultad respiratoria aguda y el síndrome de falla orgánica múltiple, posteriores a la neumonía por SARS-CoV-2⁽³⁾.

Existen datos referentes a los efectos del SARS-CoV-2 en la microbiota intestinal. Se ha descrito que algunos pacientes con COVID-19 presentan disbiosis, con disminución de las poblaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Se considera que la administración de probióticos pueda restablecer el ecosistema intestinal, favoreciendo el tratamiento de la COVID-19⁽⁶⁾.

La respuesta inmune es esencial para la resolución de la COVID-19. El reequilibrio de la microbiota intestinal puede reducir la enteritis y la neumonía asociada a ventilador. Se ha observado en diferentes patologías, incluyendo la COVID-19, la pérdida del equilibrio entre las células Treg (IL-10) y Th17 (IL-17). Se piensa que el uso de probióticos o sus metabolitos, como el ácido propiónico, puede restaurar la inmunidad innata y adaptativa⁽⁷⁾.

La microbiota tiene un rol en la respuesta inmune, así como el uso de probióticos en las infecciones por coronavirus. Se han descrito beneficios con la administración de probióticos: *Lactobacilos*, como el *L. gasseri*, actúan en diferentes infecciones virales, incluyendo las respiratorias. Los probióticos constituyen parte del tratamiento adyuvante de la COVID-19⁽²⁾.

Se piensa que los probióticos, con efectos antiinflamatorios, serían útiles para mantener el balance de la microecología intestinal y prevenir la infección bacteriana secundaria en pacientes con COVID-19. Puede significar una terapia adyuvante de la COVID-19, el uso de probióticos, prebióticos, postbióticos y zinc, capaces de restaurar la inmunidad innata y adaptativa⁽⁷⁾.

Mecanismos de acción de los probióticos:

La efectividad de los probióticos depende de la capacidad de adhesión al huésped, la presencia de otras células bacterianas (coagregación), la coloni-

zación y promoción de efectos inmunomoduladores, además de la estimulación de la barrera intestinal y funciones metabólicas⁽²⁾.

Los principales mecanismos de acción de los probióticos son⁽²⁾:

- Competición con las bacterias patógenas por los sitios de adhesión.
- Competición con los patógenos por las fuentes nutricionales.
- Secreción de péptidos antimicrobianos.
- Actividad nucleosidasa.
- Inmunomodulación por señales en células intestinales e inmunes.

Los probióticos regulan la expresión de múltiples genes intestinales; regulan la expresión de proteínas de las uniones estrechas colaborando en el mantenimiento de la integridad del epitelio. Las células epiteliales de los individuos tratados con probióticos presentan una mayor expresión de proteínas de las uniones estrechas en comparación a las células epiteliales de personas infectadas que no reciben probióticos⁽¹⁾.

Asimismo los probióticos (*Lactobacili*, *Bifidobacteria*, *Streptococci*) regulan la expresión de mucinas, mejorando las propiedades de la capa mucosa e indirectamente colaborando con el sistema inmune intestinal. La capa mucosa también evita la adherencia de patógenos⁽²⁾.

Por otro lado, los probióticos estimulan la secreción de péptidos antimicrobianos (bacteriocinas) por la microbiota intestinal, protegiendo al huésped contra infecciones.

Las bacteriocinas defienden al organismo contra diversos patógenos, como *S. aureus*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella*. Los péptidos antimicrobianos, como la lactocilina, son liberados por las células de Paneth en respuesta a la estimulación por bacterias enteropatógenas⁽²⁾.

Los *Lactobacillus* pueden influir en los metabolitos de los nucleótidos; por una actividad nucleosidasa,

convierten los nucleósidos en bases purínicas. Actúan en los nucleósidos purínicos (inosina y guanosina). Las purinas son esenciales para la síntesis de virus RNA; al disminuir la disponibilidad de purinas, disminuye la velocidad de replicación viral⁽²⁾.

Funciones inmunológicas de los probióticos:

Se han descrito diversos mecanismos de interacción de los probióticos con el huésped⁽⁸⁾:

- Estimulan las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas).
- Incrementan la secreción de IgA.
- Regulan la polarización de linfocitos.
- Regulan los perfiles de citocinas.
- Inducen tolerancia a diversos antígenos alimentarios.

Los probióticos (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, *B. longum*) incrementan la producción de IL-10 antiinflamatoria y disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias IL-1B e IL-6 en los macrófagos. El tratamiento con probióticos incrementa el índice *Prevotella* / *Oscillibacter*, aumentando la producción de metabolitos antiinflamatorios, favoreciendo la diferenciación de células Treg / células reguladoras de tipo 1 con actividad antiinflamatoria⁽²⁾.

Por otro lado, los probióticos influyen la respuesta inmune de la mucosa y la diferenciación de las células T, induciendo la secreción de diferentes citocinas. Los probióticos actúan sobre los células T colaboradoras (Th) y reguladoras (Treg), en la lámina propia. Las células T nativas se diferencian en Th1, Th2, Th17 o Treg, variando la respuesta según el perfil de citocinas secretadas⁽²⁾.

La detección de la microbiota por células epiteliales, células dendríticas y macrófagos, es regulada por PRRs (receptores de reconocimiento de patrones), los cuales interactúan con los MAMPs (patrones moleculares asociados a microorganismos),

conduciendo la cascada de la respuesta inmune. Los probióticos pueden modular el sistema inmune a través de la unión de sus MAMPs con los PRRs expresados en la mucosa intestinal⁽²⁾.

Prebióticos:

Los prebióticos son fermentados por ciertas especies de bacterias intestinales, produciendo varios metabolitos, siendo reconocida la importancia de los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato), los cuales son capaces de regular el metabolismo del huésped, sistema inmune y proliferación celular. Las principales especies que producen ácidos grasos de cadena corta son los *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Prevotellas*⁽⁴⁾.

Ácidos grasos de cadena corta (SCFA):

La microbiota intestinal produce metabolitos y señales inmunomoduladoras que comprenden ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato, propionato), secretados por bacterias comensales como *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, unidas a sus receptores en células innatas como células dendríticas y macrófagos, modulando su metabolismo y funciones. La administración de probióticos aumenta el número de monocitos y células asesinas naturales⁽¹⁾.

Los ácidos grasos de cadena corta son absorbidos y transportados por vía sanguínea a tejidos periféricos, donde son capaces de regular el sistema inmune y el metabolismo del huésped, además de reducir la inflamación. Son productos bacterianos que promueven varios mecanismos antiinflamatorios, actuando como moléculas de señalización, produciendo citocinas antiinflamatorias y disminuyendo la quimiotaxis de células inmunes⁽⁴⁾.

Los SCFA (butirato, propionato, acetato) son productos de la fermentación de la microbiota, con una función inmunorreguladora, influyendo en señales intra y extracelulares. Los ácidos grasos

se unen a receptores acoplados a proteína G de la superficie celular, modulando indirectamente la función inmune. Estos compuestos regulan la transcripción genética en la respuesta inmune y promueven la diferenciación de células B y anticuerpos⁽²⁾.

Otros metabolitos de la microbiota son aminoácidos esenciales, como el triptófano, los cuales están relacionados con el sistema inmune, atenuando la activación del NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) inducida por TNF-alfa y disminuyendo la expresión de citocinas proinflamatorias, fortaleciendo la barrera del epitelio intestinal al fortalecer las uniones estrechas⁽²⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 possible link and implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018.
- 2) Morais A, Passos T, Maciel B, da Silva J. Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients* 2020; 12 (6): 1737.
- 3) Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni C, Severino P et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1718.
- 4) Conte L, Toraldo D. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1-5.
- 5) Verrucci M, Iacobino A, Fattorini L, Marcoaldi R, Maggio A, Piccaro G. Use of probiotics in medical devices applied to some common pathologies. *Ann Ist Super Sanita* 2019; 55 (4): 380-385.
- 6) Mak J, Chan F, Siew N. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (7): 644-45.
- 7) Di Renzo O, Merra G, Esposito E, De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24 (8): 4062-63.
- 8) Zhang C, Wang H, Chen T. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. *Biomed Res Int* 2019: 6764919.

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Ivermectina

COVID-19: Ivermectin

Dr. Gerben Justiniano Vargas⁽¹⁾

Resumen

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA.

El mecanismo de acción de la ivermectina contra el SARS CoV-2 no se conoce con exactitud; se piensa que actúa en forma similar a la descrita en otras virosis, inhibiendo la importación nuclear de proteínas virales y del huésped.

La evidencia actual sugiere que los niveles de ivermectina con actividad significativa contra el SARS CoV-2 no se pueden alcanzar, sin utilizar dosis potencialmente tóxicas del fármaco.

La ivermectina como fármaco antiviral está en fase de estudio; no debe considerarse su uso (automedicación) sin previa evaluación médica calificada.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 34-7: Ivermectina, COVID-19, SARS-CoV-2.

Ivermectina:

La ivermectina es un miembro de la familia de avermectinas, producidas por el microorganismo del suelo, *Streptomyces avermitilis*; tiene un amplio rango de acciones: Endoparasiticida y ectoparasiticida, antiviral, antibacteriana y anticancerosa. Aún no es conocida la eficacia clínica y utilidad de la ivermectina en pacientes con COVID-19, ya que estamos enfrentándonos a un virus nuevo⁽¹⁾.

La FDA (Food and Drug Administration) aprobó la ivermectina como antiparasitario de amplio espectro⁽²⁾.

Summary

Ivermectin is an FDA-approved broad-spectrum antiparasitic.

The mechanism of action of ivermectin against SARS CoV-2 is not exactly known; it is thought to act in a manner similar to that described in other viruses, inhibiting nuclear importation of viral and host proteins.

Current evidence suggests that levels of ivermectin with significant activity against SARS CoV-2 cannot be achieved without using potentially toxic doses of the drug.

Ivermectin as an antiviral drug is under study; its use (self-medication) should not be considered without prior qualified medical evaluation.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 34-7: Ivermectin, COVID-19, SARS-CoV-2.

El fármaco es uno de los medicamentos más importantes en la humanidad, con un amplio uso en diversas enfermedades tropicales desatendidas (ETD)⁽³⁾.

Es ampliamente utilizada para el tratamiento y control de varias ETD⁽⁴⁾.

La ivermectina se comercializa desde 1981; es un fármaco que tiene bajo costo; la seguridad de la droga es elevada; presenta un trofismo marcado hacia helmintos; su impacto es casi nulo en la bioquímica del ser humano. Por todo lo anterior la ivermectina ha sido incluida en la 21ª Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS⁽⁵⁾.

(1) Médico pediatra. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 30/09/20.

Es una droga multifacética con buen perfil de seguridad; fue identificada en 1970, aprobada para uso en animales en 1981 y después fue indicada en humanos. Tiene efectos en parásitos, artrópodos, flavivirus, micobacterias y mamíferos, a través de una variedad de mecanismos. Con acciones antiparasitarias y antivirales, también tiene efectos inmonomoduladores; muchos de los mecanismos de acción son desconocidos⁽⁶⁾.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de la ivermectina contra el SARS CoV-2 no se conoce con exactitud; se piensa que actúa en forma similar a la descrita en otras virosis, inhibiendo la importación nuclear de proteínas virales y del huésped⁽⁴⁾.

El fármaco inhibe la replicación *in vitro* de algunos virus RNA, como el virus del dengue (DENV), virus del Zika, virus de la fiebre amarilla y otros⁽⁴⁾.

La ivermectina inhibe el heterodímero importinas alfa/beta 1 del huésped, el cual es el mayor transportador en el transporte nucleocitoplásmico de la proteína del nucleocápside del SARS-CoV-2. Se ha propuesto que la ivermectina, inhibiendo el transporte núcleo-citoplásmico en la fase inicial de la infección, podría atenuar la severidad, duración y extensión de la COVID-19⁽⁷⁾.

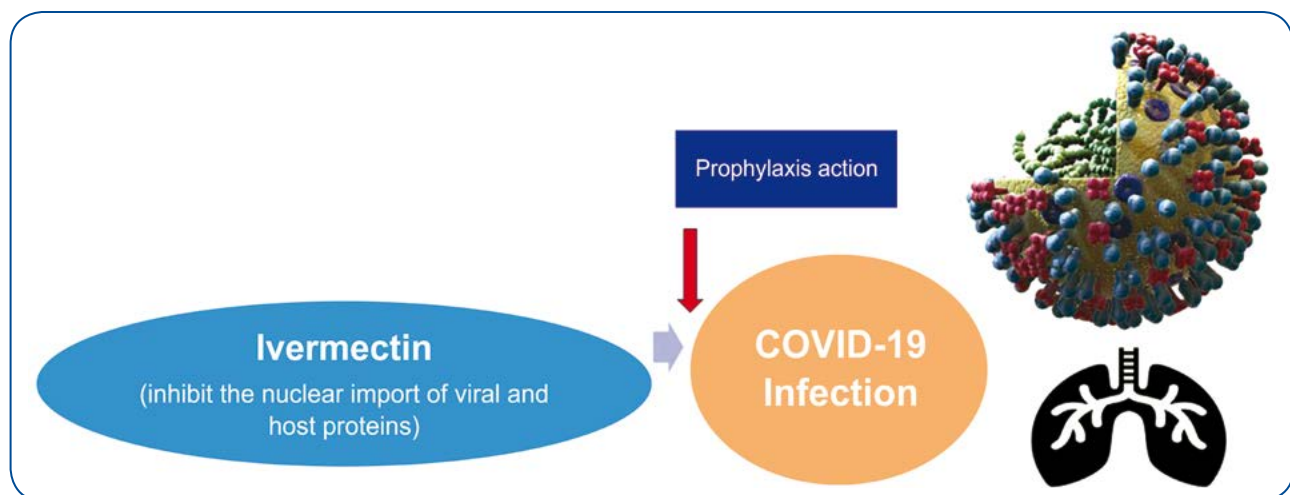
El heterodímero importinas alfa/beta1 es responsable de la importación nuclear de la proteína integrasa, incrementando la infección; la ivermectina al inhibir la importación, actúa como agente antiviral - figura 1 -⁽⁸⁾:

La actividad antiviral descrita de la ivermectina incluye⁽²⁾:

- * Inhibir la interacción entre la proteína integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 y el heterodímero importinas alfa/beta1, responsable de la importación nuclear de la integrasa, provocando la inhibición de la replicación viral.
- * Limitar la infección por diversos virus RNA como los del dengue DENV 1-4 y de influenza.
- * El virus causante de la pandemia COVID-19, el SARS CoV-2 es un virus RNA, estrechamente relacionado al virus SARS CoV (coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo grave), siendo importante durante la infección, el heterodímero importinas alfa/beta1. La ivermectina al tener una actividad inhibitoria en el transporte nuclear, se piensa que es efectiva contra el SARS CoV-2.

La ivermectina inhibe la importación nuclear de proteínas virales y del huésped, a través de la inhibición del heterodímero importina alfa/beta1; se piensa que la inhibición de la importación nuclear

Figura 1.- Actividad antiviral de la ivermectina⁽⁸⁾.



de proteínas virales, altera la evasión inmune del virus⁽⁹⁾.

Seguridad:

La ivermectina es un fármaco seguro; la FDA aprobó su uso en diversas parasitosis⁽²⁾.

El medicamento tiene un excelente perfil de seguridad, con más de 2.500 millones de dosis distribuidas en los últimos 30 años⁽⁴⁾.

La dosis de ivermectina indicada en las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) es de 150 a 200 ug/kg de peso, una sola vez⁽³⁾.

Una sola dosis de ivermectina fue capaz de reducir al virus SARS CoV-2 hasta 5.000 veces en cultivo, dentro de un período de 48 horas; no reportándose mayor reducción en las siguientes 72 horas⁽⁴⁾.

Se ha demostrado la acción antiviral *in vitro* de la ivermectina contra el SARS CoV-2; una sola dosis controló la replicación viral en 24 a 48 horas; sin embargo, no se han realizado estudios *in vivo*⁽¹⁰⁾.

La ivermectina actúa como un inhibidor específico de la importación nuclear mediada por importinas alfa/beta1, suprimiendo la replicación de varios virus RNA, incluyendo el HIV, virus de chikungunya y el virus de fiebre amarilla⁽¹⁰⁾.

Son infrecuentes los efectos adversos de la ivermectina, provocados por la potenciación de la transmisión sináptica GABAérgica: Depresión, ataxia, confusión, psicosis, convulsiones⁽¹¹⁾.

Dosificación en COVID-19:

La evidencia actual sugiere que los niveles de ivermectina con actividad significativa contra el SARS CoV-2 no se alcanzan, sin utilizar dosis potencialmente tóxicas del fármaco⁽⁴⁾.

Estudios en voluntarios sanos han sugerido que una dosis simple de ivermectina, hasta 120 mg, puede ser segura y bien tolerada; sin embargo, incluso con esta dosis, que es 10 veces mayor a la aprobada por

la FDA, los valores de la concentración plasmática máxima fueron inferiores a las concentraciones efectivas *in vitro* contra el SARS CoV-2. Por este motivo no se continuaron estudios clínicos con este fármaco⁽⁴⁾.

El estudio referente a la actividad antiviral de la ivermectina sobre el SARS CoV-2 fue *in vitro*, no incluyendo la correlación con las concentraciones alcanzadas en plasma y pulmones, para determinar si el fármaco representa una verdadera opción terapéutica⁽³⁾.

No se conoce la dosis ideal de ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2; en algunos pacientes se han administrado hasta 120 mg; en otros se indicó la ivermectina por períodos prolongados (14 días). Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia fueron cefalea, náuseas, mareos y erupción. Se ha reportado que la incidencia y el tipo de efectos adversos fueron similares en los pacientes que tomaron ivermectina (24%) y en los que recibieron placebo (35%)⁽¹²⁾.

El estudio reciente que demostró la eficacia de la ivermectina sobre el SARS CoV-2, sugirió a la ivermectina como un fármaco de segunda línea en el manejo de la COVID-19⁽⁸⁾.

Conclusiones:

La ivermectina como fármaco antiviral está en fase de estudio; no debe considerarse su uso (automedicación) sin previa evaluación médica calificada⁽³⁾.

Se recomienda la realización de estudios clínicos referentes a la actividad antiviral de la ivermectina, para determinar su utilidad en el tratamiento de la COVID-19⁽⁴⁾.

Son necesarios estudios clínicos, *in vivo*, para determinar el rol de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19⁽⁹⁾.

Es alarmante la situación global actual por la COVID-19. En ausencia de fármacos con beneficios

comprobados en el tratamiento de la COVID-19, es importante la realización de estudios clínicos controlados, aleatorizados. Para usar fármacos que sean beneficiosos para combatir esta crisis galopante de salud, es importante el nivel de evidencia generado con estudios meticulosamente realizados⁽⁷⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Sharun K, Dhama K, Patel S, Pathak M, Tiwari R, Singh B et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19 (1): 23.
- 2) Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in T vitro. *Antiviral Res* 2020.
- 3) Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res* 2020.
- 4) Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich N. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg* 2020.
- 5) Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020; 393 (7): 1153-1156.
- 6) Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot* 2020; 73 (9): 593-602.
- 7) Banerjee K, Nandy M, Dalai C, Ahmed S. The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we "Test Fire" Ivermectin. *Drug Res* 2020; 70 (8): 337-340.
- 8) Choudhary R, Sharma A, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect* 2020.
- 9) Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (SI-1): 611-619.
- 10) Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol* 2020.
- 11) Jean S, Hsueh P. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020; 18 (9): 843-847.
- 12) Schmith V, Zhou J, Lohmer L. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (4):762-765.

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Nitazoxanida

COVID-19: Nitazoxanide

Dr. Marco Antonio Rossell López⁽¹⁾

Resumen

La nitazoxanida es un fármaco con actividad antiviral de amplio espectro, *in vitro*, contra diversos virus: De influenza, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, rotavirus y norovirus, además de los coronavirus.

Los datos disponibles a la fecha sugieren los efectos terapéuticos potenciales de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

La actividad de la nitazoxanida *in vitro* contra el SARS CoV-2 es alentadora, pero se requieren más datos para determinar su rol en el manejo de la COVID-19.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 38-40: Nitazoxanida, SARS-CoV-2, COVID-19.

Nitazoxanida:

Hasta la fecha no existe un fármaco antiviral clínicamente eficaz y aprobado para su uso como terapia de la infección por SARS-CoV-2, por lo que se están investigando otros medicamentos como tratamiento potencial de la COVID-19, entre los cuales se encuentra la nitazoxanida⁽¹⁾.

La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro activo por vía oral y es una prodroga antiviral que se convierte rápidamente a sus metabolitos activos tizoxanida y conjugados de tizoxanida⁽²⁾.

El fármaco fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), en 2002, como antiparasitario para el tratamiento de la diarrea y enteritis por *Cryptosporidium* spp. y *Giardia lamblia*⁽¹⁾.

Summary

Nitazoxanide is a drug with broad spectrum antiviral activity, *in vitro*, against various viruses: Influenza, respiratory syncytial virus, parainfluenza, rotavirus and norovirus, in addition to coronaviruses.

The data available to date suggest the potential therapeutic effects of nitazoxanide in the treatment of SARS-CoV-2 infection.

The activity of nitazoxanide *in vitro* against SARS CoV-2 is encouraging, but more data is required to determine its role in the management of COVID-19.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 38-40: Nitazoxanide, SARS-CoV-2, COVID-19.

Respecto a la seguridad de la nitazoxanida, se ha reportado que más de 75 millones de pacientes (niños y adultos) han recibido el medicamento, sin presentar efectos adversos serios, asociados al fármaco⁽¹⁾.

Es un fármaco con actividad antiviral de amplio espectro, *in vitro*, contra diversos virus: De influenza, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, rotavirus y norovirus, además de los coronavirus⁽³⁾.

La nitazoxanida y su metabolito activo, la tizoxanida, han demostrado una potente actividad *in vitro* contra el SARS CoV-2 y MERS CoV, en células Vero E6⁽³⁾.

Interfiere con la infección viral aumentando los mecanismos de defensas celulares del huésped⁽³⁾.

(1) Médico pediatra. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 02/10/20.

La actividad antiviral es de amplio espectro por el mecanismo de acción basado en la interferencia de vías reguladas por el huésped, participantes en la replicación viral; la nitazoxanida incrementa los mecanismos antivirales innatos, amplificando las vías de sensores de RNA citoplasmático e interferón tipo I⁽³⁾.

La nitazoxanida incrementa la producción de interferón alfa e interferón beta; se ha descrito que presenta actividad *in vitro* contra el MERS-CoV y otros coronavirus⁽²⁾.

La tizoxanida, metabolito de la nitazoxanida, bloquea selectivamente la maduración de la hemaglutinina viral del virus de la influenza y su transporte intracelular, además de bloquear la implantación de la proteína en la membrana plasmática⁽⁵⁾.

La administración de nitazoxanida, dos veces al día, por 5 días, reduce la duración de los síntomas

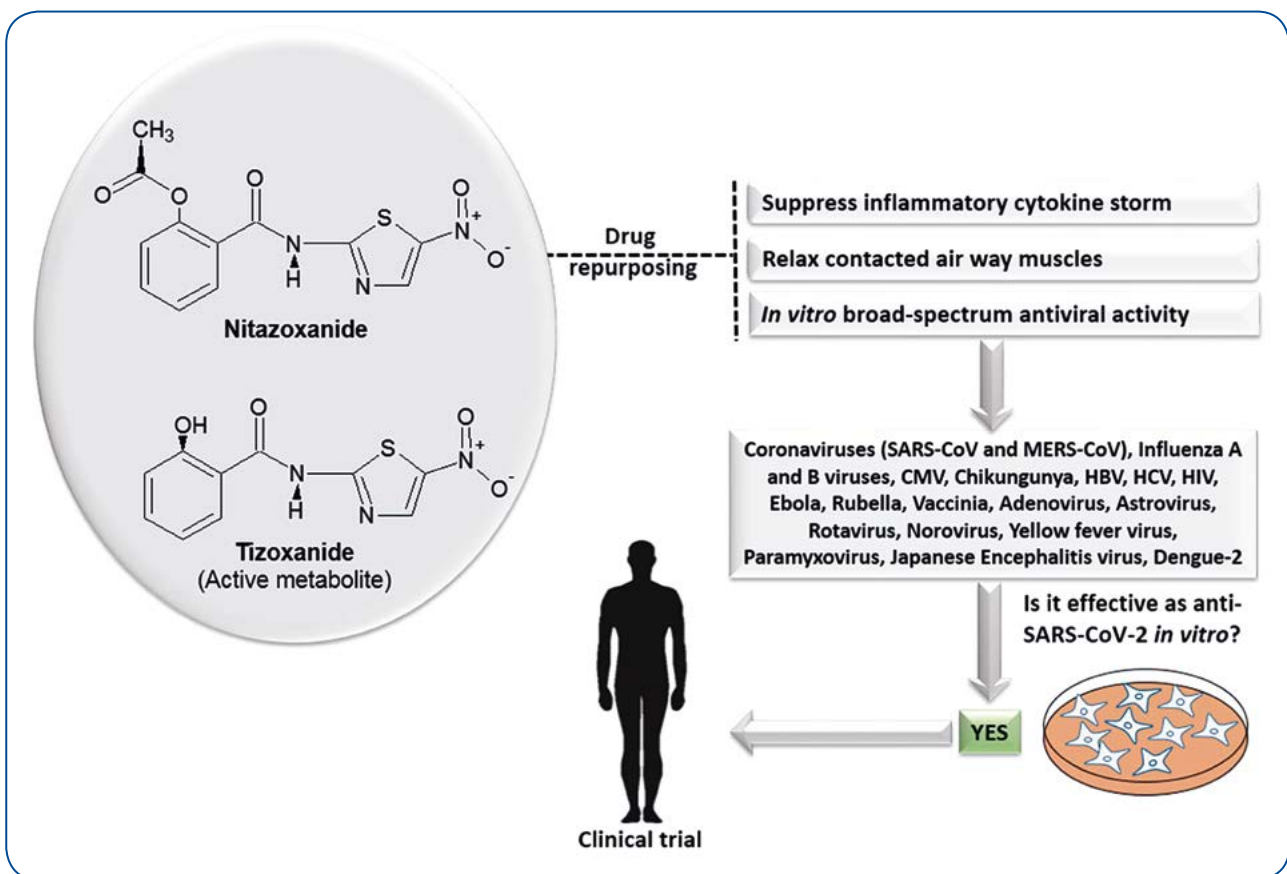
en pacientes con influenza no complicada, presentándose escasos efectos adversos menores. Se ha sugerido la combinación de nitazoxanida con azitromicina en el tratamiento de la COVID-19⁽²⁾.

Los efectos adversos más comunes del fármaco son gastrointestinales, principalmente dolor abdominal, náuseas y cefalea; algunos pacientes presentan cambio de color de las escleróticas y orina, diarrea, reflujo gastroesofágico, mareos y erupción cutánea⁽⁵⁾.

Aún no están disponibles los resultados de varios estudios clínicos referentes al uso de la nitazoxanida en infecciones virales respiratorias⁽³⁾.

Se ha reportado una actividad antiviral relativamente elevada *in vitro* de la nitazoxanida; se encuentran en curso varias investigaciones clínicas referentes a la actividad antiviral de este fármaco contra los virus de influenza y otros⁽⁵⁾.

Figura 1: Acciones de la nitazoxanida contra el SARS-CoV-2.



La actividad de la nitazoxanida *in vitro* contra el SARS CoV-2 es alentadora, pero se requieren más datos para determinar su rol en el manejo de la COVID-19 (figura 1)⁽³⁾.

Conclusiones:

Los datos disponibles a la fecha sugieren los efectos terapéuticos potenciales de la nitazoxanida en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, por las siguientes razones ⁽¹⁾:

- La acción inhibitoria *in vitro* de la nitazoxanida, contra el SARS-CoV-2 y otros coronavirus, con una concentración fácilmente alcanzable.
- Su efecto inhibitorio contra citocinas proinflamatorias, incluyendo la supresión de la producción de IL-6.
- La acción broncodilatadora del fármaco.

- La seguridad de la nitazoxanida confirmada por el uso en millones de pacientes, sin efectos adversos significativos.

Referencias bibliográficas:

- 1) Mahmoud D, Shitu Z, Mostafa A. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19? J Genet Eng Biotechnol 2020; 18 (1): 35.
- 2) Kelleni M. Nitazoxanide/Azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for COVID-19 early management. Pharmacol Res 2020.
- 3) Şimşek S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J Med Sci 2020; 50 (1): 611-619.
- 4) Barlow A, Landolf K, Barlow B, Yeung S, Heavner J, Claassen C et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Pharmacotherapy 2020; 40 (5): 416-437.
- 5) Stahlmann R, Lode H. Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. Dtsch Arztebl Int 2020; 117 (13): 213-219.



Refrianex®



GOTAS Y JARABE

“La TRIPLE SOLUCIÓN para la gripe y el resfrío”

PARA ALIVIAR LA GRIPE Y EL RESFRÍO
TAN SOLO SE REQUIEREN 3 COMPONENTES

Jarabe (5ml)	Gotas 1ml (23 gotas)
1 Paracetamol 125 mg	1 Paracetamol 120 mg
2 D-Isoefedrina 30 mg	2 D-Isoefedrina 7,5 mg
3 Clorfeniramina 2 mg	3 Clorfeniramina 0,75 mg



- 1** Refrianex cuenta con una óptima concentración de Paracetamol el antipirético, analgésico más selectivo a nivel de la COX-3. Brinda de esta forma eficacia y seguridad en el alivio del dolor y la fiebre infantil.
- 2** Refrianex gracias a la presencia de Clorfeniramina en su formulación, produce un importante bloqueo histamínico que permite controlar las secreciones, estornudos y picazón de nariz, ojos y garganta.
- 3** Refrianex por contener Pseudoefedrina, asegura una efectiva y total descongestión, favoreciendo de esta forma la normal respiración en su pequeño paciente.



PironalFlu® PironalFLU® FORTE

Suspensión Ibuprofeno 100mg + Pseudoefedrina 15mg

Suspensión Ibuprofeno 200mg + Pseudoefedrina 30mg

Descongestionante - Antipirético - Analgésico - Antiinflamatorio

ALTA EFECTIVIDAD EN EL ALIVIO DE LA CONGESTIÓN, FIEBRE, DOLOR e INFLAMACIÓN

PIRONAL FLU está indicado en el alivio de la congestión nasal, el dolor de cabeza, fiebre, malestar general asociados a la gripe y resfrío común.

Efectivo en la congestión de causa inflamatoria como en: Sinusitis, otitis, rinofaringitis aguda, faringoamigdalitis aguda y laringitis aguda.

PIRONAL FLU brinda acción antipirética de máxima rapidez, el control se inicia a los 15 minutos con un prolongado efecto antipirético y antiinflamatorio de 6 a 8 horas.

PIRONAL FLU actúa contra la congestión nasal, permitiendo respirar con libertad a través de su efecto descongestivo rápido y prolongado.

PIRONAL FLU SUSPENSIÓN, sin azúcar. Con Xilitol, edulcorante carioprotector, ideal para pacientes diabéticos o niños con sobrepeso.

PIRONAL FLU FORTE, efectivo en niños de mayor peso, permite administrar menor volumen por dosis.



APROBADO
FDA

Bagó

Ética al servicio de la salud

ACTUALIZACIÓN

COVID-19: Azitromicina

COVID-19: Azithromycin

Dra. Tita Fernández de Jimenez⁽¹⁾

Resumen

La azitromicina tiene propiedades antivirales demostradas tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre diferentes virus; interfiere la unión entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 del huésped; además aumenta el pH de las células, lo cual puede impedir el ingreso y la replicación viral. En la fase aguda de la inflamación, la azitromicina disminuye la producción de citocinas proinflamatorias; en la fase de resolución, incrementa la apoptosis de los neutrófilos y el estrés oxidativo relacionado con la inflamación; por otro lado, aumenta las células T colaboradoras tipo II, favoreciendo el tejido de reparación después de la inflamación.

A pesar de la eficacia descrita del tratamiento combinado (azitromicina con hidroxiquina) en pacientes con COVID-19, no está recomendado por el Panel de Expertos que elaboraron las Guías de Tratamiento para COVID-19 (NIH - National Institutes of Health), por el riesgo de toxicidad cardíaca.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 41-4: Azithromycin, COVID-19, SARS-CoV-2.

Azitromicina:

La azitromicina tiene propiedades antivirales demostradas tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre diferentes virus: Ebola, Zika, virus sincitial respiratorio, H1N1, enterovirus y rinovirus.

La azitromicina disminuye el ingreso del virus a las células; por otro lado incrementa la respuesta inmune innata contra los virus, aumentando la producción de interferones tipo I y tipo III y los genes participantes en el reconocimiento viral: MDA5 y RIG-I⁽¹⁾.

Summary

Azithromycin has proven antiviral properties both *in vitro* and *in vivo*, on different viruses; it interferes with the binding between the SARS-CoV-2 protein S and the host ACE2 receptor; it also increases the pH of the cells, which can prevent viral entry and replication. In the acute phase of inflammation, azithromycin decreases the production of pro-inflammatory cytokines; in the resolution phase, it increases apoptosis of neutrophils and oxidative stress related to inflammation; on the other hand, it increases type II helper T cells, favoring repair tissue after inflammation.

Despite the reported efficacy of combined treatment (azithromycin with hydroxychloroquine) in patients with COVID-19, it is not recommended by the Panel of Experts that prepared the Treatment Guidelines for COVID-19 (NIH - National Institutes of Health), by the risk of cardiac toxicity.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 41-4: Azitromicina, COVID-19, SARS-CoV-2.

Se ha sugerido un rol de la azitromicina en el ingreso del virus a la célula, interfiriendo la interacción (unión) entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) del huésped; la azitromicina aumenta el pH de las células del huésped, lo cual puede impedir el ingreso y la replicación viral⁽²⁾.

El SARS-CoV-2 invade las células del huésped, uniéndose a dos receptores: ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y CD147 (Basigin o

(1) Pediatra intensivista. Hospital Universitario Japonés. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 04/10/20.

EMMPRIN); la proteína S del SARS-CoV-2 se une al ACE2 o a CD147 en la célula del huésped, mediando la invasión viral y la diseminación a otras células. La CD147 es una proteína transmembrana altamente glucosilada, que estimula las MMPs (metaloproteinasas de la matriz), las cuales se encuentran incrementadas en los procesos inflamatorios. Varios estudios han demostrado que la azitromicina disminuye la expresión y acción de las MMPs, asociadas al proceso inflamatorio. El receptor CD147 y las MMPs están estrechamente relacionadas; la azitromicina modifica los niveles de expresión del receptor CD147⁽³⁾.

Por otro lado la azitromicina disminuye los niveles de IL-6, constituyendo esta acción un mecanismo antiinflamatorio (probable reducción de la invasión del SARS-CoV-2)⁽³⁾.

La azitromicina también disminuye los niveles de la enzima furina en las células del huésped, lo cual interfiere con el ingreso viral, además de

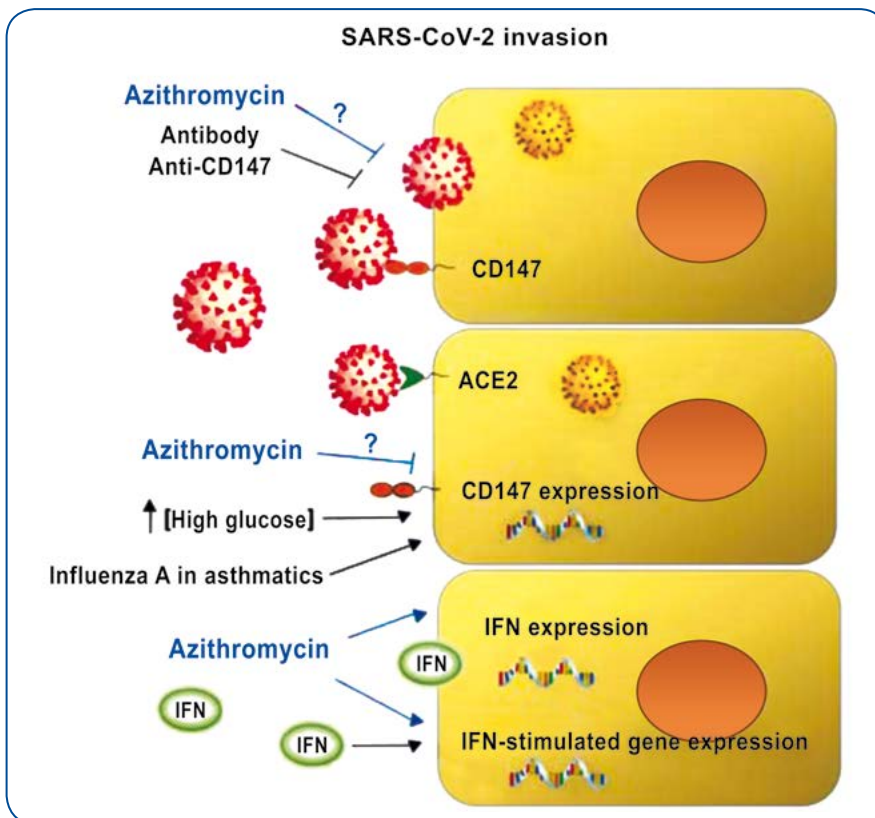
reducir la producción de citocinas proinflamatorias, disminuyendo el estado proinflamatorio inducido por la infección por el SARS-CoV-2⁽⁴⁾.

El fármaco es un sustrato de la glucoproteína P1 (glucoproteína de permeabilidad o P-gp), codificada por el gen ABCB1, siendo responsable del transporte del sustrato a través de membrana, desde el citosol hacia el lado interno de la membrana lisosomal. En el interior del lisosoma, la azitromicina reduce la acidez lisosomal, ejerciendo de esta manera una actividad antiviral⁽⁵⁾.

La azitromicina actúa como una base débil lipofílica acidotrófica; modula el pH de los lisosomas y red del trans Golgi. Incrementa el pH intracelular, alterando⁽⁶⁾:

- El proceso de degradación proteica por hidrolasas ácidas en los lisosomas.
- El ensamblaje de macromoléculas en los endosomas.
- La modificación postraduccional de las proteínas en el aparato de Golgi.

Figura 1: Acción de la azitromicina en la infección por SARS-CoV-2⁽³⁾.



La maduración y función de los endosomas requieren un ambiente ácido. La azitromicina es una base débil y preferentemente se acumula a nivel intracelular en los endosomas y lisosomas, incrementando el pH y potencialmente bloqueando la endocitosis y la excreción viral desde los lisosomas; de esa manera, la replicación viral⁽²⁾.

La azitromicina, además de alterar la acidificación y por lo tanto la función de organelas subcelulares como los lisosomas e interferir con la unión entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor del huésped ACE2, es también responsable de la amplificación global de las respuestas antivirales de las vías mediadas por interferón⁽⁵⁾.

En la COVID-19 aumenta la respuesta inflamatoria del huésped, provocando el síndrome de hiperinflamación sistémica denominado tormenta de citocinas, caracterizado por el incremento de las citocinas proinflamatorias: IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 y TNF.

La azitromicina, con perfil inmunomodulador, inhibe diversas citocinas participantes en la COVID-19 grave, disminuyendo la producción de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y factor de necrosis tubular alfa⁽¹⁾.

El fármaco incrementa la IL-2, la que a su vez aumenta la respuesta inmune innata y consecuentemente la producción de células T de memoria y células asesinas naturales; por otro lado, la azitromicina inhibe la IL-8, disminuyendo la quimiotaxis de neutrófilos y de esa manera, la infiltración pulmonar y el síndrome de activación de macrófagos, observado en los pacientes con COVID-19 grave⁽¹⁾.

En la fase aguda de la inflamación, la azitromicina disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, TNF alfa y MMPs (metaloproteinasas de la matriz); en la fase de resolución, el fármaco incrementa la apoptosis de los neutrófilos y el estrés oxidativo relacionado con la inflamación. También aumenta las células T colaboradoras tipo II, favoreciendo el tejido de reparación después de la inflamación⁽⁷⁾.

La azitromicina reduce la expresión de iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) y del receptor

de macrófagos proinflamatorios, incrementando la actividad de la arginasa y los receptores de macrófagos antiinflamatorios, efectos explicados por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-kB). También induce la expresión de interferón en el epitelio bronquial. Las citocinas proinflamatorias disminuyen más rápidamente en los pacientes que reciben el fármaco⁽⁷⁾.

Los efectos antivirales putativos de la azitromicina pueden estar mediados por la amplificación en el huésped de las respuestas antivirales de las vías mediadas por interferón.

Asimismo el fármaco tiene la habilidad de inducir el reconocimiento de receptores e interferones, causando la reducción de la replicación viral. Por otro lado, actúa en las células del epitelio bronquial para mantener su funcionamiento y disminuir la secreción mucosa, facilitando la función pulmonar⁽²⁾.

Gracias a su efecto antibacteriano, la azitromicina previene o trata las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19; se ha sugerido que bacterias anaerobias y la microbiota pulmonar participan en la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2.

La *Prevotella* puede internalizar el SARS-CoV-2 en los pacientes con COVID-19, aumentando la patogenicidad; la *Prevotella* es un anaerobio comensal pulmonar, que participa en el proceso inflamatorio, facilitando la producción de IL-6 e IL-8. La azitromicina constituye un tratamiento posible de las infecciones por *Prevotella*, disminuyendo la inflamación inducida por esta bacteria, en los pacientes con COVID-19⁽¹⁾.

La azitromicina se distribuye ampliamente en los tejidos, especialmente en los pulmones, en los que las concentraciones en los fluidos extracelulares y en el interior de las células son mucho más elevadas que las observadas en el plasma⁽¹⁾.

El uso de la azitromicina está aprobado en mayores de 6 meses. Utilizada desde 1991 en numerosos pacientes, su tolerancia está bien documentada.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal); en general son reversibles y de intensidad leve a moderada. Puede prolongar el intervalo QT, pero son raras las consecuencias clínicas como las arritmias (la azitromicina tiene un bajo potencial arritmogénico)⁽¹⁾.

Se ha descrito que el tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día; 250 mg diarios del segundo al quinto día) e hidroxiclороquina (200 mg, tid, 10 días) produce una cura virológica (control al 6° día - PCR en muestras de hisopado nasofaríngeo-)⁽⁸⁾:

- En 100% de los pacientes que recibieron azitromicina e hidroxiclороquina.
- En 57.1% de los pacientes tratados sólo con hidroxiclороquina.
- En 12.5% del grupo control.

La cloroquina puede prolongar la duración del intervalo QT (por bloqueo de los canales de K), causando taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*); la azitromicina puede también prolongar levemente el intervalo QT, por mecanismos diferentes a los de la cloroquina. Los pacientes con COVID-19 presentan frecuentemente hipokalemia y la fiebre amplifica el bloqueo de los canales iónicos de K; la IL-6 aumentada (inflamación) se asocia también a la prolongación del intervalo QT⁽⁹⁾.

Considerando la necesidad urgente de una terapia efectiva contra el SARS-CoV-2 y con fármacos seguros, la azitromicina, además de económica, deben ser evaluada en la terapia precoz de la COVID-19, antes de la aparición de las complicaciones respiratorias graves⁽¹⁰⁾.

A pesar de su eficacia, el esquema de tratamiento combinado (azitromicina con hidroxiclороquina) en pacientes con COVID-19, no está recomendado por el Panel de Expertos que elaboraron las Guías de Tratamiento para COVID-19 (NIH - National Institutes of Health), por el riesgo de toxicidad cardíaca⁽¹¹⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? Clin Drug Investig 2020; 40 (8): 683-686.
- 2) Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020; 108 (2): 201-211.
- 3) Ulrich H, Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Rev Rep 2020; 16 (3): 434-440.
- 4) Gbinigie K, Frie K. Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review. GP Open 2020; 4 (2): bjpgopen20X101094.
- 5) Mégarbane B, Scherrmann J. Hydroxychloroquine and Azithromycin to Treat Patients With COVID-19: Both Friends and Foes? J Clin Pharmacol 2020; 60 (7): 808-814.
- 6) Choudhary R, Sharma A. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. New Microbes New Infect 2020; 35: 100684.
- 7) Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. Int J Antimicrob Agents 2020; 56 (2): 106053.
- 8) Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? Biosci Trends 2020; 14 (2): 159-160.
- 9) Funck Brentano C, Salem J, Nguyen L, Drici M, Roden D. Covid-19 treatment with hydroxychloroquine or chloroquine and azithromycin: A potential risk of Torsades de Pointes. Arch Cardiovasc Dis 2020; 113 (5): 367-368
- 10) Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Sevestre J et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up. Travel Med Infect Dis 2020; 34: 101663.
- 11) Jean S, Hsueh P. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18 (9): 843-847.



IBL DUO®

Para ganar comodidad sin perder eficacia



2 Tomas Diarias
Mañana y Tarde

2 Presentaciones
30 y 60 ml

2 Beneficios
Comodidad
y Eficacia



componentes

Amoxicilina

El Antibiótico más
confiable en Pediatría

Sulbactam

El Inhibidor que no
induce las betalactamasas





TUSIGENO[®] INFANTIL

EL ANTITUSÍGENO, DESCONGESTIONANTE INFANTIL



Formulación adecuada para niños a partir de los **2** años.



Efectividad garantizada sin efectos adversos.



Libre de componentes innecesarios, garantizando así su efectividad clínica.



Formulación EXACTA Y COMPLETA



**Tusigen[®]
Infantil**

Antitusígeno
Descongestionante

Contenido:
Un frasco con 100 ml

Bagó

PLANTA FARMACÉUTICA CERTIFICADA
GMP
GOOD MANUFACTURING PRACTICES - BOLIVIA



Bagó

Ética al servicio de la salud

ACTUALIZACIÓN

COVID-19 y diabetes

COVID-19 and diabetes

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado⁽¹⁾

Resumen

Existe una relación bidireccional entre la diabetes y la COVID-19. Por un lado, la diabetes se asocia con un riesgo elevado de COVID-19 grave; por otro lado, se ha descrito en pacientes con COVID-19, debut de diabetes y complicaciones agudas de diabetes preexistente (cetoacidosis diabética).

La hiperglucemia aguda incrementa la expresión del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en las células, facilitando el ingreso viral; la hiperglucemia crónica reduce la expresión de ACE2, haciendo que las células sean más vulnerables a los efectos inflamatorios del SARS-CoV-2.

No existen datos respecto al manejo más apropiado de los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2; como tampoco de los pacientes con COVID-19 que desarrollan una descompensación de la glucemia. Se recomienda que la insulina sea la modalidad terapéutica elegida, independientemente de la disfunción hepática, renal o estadio de la COVID-19.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 45-54: Diabetes mellitus, COVID-19, SARS-CoV-2.

Enfermedades no transmisibles:

La OMS considera a las enfermedades crónicas no transmisibles como factores de riesgo principales para COVID-19. En Italia, el 99% de los pacientes que fallecieron con COVID-19 grave, presentaba una enfermedad crónica no transmisible: Obesidad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, nefropatía o cáncer⁽¹⁾.

Summary

There is a two-way relationship between diabetes and COVID-19. On the one hand, diabetes is associated with an elevated risk of severe COVID-19; on the other hand, it has been described in patients with COVID-19, the debut of diabetes and acute complications of pre-existing diabetes (diabetic ketoacidosis).

Acute hyperglycemia increases the expression of the ACE2 receptor (angiotensin converting enzyme 2) in cells, facilitating viral entry; chronic hyperglycemia reduces ACE2 expression, making cells more vulnerable to the inflammatory effects of SARS-CoV-2.

There are no data regarding the most appropriate management of patients with diabetes infected with SARS-CoV-2; nor of the patients with COVID-19 that develop a decompensation of the glycemia. It is recommended that insulin be the therapeutic modality of choice, regardless of liver or kidney dysfunction or COVID-19 stage.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 45-54: Diabetes mellitus, COVID-19, SARS-CoV-2.

Se han descrito diversas comorbilidades asociadas con un curso más grave de la COVID-19: enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, enfermedad respiratoria crónica, cáncer y diabetes mellitus⁽²⁾.

Las comorbilidades más frecuentes en los afectados con COVID-19, son la diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial. La diabetes

(1) Médico pediatra. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 05/10/20.

es un factor de riesgo primario para el desarrollo de neumonía severa y sepsis en el curso de infecciones virales. La diabetes fue el principal factor asociado a severidad y mortalidad en el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El riesgo de muerte por COVID-19 es 50% mayor en la población diabética, en comparación a los no diabéticos⁽³⁾.

Diabetes e infecciones respiratorias:

Los pacientes con diabetes constituyen un grupo de riesgo para las infecciones, especialmente influenza y neumonía. El riesgo disminuye con el buen control glucémico, pero no es completamente eliminado. Es importante que todos los diabéticos estén vacunados contra el neumococo y que reciban anualmente la vacuna contra la influenza⁽⁴⁾.

La diabetes aumenta la morbimortalidad durante las infecciones agudas. Un valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 9% incrementa 60% las hospitalizaciones por neumonía. La diabetes representó un factor de riesgo de complicaciones y mortalidad por SARS-CoV-1 (2002-2003); triplicó el riesgo de internación y cuadruplicó el ingreso a UTI por H1N1 (2009); se evidenció una razón de oportunidades (odds ratio -OR-) de 7.2 a 15.7 en diabéticos respecto a los pacientes no diabéticos para MERS-CoV grave o crítico (2012)⁽⁵⁾.

En pacientes con hiperglucemia / diabetes, por la disfunción del sistema inmune (humoral y celular) y estado inflamatorio anormal, la susceptibilidad a las infecciones está incrementada. En pacientes diabéticos, la hiperglucemia es un importante factor que influye en la incidencia y evolución de la sepsis. La hiperglucemia es un importante factor pronóstico en los pacientes con sepsis, aunque no sean diabéticos⁽⁶⁾.

Diabetes y COVID-19:

La diabetes constituye una comorbilidad frecuente en los pacientes con COVID-19; su prevalencia

es de 5.7% en los pacientes con enfermedad no grave y 16.2% en aquellos con COVID-19 grave. Se ha evidenciado diabetes en 14% de los pacientes sobrevivientes de COVID-19 y en el 31% de aquellos que no sobrevivieron. La incidencia de diabetes en los pacientes internados en UCI con COVID-19, es dos veces mayor que la de los pacientes hospitalizados (no UCI)⁽⁷⁾.

La incidencia de diabetes en pacientes con COVID-19 (CDC de USA) es del 6% de los pacientes no hospitalizados, 24% de los internados (no en UCI) y 32% de los pacientes con COVID-19 en UCI. La diabetes se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave, necesidad de ventilación mecánica y muerte⁽⁷⁾.

Diabetes y COVID-19 grave:

Algunos estudios epidemiológicos no demuestran que los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo que la población general, para la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, se ha observado que cuando la diabetes no está bien controlada, los pacientes se exponen a una COVID-19 más complicada y una mayor frecuencia de óbitos⁽⁸⁾.

Las personas con diabetes presentan un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19, incluso la muerte. Se ha descrito como factores de riesgo: Las cancelaciones de los controles de salud por cuarentena, el incremento del estrés por el aislamiento social y la suspensión de la práctica deportiva (ejercicios físicos). Los diabéticos son más susceptibles a presentar COVID-19 grave⁽⁹⁾.

Entre los factores de riesgo para enfermedad grave por SARS-CoV-2, se han mencionado la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, diabetes, inmunosupresión y cáncer⁽¹⁰⁾.

Los diabéticos no presentan un mayor riesgo de presentar COVID-19; sin embargo, la gravedad de la infección y la mortalidad son mayores en este grupo de pacientes, en comparación a los no diabéticos. Se ha

reportado que glucemias superiores a 180 mg/dL se asocian con cuadros significativamente más graves y mayor mortalidad. Es importante que los diabéticos con COVID-19 presenten glucemias inferiores a 180 mg/dL, sin episodios de hipoglucemia⁽¹¹⁾.

Los niveles más elevados de los marcadores de inflamación se observan en los pacientes hospitalizados por presentar COVID-19, con valores altos de HbA1c. Se recomienda la determinación rutinaria de HbA1c en los pacientes hospitalizados con COVID-19, para considerarla como un factor de riesgo adicional de enfermedad grave⁽¹²⁾.

En los pacientes diabéticos hospitalizados con COVID-19, el IMC (índice de masa corporal) se asocia de manera positiva e independiente, con la intubación endotraqueal y/o la muerte en los primeros siete días de internación. Algunos trabajos han reportado que ni el control de glucemia a largo plazo, evaluado por el nivel de HbA1c, ni el tratamiento rutinario de la diabetes, se asocian con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2⁽¹³⁾.

Diabetes y COVID-19.- Relación bidireccional:

Existe una relación bidireccional entre la diabetes y la COVID-19. Por un lado, la diabetes se asocia con un riesgo alto de COVID-19 grave; por otro lado, se ha descrito en pacientes con COVID-19, debut de diabetes y complicaciones agudas de diabetes preexistente (cetoacidosis diabética)⁽¹⁴⁾.

El SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), los cuales se expresan en diferentes órganos y tejidos, incluyendo las células beta pancreáticas, tejido adiposo, intestino delgado y riñones. El SARS-CoV-2, mediante efectos pleiotrópicos, puede causar alteraciones del metabolismo de la glucosa, que podrían complicar la evolución de la diabetes preexistente o provocar el debut diabético. Ya se reportaron debuts diabéticos en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave SRAS (por SRAS-CoV)⁽¹⁴⁾.

El SARS-CoV-2 al igual que el SARS-CoV-1, utiliza el receptor ACE2 para ingresar a la célula. El receptor ACE2 no sólo se expresa en las células epiteliales alveolares tipo I y tipo II a nivel pulmonar y del tracto respiratorio, sino también a nivel cardíaco, endotelio, epitelio renal tubular, mucosa intestinal y páncreas⁽⁵⁾.

Hiper glucemia aguda e hiper glucemia crónica:

La hiper glucemia aguda incrementa la expresión de ACE2 en las células, facilitando el ingreso viral. La hiper glucemia crónica reduce la expresión de ACE2, haciendo que las células sean más vulnerables a los efectos inflamatorios del SARS-CoV-2. Normalmente la ACE2 tiene efectos protectores contra la inflamación. La infección por SARS-CoV-2 disminuye la expresión de ACE2, induciendo daño celular, hiper inflamación y fallo respiratorio⁽³⁾.

La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) convierte la angiotensina II (vasoconstrictora, con propiedades inflamatorias) a angiotensina 1-7 (vasodilatadora, con propiedades antiinflamatorias). La proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2, disminuyendo su expresión en los pulmones, lo que causa una mayor proporción de angiotensina II respecto a la angiotensina 1-7. En los diabéticos está aumentada la expresión de ACE2 en las fases iniciales de la enfermedad; después disminuye esa expresión, lo que se asocia a una mayor lesión pulmonar⁽¹⁵⁾.

La expresión de ACE2 en las células beta pancreáticas puede causar un efecto directo en la función de las células beta pancreáticas, lo que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 puede inducir el debut de la diabetes. El potencial daño de las células beta causado por el virus provocaría deficiencia de insulina, lo que explicaría los frecuentes casos de cetoacidosis diabética, al tiempo de la admisión hospitalaria por COVID-19. Asimismo se ha evidenciado la necesidad de dosis

elevadas de insulina en los pacientes diabéticos con COVID-19⁽³⁾.

Los receptores ACE2 son expresados en los islotes pancreáticos. La infección por SARS-CoV-1 causó hiperglucemia en personas sin diabetes preexistente. La hiperglucemia persistió hasta tres años después de la infección por SARS-CoV-1, lo que indica el daño transitorio de las células pancreáticas. Es importante controlar la glucemia tanto en la fase aguda como durante el seguimiento⁽⁵⁾.

SARS-CoV-2 y diabetes:

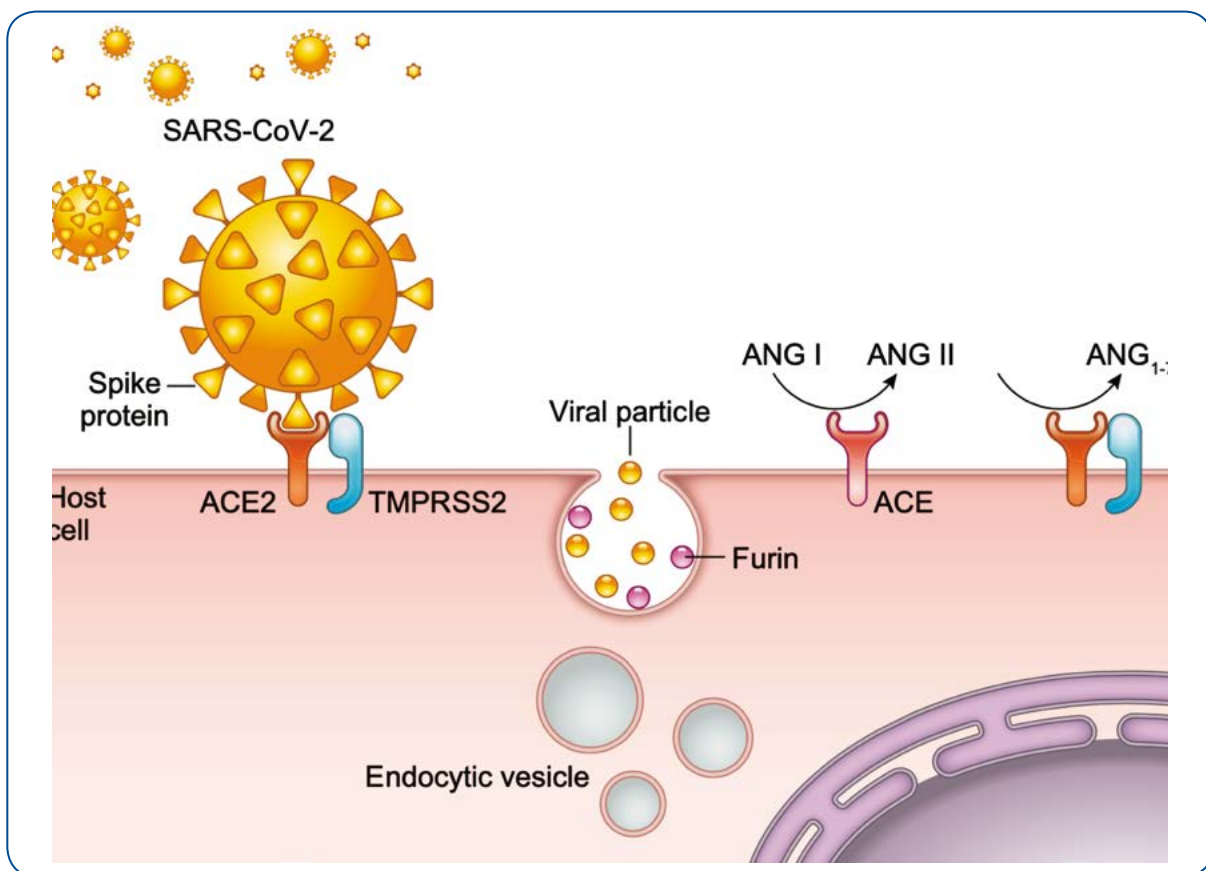
La glucoproteína S de la superficie del SARS-CoV-2 se acopla a los receptores ACE2, causando el cambio conformacional de la glucoproteína; siguiendo la digestión proteolítica por las proteasas de las células del huésped (TMPRSS2 y furina) y continuando con la internalización del virión⁽⁵⁾.

Entre los mecanismos que predisponen a la gravedad de la COVID-19 en diabéticos, se han descrito: El incremento de la expresión de ACE2 (la mayor expresión de ACE2 predispone a los diabéticos a infectarse con el SARS-CoV-2) y el incremento de la furina (proteasa que participa en el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula; al estar incrementada en los diabéticos, facilita la replicación viral)⁽⁵⁾.

En los pacientes diabéticos se encuentran elevados los niveles circulantes de furina, proteasa que facilita el ingreso de SARS-CoV-2 a las células, al escindir los dominios S1 y S2 de la proteína S viral, haciendo que el paciente diabético sea más susceptible a la COVID-19 (figura 1). Por otro lado, se ha reportado que está disminuido el aclaramiento del SARS-CoV-2 en los pacientes diabéticos⁽¹⁶⁾.

Se piensa que el SARS-CoV-2, como se evidenció con el MERS-CoV, se une al dominio de unión

Figura 1: SARS-CoV-2, ACE2, TMPRSS2 y furina ⁽¹⁶⁾.



del receptor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), provocando en los pacientes diabéticos, una mayor severidad de la enfermedad, con inflamación pulmonar significativa, caracterizada por infiltrados de macrófagos⁽¹⁷⁾.

Diabetes, inmunidad y COVID-19:

Son varios los mecanismos por los cuales los diabéticos son susceptibles a infecciones más severas: Hiperglucemia, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, disfunción fagocítica celular, producción alterada de citocinas, alteración de las respuestas inmunes mediadas por células T y aclaramiento microbiano inefectivo⁽¹⁵⁾.

Cuando la diabetes no se encuentra controlada en forma óptima se inhibe la proliferación de linfocitos a diferentes tipos de estímulos y se alteran las funciones de los monocitos / macrófagos y neutrófilos (la reacción de hipersensibilidad retardada es anormal y se evidencia la disfunción de la activación del complemento)⁽¹⁸⁾.

Entre los mecanismos potenciales que incrementan la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a presentar COVID-19, se ha descrito una mayor susceptibilidad a la hiperinflamación y tormenta de citocinas (disminución de la función de las células T y disminución del aclaramiento viral) y una mayor afinidad celular a la unión con el virus que ingresa con eficiencia⁽¹⁶⁾.

La disfunción inmune en diabéticos e infección por SARS-CoV-2 está caracterizada por un menor reclutamiento de células T CD4, monocitos y macrófagos inflamatorios en el tejido pulmonar, una mayor respuesta de células colaboradoras Th17, con niveles elevados de IL-17a (citocina parcialmente responsable de la gravedad del cuadro) y la disminución de células T reguladoras (cascadas inflamatorias exageradas)⁽¹⁵⁾.

Son varios los mecanismos que predisponen a la gravedad de la COVID-19 en diabéticos⁽¹⁶⁾:

- Incremento de la expresión de ACE-2.
- Alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos.
- Alteración de los mecanismos fagocitarios.
- Incremento de la furina.
- Reducción de la muerte intracelular del agente infeccioso.
- Alteración de la función de las células T.
- Reducción de los conteos periféricos de células CD4 y CD8.
- Aumento de las células proinflamatorias Th17 CD4 y de citocinas.
- Incremento de la interleucina 6 (IL-6).
- Bloqueo de las respuestas antivirales del interferón.
- Retraso de la activación de la inmunidad mediada por células Th1.
- Respuesta hiperinflamatoria tardía.

La alteración de la función de las células T predispone a la gravedad de la COVID-19 en pacientes diabéticos; la linfocitopenia se ha observado en diabéticos con COVID-19, asociándose con el pronóstico⁽⁵⁾.

Síndrome hiperinflamatorio y tormenta de citocinas:

Algunos diabéticos con COVID-19 desarrollan un “síndrome hiperinflamatorio”, mediado por citocinas proinflamatorias como las interleucinas IL-2, IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)⁽¹⁵⁾.

La entrada del SARS-CoV-2 a la célula desencadena una respuesta inflamatoria, con el reclutamiento de células T auxiliares y otras células inflamatorias que provocan la “tormenta de citocinas”, pudiendo dañar al órgano y causar una falla multiorgánica, evidenciada en la COVID-19 grave⁽⁵⁾.

Los pacientes con diabetes están afectados por un grado bajo de inflamación crónica, que facilita la

tormenta de citocinas de la COVID-19, causante de las neumonías graves y eventualmente de la muerte. La IL-6 (interleucina-6) es el marcador de inflamación más elevado en los diabéticos con COVID-19. La IL-6 es una citocina pleiotrópica que participa en las respuestas inflamatorias de fase aguda, pero que también se encuentra aumentada en las condiciones de inflamación crónica (trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular)⁽¹⁹⁾.

Los pacientes diabéticos presentan niveles más elevados de leucocitos, neutrófilos, PCR, IL-2R, IL-6, IL-8, dímero D, LDH y linfocitopenia. A diferencia de lo observado en los pacientes sin diabetes, en los diabéticos con COVID-19 aumentan las citocinas proinflamatorias⁽⁷⁾.

La neutrofilia relacionada a la tormenta de citocinas inducida por la invasión viral, activación de la coagulación relacionada a la respuesta inflamatoria mantenida e injuria renal aguda asociada a los efectos directos del virus, se asocian con el óbito de pacientes con COVID-19. Los diabéticos

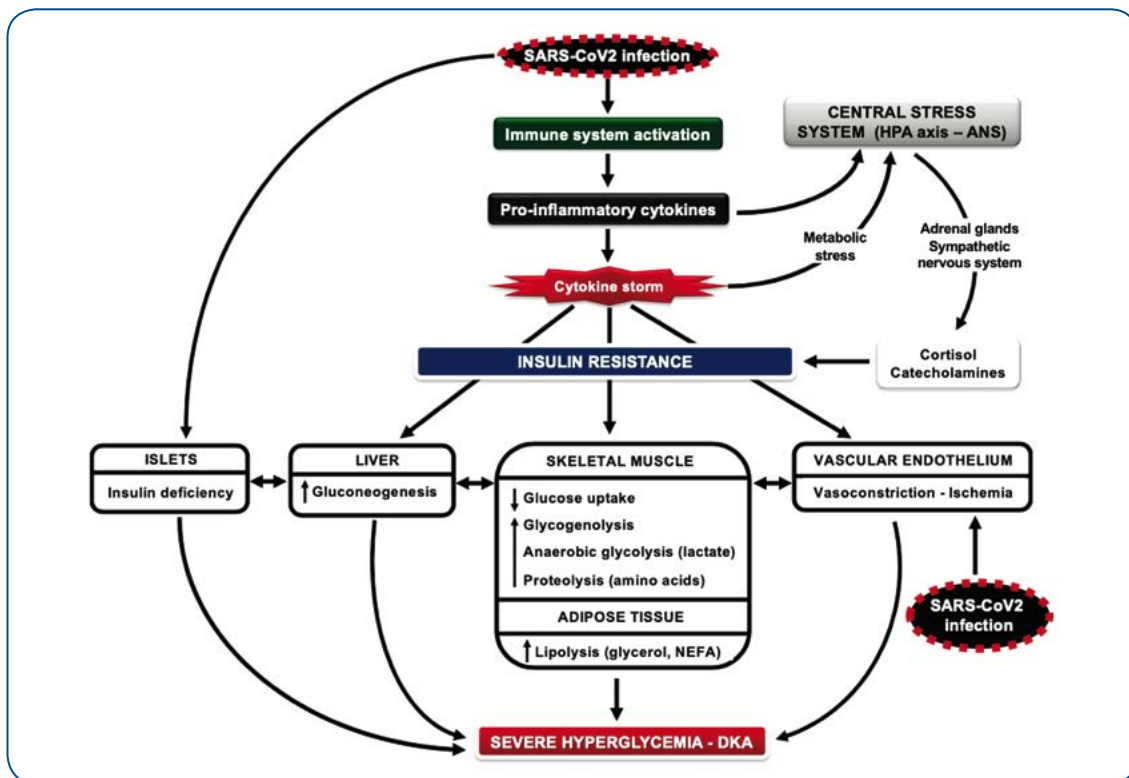
presentan cuadros más graves de COVID-19, neumonía por SARS-CoV-2, en comparación a la población general, evaluando factores inflamatorios e hipercoagulabilidad, siendo más probable que presenten un peor pronóstico⁽²⁰⁾.

Diabetes tipo 2 y COVID-19 grave:

La diabetes es una condición crónica inflamatoria caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que afectan la respuesta a patógenos. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina incrementan la síntesis de productos finales de glicosilación, citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo, además de estimular la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación tisular, causando una mayor susceptibilidad a la infección con evolución desfavorable⁽¹⁸⁾.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad inflamatoria de bajo grado, crónica, causada por un desequilibrio del sistema inmune, síndrome metabólico o

Figura 2: SARS-CoV-2 e insulinoresistencia ⁽²¹⁾.



exceso de nutrientes asociado con obesidad. La inflamación asociada a la obesidad se caracteriza por un incremento del número y activación de las células de la inmunidad innata y adaptativa en el tejido adiposo, con la liberación aumentada de quimiocinas, a nivel local y sistémico⁽²⁰⁾.

El SARS-Cov-2 activa el sistema inmune - tormenta de citocinas, que media la insulinoresistencia y la activación adrenal y del sistema nervioso autónomo. El virus y la inflamación inducen endotelitis - figura 2 -⁽²¹⁾.

En los pacientes con diabetes tipo 2, además del proceso inflamatorio, se evidencia el desbalance entre la coagulación y la fibrinólisis, con el incremento de los factores de coagulación e inhibición relativa del sistema fibrinolítico. La resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 se asocian con disfunción endotelial, aumento de la agregación y activación plaquetaria, anomalías que favorecen el desarrollo de un estado hipercoagulable protrombótico⁽¹⁸⁾.

La ACE2 además de constituir es el principal receptor que media el ingreso del SARS-CoV-2 a las células del huésped, metaboliza la angiotensina 2, tiene propiedades antiinflamatorias y protege contra el daño pulmonar severo. En las fases iniciales, la expresión de ACE2 a nivel pulmonar está aumentada en los diabéticos, incrementando el ingreso del SARS-CoV-2. En las fases tardías, la expresión de ACE2 está disminuida, predisponiendo a los pacientes a complicaciones severas y evoluciones desfavorables⁽²¹⁾.

La hiperglucemia afecta el sistema inmune innato y adaptativo: Altera la función de los neutrófilos y macrófagos, además de disminuir la quimiotaxis, adherencia y fagocitosis de los neutrófilos; también altera la respuesta inmune mediada por células T y la depuración microbiana. Por otro lado, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina pueden alterar las defensas del huésped mediadas por surfactante, en los pulmones de los diabéticos⁽²¹⁾.

Los pacientes con diabetes están caracterizados por un grado bajo de inflamación asociado

con resistencia a la insulina y acumulación de grasa visceral, que predisponen al síndrome de tormenta de citocinas o hiperinflamatorio, agravando el curso de la COVID-19. Por otro lado, la hiperglucemia crónica combinada con la hiperinsulinemia y disfunción endotelial, se asocian con efectos protrombóticos, aumentando el riesgo de complicaciones trombóticas en la COVID-19 grave. Finalmente, las comorbilidades de la diabetes empeoran el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2⁽²¹⁾.

Diabetes y COVID-19.- Clínica:

La severidad de la COVID-19 en los diabéticos puede estar oculta por una presentación inicial de infección leve por SARS-CoV-2, caracterizada por fiebre, escalofríos, disnea / taquipnea. Por lo anterior, es importante no subestimar la severidad de la COVID-19 en los pacientes con diabetes, incluso en ausencia de signos de gravedad. No se ha establecido si la presentación clínica de la COVID-19 es diferente en los diversos tipos de diabetes o con los diferentes esquemas terapéuticos⁽¹⁹⁾.

Es importante evitar los episodios de hipoglucemia, ya que ésta debilita los mecanismos de defensa corporal contra las infecciones, por privar de su principal combustible a los leucocitos, además de alterar la función autonómica, causando vasoconstricción e isquemia; por otro lado, moviliza monocitos proinflamatorios e incrementa la reactividad plaquetaria, contribuyendo a una mayor mortalidad cardiovascular y prolonga el intervalo QT, predisponiendo a arritmias cardíacas fatales⁽²¹⁾.

Diabetes y COVID-19.- Manejo:

No existen datos referentes a cual es el manejo más apropiado de los pacientes diabéticos con COVID-19; tampoco del mejor manejo de los pacientes con COVID-19 que presentan una descompensación glucémica. Es muy importante el control riguroso de la glucemia. Deben considerarse las in-

teracciones medicamentosas y efectos adversos. La hiperglucemia no debe representar la única preocupación; también se debe evitar la hipoglucemia, por lo que el manejo debe ser multidisciplinario (infectólogo, endocrinólogo, neumólogo, etc.)⁽¹⁸⁾.

Los objetivos de la terapia en los diabéticos con COVID-19 son⁽³⁾:

- Glucemias entre 72 y 144 mg/dL (hasta 180 mg/dL).
- HbA_{1c} inferior a 7%.
- Más del 70% de las glucemias deben encontrarse entre 70 y 180 mg/dL.
- Menos del 4% de las glucemias < 70 mg/dL.

No se sabe con certeza si los diversos fármacos indicados en los pacientes diabéticos mejoran o empeoran la evolución del proceso infeccioso, exceptuando la insulina, cuya indicación ha demostrado disminuir la inflamación. Por otro lado, el control glucémico intenso puede ser deletéreo en los pacientes diabéticos internados en UCI. La hipoglucemia es perjudicial para los pacientes diabéticos en UCI; la hipoglucemia es un factor pronóstico negativo en pacientes críticos⁽⁶⁾.

Se aconseja que los diabéticos con COVID-19 leve sean tratados en casa: Hidratación por vía oral, analgésico / antitérmico por vía oral y mantener la normoglucemia, con un mayor número de controles. En los casos de COVID-19 moderada o grave se recomienda la hospitalización, aplicando las “reglas de los días de enfermedad” (insulinoterapia)⁽⁴⁾.

En el paciente hospitalizado, se solicitará laboratorio (glucemia, electrolitos, pH, cetonas, beta hidroxibutirato) e iniciará insulina por vía endovenosa. Los controles de glucemia serán cada 2 a 4 horas y se modificará el tratamiento según la evolución⁽³⁾.

En los pacientes con diabetes y COVID-19, se recomienda que la insulina sea la modalidad terapéutica elegida, independientemente de la disfunción hepática, renal o estadio de la COVID-19. La insulina subcutánea se indica en pacientes internados con

COVID-19 leve a moderada. En los pacientes con COVID-19 grave se utiliza insulina endovenosa: Insulina regular (cristalina). Una opción es la infusión continua de insulina subcutánea (bomba)⁽¹¹⁾.

La hiperglucemia es frecuentemente evidenciada en UCI, en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes. Aún es motivo de debate el nivel óptimo de glucemia en los pacientes internados en UCI; se ha recomendado mantener las glucemias entre 140 y 180 mg/dL, por el riesgo de hipoglucemia, asociada a la terapia intensiva con insulina⁽²²⁾.

Se sugiere que los pacientes con COVID-19 y enfermedades preexistentes, como la diabetes, continúen con su terapia médica previa o modificarla según la condición clínica de cada paciente en particular⁽¹⁰⁾.

En general, los antidiabéticos orales pueden usarse en diabéticos que presenten COVID-19 leve a moderado; no se indican en los casos de COVID-19 grave⁽¹¹⁾.

Se recomienda suspender la metformina en pacientes internados e iniciar la terapia con insulina⁽²¹⁾.

Prevención de la infección por SARS-CoV-2:

Los pacientes diabéticos deben evitar la infección por SARS-CoV-2⁽²³⁾:

- Medidas preventivas generales.
- Control adecuado de la glucemia.
- Se recomiendan controles vía telemedicina.
- Adecuada ingesta de proteínas, minerales y vitaminas.
- Práctica regular de ejercicio físico, evitando lugares concurridos.
- Vacunación contra el neumococo y la influenza.

Preguntas sin responder⁽¹⁴⁾:

- ¿Las alteraciones del metabolismo de la glucosa persisten o remiten una vez superada la infección por SARS-CoV-2?

- ¿El debut diabético durante la COVID-19 es de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o un nuevo tipo de diabetes?
- ¿En estos pacientes es mayor el riesgo de cetoacidosis diabética?
- ¿En los pacientes con diabetes preexistente, la COVID-19 modifica la fisiopatología e historia natural de la diabetes?

Conclusiones:

No existen datos respecto al manejo más apropiado de los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2; como tampoco de los pacientes con COVID-19 que desarrollan una descompensación de la glucemia.

Los controles rigurosos de la glucemia atenúan el empeoramiento de los síntomas y las evoluciones desfavorables de los pacientes con COVID-19.

Aunque la hiperglucemia es frecuentemente la principal preocupación, no debe olvidarse de los episodios de hipoglucemia en los pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2.

Recomendaciones:

* Pacientes ambulatorios con diabetes y COVID-19:

- Es importante el control metabólico óptimo.
- Si es necesario se optimiza el tratamiento de la diabetes.
- Se aconseja la utilización de telemedicina, para los controles.

* Pacientes internados en hospital / unidad de cuidados intensivos (UCI):

Monitorización en todos los nuevos casos de diabetes infectados con SARS-CoV-2, y en todos los pacientes diabéticos con COVID-19, en UCI:

- Glucemia, electrolitos, pH, cetonas o beta hidroxibutirato.

- Se aconseja la terapia con insulina endovenosa, para que las dosis sean exactas, ya que por vía subcutánea, la absorción puede ser variable.

Referencias bibliográficas:

- 1) Malavazos A, Corsi M, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (7):1178-1179.
- 2) Stefan N, Birkenfeld A, Schulze M, Ludwig D. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (7): 341-342.
- 3) Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8 (6): 546-550.
- 4) Gupta R, Ghosh A, Singh A, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (3): 211-212.
- 5) Singh A, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14 (4): 303-310.
- 6) Villabona C. COVID-19 and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108138.
- 7) Shenoy A, Ismaily M, Bajaj M. Diabetes and covid-19: a global health challenge. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8 (1): e001450.
- 8) Ceriello A, Stoian A, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 163: 108151.
- 9) Hill M, Mantzoros C, Sowers J. COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217.
- 10) World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Interim guidance. 2020.
- 11) Singh A, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165: 108266.
- 12) Klein S, Fries D, Kaser S, Mathis S, Thomé C, Joannidis M. Unrecognized diabetes in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24 (1): 406.
- 13) Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes. *Diabetologia* 2020; 63: 1500-1515.

- 14) Rubino F, Amiel S, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel R et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (8): 789-790.
- 15) Angelidi A, Belanger M, Mantzoros C. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism* 2020; 107: 154245.
- 16) Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318 (5): E736-E741.
- 17) Bloomgarden Z. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes* 2020; 12 (4): 347-348.
- 18) Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira N. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142.
- 19) Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e33213321.
- 20) Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319.
- 21) Koliaki C, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Melidonis A, Dimitriadis G, Tentolouris N et al. Clinical Management of Diabetes Mellitus in the Era of COVID-19: Practical Issues, Peculiarities and Concerns. *J Clin Med* 2020; 9 (7): 2288.
- 22) Ceriello A, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic N, Rahelic D et al. Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19:114.
- 23) Puig M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020; 68 (1): 2-5.

Flucomix®

Libera la respiración

Rapidez - Mayor afinidad - Efecto prolongado y Seguridad

- Mayor potencia antiinflamatoria que otras alternativas terapéuticas.
- Reduce con rapidez la congestión nasal en la rinitis.
- Mínima absorción sistémica.
- Seguridad en tratamientos prolongados.
- Excelente tolerabilidad.
- Indicado en niños (a partir de los 4 años) y en adultos.



Se aplica

**1 VEZ
AL DÍA**

Frasco x 60 y 120 dosis



Bagó
Ética al servicio de la salud

REMITEX[®]-D

Liberación total de la congestión

Para respirar plenamente



Gotas x 15 ml



Jarabe x 60 ml

- ✦ *Efectiva acción descongestionante*
- ✦ *Rápido inicio de acción: 10 minutos*
- ✦ *Libre de congestión: 12 horas continuas*
- ✦ *Máxima seguridad: No sedante*
- ✦ *Cómoda posología: 2 veces al día*

CALIDAD CERTIFICADA

GMP

GOOD MANUFACTURING PRACTICES



Bagó

Ética al servicio de la salud

ACTUALIZACIÓN

COVID-19 y obesidad

COVID-19 and obesity

Dr. Harvey Pitias Suarez Justiniano⁽¹⁾

Resumen

La obesidad es un importante factor predictivo de hospitalización por COVID-19 y representa un factor asociado a la necesidad de ventilación mecánica; constituye un factor de riesgo de gravedad en los pacientes con COVID-19, siendo mayor el riesgo de neumonía grave.

Es importante el tratamiento de la obesidad en los pacientes, por la mayor frecuencia de complicaciones de la COVID-19; las acciones terapéuticas sobre el tejido adiposo excesivo se consideran útiles para reducir la gravedad de COVID-19.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 55-8: Obesidad, COVID-19, SARS-CoV-2.

Epidemiología:

La OMS considera a las enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, los factores de riesgo principales para COVID-19. El 72% de los pacientes en cuidados intensivos por COVID-19 grave, en Reino Unido, presentó sobrepeso u obesidad; en Italia, el 99% de los pacientes que fallecieron con COVID-19 grave, presentaba una enfermedad crónica no transmisible: Obesidad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, nefropatía o cáncer⁽¹⁾.

Los pacientes con sobrepeso y obesidad con COVID-19, en Shenzhen y New York, presentaron un riesgo de neumonía grave, 86% mayor (sobrepeso) y 142% mayor (obesidad), respecto a los pacientes con peso normal. La obesidad es un importante factor predictivo independiente de hospitalización

Summary

Obesity is an important predictor of hospitalization for COVID-19 and represents a factor associated with the need for mechanical ventilation; constitutes a risk factor for seriousness in patients with COVID-19, with the risk of severe pneumonia being greater.

The treatment of obesity in patients is important, due to the higher frequency of complications of COVID-19; Therapeutic actions on excessive adipose tissue are considered helpful in reducing the severity of COVID-19.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2020; 58 (1): 55-8: Obesity, COVID-19, SARS-CoV-2.

y representa un factor asociado a la necesidad de ventilación mecánica⁽²⁾.

Se han registrado valores más altos de IMC (índice de masa corporal) en pacientes graves con COVID-19, en Unidades de Cuidados Intensivos y en aquellos que no sobreviven a la enfermedad (valores elevados de IMC). El 88.2% de los pacientes que no sobrevivieron a la COVID-19, presentaba sobrepeso u obesidad⁽³⁾.

Analizando los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2), al comparar el grupo de pacientes con COVID-19 e IMC normal con el grupo de obesos, se evidenció que la ventilación mecánica fue indicada en 81.8% de los pacientes obesos mórbidos y sólo en el 41.9% de los pacientes con IMC normal⁽⁴⁾.

(1) Médico pediatra. Hospital Materno Infantil Boliviano Japonés. Trinidad, Bolivia.

Conflicto de intereses: El autor indica que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses. Artículo aceptado el 07/10/20.

Los pacientes con COVID-19 y sobrepeso u obesidad, presentan 1.8 y 3.6 veces mayor probabilidad, respectivamente, de ser admitidos en unidades de cuidados intensivos, en comparación a los pacientes con peso normal. La obesidad constituye un factor de riesgo de gravedad en los pacientes con COVID-19, por la disminución de la reserva cardiorespiratoria protectora y la mayor desregulación inmune, mediando en la progresión de la enfermedad a la fase crítica y falla orgánica, en algunos casos⁽⁵⁾.

Se ha descrito la relación entre obesidad y enfermedad respiratoria. El exceso de peso se asocia positivamente con: Asma bronquial, síndrome de apnea obstructiva de sueño, injuria pulmonar aguda y síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)⁽⁶⁾.

Como en los adultos, aunque con menor frecuencia, los niños con comorbilidades (enfermedad renal crónica, enfermedades pulmonares, procesos malignos, diabetes, trastornos inmunes, anomalías cromosómicas, cardiopatías, malformaciones congénitas y obesidad) presentan una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de COVID-19⁽⁷⁾.

Fisiopatología:

Los tres principales factores de riesgo que asocian obesidad con COVID-19, evidenciados en adultos, también están presentes en niños y adolescentes: Inflamación crónica subclínica, alteración de la respuesta inmune y enfermedades cardiorrespiratorias subyacentes. Las comorbilidades descritas en los adultos pueden observarse también en niños y adolescentes; los niños obesos presentan respuestas inmunes inadecuadas a otras infecciones, como la neumonía bacteriana, complicación frecuente de la COVID-19⁽⁷⁾.

La obesidad y sus comorbilidades incrementan la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19, mediante diversos mecanismos: Inflamación crónica, trastornos respiratorios, deficiencia de vitamina D y de otros micronutrientes, disfunción endotelial, trastornos del sueño, esteatosis hepática no alcohó-

lica, hipertensión arterial, alteración de la respuesta inmune a la infección viral, resistencia a la insulina, dislipidemia, estado protrombótico, disfunción renal y alteración de la microbiota⁽⁷⁾.

Por otro lado, la COVID-19 (los niños permanecen dentro de sus casas) incrementa el riesgo de obesidad, por varios factores: Estrés, trastornos del sueño, mayor consumo de comidas rápidas, bebidas azucaradas, sedentarismo y mayor tiempo de pantalla⁽⁷⁾.

El impacto de la obesidad en la función pulmonar de pacientes con COVID-19 se caracteriza por la disminución del volumen de reserva espiratorio, menor excursión diafragmática y ventilación más dificultosa⁽⁸⁾.

En los obesos, por diversos mecanismos, es mayor riesgo de neumonía grave: Alteración de la mecánica respiratoria, aumento de la resistencia de las vías aéreas, alteración del intercambio gaseoso, menor fuerza de los músculos respiratorios y disminución de los volúmenes pulmonares⁽²⁾.

La obesidad juega un rol importante en la patogénesis de COVID-19. El sistema inmune participa en la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad. La inflamación del tejido adiposo causa disfunción metabólica que potencialmente provoca dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular⁽³⁾.

Al estudiar la respuesta inmune del paciente obeso con COVID-19, se ha asociado la obesidad con un estado inflamatorio basal caracterizado por niveles altos de interleucina 6 y proteína C reactiva; incrementan las concentraciones de citocinas, especialmente adipocinas; se altera la regulación de la expresión de los leucocitos a nivel tisular y macrófagos inflamatorios reemplazan subpoblaciones de células con fenotipo regulador (M2) en diferentes tejidos⁽⁵⁾.

Algunos pacientes con COVID-19 desarrollan una tormenta de citocinas; la obesidad se asocia a la activación exagerada del sistema del complemento,

potencialmente capaz de inducir una respuesta inflamatoria similar a esa tormenta de citocinas. El tejido adiposo visceral es capaz de secretar IL-6, cuyos niveles se encuentran elevados en la COVID-19⁽⁶⁾.

El SARS-CoV-2 tiene una gran afinidad por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), la cual es un receptor putativo para el ingreso del virus en las células hospederas. Este receptor se expresa en diferentes tejidos (renal, cardíaco, pulmonar y otros); en el tejido adiposo, el nivel de expresión de ACE2 es mayor que el evidenciado en el tejido pulmonar, por lo que en el obeso aumenta la susceptibilidad al ingreso viral en las células hospederas⁽³⁾.

Por otro lado, el tejido adiposo puede servir de reservorio para diversos virus como el adenovirus humano Ad-36, virus de la influenza A, HIV, citomegalovirus, además de *Trypanosoma gondii* y *Mycobacterium tuberculosis*. Por analogía, el SARS-CoV-2 puede infectar el tejido adiposo (abundante en el obeso) y propagar a otros órganos⁽³⁾.

Se ha publicado que el exceso de grasa, observado en pacientes obesos, puede también provocar la presencia de adipocitos ectópicos en el espacio intersticial parenquimatoso, que puede sufrir una infección viral directa y agravar el infiltrado inflamatorio, contribuyendo al edema intersticial masivo⁽⁶⁾.

En los pacientes con COVID-19, los eventos tromboticos son agravantes de las causas de mortalidad. El riesgo tromboembólico es mayor en los pacientes con obesidad en comparación a la población general; la obesidad es un factor de riesgo agravante de mortalidad por COVID-19⁽³⁾.

Tratamiento:

El tejido adiposo durante las enfermedades infecciosas, como la COVID-19, juega un rol importante. Es importante el tratamiento de la obesidad porque representa un factor de riesgo de gravedad y mayor frecuencia de complicaciones en COVID-19. Las acciones terapéuticas sobre el tejido adiposo excesivo son útiles para reducir la gravedad de COVID-19⁽⁹⁾.

A nivel mundial, las personas con obesidad presentan un mayor riesgo de complicaciones graves de la COVID-19; las complicaciones se asocian a las comorbilidades de la obesidad.

Por otro lado, se debe considerar en el manejo del obeso con COVID-19: Dificultades en la intubación, dificultades con la posición prona, dificultades con el transporte y una mayor frecuencia de depresión⁽¹⁰⁾.

Al presentar los pacientes obesos con COVID-19 un curso más grave de la enfermedad, se enfatiza la necesidad de incrementar la vigilancia, priorizar la detección, los exámenes complementarios y la terapia agresiva de los pacientes con obesidad y COVID-19⁽⁸⁾.

Para estimar correctamente el riesgo de complicaciones en los pacientes con COVID-19, entre los parámetros que se deben evaluar, son importantes las medidas antropométricas, IMC y perímetro abdominal⁽²⁾.

Conclusiones:

La obesidad en los niños y adolescentes puede considerarse un factor de riesgo para una mayor susceptibilidad y gravedad de la COVID-19; se asocia a alteraciones nutricionales, cardíacas, respiratorias, renales e inmunológicas, las cuales agravan las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2⁽⁷⁾.

Referencias bibliográficas:

- 1) Malavazos A, Corsi M, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity* (Silver Spring) 2020; 28 (7): 1178-1179.
- 2) Stefan N, Birkenfeld A, Schulze M, Ludwig D. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (7): 341-342.
- 3) Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* 2020; 21 (6): e13034.
- 4) Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of COVID-19. *Obesity* (Silver Spring) 2020; 28 (7): 1175.

- 5) Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142 (1): 4-6.
- 6) Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero C, Manfredi S, Gnessi L Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3325.
- 7) Nogueira C, Ciampo L, Ferraz I, Ciampo I, Conti ni A, Ued F. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* 2020; S0021-7557(20)30191-1.
- 8) Dietz W, Santos C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (6): 1005.
- 9) Finer N, Garnett S, Bruun J. COVID-19 and obesity. *Clin Obes* 2020; 10: e12365.
- 10) Ryan D, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (5): 847.

ToceX[®]

Hedera helix

La forma EFECTIVA y NATURAL de aliviar la TOS

A partir de los **6** meses de edad



PARA TODA LA FAMILIA



Bagó
Ética al servicio de la salud

¿Sabías que el 85% del cerebro se desarrolla en los primeros 5 años de vida?



Nueva SanCor Bebé PREMIUM 3 con **Inteli-DHA** y neuronutrientes que ayudan al **desarrollo mental** apoyando la **concentración**, la **memoria** y el **aprendizaje**.



Caja x 800 g
polvo



Caja x 1 Litro
líquida



Tetrapack x 200 ml
líquida

Alimenta su increíble poder de aprender

MeadJohnson
Nutrition

Instructivo para la publicación de artículos en la Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría

- 1.- Los trabajos considerados para su publicación deberán ser enviados al Editor de la Revista, al correo electrónico juanpablohayes@yahoo.com. Una vez recibidos, los artículos serán propiedad de la Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría.
- 2.- Todos los artículos enviados deberán ser originales e inéditos, no se aceptarán trabajos presentados o enviados a otras revistas científicas. Los trabajos serán sometidos a un proceso de arbitraje, donde se los evaluará desde el punto de vista metodológico. Las opiniones vertidas en los artículos, serán de absoluta responsabilidad de los autores y no expresarán la opinión de la Sociedad Boliviana de Pediatría.
- 3.- Los trabajos enviados deberán ser acompañados de una carta de solicitud de publicación, donde se indicará la siguiente información:
 - a) Si hubo una publicación anterior o envío por duplicado del trabajo o cualquier parte de él a otras revistas o medios de divulgación.
 - b) Se declara que el trabajo no ha sido sometido, antes o simultáneamente, a consideración de otras publicaciones.
 - c) Si es el caso, se declara sobre las relaciones financieras o de otro orden que pudiesen causar conflictos de intereses.
 - d) Se declara que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores.
 - e) Todos los autores deberán firmar la carta de solicitud.
 - f) Se indica la dirección, teléfono y correo electrónico del autor principal para permitir una comunicación posterior.
 - g) Si es el caso, se acompañará de los permisos necesarios para reproducción de material publicado previamente o empleo de ilustraciones sobre personas susceptibles de ser identificadas.
- 4.- El orden de publicación de los trabajos queda a criterio de la Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría y nos reservamos el derecho de su aceptación, así como de sugerir cambios, efectuar reducciones, modificaciones del texto o del material gráfico.
- 5.- Los trabajos enviados deberán ajustarse a las siguientes normas generales:
 - a) El trabajo deberá ser escrito en computadora con procesador de palabras Word para Windows de Microsoft, letra "Times New Roman", 12 puntos, texto justificado, interlineado 1.5, sin pestañas, numeración de páginas: secuencial.

La extensión del texto no debe sobrepasar 10 páginas, tamaño carta, para los artículos originales; 5 en los casos clínicos; 3 en las cartas al editor, excepto los artículos de actualización o de revisión que pueden llegar a 15 páginas de texto.
 - b) Los trabajos tienen características que permiten dividirlos en secciones tituladas según el tipo de manuscrito:
 - Artículo original: introducción, material y métodos, resultados y discusión.
 - Casos clínicos: introducción, caso clínico y discusión.
 - Imágenes pediátricas inusuales: caso clínico y discusión.
 - El formato de otros tipos de artículos de gran interés para los lectores, como revisiones de temas, actualización, editoriales, comentarios, cartas al editor, informes técnicos, etc., puede ser diferente según la naturaleza de su contenido y será aprobado por el Comité Editorial de la revista de común acuerdo con el autor.
- 6.- Los trabajos deberán contar con los siguientes apartados:
 - a) **Título:**

El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación y se debe realizar su traducción en inglés.
 - b) **Autores:**

Debe indicarse la lista de autores según el orden que figurarán en la publicación. Cada autor debe ser identificado con sus nombres y apellidos, grado académico, cargo que ocupa y lugar de trabajo. Los autores que no tengan el título de médico cirujano se los debe señalar como interno o alumno de la carrera de medicina o indicar si corresponden a otras áreas de la salud.

c) Resumen y palabras clave:

Se debe contar con un resumen en español e inglés, de no más de 250 palabras o aproximadamente 1.625 caracteres (incluyendo espacios), que describa los propósitos del estudio o investigación, material y método básico empleados, resultados principales y conclusiones más importantes (no emplee abreviaturas no estandarizadas).

El resumen debe ser estructurado de acuerdo a las secciones que componen un artículo original (introducción, material y métodos, resultados y discusión).

El resumen de los casos clínicos deberá indicar de manera sintetizada la introducción, el caso clínico y además, una colusión del trabajo.

A continuación de cada resumen en español e inglés, se escriben las palabras clave del estudio, las que no deben exceder más de cinco palabras y con su respectiva traducción en inglés, bajo el título de "key words".

d) Introducción:

Resuma la racionalidad del estudio y exprese en forma clara el propósito del artículo. Cuando sea pertinente en el estudio, explique la hipótesis cuya validez pretenda analizar, pero sin incluir datos o conclusiones del trabajo que se está presentando. No revise extensamente el tema y cite solamente las referencias bibliográficas que sean necesarias.

e) Material y métodos:

Describa claramente la selección de sujetos en observación. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y los procedimientos empleados, con la precisión necesaria para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se trata de métodos establecidos y de uso frecuente, incluso métodos estadísticos, límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Si los métodos ya han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos se aplicaron modificaciones a métodos establecidos, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Si se efectuaron experimentos en seres humanos, estos deberán contar con una autorización por un comité de ética de la institución donde se efectuó el estudio.

Identifique todos los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, dosis y vías de administración.

En caso de ser necesario identificar a los pacientes hágalo mediante números correlativos y no utilice sus iniciales ni los números de historias clínicas.

Indique el número de sujetos, de observaciones, el o los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación estadística establecido previamente para juzgar los resultados.

f) Resultados:

Presente sus resultados con una secuencia lógica según el desarrollo del texto, cuadros y figuras. Los datos se pueden mostrar en cuadros o figuras, pero no simultáneamente en ambos. No repita datos en el texto, que el lector pueda conocer al analizar un cuadro o figura, excepto aquellos resultados más relevantes del trabajo, deben ser siempre descritos en el texto. No incluya en los resultados comentarios de los mismos, ya que esto corresponde a la sección de discusión. El relato a desarrollar en esta sección es solamente de tipo descriptivo.

- Cuadros:

Numere los cuadros en orden consecutivo según el orden de aparición en el texto, seguido de un título breve en cada cuadro. Cuando se requieran notas aclaratorias o indicar el significado de las abreviaciones usadas, agréguelas al pie del cuadro y no en el cuerpo del mismo. Cite cada cuadro en orden consecutivo en el texto del trabajo.

- Figuras:

Denomine figuras a cualquier tipo de ilustración que no corresponda a un cuadro, como ser gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, etc. El diseño debe ser simple y su sola observación debe permitir su comprensión, las figuras complejas no pueden interpretarse salvo lectura en el texto, por lo tanto deben evitarse. Cite cada figura en el texto con un orden consecutivo según corresponda. Si una figura es reproducción de material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor o editor para reproducirla en su trabajo.

g) Discusión:

Se trata de realizar una discusión de los resultados obtenidos en el trabajo y no de una revisión del tema. Discuta y destaque únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones de los datos que ya fueron presentados en la sección de resultados. Compare sus hallazgos con otras observaciones relevantes identificándolos mediante las citas bibliográficas respectivas. Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio que destacó en la introducción; evite proponer conclusiones que no están sólidamente respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos que aún no están terminados.

h) Referencias:

Las referencias bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto, incluyendo las que se mencionan en los cuadros y figuras. Limite las referencias a no más de 30. Identifique las referencias en el texto mediante números arábigos, colocados como superíndice al final de la frase o párrafo en que se las alude. Los nombres de las revistas deben abreviarse según el estilo usado en el Index Medicus. Los autores serán responsables de la exactitud de sus referencias, cite solo la bibliografía a la que ha accedido, no es ético citar referencias que aparecen en otros trabajos, no incluya como referencias "observaciones no publicadas" ni "comunicaciones personales". Puede incluir entre referencias a trabajos que están oficialmente aceptados por una revista y en trámite de publicación; en este caso indique la referencia completa, agregando a continuación el nombre abreviado de la revista, entre paréntesis la expresión "en prensa".

i) Agradecimientos:

Expresé su reconocimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones sustantivas al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían asignar responsabilidad o apoyo de los resultados del trabajo y sus conclusiones.

Las contribuciones serán clasificadas de la siguiente forma:

1.- Trabajo original:

Trabajo en el que se trata de encontrar una respuesta a una o varias interrogantes planteadas sobre una determinada patología. El esquema que deberá seguir es el siguiente: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

2.- Casos clínicos:

Descripción de uno o más casos clínicos que supongan una contribución importante al conocimiento de la enfermedad y una revisión del tema en cuestión. Cuenta con las siguientes secciones: introducción, caso clínico y discusión.

3.- Actualización:

Revisión de capítulos de interés especial, realizadas por profesionales expertos reconocidos en el tema o invitados por el comité editorial.

4.- Imágenes pediátricas inusuales:

Presentación de uno o más casos clínicos, en forma resumida, que sea de presentación inusual e interesante y que se acompañe de material gráfico ilustrativo sobre el caso. El formato a seguir es el siguiente: caso clínico y discusión.

5.- Cartas al editor:

Comentario o discusión de temas que se estime de interés general relacionados con la pediatría o de trabajos publicados en la revista.

Dr. Juan Pablo Hayes Dorado
EDITOR
REVISTA SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA
Whatsapp 70870500
E-mail: juanpablohayes@yahoo.com

CORTYPIREN[®] Gotas

“EL CORTICOIDE MÁS RÁPIDO Y SEGURO”

CADA 20 GOTAS (1 ML) CONTIENE:
BETAMETASONA 0.6 MG.



INDICACIONES:

VÍAS RESPIRATORIAS / ALERGIAS

- BRONQUITIS
- BRONQUITIS CRÓNICA
- LARINGITIS
- FARINGITIS
- OTITIS EXTERNA
- SINUSITIS CRÓNICA
- RINITIS ALÉRGICA



CORTYPIREN gotas es el corticoide de mayor potencia glucocorticoide y nulos efectos mineralocorticoides. Mayor efectividad terapéutica y mejor tolerabilidad.



CORTYPIREN se absorbe rápidamente, el inicio de acción es inmediato. Asegurando pronto restablecimiento del paciente.



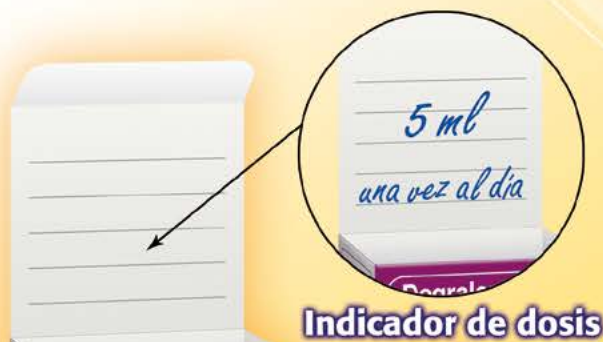
CORTYPIREN es un corticoide de concentración y dosis exactas que asegura efectividad clínica.



Degraler® Levocetirizina 5mg/5ml **FORTE** *jarabe*

La revolución antialérgica es para todo el año

- Mayor concentración por ml
- Más días de tratamiento
- Menor volumen por toma
- Comodidad posológica 1 al día
- Ahorro para el paciente



Indicador de dosis

Sabor a plátano
Contiene xilitol
Carioprotector
Tapa de seguridad



Envase irrompible
Código braille



Visita la Página Web de la
SOCIEDAD BOLIVIANA DE PEDIATRÍA

www.socbolped.org



Bagó

Ética al servicio de la salud