



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
José Arturo Bermúdez Gómez Llanos  
Jesús Carlos Briones Garduño  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel †  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guinto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez †  
Mario Antonio Mandujano Valdés  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Francisco T. Rodríguez Covarrubias  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sienra Monge  
Manuel Torres Zamora  
Juan Urrusti Sanz †  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XXIX, NÚMERO 2 MARZO - ABRIL 2020

## Contenido

Ciclosporosis .....	1
Embarazo en tiempos de covid-19.	
Revisión de conceptos actuales en tiempos de contingencia .....	2
¿Qué es el factor inducido por hipoxia?	
Un descubrimiento ganador del premio NOBEL en 2019 .....	8

## Ciclosporosis

La Ciclosporosis es una enfermedad que afecta el intestino delgado causada por el parásito *Cyclospora cayetanensis*. Se adquiere al ingerir agua o alimentos contaminados con los oocistos del parásito. Esta no se transmite de persona a persona (transmisión fecal-oral), ya que aunque *Cyclospora cayetanensis* completa su ciclo de vida en el humano, los oocistos expulsados en las heces fecales de las personas infectadas deben de madurar y pasar a esporulas fuera del huésped, lo que tarda de una a dos semanas en un medio ambiente propicio con temperaturas entre los 23 y 27 °C, en zonas tropicales o subtropicales.

Desde el punto de vista epidemiológico se presenta como brotes en verano y otoño. Destaca que las esporulas no se eliminan con el uso de los desinfectantes comúnmente utilizados en la industria de alimentos y en el tratamiento del agua. Es sensible a tratamiento médico con Trimetoprim con Sulfametoxazol 160/800 mg (TMP-SMX), ya que no responde a los antiparasitarios habituales. En zonas endémicas la infección puede ser asintomática (1).

La ingesta de *Cyclospora cayetanensis* por pacientes inmunocompetentes en áreas donde no es endémica siempre será

sintomática, caracterizada por anorexia, náusea, flatulencia, fatiga, cólicos abdominales, periodos prolongados de diarrea acuosa intermitente que fluctúa entre 5 y 15 evacuaciones al día que resulta en pérdida ponderal. El periodo de incubación es de una semana en promedio (2 a 14 días). Si el paciente no recibe tratamiento la evolución de la enfermedad es de remisiones y recaídas. Se han reportado como complicaciones malabsorción intestinal, colecistitis y artritis reactiva. Para efectuar el diagnóstico hay que solicitar en forma específica la visualización de los oocistos de *Cyclospora* por medio de tinción de Ziehl Neelsen modificada en frío, por técnicas moleculares o por un panel de patógenos gastrointestinales por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Es importante enfatizar que éstos estudios diagnósticos en ocasiones pueden ser negativos, por lo que se pueden requerir varias muestras ya que los oocistos de *Cyclospora* pueden ser expulsados en las heces en forma intermitente y en pequeñas cantidades aún en presencia de diarrea profusa.

Aunque se han reportado pocos casos en México, recientemente se ha reportado un incremento de casos en turistas que visitan

---

México.

El propósito de este comunicado es alertar a la comunidad médica, en particular a los médicos de primer contacto, ya que existe una alerta epidemiológica en los Estados Unidos de Norteamérica por el incremento reciente de casos; así mismo recordar al médico de primer contacto que con frecuencia éstos pacientes han sido multitratados con antiparasitarios y antibióticos sin éxito; y evaluados previamente con coproparasitoscópicos seriados, estudios coprológicos e incluso con colonoscopías por diarrea

prolongada intermitente y pérdida ponderal.

El antecedente de viaje reciente y el contexto clínico similar al antes descrito en un paciente con diarrea con remisiones y recaídas por semanas o meses y pérdida ponderal; apoyan el diagnóstico y justifican un tratamiento de prueba (ensayo terapéutico) con TMP-SMX. El diagnóstico diferencial en estos casos deberá siempre incluir los síndromes de colon irritable y de malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de colon (adenoma vellosa) entre otros.



## Embarazo en tiempos de covid-19. Revisión de conceptos actuales en tiempos de contingencia

### Introducción

Las infecciones emergentes han demostrado tener un impacto importante en la salud de las mujeres embarazadas, pues aumentan el riesgo de complicaciones maternas y fetales. Los ejemplos más recientes son la pandemia de influenza H1N1 y los efectos del virus Zika. La neumonía causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), también conocida como COVID-19, se originó en Wuhan, provincia de Hubei en China en diciembre de 2019. Es una infección muy contagiosa que ha sido declarada por la ONU como una emergencia de salud pública mundial. Al momento de la redacción del presente comunicado se estima que 16,341,920 casos se han confirmado a nivel mundial y 402,697 en México.

Los primeros vínculos epidemiológicos del surgimiento de este coronavirus son de un mercado de pescados y mariscos en Wuhan, desde donde se inició la propagación de la enfermedad. En la actualidad se considera que el modo de transmisión del coronavirus es por contacto cercano (menor a dos metros) persona a persona, principalmente mediante la inhalación de micro partículas (gotas respiratorias) producidas durante la tos o estornudo de personas infectadas. La transmisión por partículas respiratorias a larga distancia es poco probable. No existe evidencia de presencia de virus en líquido amniótico, secreción vaginal, o leche materna, pero si en el semen de algunos hombres infectados, y que se elimina aproximadamente a los 30 días de recuperado el paciente. El periodo de incubación va de 2 a 14 días, con una media de 5.2 días y el diagnóstico definitivo se establece mediante la confirmación de ácidos nucleicos específicos del coronavirus por reacción en cadena de transcripción de polimerasa reversa en tiempo real (PCR-TR).

### ¿Cuál es la experiencia previa con infecciones virales respiratorias durante el embarazo?

Las infecciones respiratorias virales aumentan el riesgo de eventos obstétricos y neonatales adversos debido a los cambios fisiológicos que ocurren en el curso de la gestación, como el aumento en la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno, así como la disminución en la capacidad pulmonar, además de los cambios fisiológicos, se debe de considerar la inmunosupresión adaptativa que le permiten a la madre tolerar la antigenicidad distintiva del feto.

Los resultados de múltiples estudios han documentado que la infección respiratoria por influenza durante el embarazo aumenta el riesgo de morbimortalidad materna, en comparación con mujeres no gestantes. Esta asociación también se ha demostrado cuando mujeres embarazadas se infectan por otros tipos de coronavirus como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del medio este (MERS), **ver tabla 1**. Por ejemplo, durante la epidemia del SARS que ocurrió de noviembre de 2002 a julio de 2003 se reportaron 12 embarazadas infectadas, de las cuales murieron 3 (tasa de mortalidad del 25%), no se evidenció transmisión vertical a los recién nacidos, pero se observó que el pronóstico clínico fue peor que en mujeres no embarazadas. Las complicaciones más frecuentemente reportadas fueron coagulación Intravascular diseminada, insuficiencia renal, neumonía bacteriana secundaria y sepsis, además, se observó que las mujeres gestantes tienen tres veces más riesgo de requerir ventilación mecánica. Entre las complicaciones obstétricas más frecuentemente reportadas se encuentran el parto pre término, aborto espontáneo y óbito. No se reportó transmisión in útero.

**Tabla 1.  
Características clínicas y epidemiológicas del COVID-19, SARS y MERS.**

<b>Característica</b>	<b>SARS (síndrome respiratorio agudo severo)</b>	<b>MERS (síndrome respiratorio del medio este)</b>	<b>COVID-19</b>
Primeros casos reportados	Guangdong, China. Noviembre de 2002	Zarga, Jordania. Abril 2012	Wuhan, China. Diciembre 2019
Virus	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Tipo de coronavirus Animales huéspedes	Beta coronavirus Murciélagos (reservorio natural). Civeta de las palmeras y mapache japonés (huésped intermedio).	Beta coronavirus Murciélagos (reservorio natural). Camello (Huésped intermedio).	Beta coronavirus Murciélagos y animales vendidos en el mercado de alimentos del mar en Wuhan (huéspedes intermedios).
Periodo de incubación	2 a 14 días (media de 4.6)	2 a 13 días (media de 5.2)	2 a 14 días (media de 5.2)
Tiempo de inicio de los síntomas al momento de la hospitalización	2 a 8 días	0 a 16 días	12.5 días
Número básico de reproducción (R0)*	2 – 3	<1	2.2
Velocidad de transmisión	Moderada	Baja	Alta
Mediana de la edad de los individuos afectados (años)	65	50	59

\*El número básico de reproducción (R0) es el número promedio de personas que se infectarán a partir de una persona infectada.

Fuente: Meo SA. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 2012-2019.

Se sabe, sin embargo, que las mujeres embarazadas pueden desarrollar complicaciones si se contagian de otros virus o infecciones respiratorias y, por lo tanto, se deberán considerar población de riesgo en lo que se disponga de más evidencia de calidad.

### **¿El embarazo aumenta el riesgo de contraer la infección COVID-19?**

Aunque existe información limitada, no existe evidencia de que el embarazo aumente la probabilidad de contraer COVID-19, de hecho, durante los meses iniciales del brote en China se observó que los hombres fueron los más propensos a presentar la infección.

### **¿Cuáles son los principales riesgos de las pacientes gestantes con COVID-19?**

Con base en la información actual, se puede afirmar que las embarazadas no tienen una susceptibilidad mayor para presentar complicaciones graves, aunque esta afirmación

debe hacerse con cautela, pues la información es aún limitada. Algunos reportes procedentes de China han establecido un riesgo mayor aparente de las pacientes a presentar ruptura prematura de membranas, parto pre término, taquicardia fetal y pérdida del bienestar fetal, particularmente cuando la infección se presenta en el tercer trimestre del embarazo. No existe evidencia de que se aumente el riesgo de malformaciones, aborto u óbito.

Durante la fase de infección en el epicentro de la pandemia en China se observó, que en un grupo de 13 embarazadas con COVID-19, la mayoría presentó síntomas leves a moderados, una paciente (7.6%) desarrolló neumonía severa y falla orgánica múltiple que requirió manejo por medicina crítica, esta prevalencia es similar a la observada en la población general afectada (5%). El 38% de las pacientes requirió una cesárea de urgencia por complicaciones obstétricas como pérdida del bienestar fetal, ruptura de membranas y óbito. Seis pacientes (46%) presentaron nacimiento pre término. También se han descrito casos de parto prematuro, sin embargo, se debe de considerar que la prematuridad pudo ser inducida para

priorizar la atención materna. Juusela y colaboradores reportan la experiencia de dos pacientes embarazadas con COVID-19, cuyo único factor de riesgo asociado fue obesidad, que desarrollaron síntomas severos de la infección, al realizar ecocardiograma se evidenció reducción moderada de la eyección ventricular izquierda, así como hipo quinesia global, con base en este estudio se podría considerar el solicitar enzimas cardiacas y ecocardiograma dentro del protocolo de estudio de pacientes gestantes con COVID-19 en estado crítico.

### ¿Cuáles son los principales riesgos fetales de pacientes gestantes con COVID-19?

Chen y colaboradores reportaron la experiencia de nueve recién nacidos de madres con diagnóstico confirmado de COVID-19 que nacieron después de la semana 36 de gestación, los cuales fueron egresados sin complicaciones, en contraste, Zhu reportó una cohorte de 10 recién nacidos

cuyo nacimiento fue a partir de las 31 semanas de gestación, y se observó que 6/10 neonatos se ingresaron a la UCIN para apoyo respiratorio, dos presentaron coagulación Intravascular diseminada, uno falla orgánica múltiple y una defunción. A 9 de los 10 recién nacidos se les practicó la prueba diagnóstica COVID-19, la cual fue negativa en todos los casos. Esta diferencia en los reportes de la morbilidad puede ser debido a la mayor prematuridad del grupo de Zhu.

### ¿Cuáles son los principales signos y síntomas de COVID-19 en el embarazo?

Los hallazgos clínicos en el embarazo pueden presentarse en un espectro clínico muy amplio que va desde ausencia de síntomas o síntomas leves, hasta un cuadro clínico severo que puede conducir a la muerte. La presentación clínica se ha clasificado de acuerdo con su severidad (**tabla 2**).

**Tabla 2.**  
**Clasificación de la severidad de los síntomas COVID-19 en pacientes gestantes.**

Severidad de los síntomas COVID-19	Características
Leve-moderada	Se presenta en el 81% de los casos, se presenta un cuadro de infección de vías respiratorias altas que puede incluir fiebre, tos seca, dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, cefalea, diarrea y/o dolor muscular. No hay evidencia clínica de neumonía.
Severa	Se presenta en el 14% de los casos y se caracteriza por la presencia de fiebre, disnea, taquipnea (frecuencia respiratoria mayor a 30/minuto) y/o saturación de oxígeno menor al 93%, relación PaO2/FiO2 <300 y/o infiltrados pulmonares.
Crítica	Se presenta en el 5% de los casos. En esta etapa puede haber falla respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple.

El personal de salud debe mantenerse alerta pues se ha documentado que las pacientes con infección por COVID-19 tienen una posibilidad mayor de deterioro clínico durante la segunda semana de la enfermedad, más de la mitad de los casos desarrollan disnea 8 días después del inicio de la enfermedad (rango 5 a 13 días), y el tiempo promedio desde el inicio de la enfermedad hasta el ingreso hospitalario con neumonía es de 9 días y la mediana del inicio de los síntomas hasta el desarrollo de síntomas de dificultad respiratoria es de 8 días. Además, se ha observado que el riesgo de deterioro clínico es mayor en pacientes con comorbilidades asociadas, como obesidad, hipertensión arterial, diabetes, neumopatía, enfermedad renal o cardiovascular, inmunosupresión, etc.

En un estudio de cohorte con nueve pacientes embarazadas con diagnóstico confirmado de COVID-19 por PCR-TR se observó que siete de nueve pacientes presentaron fiebre sin escalofríos, sin embargo, ninguna tuvo fiebre mayor de

39°C. Las dos pacientes restantes sin fiebre durante el diagnóstico presentaron elevación de la temperatura corporal durante el puerperio. Otros síntomas reportados fueron, tos (4/9), mialgias (3/9), dolor de garganta (2/9), malestar general (2/9) y síntomas gastrointestinales (1/9). Ninguna desarrolló neumonía, y no se reportaron muertes maternas o fetales.

### ¿Cuál es el protocolo diagnóstico recomendado?

Se recomienda que a las pacientes gestantes con sospecha diagnóstica de COVID-19 sean aisladas inmediatamente, desde su ingreso deberán usar cubre bocas quirúrgico, ingresar sin acompañante y todo el personal debe seguir las medidas de protección. La evaluación inicial debe de incluir elaboración de historia clínica completa con énfasis en síntomas respiratorios y antecedente de contacto con caso sospechoso o positivo de COVID-19, registro de

signos vitales, exploración física completa, evaluación del estado fetal (realizar registro cardiotocográfico y ultrasonido cuando este indicado), solicitar biometría hemática, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, dímero D, pruebas de coagulación, radiografía de tórax o tomografía computada de tórax (cuando se cuente con la posibilidad). Debido a que las pacientes embarazadas se consideran grupo de alto riesgo, se recomienda que a todas las pacientes sospechosas se les solicite muestra confirmatoria (COVID-19 PCR-TR) mediante muestra de frotis nasofaríngeo u oro faríngeo, preferentemente en los primeros cinco días de iniciados los síntomas, y máximo hasta catorce días. Esta evaluación inicial se debe de realizar a la par de la verificación de la disponibilidad de contar con los recursos necesarios para responder ante un deterioro del cuadro clínico, como oxígeno suplementario, ventilador mecánico, unidad de cuidados intensivos y un equipo multidisciplinario capacitado. El lugar de la evaluación inicial debe contar con baño propio, ventilación y puertas cerradas. Se debe evitar el uso injustificado de antibióticos y antiinflamatorios, así como la sobrecarga hídrica.

### **¿Cuáles son las principales alteraciones en los estudios de laboratorio y gabinete?**

#### **Estudios de laboratorio**

Las principales alteraciones de laboratorio reportadas son linfopenia (63-75%), así como elevación de proteína C reactiva (91.9%), deshidrogenasa láctica (40-76%), enzimas hepáticas (37%) y dímero D (43%).

#### **Radiografía de tórax y tomografía computada**

La evaluación radiológica del tórax es parte esencial del protocolo de estudio de pacientes con sospecha COVID-19, por lo que se debe tener en cuenta que la gestación no deberá ser una justificación para no realizar una radiografía de tórax o una tomografía computada. Según el Colegio Americano de Radiología y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, si una mujer embarazada se realiza una radiografía de tórax, el feto recibe una radiación de 0.0005 a 0.01 mGy, mientras que la tomografía se asocia a una dosis de 0.01 a 0.66 mGy, lo cual es una dosis no asociada a alteraciones fetales, pues no se han reportado malformaciones fetales, restricción del crecimiento o riesgo de aborto cuando la exposición a radiación es menor de 50mGy.

En un estudio multicéntrico que reportó los principales hallazgos tomográficos en pacientes con infección por coronavirus se observó la presencia de opacidades en vidrio despulido (86.1%), consolidaciones mixtas (64.4%) y

ensanchamiento vascular en el sitio de la lesión (71.3%). Además, es importante tomar en cuenta que los cambios radiológicos pueden cambiar a través del tiempo de evolución clínica, se ha reportado que en los primeros cuatro días los hallazgos comunes son imagen en vidrio despulido y patrón reticular, entre los días 5 a 8 se observa extensión de la opacificación en vidrio despulido y aumento del patrón reticular, entre los días 10 a 13 se observan patrones de consolidación y después de los 14 días una resolución gradual. Finalmente, se debe de considerar que la presencia de derrame pleural y/o pericárdico, linfadenopatía, cavitación y neumotórax son hallazgos poco comunes, pero reportados en casos de progresión de enfermedad.

En un estudio realizado en la provincia de Hubei, China, en donde se les realizó tomografía computada pulmonar a 41 mujeres embarazadas con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR-TR, se observó la presencia de lesiones de consolidación pulmonar. Se ha reportado que la TAC tiene mayor sensibilidad que la radiografía de tórax para la detección oportuna de COVID-19.

También se ha estudiado el uso de ultrasonido pulmonar, aunque los reportes son escasos, entre las ventajas de su uso destaca que se puede realizar en el mismo momento en que se practica el ultrasonido obstétrico, lo que disminuye el riesgo de contagio del personal de salud, además de que es un estudio libre de radiación, sin embargo, no se debe de pasar por alto que el estándar de oro es la tomografía (**algoritmo 1**).

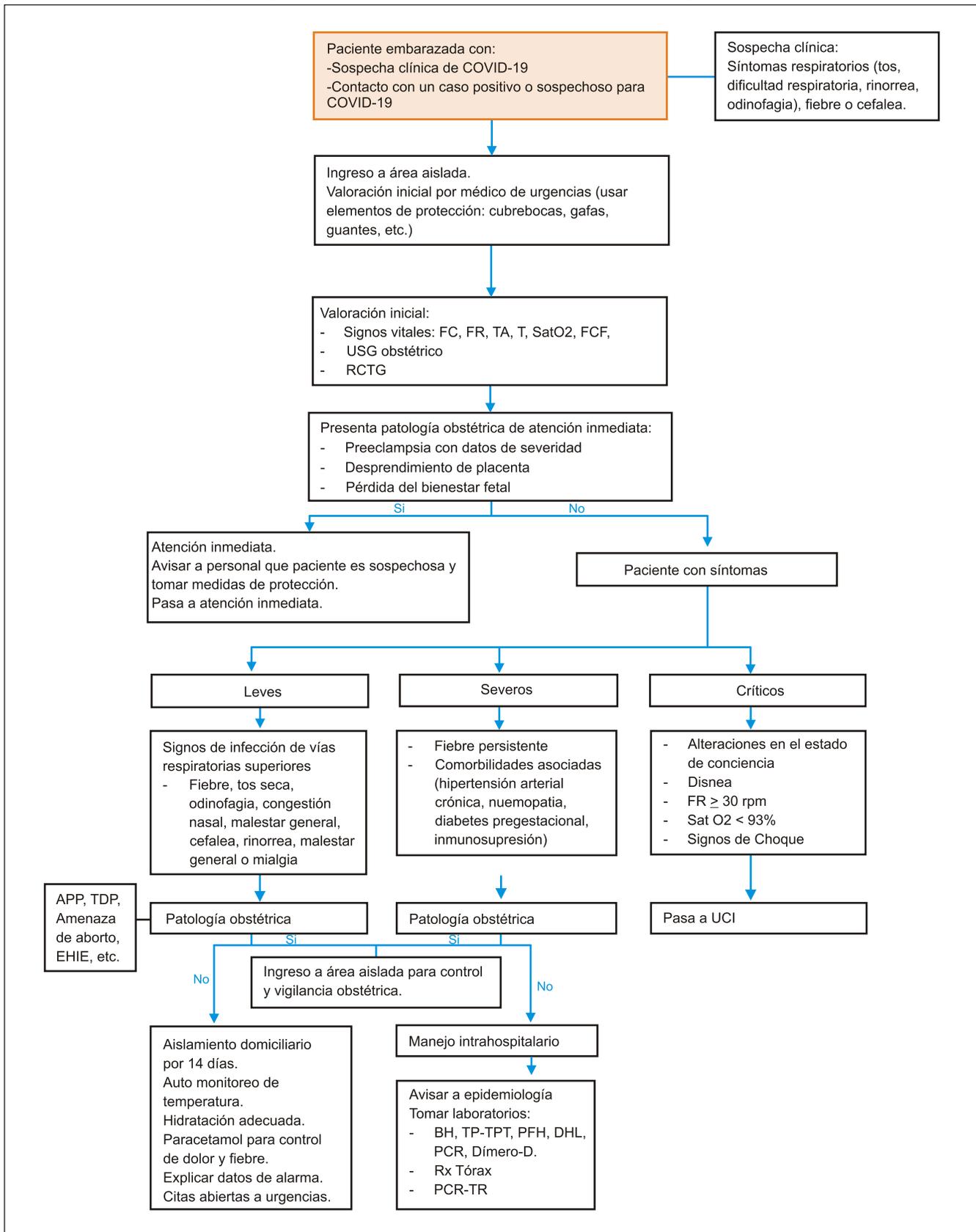
### **¿Cuál es el manejo recomendado de pacientes embarazadas con COVID-19?**

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de COVID-19, se deberá clasificar a la paciente según su estado de gravedad (**tabla 2**) para establecer una ruta terapéutica.

- Pacientes con enfermedad leve-moderada, sin urgencia obstétrica, deberán continuar manejo con aislamiento domiciliario por 14 días, con indicaciones de auto monitorización de la temperatura corporal, hidratación adecuada e ingesta de paracetamol 500 mg cada 8 horas en caso de dolor o aumento de la temperatura.
- Pacientes con enfermedad severa o con urgencia obstétrica requerirán manejo intrahospitalario.
- Pacientes con enfermedad crítica deberán ingresarse directamente a una unidad de cuidados intensivos.

El manejo general durante la estancia intrahospitalaria de la paciente deberá estar a cargo de un equipo multidisciplinario, e incluye la administración de oxígeno suplementario por mascarilla (mantener una saturación de oxígeno superior al 95%), indicar reposo en decúbito lateral

## Algoritmo 1. Evaluación y manejo de paciente embarazo con sospecha o diagnóstico de COVID-19



**FC**=frecuencia cardiaca, **FR**= frecuencia respiratoria, **TA**= tensión arterial, **T**= temperatura, **SatO2**= saturación de oxígeno, **FCF**= frecuencia cardiaca fetal, **USG**= ultrasonido, **RCTG**= registro cardiotocografico, **APP**= amenaza parto pre término, **TDP**= trabajo de parto, **EHIE**= enfermedad hipertensiva del embarazo, **UCI**= unidad de cuidados intensivos, **BH**= biometría hemática, **TP**= tiempo de protrombina, **TPT**= tiempo parcial de tromboplastina, **DHL**= deshidrogenasa láctica, **PCR**= proteína C reactiva, **PCR-RT**= reacción en cadena de polimerasa reversa.

izquierdo (a partir de las 20 semanas de gestación) y mantener una adecuada alimentación e hidratación. Se debe de establecer una vigilancia constante de los signos vitales y la saturación de oxígeno. La monitorización de la frecuencia cardíaca fetal aunado a la vigilancia ultrasonográfica. se emplearan para evaluar el bienestar fetal. No se recomienda el uso de procedimientos diagnósticos invasivos como amniocentesis en mujeres con infección activa. Además, se debe de considerar que las pacientes con COVID-19 pueden presentar un deterioro clínico acelerado y que los cambios en la frecuencia cardíaca fetal pueden ser un indicador de deterioro respiratorio materno.

La presencia de COVID-19 no es una indicación para la interrupción de la gestación, por lo que el momento y la vía del nacimiento deberán tomarse con base en el estado obstétrico de cada paciente. Se debe de tomar en cuenta que un procedimiento obstétrico urgente no deberá diferirse por completar el protocolo de estudio COVID-19. No se aconseja el uso de corticoesteroides para el tratamiento de la neumonía asociada al COVID-19 sin consenso médico, a menos que exista otra indicación clínica para su empleo. Además, se recomienda que si se planea usar esteroides para la maduración pulmonar fetal se haga en el contexto del estado clínico de la paciente y tomando en cuenta la opinión clínica del equipo multidisciplinario. Existe controversia sobre el uso de antivirales, pues, aunque fueron usados rutinariamente en China (lopinavir, ritonavir o remdesivir), la OMS ha pronunciado que su uso debe ser con cautela y analizando cada caso en particular. Aunque la cloroquina, la hidroxicoloroquina y azitromicina no se contraindican durante el embarazo o la lactancia, aun no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso como parte del manejo rutinario. Hasta el momento no existe algún tratamiento específico.

Si el motivo de ingreso hospitalario es por patología obstétrica, la paciente deberá seguir las mismas recomendaciones de protección y deberá ser atendida en un área específica asignada para su manejo y vigilancia. En caso de presentarse una urgencia obstétrica que requiera tratamiento inmediato (preeclampsia con datos de severidad, desprendimiento de placenta normo inserta, riesgo de pérdida del bienestar fetal, etc.) la paciente deberá recibir la atención prioritaria siguiendo las medidas de protección y avisando a todo el personal el estado de sospecha o confirmación de infección por COVID-19. Se debe de tener en cuenta que, en estos casos la atención obstétrica no se debe retrasar por tomar muestras o estudios adicionales que sean parte del protocolo de estudio de COVID-19.

Se ha propuesto que las pacientes que se encuentren en manejo hospitalario por COVID-19 reciban trombo profilaxis farmacológica, siempre y cuando no tengan

contraindicación para su uso, por lo que se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada, excepto en pacientes asintomáticas y sin factores de riesgo para trombosis venosa profunda.

### **¿Cuáles son las recomendaciones para seguir en pacientes con COVID-19 durante el nacimiento y puerperio?**

La decisión de la vía de resolución del embarazo debe establecerse con base en las condiciones obstétricas y fetales de cada caso. Se recomienda que el lugar destinado a la atención del parto o cesárea cuente con medidas de aislamiento, idealmente ventilación con presión negativa, la paciente deberá de tener un suplemento de oxígeno y usar cubre bocas durante todo el proceso y se deberá de establecer una monitorización continua de los signos vitales y la saturación de oxígeno. La analgesia regional no está contraindicada pero se evaluará si la paciente esta con anticoagulantes; y en caso de que el nacimiento sea por vía vaginal se deberá considerar abreviar el expulsivo mediante el uso de vacuum o fórceps.

Según el CDC, con la finalidad de disminuir el riesgo de infección en recién nacidos, hijos de madres con sospecha o confirmación de COVID-19, se recomienda evitar el pinzamiento tardío y el apego inmediato, además, los recién nacidos deberán ser protocolizados como casos sospechosos, por lo que permanecerán separados del resto de los neonatos. Si la paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 se encuentra asintomática o con síntomas leves, y el recién nacido se encuentra asintomático, se podrá considerar el alojamiento conjunto siempre que se cumplan las normas de prevención como uso de mascarilla N95 o similar por parte de la madre, separación de la cuna a 2 metros, habitación con lavamanos y adecuada ventilación, la madre efectuará higiene de manos antes y después del contacto con el recién nacido, así como desinfectar los objetos usados. En caso de que la paciente se encuentre con síntomas severos se deberá aislar al recién nacido, y se recomendará la extracción de leche con dispositivos de succión, previa higiene de manos. Después de la extracción se deben de lavar todos los componentes que hayan entrado en contacto con la paciente. Respecto al manejo del dolor durante el puerperio, se sugiere se evite el uso de antiinflamatorios no esteroideos, y se le debe explicar a la madre la importancia de continuar con el aislamiento domiciliario y de no recibir visitas durante este periodo.

### **¿Existe evidencia de transmisión vertical durante el embarazo?**

En un estudio de nueve pacientes embarazadas con diagnóstico confirmado de COVID-19 por PCR-TR, no se

observó evidencia de SARS-CoV-2 en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical, exudado faríngeo de recién nacidos ni en la leche materna de este grupo de pacientes.

### **¿Cuáles son las estrategias intrahospitalarias clave para disminuir el contagio y propagación de COVID-19?**

Todo centro hospitalario debe de implementar acciones específicas para disminuir el riesgo de contagio de la infección por coronavirus entre el personal sanitario y la población usuaria, para lo cual se debe de considerar:

- Limitar el ingreso de pacientes que no requieran manejo médico urgente mediante la cancelación de procedimientos electivos, habilitar estrategias de telemedicina, limitar los puntos de entrada y salida en el hospital, restringir el número de visitas y promover entre las pacientes las medidas de higiene respiratoria y el uso de cubre bocas.
- Aislar a pacientes sintomáticas tan pronto como sea posible, de preferencia en instalaciones bien ventiladas, con baño propio y separado del resto de pacientes sin patología respiratoria.
- Protección del personal de salud mediante el énfasis en la higiene del área de trabajo, lavado de manos, mantener la distancia mínima de 1 metro entre las personas y uso de barreras para limitar el contacto con pacientes en áreas críticas (triage, admisión y urgencias). Todo el personal de salud involucrado en la atención debe de portar bata protectora, cubrebocas N95, lentes y guantes. También se recomienda limitar y optimizar la cantidad de personal que se encuentra a cargo de la atención de pacientes sospechosas o con diagnóstico de COVID-19.

### **¿Cómo deberá ser el control prenatal de gestantes no infectadas durante la contingencia?**

Tomando en cuenta que la atención prenatal es un servicio prioritario que no se puede suspender, la atención de pacientes con embarazo de alto riesgo se deberá de continuar de modo habitual, de acuerdo con la patología de base asociadas. En mujeres con embarazo de bajo riesgo se podrán espaciar las consultas teniendo por lo menos un mínimo de 6 consultas durante la gestación, y en caso de que la paciente no haya asistido a las consultas del primer o segundo trimestre estas no deberán reponerse. Para disminuir el riesgo de infección, las pacientes deberán acudir a su consulta con máximo un acompañante y se deberá realizar limpieza y desinfección del lugar, de las superficies y de los utensilios empleados durante la valoración, además, se debe sugerir a la paciente que no utilice transporte público para asistir a la consulta.

### **Conclusiones**

El COVID-19 ha demostrado tener un comportamiento epidemiológico diverso, y aunque ha demostrado tener una letalidad menor al 5%, su contagiosidad es mayor al SARS y al MERS, por lo que es fundamental establecer medidas preventivas efectivas que nos permitan minimizar el impacto de morbimortalidad que puede generar este agente. Establecer un protocolo de manejo para las pacientes embarazadas con sospecha o infección por COVID-19 es una tarea prioritaria que debe de incluir y coordinar el esfuerzo de todo el personal sanitario encargado de la atención, las decisiones y rutas críticas a seguir deben estar fundamentadas en la mejor evidencia científica disponible, con fundamento en promover la prevención y evitar el contagio del personal de salud. Las recomendaciones emitidas por la OMS, la CDC y otros organismos internacionales son dinámicas e irán cambiando en la medida que se tenga más conocimiento sobre el comportamiento clínico del SARS-CoV-2, por lo que es indispensable mantener una actualización constante con alto nivel de análisis.



## **¿Qué es el factor inducido por hipoxia?**

### **Un descubrimiento ganador del premio NOBEL en 2019.**

Hipoxia es una condición que activa vías de transmisión que permiten a las células sobrevivir y adaptarse a esta circunstancia. El factor inducido por hipoxia (HIF) es un factor de transcripción que aparece en células y tejidos por la hipoxia. Descubrir su estructura y función fue resultado de numerosas investigaciones a lo largo de varios años y que demostraron que su mecanismo de acción es diverso (pleiotrópico) y se activa cuando se pierde el equilibrio del O<sub>2</sub> en situaciones como anemia, cáncer y trastornos

neurológicos entre otras. Incluso muy recientemente se propuso que el HIF es causante de la microangiopatía trombótica pulmonar observada en las autopsias de pacientes fallecidos por infección del coronavirus SARS-COV-2 causante de COVID-19.

Todos los organismos vivos responden a cambios en el medio ambiente activando complejos proteínicos que funcionan en cascada; en este sentido la denominada “cascada de la hipoxia” se activa al disminuir la

disponibilidad de O<sub>2</sub> para mantener su equilibrio y con ello la supervivencia del individuo. También se conoce que la hipoxia participa en diferentes procesos fisiopatológicos al activar a más de 300 genes interrelacionados (**Tabla única**).

El O<sub>2</sub> es esencial para la vida en el reino animal y en particular de la especie humana; los mecanismos que permiten que las células se adapten a los cambios en el nivel de O<sub>2</sub> se aclararon recientemente y fueron el motivo por el

**Tabla.  
Genes activables por hipoxia**

<b>TRANSPORTE DE O<sub>2</sub> Y METABOLISMO DEL HIERRO</b>
Eritropoyetina, hepcidina, ceruloplasmina, cadena ligera de ferritina, hemo-oxigenasa y transferrina y su receptor.
<b>ANGIOGÉNESIS</b>
Angiopoyetina-2 y receptor, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de la placenta, factor transformador del crecimiento (TGF $\alpha$ , $\beta$ 1 y $\beta$ 3), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor.
<b>FACTORES DE CRECIMIENTO/CITOQUINAS</b>
IL-6, factor inhibitorio de macrófagos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, estanocalcina.
<b>ADHESIÓN CELULAR/MATRIZ EXTRACELULAR/CITOESQUELETO Y PROTEASAS/COAGULACIÓN</b>
CD99, colágena-5 $\alpha$ 1, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad, metaloproteinasas (ADAMTS13.- regula el tamaño de los multímeros o cadenas del factor de von Willebrand), PAI-1, factor tisular, vimentin (proteína fibrosa del citoesqueleto), receptor de uroquinasa
<b>GLUCÓLISIS Y CAPTACIÓN DE GLUCOSA</b>
Aldolasa-A, transportador de glucosa-1 y 3, fosfofructoquinasa C y L, piruvatoquinasa-M.
<b>FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN</b>
Anexina 5, HIF-1 $\alpha$ y 2 $\alpha$ , Factor de crecimiento similar a insulina, factor nuclear- $\kappa$ B y otros.
<b>METABOLISMO/pH/NEUROTRANSMISORES</b>
Acetil Coenzima-A tiosasa, aminopeptidasa-A, fosforribosilpirofosfato sintetasa, tirosina hidroxilasa, receptor $\alpha$ -adrenérgico.
<b>RESPUESTA AL STRESS</b>
150 kDa ORP (oxygen regulated protein), gen interruptor del crecimiento y daño inducido del DNA, tiorredoxina.

que los investigadores William G. Kaelin Jr., Sir Peter J Ratcliffe y Gregg L. Semenza obtuvieron en 2019 el Premio Nobel en Fisiología y Medicina al descubrir la forma en que las células perciben y se adaptan a los cambios en la disponibilidad de O<sub>2</sub>. Tan es así que se considera que la evolución de las especies depende en buena medida de su capacidad para desarrollar sistemas que proporcionen O<sub>2</sub> a células y tejidos asegurándose que llegue a las mitocondrias en donde es el combustible que convierte los alimentos en energía.

En 1930 Heymans describió los cuerpos carotídeos que perciben los niveles de O<sub>2</sub> de la sangre, información con la que el cerebro modula la frecuencia respiratoria y entender la forma en que el cuerpo responde a variaciones en el nivel de O<sub>2</sub> ha sido desde entonces motivo de estudio. En el siglo XX los trabajos sobre hipoxemia mostraron el papel de la eritropoyetina (EPO) que aumenta la producción de eritrocitos (eritropoyesis), en respuesta a la hipoxia y el

mecanismo íntimo de tal respuesta es el que se relaciona con los trabajos del grupo ganador del Premio Nobel mencionado.

Por ejemplo el trabajo de Semenza en cultivos de hepatocitos descubrió un complejo proteico al que llamó factor inducido por hipoxia (HIF) unido a un segmento de DNA en forma inversamente proporcional al contenido de O<sub>2</sub>. También demostró que el HIF está formado por dos factores de transcripción o proteínas fijadoras de DNA específicos, a los que llamó HIF-1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$  o ARNT (textualmente, arilhidrocarbano receptor nuclear traslocador).

Luego se encontró que el contenido celular de HIF-1 $\alpha$  es bajo o nulo cuando el O<sub>2</sub> celular es normal o alto y por el contrario si el O<sub>2</sub> disminuye, aumenta HIF-1 $\alpha$  el que se fija y regula al gen de la EPO. En otras palabras cuando existe hipoxia HIF-1 $\alpha$  no se degrada, pero cuando los niveles de O<sub>2</sub> son normales el HIF-1 $\alpha$  es desintegrado por el sistema

ubiquitina-proteasoma (complejo proteínico que contiene proteasas y fragmenta las proteínas marcadas por la ubiquitina). La ubiquitina se halla en el núcleo y citoplasma de casi todas las células eucariotas y regula la degradación de otras proteínas cuando se une con HIF-1 $\alpha$  marcándola como blanco para el proteasoma.

El proceso de unión de la ubiquitina al HIF-1 $\alpha$  dependiente del nivel de O<sub>2</sub> fue dilucidado por Semenza, Ratcliffe y Kaelin al estudiar pacientes con la enfermedad y el gen de von Hippel-Landau (VHL) relacionados con el desarrollo de distintos tipos de Cáncer.

Descubrieron que el gen VHL codifica una proteína que impide el inicio del cáncer y observaron que las células neoplásicas carecen del gen VHL funcional y tienen niveles elevados de genes regulados por hipoxia; al introducir el gen VHL a tales células, el contenido de genes regulados por la hipoxia se vuelve normal y así se estableció que el gen VHL es fundamental para controlar las respuestas a la hipoxia adicionalmente, se descubrió que interactúa con HIF-1 $\alpha$  que se degrada o desaparece cuando se normalizan los niveles de O<sub>2</sub>.

Otro avance importante fue la determinación de la forma en que los niveles de O<sub>2</sub> regulan la interacción del gen VHL y HIF-1 $\alpha$ . Se sabía que cuando el nivel de O<sub>2</sub> es normal, grupos hidroxilo se unen al HIF-1 $\alpha$  en sitios específicos y de esta manera enzimas sensibles al O<sub>2</sub>, degradan el HIF. Cuando el O<sub>2</sub> tiene nivel normal las enzimas (prolil-hidroxilasas) fueron identificadas por Ratcliffe y concluyendo que el gen de activación del HIF-1 $\alpha$  es controlado por hidroxilación dependiente del O<sub>2</sub>.

## HIF Y SU PAPEL TERAPÉUTICO.

El HIF se relaciona con las siguientes condiciones:

**ANEMIA.-** Diversos estudios han hecho patente que el HIF es un blanco terapéutico potencial para controlar la anemia; en 2019 varios trabajos clínicos demostraron que productos estabilizadores del HIF resultaban eficaces para aumentar hemáties y hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica con o sin diálisis también crónica. Los resultados de su empleo han sido favorables a la fecha sin presentar efectos indeseables graves y sin requerir la aplicación de EPO que sí los tiene. Se trata de inhibidores de prolil-hidroxilasas que estabilizan el complejo del HIF y estimulan la producción endógena de EPO inclusive en

pacientes con enfermedad renal terminal y también mejoran la movilización del hierro en sus sitios de absorción o de depósito. Como se administran por vía bucal, constituyen una ventaja para pacientes sin hemodiálisis. Con su empleo se logran niveles estables de EPO en comparación con los provocados por otros estimulantes de la eritropoyesis y tienen menos efectos cardiovasculares al alcanzar niveles similares de hemoglobina. Sin embargo, causa preocupación el que su empleo permitiera el desarrollo de tumores, lo que está en valoración en diferentes trabajos al respecto.

**CÁNCER.** Diversas evidencias han establecido que el HIF-1 $\alpha$  tiene un papel en la fisiopatología del cáncer pues si se estabiliza en el centro de los tumores provoca su expansión rápida con pobre vascularización. En tal sitio, la presión de O<sub>2</sub> puede ser <10 mm Hg y por lo menos in vitro durante un período de 3 horas de hipoxia, el HIF-1 $\alpha$  se estabiliza en las células cancerosas, lo que causa cambios en la glucólisis, captación de nutrientes, eliminación de desechos, angiogénesis, apoptosis y migración celular favoreciendo la supervivencia tumoral y las metástasis. El HIF-1 $\alpha$  puede ser regulado positivamente por medios no hipóxicos, por ejemplo la ausencia del gen VHL favorece el aumento de HIF-1 $\alpha$  y 2 $\alpha$  lo que resulta en la aparición de tumores renales, del cerebelo, retina y suprarrenales y de esta manera se piensa que HIF puede ser un blanco para las terapias antineoplásicas.

**NEUROLOGÍA.-** La actividad de HIF-1 $\alpha$  es elevada en enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y es posible considerar a este factor de transcripción como un objetivo para desarrollar terapias efectivas para tal tipo de enfermedades.

En resumen, el descubrimiento de las modificaciones de los niveles de HIF en respuesta a los cambios en el contenido celular de O<sub>2</sub> es muy importante para comprender y reconocer las modificaciones genómicas relacionadas con la adaptación a tales cambios; la relación entre los factores inducibles por hipoxia y su papel en la patogenia de diferentes enfermedades, sin duda ha de conducir a novedades terapéuticas más eficaces en cierto tipo de enfermedades.



Boletín  
I.C.T. 2020  
Vol. XXIX  
No. 2

### Mesa Directiva 2019 - 2020

Dra. Teresita Corona Vázquez  
*Presidente*

Dr. José Halabe Cherem  
*Vicepresidente*

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán  
*Secretaria General*

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda  
*Tesorero*

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante  
*Secretaria Adjunta*

### Editor

Dr. José Arturo Bermúdez Gómez Llanos

*Diseño y Formación*  
Luis Roberto Vidal Gómez

*Impresión y Difusión*  
Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106



CONACYT  
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



BENEFICENCIA  
PÚBLICA  
ADMINISTRACIÓN DEL PATRIMONIO  
DE LA BENEFICENCIA PÚBLICA