



**HDN** HOSPITAL DEL NORTE

# IMARAÑA

REVISTA CIENTÍFICA

# COVID-19



**VOL. 1**

**2020**

## PRÓLOGO

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 ha alterado de forma extremadamente disruptiva nuestra realidad y no solo en el ámbito de la salud, sino en muchos otros ámbitos, como el familiar, social, económico, profesional, cultural e incluso, político. Esta pandemia de COVID-19 nos pone en una situación de dificultad sin límites, dramática y de alcance mundial.

Todos los sistemas de salud han sufrido un impacto sin precedentes, dejando al descubierto la precariedad de estos, nuestro país no fue la excepción, quedando de manifiesto nuestras reales condiciones de salud, precario, desorganizado y con grandes problemas estructurales, que difícilmente podrá responder a la voracidad de esta pandemia.

A pesar de ello, el Hospital del Norte, con base al trabajo de todos sus profesionales sanitarios, ha dado dura pelea al enemigo silencioso, en el fragor de batallas libradas, entre triunfos y derrotas.

Es una satisfacción enorme constatar que la ciencia y el humanismo de la mano, pueden construir referentes, con base a la experiencia acumulada en estos meses de lucha contra la pandemia, para escribir y publicar la Revista Científica del Hospital del Norte “Imaraña”, con la finalidad de poner a disposición de la comunidad científica, estudios realizados en el Hospital; que orienten el manejo de los pacientes afectados por esta Pandemia COVID-19 en actual progresión, así como ser una base para la realización de estudios posteriores.

**Dr. Ramiro Narváez-Fernández**  
**Director Técnico**  
**Servicio Departamental de Salud de La Paz**

## PREFACIO

El objetivo de la presente edición de la “Revista Científica Imapaña del Hospital del Norte”, es actualizar a la comunidad científica con información proveniente de estudios realizados “en casa” que orienten el manejo de los pacientes afectados en la Pandemia COVID-19 en actual progresión, así como ser una base para la realización de ulteriores.

Esta obra se encuentra dirigido hacia médicos intensivistas, ginecoobstetras, internistas, anesthesiólogos, licenciadas y auxiliares en enfermería, así como todo el personal comprometido con la atención del paciente afectado por el virus SARS-Cov-2.

La Medicina es la Ciencia por excelencia, la cual constantemente se encuentra en actualización, recomendándose la revisión permanente de los conceptos vertidos en ésta Revista así como los procedimientos de diagnóstico y tratamiento respectivos. Si el lector tiene alguna duda o desea ampliar sus conocimientos acerca de un tema en particular se le recomienda enérgicamente la revisión de otras fuentes de la literatura médica (artículos originales, de revisión, libros, etc), así como de considerar que sería adecuado aumentar o corregir alguna parte de la Revista, se le invita cordialmente a realizar sus sugerencias hacia el Comité Editorial, sugerencias que serán bienvenidas.

Esperamos que el esfuerzo realizado en la producción de ésta obra sea un aporte hacia nuestra población ofreciendo así un producto de todo el sacrificio que el Personal de Salud en su conjunto realiza para salvar la mayor cantidad de vidas dentro de la Pandemia por COVID-19.

**DIRECTOR DE LA REVISTA:** Dr. Antonio Viruez Soto MD, MSc.  
antonioviruez@hotmail.com

## CONTENIDO DE LA ACTUAL EDICIÓN

	Página
<b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	
• Biomarcadores en COVID-19 a muy alta altitud.....	5
• Tomografía de tórax en COVID-19 a muy alta altitud.....	9
<b>ARTÍCULO DE REVISIÓN</b>	
• Inmunología innata y COVID-19.....	12
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	
• Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda por COVID-19.....	19
• COVID-19 y embarazo a muy alta altitud. Caso de Obstetricia Crítica.....	22
Normas para presentación de manuscritos.....	26

REVISTA CIENTÍFICA "IMARAÑA DEL HOSPITAL DEL NORTE" – ISSN  
2520-3622

Volumen 2, Número 1, Año 2020, El Alto, La Paz (Bolivia)

Dirección: El Alto, Zona Río Seco, Avenida Juan Pablo II N° 220

Correo electrónico: [revistacientificaimarana@gmail.com](mailto:revistacientificaimarana@gmail.com)

**BIOMARCADORES EN COVID-19 A MUY ALTA ALTITUD**  
**COVID-19 Biomarkers at very high altitude**

Dra. Vanessa Sirpa-Choquehuanca<sup>a</sup>  
Dr. Ronnie Casas-Mamani<sup>b</sup>  
Dr. Marcelo Medina-Vera<sup>a</sup>  
Dra. Claudia Pamela Montaña-Vásquez<sup>b</sup>  
Dra. Sandra Vargas-Nattez<sup>c</sup>  
Dr. Antonio Viruez-Soto<sup>d</sup>

<sup>a</sup> *Médico Residente de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*

<sup>b</sup> *Médico Neumóloga*

<sup>c</sup> *Bioquímico Bacterióloga*

<sup>d</sup> *Médico Intensivista UCI COVID-19*

*Hospital del Norte de la ciudad de El Alto, La Paz (Bolivia)*

Los autores niegan conflictos de intereses.

**RESUMEN**

La enfermedad COVID-19 presenta una elevación estrepitosa de casos día tras día en nuestro medio. Muchos biomarcadores han sido identificados para evaluar el estado inflamatorio. El objetivo del presente artículo es describir los valores de marcadores inflamatorios en pacientes internados en el Hospital del Norte, primer Hospital del 3° nivel de atención de complejidad en la ciudad de El Alto a 4 150 metros sobre el nivel del mar. Estudio descriptivo serie de casos entre el periodo 20 de abril al 20 de junio de 2020 el cual incluye los casos con reporte positivo mediante la prueba con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) para el SARS-Cov-2. Se incluyen 11 casos con diagnóstico de COVID-19 (fase IIb y III), 7 del sexo masculino (64%), promedio de edad 51.9 años (desvío estándar 15.22 años), 59.86 años en varones y 38 años en mujeres. Los marcadores inflamatorios que permitirían identificar a un paciente con posibilidad de fallecimiento en pacientes COVID-19 son la proteína C reactiva y la linfopenia, ante cuya identificación debería considerarse la intensificación del tratamiento de soporte vital así como fármacos antiinflamatorios.

**Palabras clave:** COVID-19, biomarcadores, muy alta altitud.

**ABSTRACT**

COVID-19 cases raise quickly every day in our region. Many biomarkers have been identified to assess inflammatory status. The objective is to describe the values of inflammatory markers in patients admitted to "Hospital del Norte", the first Hospital of Third level of complexity care in the city of El Alto at 4150 meters above sea level. Descriptive case series in the period April 20<sup>th</sup> to June 20<sup>th</sup> of 2020 including positive cases to COVID-19 through real time PCR. It includes 11 cases in phase IIb and III, 7 male (64%), average age 51.9 years (standard deviation 15.22 years), 59.86 years in males and 38 years in women. The inflammatory markers that would allow the identification of a patient with the possibility of death in COVID-19 patients are C-reactive protein and lymphopenia, for which the intensification of life support treatment as well as anti-inflammatory drugs should be considered.

**Key Words:** COVID-19, biomarkers, very high altitude.

## INTRODUCCIÓN

Los casos de pacientes infectados con *Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2)* causante de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) se elevan de manera dramática a una escala global y el tratamiento en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es, sin lugar a dudas, un reto en particular.<sup>1,2</sup> De hecho, los pacientes con COVID-19 al llegar a una UCI y más aún requerir soporte ventilatorio mecánico suelen presentar una evolución desfavorable con letalidad muy alta probablemente en relación directa al estado inflamatorio que presentan. Actualmente se reconoce que incluso luego de un estadio inicial aparentemente benigno, durante el cual el virus se replica y la signosintomatología inicial puede aparecer, ocurre una fase posterior más agresiva debida a hiperinflamación debido a la cual los pacientes requieren frecuentemente internación y tratamiento en la UCI.<sup>3</sup> La infección por SARS-Cov-2 suelen ser muy grave, especialmente en pacientes mayores y aquellos con enfermedad preexistente destacando enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias y otras condiciones subyacentes. Muchos marcadores han sido identificados para evaluar el estado inflamatorio de COVID-19. Debido a la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2, el tratamiento para reducir el daño inflamatorio pulmonar es crítico. Cualquier intervención para reducir dicha inflamación de todas formas, puede afectar negativamente la depuración del virus.<sup>1,4</sup> Entre las citocinas inflamatorias y quimosinas evaluadas en muchos estudios, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y distintas interleucinas (IL) (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10) se asocian a mayor severidad. Por otro lado, la IL-1 y IL-8 no se encuentran asociadas a la severidad. Dentro de los parámetros hematológicos, la linfopenia se asocia negativamente a una evolución favorable.<sup>5,6,7</sup> Así también, otras células tienen un papel ambiguo, entre ellas neutrófilos, eosinófilos

y plaquetas. Cabe mencionar que el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) también se encuentra elevado en pacientes de UCI como expresión de mayor severidad de la enfermedad. Los valores elevados de ferritina debido a una linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de tormenta de citocinas ha sido reportado en pacientes críticos con COVID-19.<sup>8</sup> La coagulopatía y la coagulación intravascular diseminada también se asocia a mayores índices de mortalidad, sugiriéndose un importante papel en los valores de Dímero D,<sup>9,10</sup> a partir de lo cual la tromboprofilaxis se encuentra energicamente recomendada en prácticamente todos los pacientes críticos.<sup>11,12</sup> El objetivo del presente artículo es describir los valores de marcadores inflamatorios en la internación de pacientes COVID-19 al Hospital del Norte, primer Hospital del 3º nivel de atención de complejidad en la ciudad de El Alto a 4 150 metros sobre el nivel del mar.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo serie de casos entre el periodo 20 de abril al 20 de junio de 2020 el cual incluye los casos con reporte positivo mediante la prueba con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) para el SARS-Cov-2 internados en el Hospital del Norte localizado a muy alta altitud a 4150 metros sobre el nivel del mar. Se elaboró una base de datos en Excel y se realizó análisis de estadística descriptiva según medidas de tendencia central y de dispersión. El estudio cuenta con aprobación del Comité de Bioética en Investigación Hospitalario.

## RESULTADOS

La serie de casos inicial incluye 11 casos con diagnóstico de COVID-19 (fase IIb y III), 7 del sexo masculino (64%) y 4 del sexo femenino, promedio de edad 51.9 años (desvío estándar 15.22 años), 59.86 años en varones y 38 años en mujeres. En total se analizaron 11 casos con los resultados descritos en la Imagen 1 y Cuadro 1.

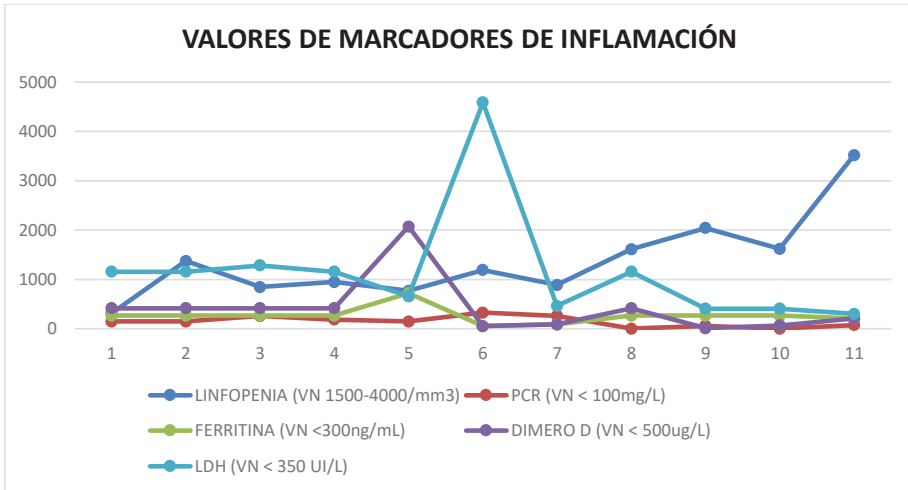


Imagen 1. Dentro los marcadores de inflamación, la LDH y el Dímero D son las pruebas que mayor elevación presentan.

Cuadro 1. Diferencia entre ambos grupos de fallecidos y supervivientes.

GRUPO/CARACTERÍSTICAS	EDAD (años)	LINFOPENIA (1500-4000/mm3)	PCR (< 100mg/L)	FERRITINA (<300ng/mL)	DIMERO D (<500ug/L)	LDH (<350 UI/L)
FALLECIDOS (87.5%)	60	993	184.7	278	538	1453
SUPERVIVIENTES (12.5%)	40	2393	147	269	417	1158
p (t de Student)	2.05	0.003	0.003	0.414	0.149	0.108

Dónde: PCR: Proteína C reactiva, LDH: Lactato deshidrogenasa. En paréntesis se encuentran los valores considerados como "normales" o de referencia.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

Según los resultados obtenidos los marcadores inflamatorios que permitirían identificar a un paciente con posibilidad de fallecimiento en pacientes COVID-19 son la proteína C reactiva como indicador de reactante de fase aguda relacionado a mayor lesión pulmonar y disfunción multiorgánica asociada<sup>13,14</sup> así como la linfopenia, con mayor debate acerca de su causa,

destacando una probable infección de los linfocitos por el SARS-Cov-2 al expresar el receptor para enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2).<sup>15</sup> La presente información constituye un avance inicial para la identificación de marcadores disponibles en nuestro medio que sugieran la intensificación del tratamiento de soporte en ésta enfermedad, ya que lastimosamente hasta el momento, no existe ningún tratamiento específico.

**Referencias**

- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers, International Journal of Infectious Diseases 2020;1:10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>.
- Tan SS, Yan B, Saw S. J Clin Pathol. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. Clin Pathol 2020;0:1-4. doi:10.1136/jclinpath-2020-206563.
- Assandri R, Buscarini E, Canetta C, Scartabellati A, Vigan G, Montanellif A. Laboratory Biomarkers Predicting COVID-19 Severity in the Emergency Room. Archives of Medical Research 2020;1:13. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.011>.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP y col. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Medicine and Infectious Disease 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020>.
- Lagadinou M, Solomou EE, Zareifopoulos N, Marangos M, Gogos C, Velissaris D. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. Le Infezioni in Medicina 2020;1:89-95.
- Mardani R, Vasmehjani A, Zali F. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. Arch Acad Emerg Med 2020;8(1),e43.
- Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. Ann Palliat Med 2020;9:428-36.

8. Frater JL, Zini G, D'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* 2020;42(1):11-8.
9. Gao Y, Li T, Han M. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:791-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
10. Working Party on Hemostasis of the Swiss Society of Hematology. Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. *Swiss Medical Weekly* 2020;150:w20247.
11. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.2020.4683>.
12. Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What other countries can learn from Italy during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaintern.med.2020.1447>.
13. Favalaro EJ, Lippi G. Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients with COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:379-82.
14. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020;50(4):332-4.
15. Tan L, Wang Q, Zhang D. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5:33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.

Autor responsable de correspondencia:

Dr. José Antonio Viruez Soto, Avenida Juan Pablo II, N° 220, El Alto, La Paz (Bolivia), Teléfono +59178804139, Código Postal 12087, email [antonioviruez@hotmail.com](mailto:antonioviruez@hotmail.com)



**TOMOGRAFÍA DE TÓRAX EN COVID-19 A MUY ALTA ALTITUD**  
**Thorax tomography in COVID-19 at very high altitude**

Dra. Rosa Clara Laura-Quispe<sup>a</sup>  
Dra. Gabriela Urquieta-Gamón<sup>b</sup>  
Dra. Claudia Pamela Montaña-Vásquez<sup>c</sup>  
Dr. Marcio Tarifa-Romero<sup>d</sup>  
Dr. Gabriel Rada-Barrera<sup>e</sup>  
Dr. Antonio Viruez-Soto<sup>f</sup>  
Dr. Ramiro Nárvaez-Fernández<sup>g</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Imagenología del Hospital del Norte*

<sup>b</sup> *Unidad de Imagenología del Hospital "Agramont"*

<sup>c</sup> *Médico Neumóloga del Hospital del Norte*

<sup>d</sup> *Médico Neumóloga del Hospital "Agramont"*

<sup>e</sup> *Gerente de Salud del Hospital "Agramont"*

<sup>f</sup> *Médico Intensivista UCI COVID-19 del Hospital del Norte*

<sup>g</sup> *Director Médico del Hospital del Norte*

Los autores niegan conflictos de intereses.

**RESUMEN**

La tomografía pulmonar juega un rol esencial en la aproximación diagnóstica en la infección por SARS-Cov-2. Se realiza una descripción de las tomografías simples de tórax realizadas en dos Hospitales de la ciudad de El Alto, La Paz (Bolivia), a muy alta altitud, entre el periodo 14 de abril al 14 de junio de 2020 el cual se incluyen los casos con reporte positivo mediante RT-PCR para SARS-Cov-2. De un total de 15 estudios tomográficos se destaca la predominante afectación múltiple en 53%, con distribución subpleural en 67%, localización primaria en lóbulos inferiores en 63%, patrón vidrio deslustrado con consolidación asociada en 73% y de pavimento loco en 33%, así como bronquiectasias en 13% y clasificación CO-RADS 5 en más del 50% de estudios. El presente trabajo apoya la gran utilidad de la tomografía en la evaluación diagnóstica de los pacientes COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, Radiología, Tomografía de tórax

**ABSTRACT**

Pulmonary tomography plays an essential role in the diagnostic approach to SARS-Cov-2 infection. A description of simple chest tomography in two Hospitals in the city of El Alto, La Paz (Bolivia), is performed at very high altitude, between the period April 14 to June 14 of 2020, including cases with positive reporting by RT-PCR for SARS-Cov-2. Out of a total of 15 tomographic studies, the predominant multiple involvement is highlighted at 53%, with subpleural distribution at 67%, primary location in lower lobes at 63%, pattern of ground glass with associated consolidation in 73% and crazy paving at 33%, as well as bronchiectasis in 13% and CO-RADS 5 classification in more than 50% of studies. This paper supports the great usefulness of tomography in the diagnostic evaluation of COVID-19 patients.

**Key Words:** COVID-19, Radiology, Thorax tomography

## INTRODUCCIÓN

La radiología, reviste gran importancia en la detección y el tratamiento de pacientes afectados por la enfermedad por coronavirus del año 2019 (COVID-19), sin embargo la radiografía torácica no resulta muy sensible para la detección de opacificaciones en vidrio deslustrado y puede presentar datos considerados incluso "normales" al inicio de la infección. En contraste, la tomografía torácica y específicamente pulmonar juega un rol esencial en la aproximación diagnóstica en esta infección por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-Cov-2).<sup>1</sup> En una serie publicada de China, país origen de la pandemia, en relación a la afectación, se relata compromiso parenquimatoso pulmonar múltiple en un 76% con distribución subpleural preferente hasta en 71%,<sup>2,3</sup> con localización inicial en un 68% en lóbulos inferiores y compromiso hasta del 50% de los 5 lóbulos pulmonares.<sup>4,5,6</sup> El 65-83% de los casos presentó opacidades en vidrio esmerilado y como hallazgo asociado derrame pericárdico en 9%, incluso más frecuentemente que derrame pleural, en 3-5%.<sup>2</sup> Los pacientes de edad más avanzada presentan mayor afectación pulmonar subpleural así como engrosamiento pleural característico.<sup>7</sup> Más allá del diagnóstico laboratorial, la clasificación CORADS empleada específicamente para estimar la probabilidad de infección por COVID-19 con base en los hallazgos tomográficos, toma en cuenta desde una puntuación de 1 como muy baja sospecha, 2 como baja sospecha, 3 como equívoco, 4 como probable, y 5 como altamente sugestivo por hallazgos característicos.<sup>8,9</sup> La literatura existente acerca de la presentación radiológica de los pacientes con COVID-19 en nuestro medio es escasa, siendo el objetivo del presente documento, describir una serie de tomografías simples de tórax realizadas en 2 Hospitales de la ciudad de El Alto, La Paz (Bolivia).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo serie de casos entre el periodo 14 de abril al 14 de junio de 2020 el cual incluye los casos con reporte positivo mediante

la prueba con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) para el SARS-Cov-2 en los cuales se realizó estudio tomográfico simple de tórax. El informe de las tomografías fue realizado por médicos con especialidad en Radiología del Hospital del Norte, Primer Hospital del Subsector Público de 3º nivel de complejidad de atención en la ciudad de El Alto y el Hospital "Agramont", Hospital del Subsector Privado con convenio, Hospital en el cual se realizaron las tomografías de pacientes provenientes del Hospital Municipal Centinela de la ciudad de La Paz para COVID-19 ante ausencia de dicho equipo y estudio, ambos localizados a muy alta altitud entre 3500-4500 metros sobre el nivel del mar. Se elaboró una base de datos en Excel y se realizó análisis de estadística descriptiva según medidas de tendencia central y de dispersión. El estudio cuenta con aprobación del Comité de Bioética en Investigación Hospitalario respectivo en ambos Centros Asistenciales donde se tomaron las tomografías.

## RESULTADOS

La serie de casos incluye la revisión de tomografías provenientes en 67% casos del sexo masculino y 33% del sexo femenino, promedio de edad 49.8 años (desvío estándar 13.21 años), 54.2 años en varones y 41 años en mujeres. En total se analizaron 15 estudios tomográficos con los resultados descritos en el Cuadro 1.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados demuestran la importancia de la tomografía simple de tórax al permitir evidenciar el compromiso parenquimatoso pulmonar en la gran mayoría de los casos que se presentan en nuestro medio. De esta manera, el presente trabajo apoya la gran utilidad de la tomografía en la evaluación diagnóstica de los pacientes COVID-19, recomendándose su realización temprana<sup>10,11</sup> como una herramienta para el seguimiento de los pacientes, proponiéndose para estudios posteriores, el correlacionar el grado de afectación con la evolución clínica de los pacientes en nuestro medio.

Cuadro 2. Características de las tomografías analizadas.

CARACTERÍSTICA	PORCENTAJE (%)
<b>NUMERO DE LESIONES</b>	
MÚLTIPLE	53
DOBLE	40
SIMPLE	7
<b>DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES</b>	
SUBPLEURALES	67
CENTRO PARENQUIMATOSAS	20
DISTRIBUCIÓN DISPERSA	13
<b>LOCALIZACIÓN PRIMARIA DE LA LESIONES</b>	
LÓBULO INFERIOR	63
LÓBULOS SUPERIORES	46
LÓBULO MEDIO (O SEGMENTO)	13
<b>PATRÓN DE LA LESIÓN</b>	
OPACIDAD VIDRIO DESLUSTRADO CON CONSOLIDACIÓN ASOCIADA	73
OPACIDAD VIDRIO DESLUSTRADO CON ENGROSAMIENTO DEL TABIQUE INTERLOBULAR O INTRALOBULAR – "PATRÓN DE PAVIMENTO LOCO"	33
OPACIDAD DE VIDRIO DESLUSTRADO	7
<b>OTROS HALLAZGOS</b>	
BRONQUIECTASIAS	13
DATOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR	13
DERRAME PLEURAL	7
<b>CLASIFICACIÓN DE CO-RADS</b>	
5	53
4	40
3	13

**Referencias**

1. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;1-9.
2. Chen HJ, Qiu J, Wu B, Huang T, Gao Y, Ping-Wang Z y col. Early chest CT features of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: relationship to diagnosis and prognosis. *European Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06978-4>.
3. Wei J, Xu H, Xiong J, Shen Q, Fan B, Ye C y col. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean J Radiol* 2020;21(4):501-4.
4. Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J y col. British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020;75(5):329-34.
5. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Ly W y col. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;26:200-12.
6. Grassi R, Fusco R, Belfiore MP, Montanelli A, Patelli G, Urraro F y col. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy: features on Chest Computed Tomography using a structured report system. *Nuclear Medicine & Medical Imaging* 2020;1-26. DOI:10.21203/rs.3.rs-24312/v1.
7. Zhu T, Wang Y, Zhou S, Zhang N, Xia L. A Comparative Study of Chest Computed Tomography Features in Young and Older Adults With Corona Virus Disease (COVID-19). *J Thorac Imaging* 2020;1-5.
8. Wong SYS, Kwok KO. Role of computed tomography imaging in identifying COVID-19 cases. *Hong Kong Medical Journal* 2020;26(3):167-8.
9. Woo SC, Yung KS, Wong TI. Imaging findings of critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a case series. *Hong Kong Med J* 2020;26:236-9.
10. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics* 2020, 38:719-39. <https://doi.org/10.1148/rq.2018170048>.
11. Atalar S, Erensoy Ş, Sevimli T, Ertunç B. The relationship between diagnostic value of chest computed tomography imaging and symptom duration in COVID infection. *Ann Thorac Med* 2020;15:151-4.

Autor responsable de correspondencia:  
Dr. José Antonio Viruez Soto, Avenida Juan Pablo II, N° 220, El Alto, La Paz (Bolivia), Teléfono +59178804139, Código Postal 12087, email [antonioviruez@hotmail.com](mailto:antonioviruez@hotmail.com)

## INMUNOLOGÍA INNATA Y COVID-19 Innate immunology and COVID-19

Dr. Mauricio Javier Arraya-Cabezas  
Especialidad en Inmunología, Alergia, VIH  
Hospital del Norte

Se niegan conflictos de intereses.

### Resumen

Para la presente fecha, la pandemia de COVID19 ya lleva alrededor de 28 503 pacientes confirmados en todo el territorio Boliviano con un total de 913 muertes. A nivel mundial la pandemia ya cobró la vida de 4 880 000 personas, con un total de pacientes recuperados en torno a 491 000. Si bien existe información abundante sobre el mecanismo de infección y se conocen bastante bien las complicaciones que presenta, los mecanismos inmunológicos, sobre todo los desencadenantes de las complicaciones, aún son bastante debatibles. La presente revisión tiene como objetivo describir el la respuesta inmune innata, debido a que la respuesta de esta rama del sistema inmune es la desencadenante de las complicaciones catastróficas en la fase de desregulación inmune durante la enfermedad descrita como COVID-19.

**Palabras clave:** Inmunología, innata, COVID-19

### INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus de tipo 2 del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se encuentra afectando a millones de personas en todo el mundo, impulsando un esfuerzo sin precedentes de la comunidad científica para comprender la base biológica de la fisiopatología del COVID-19. Esta revisión tiene como objetivo principal describir el estado actual del conocimiento de la respuesta inmune innata provocada por la infección del SARS-CoV-2 y las vías inmunológicas que probablemente contribuyen a la gravedad de la enfermedad y la muerte. También se discute los probables mecanismos de la regulación de este sistema de los fármacos que están siendo utilizadas en centros hospitalarios COVID en la ciudad de La Paz y El Alto.

### Abstract

By this date, the COVID19 pandemic already carries around 28 503 confirmed patients throughout Bolivia with a total of 913 deaths. Globally, the pandemic has claimed the lives of 4 880 000 people, with a total of patients recovered of around 491 000. While there is abundant information about the infection mechanism and the complications it presents are well known, the immune mechanisms, especially the triggers for complications, are still quite debatable. This review aims to describe the development of the innate immune response, because the response of this branch of the immune system is the trigger for the most catastrophic complications in the immune deregulation phase during COVID-19 disease.

**Keywords:** Immunology, innate, COVID-19

### DESARROLLO

#### Respuesta inmune innata

La detección inmune innata sirve como la primera línea de defensa antiviral y es esencial para la inmunidad a los virus. Hasta la fecha, la comprensión de la respuesta inmune innata al SARS-CoV-2 es muy limitada. En el caso de virus de ARN como el SARS-CoV-2, las rutas de activación se inician a través de la participación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) por ARN viral monocatenario (ssRNA) y ARN bicatenario (dsRNA) mediante RIG-I citosólico como receptores (RLR) y extracelular y endosomal Toll-like receptores (TLR), cómo TLR3, TLR7 y TLR9. Tras la activación de estos receptores se inicia la síntesis de un grupo de citocinas. Entre estos, se destaca la síntesis de interferones tipo 1 y tipo 2, los cuales se consideran las moléculas efectoras más

importantes para la defensa antiviral, pero en la señalización de activación de segundos mensajeros, otras citocinas también son sintetizadas y sobre expresadas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), IL-6, e IL-18. Todas estas citocinas, inducen respuestas antivirales que potencian la respuesta inmune adaptativa. Si están presentes de forma temprana así como adecuadamente localizados, los interferones de tipo I puede limitar efectivamente la infección por SARS-CoV-2.<sup>1</sup> La evidencia preliminar demuestra que el SARS-CoV-2 es sensible al pretratamiento con IFN-I / II in vitro, quizás en mayor grado que el SARS-CoV-1.<sup>2,3,4,5</sup> Sin embargo, genes específicos estimulados por IFN (ISG) que median estos efectos protectores aún se están dilucidando. Entre otras proteínas como el antígeno linfocitario 6 del complejo del locus E (LY6E) interfiere con la fusión de la membrana mediada por proteínas de la espiga (S) SARS-CoV-2.<sup>6</sup> Probablemente, el IFN induce a las proteínas de la familia transmembrana (IFITM) y de esta forman inhiben la entrada el SARS-CoV-2, como se demostró para el SARS-CoV-1,<sup>7</sup> aunque su acción para promover la infección también ha sido descrita para otros coronavirus.<sup>8,9</sup>

**Evasión de la detección innata por coronavirus**

Si bien los datos sobre SARS-CoV-2 aún son escasos, la homología genética que presenta con SARS-CoV-1 permite la extrapolación de conocimientos para comprender cómo el SARS-

CoV-2 escapa de la inmunidad del huésped. En particular, el SARS-CoV-2 comparte casi el 80% de la secuencia de ARN homología con SARS-CoV-1 y el 50% con MERS-CoV, exhibiendo regiones genómicas adicionales en comparación con SARS-CoV-1.<sup>2</sup> En particular, la proteína de pico viral, que se une a la célula huésped receptor, es 20-30 aminoácidos más largo que del SARS-CoV y otros coronavirus estrechamente relacionados. Por lo tanto, es posible, incluso probable, que SARS-CoV-2 utilice estrategias de evasión inmune similares a otros coronavirus, pero mecanismos adicionales aún no descubiertos también pueden ser utilizados por SARS-CoV-2. Como las citocinas secretadas durante la infección representan una barrera importante para la infección viral, los coronavirus han desarrollado varios mecanismos para inhibir la inducción de IFN-I y señalización. Numerosos estudios han demostrado que SARS-CoV-1 suprime la liberación de IFN in vitro e in vivo.<sup>10,11,12,13</sup> El SARS-CoV-2 probablemente logre un efecto similar, como se sugiere por la falta de firmas robustas de IFN tipo I / II de líneas celulares bronquiales primarias infectadas en un modelo de hurón.<sup>14</sup> De hecho, los pacientes con COVID-19 grave demuestran firmas de IFN-I notablemente deterioradas en comparación con leves o leves casos moderados.<sup>15</sup> Como suele ser el caso, son múltiples los mecanismos de evasión de coronavirus, con factores virales antagonizando cada paso de la vía desde la detección de PRR y la secreción de citocinas para la transducción de señales de IFN (Imagen 1).

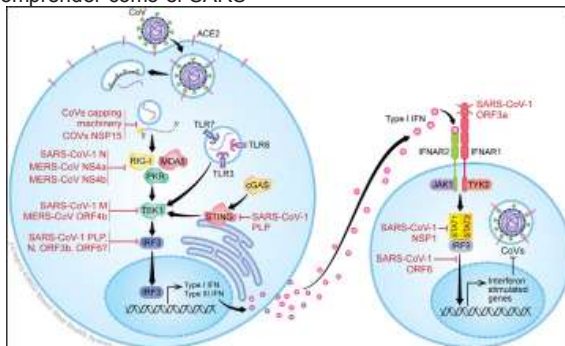


Imagen 1. Mecanismos de la Respuesta inmune innata y antagonismo generado por SARS-CoV-2, Descripción general de la detección innata (izquierda) y señalización de interferón (derecha), anotada con los mecanismos conocidos por los cuales SARS-CoV-1 y MERS-CoV antagoniza las vías de señalización (rojo).<sup>1,2,3,24</sup>

El antagonismo mediado por los coronavirus (CoV) de la inmunidad innata comienza con

evasión de la detección de PRR expresado en la Imagen 2. Los virus ssRNA, como los CoV,

forman dsRNA intermedios durante su replicación, que pueden ser detectados por TLR3 en el endosoma y RIG-I, MDA5 y PKR en el citosol. Los ssRNA también pueden ser detectados por TLR7 o TLR8 y potencialmente RIG-I y PKR. Se sabe que los CoV evitan la activación de PRR por ya sea evitando el reconocimiento por completo o antagonizando la acción de PRR.<sup>16</sup> Para evadir los PRR, el dsRNA se protege primero mediante una membrana compartimentos que se forman durante la replicación viral de SARSCoV-1.<sup>17</sup> El SARS-CoV2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias a través de interacciones con la enzima transmembrana ACE2. Mientras que los virus de ARN generalmente activan TLR3 y / o 7 en endosomas y sensores de ARN citosólicos RIG-I y MDA-5, el SARS-COV2 suprime efectivamente la activación de factores asociados al receptor de TNF (TRAF) 3 y 6, lo cual limita la activación de los factores de transcripción NFκB e IRF3 y 7, por lo tanto suprimir las respuestas proinflamatorias tempranas a través de interferones tipo I (IFN) y proinflamatorios de citocinas efectoras IL-1, IL-6 y TNF-α. Además, los nuevos CoV inhiben la activación de los factores de transcripción STAT en respuesta tras la activación del receptor de IFN tipo I, que además limita los mecanismos de respuesta antiviral. En total, esto prohíbe la contención de virus a través de activación de programas antivirales y reclutamiento de los monocitos / macrófagos tisulares expresar ACE2 en un grado significativamente menor, haciendo que la infección por esta ruta menos probable. Sin embargo, complejos inmunes que consisten en anticuerpos ineficaces en contra CoV estacionales y partículas virales pueden ser absorbidos por los macrófagos a través de los receptores Fcγ resultando en su infección. En un proceso denominado mejora dirigida por anticuerpos (ADE), los viriones inhiben la señalización de IFN tipo I en macrófagos infectados mientras que permite IL-1 proinflamatorio, IL-6 y expresión de TNF-α, que puede contribuir a la hiperinflamación y síndrome de tormenta de citoquinas. La señalización inhibida de IFN tipo 1 suprime la respuesta antiviral adecuada, mientras que aumenta la expresión de IL-1, IL-6 y TNF-α y esto auto amplifica la mayor síntesis de estas citocinas generando el síndrome de tormenta de citoquinas.

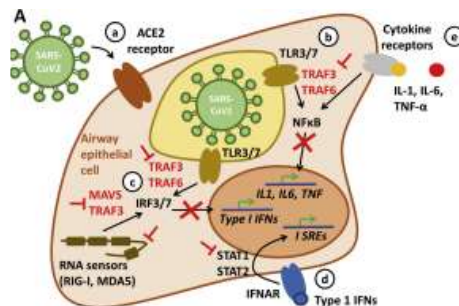


Imagen 2. Estrategias de evasión de la activación del sistema inmune innato. a) Unión del virus a través del receptor ACE2, b) Estimulación inhibida de los TLR3 y 7 mediante por TRAF3 y TRAF6 c) Estimulación de la vía IRF3/7 inhibida por TRAF3 y TRAF6, d) Alteración en la señalización de receptores de IFN-1, 6) Bloqueo de la vía de señalización NFκB (Factor Nuclear Kappa B).<sup>24</sup>

En conjunto, la multiplicidad de estrategias desarrolladas por patógenos CoV para escapar de la detección inmune, particularmente la vía de los IFN-I, sugiere un papel crítico jugado por la desregulación de la respuesta de IFN-I en patogenicidad de COVID-19. Concordantemente, en modelos animales de la infección por SARS-CoV-1 y MERS-CoV indican ese fracaso en provocar una respuesta temprana de IFN-I y a su vez esto se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

### Hiperinflamación y tormenta de citoquinas

En COVID-19, como en SARS o MERS, se asociaron varios hallazgos clave con malos resultados clínicos, en varios estudios de cohortes los cuales sugieren que la hiperinflamación causada por la liberación masiva de IL-1, IL-6 y TNF puede estar relacionada con una enfermedad más grave. Tres estudios tempranos de la citopenia ligada a Wuhan y/o inflamación significativamente se relacionan con parámetros de enfermedad grave y resultados desfavorables. Otro estudio, con 99 pacientes, informó neutrofilia (38%), linfopenia (35%) y aumento de las proteínas inflamatorias sistémicas (IL-6 en 52% y PCR en 84%) como síntomas comunes en la enfermedad COVID-19.<sup>17</sup> Otro estudio en el que participaron 41 personas, relacionó la enfermedad grave culminando en la admisión y mortalidad en la UCI, con neutrofilia y linfopenia.<sup>8-9</sup> El tercer estudio informó leucopenia significativa (11.8%), linfopenia (77.6%), trombopenia (41.2%), anemia (48.2%), hipofibrinogenemia (22.4%) e hipoalbuminemia (78,8%) en una cohorte de 85

pacientes que murieron por COVID-19.<sup>10,11</sup> Estas observaciones están en línea con los hallazgos en casos severos o letales de SARS y MERS, en el que aumenta el número de neutrófilos y monocitos / macrófagos presentes en las vías aéreas.<sup>12,13</sup> Otros grupos informaron fenotipos clínicos graves y dependencia de la UCI de pacientes al asociarse un aumento en los niveles plasmáticos de quimiocinas innatas, específicamente C-X-C motivo quimiocina 10 (CXCL10) / proteína inducida por interferón gamma 10 (IP-10), quimiocina (motivo C-C) ligando 2 (CCL2) / monocito proteína quimioatrayente 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-) 1A / CCL3, y la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$ .<sup>14</sup> Este, de hecho, es similar a la situación reportada en SARS y MERS en la cual inflamación no controlada centralmente contribuye a malos resultados.<sup>15,16</sup> Aunque aparentemente contradictorio con los mecanismos de evasión inmune discutidos anteriormente, la activación inmunitaria innata mejorada, incluyendo el aumento de la expresión de IFN-I, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  contribuye centralmente a la morbilidad y mortalidad en COVID-19, MERS y SARS. Un posible mecanismo que explica este proceso es la inducción del daño celular endotelial vascular y muerte celular como resultado de la replicación viral. La respuesta inflamatoria inducido por el virus que ulteriormente genera muerte celular, incluida la necrosis o la piroptosis, produce a su vez una mayor expresión de citoquinas, reclutamiento de células inmunes (no infectadas) y el consecuente síndrome de tormenta de citoquinas.<sup>17</sup> Otro factor que se cree contribuye de forma paradójica al daño de órganos y a los eventos de riesgo vital se relaciona con la producción temprana de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. La mejora dependiente de anticuerpos (ADE) es un fenómeno demostrado, que contribuye al daño acumulado durante las infecciones virales. Eso se ha demostrado que promueve la captación celular de partículas de virus unidas en complejos inmunes, a través de su unión a los receptores Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R), es decir que el proceso de daño esta mediado por respuestas efectoras dependientes de formación de anticuerpos. Esta puede contribuir a la replicación viral persistente, antes mencionada, dentro de las células del sistema inmune (incluidas las células presentadoras de antígeno recién infectadas, como células dendríticas o linfocitos B), pero también respuestas inmunitarias mediadas por complejos inmunes expresadas en la Imagen 3,

lo cual puede contribuir al daño de tejidos y órganos, incluido el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).<sup>18,19,20</sup> De hecho, en un subconjunto de COVID-19, según los informes, indica que los pacientes desarrollan lesiones vasculíticas, oclusión de vasos sanguíneos e infartos. Los informes histopatológicos de las secciones de tejido sugieren características asociadas con la vasculitis mediada por complejos inmunes, que incluyen infiltración de monocitos y linfocitos dentro y alrededor vasos sanguíneos, engrosamiento de la pared y hemorragia focal.<sup>21,22,23</sup> Como resulta evidente para una serie de condiciones autoinmunes o enfermedades inflamatorias sistémicas, la activación incontrolada de las respuestas inmunes no está limitada solo a los mecanismos innatos, objetivo en particular de la presente publicación. Como resultado de la liberación de citoquinas proinflamatorias, la expresión y la presencia de antígenos nucleares (de células y daño tisular), las células inmunes adaptativas pueden activarse y desencadenar una "segunda ola" de inflamación (potencialmente en esos pacientes que se deterioran después de 7-10 días de infección). De hecho, el sistema inmune adaptativo y las células que lo conforman, concretamente linfocitos T, se observan en secciones de tejido pulmonar de los pacientes con COVID-19 con SDRA que cursaron con síndrome tormenta de citoquinas y se sugieren desencadenan esta segunda oleada de inflamación. Estas células pueden conducir a patrones de inflamación que en etapas posteriores de la enfermedad conducen a lesión específica del tejido pulmonar, activación de la vía de las cininas y también activación de plaquetas y factores procoagulantes que explicarían las complicaciones microtrombóticas. Mecanismos similares han sido reportados en casos severos de influenza y otras infecciones virales. En general, pacientes gravemente enfermos con COVID-19 que experimentan exposición a tormentas de citoquinas, acompañada de linfopenia y, a veces, atrofia de los tejidos linfáticos, a saber, ganglios linfáticos y bazo presentan mayor predisposición de activación de las vías Th1 y Th17 de los linfocitos T colaboradores. Esto concuerda con los informes en de las formas primarias y secundarias de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) y la tormenta de citoquinas asociadas, que resultan en hiperexpresión de células inflamatorias, pero también a su vez muerte e hipocelularidad de los órganos linfáticos.<sup>24</sup>

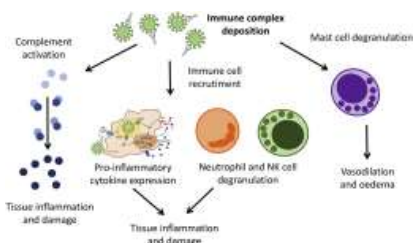


Imagen 3. Mecanismos de inflamación mediados por Inmunocomplejos.<sup>24</sup>

### Implicaciones para el tratamiento

La rápida propagación de la infección por SARS-CoV2 a nivel mundial, ha llevado a la necesidad inmediata de una vacuna o intervención terapéutica para prevenir o tratar la enfermedad COVID-19. Debido a la velocidad a la que se ha propagado el virus a nivel mundial existen pocos estudios sobre posibles intervenciones terapéuticas o candidatos a vacunas. Además, debido a la gravedad mínima del SARS (774 muertes a nivel mundial) y epidemias MERS (866 muertes a nivel mundial), pocos estudios para generar una vacuna o terapéutica para otros estrechamente relacionados se han realizado coronavirus, que podrían tener eficacia para la enfermedad de COVID-19. Los ensayos clínicos que prueban los tratamientos para COVID-19 se están llevando a cabo, aunque los resultados de grandes estudios aleatorios permanecen sobresalientes en esta etapa. Como resultado, las siguientes secciones no deben confundirse con las recomendaciones de tratamiento basadas en evidencia, pero reflejan (principalmente) experiencia anecdótica con tratamiento experimental, extrapolación de datos de condiciones relacionadas y la opinión de expertos, expresada en la Imagen 4.

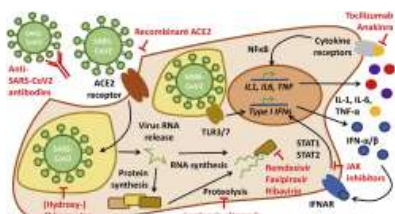


Imagen 4. Tratamientos potenciales de COVID-19 y sus posibles mecanismos de acción.<sup>26</sup>

El plasma convaleciente o hiperinmune, es decir, plasma de individuos que cursaron con COVID-19 y se curaron, contienen una cantidad rica de inmunoglobulinas dirigidas contra SARSCoV2 y se está contemplando como posible opción de tratamiento.<sup>24,25</sup> El uso anecdótico en pacientes con SARS, MERS, Ébola e Influenza apoya su uso como agente neutralizante y / o inmunomodulador. Sin embargo, una evaluación controlada aleatoria más amplia de hiperinmune uso de inmunoglobulina intravenosa para la influenza grave<sup>26</sup> y El Ébola<sup>27</sup> demostró que esta intervención no es superior al placebo. Un estudio que explora su uso en MERS encontró que, en muchos sobrevivientes, los anticuerpos los títulos no fueron lo suficientemente altos, lo que limitó aún más el conjunto de donantes. El uso generalizado de productos sanguíneos humanos limita la disponibilidad y utilidad como opción de tratamiento ampliamente disponible, pero independientemente de estos inconvenientes el plasma que contiene anticuerpos específicos frente a SARS-CoV-2, contiene una capacidad neutralizante importante que de momento por protocolo de varios centros tiene como indicación principal el síndrome de distrés respiratorio.<sup>28,29,30</sup> También debemos recordar que el uso de los anticuerpos SARS-CoV-2 específicos, tiene un efecto directo sobre la inmunidad innata, específicamente sobre la capacidad de fagocitosis de todo el sistema fagocítico, mediante la opsonización, y el estímulo de la población macrofágica para la depuración de detritus celulares y remodelación del tejido pulmonar, pero presenta una contraparte importante que es la activación de TLR3 y TLR7 tras su incorporación dentro del macrófago, que permitiría la activación del NFκB y la sobreestimulación de la producción de IL-1 e IL-6.<sup>31,32</sup> Estos mecanismos son aún debatibles.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Como la inmunidad innata frente al virus no existe y una proporción significativa de humanos desarrolla enfermedad grave, el nuevo coronavirus SARS-CoV2 es una amenaza para millones a nivel mundial. El SARS-CoV-2 posee la capacidad de escapar a las respuestas del sistema inmune innato, lo que permite que el patógeno produzca grandes cantidades de copias en tejidos infectados, generalmente epitelios de las vías respiratorias. A través de la infección de células inmunes innatas y/o el reclutamiento de células del sistema inmune innato no infectadas al sitio primario de infección,



las reacciones inducen hiperinflamación que puede dar como resultado un síndrome de tormenta de citocinas y complicaciones potencialmente mortales. Solo estamos comenzando a comprender los factores del huésped, como la expresión diferencial de la superficie celular de cierto tipo de proteínas que pueden determinar el riesgo de infección, la presentación de la enfermedad y sus resultados. Revelando tejidos y factores específicos del estadio que contribuyen a la patología dará como resultado un nuevo tratamiento terapéutico específico para la etapa de la enfermedad enfoques que controlan la replicación del virus mientras limitan la inflamación hasta que las vacunas estén disponibles. De momento a

grandes rasgos lo que conocemos sobre la respuesta de inmunidad innata en el COVID19 es lo siguiente:

- 1) Existe una pobre respuesta de IFN (interferones) debido a mecanismos de bloqueo por parte del propio SARS-CoV-2.
- 2) Existe una sobre expresión en la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ .
- 3) La sobre expresión de dichas citocinas explica las complicaciones asociadas cómo el síndrome de activación macrófagica, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el consumo linfocitario posterior.

#### Referencias

1. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M y col. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin Invest* 2019;130:3625-39.
2. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R y col. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020. Disponible en línea, Mayo 15, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
3. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.
4. Mantlo EK, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang, C. Antiviral Activities of Type I Interferons to SARS-CoV-2 Infection. *Antiviral Res* 2020. Published online April 29, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>.
5. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, Triana S, Mukenhirn M, Kraeusslich y col. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059667>.
6. Pfaender S, Mark B, Michailidis E, Kratzel A, Hirt D, V'kovski P y col. LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.979260>.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y y col. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Zhao X, Guo F, Liu F, Cuconati A, Chang J, Block TM y col. Interferon induction of IFITM proteins promotes infection by human coronavirus OC43. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:6756-61.
9. Zhao X, Sehgal M, Hou Z, Cheng J, Shu S, Wu S y col. Identification of Residues Controlling Restriction versus Enhancing Activities of IFITM Proteins on Entry of Human Coronaviruses. *J. Virol* 2018;92. e01535-17.
10. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM y col. Canadian SARS Research Network. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 2017;81:8692-06.
11. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S. The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PLoS ONE* 2009; 4, e8342.
12. Siu KL, Kok KH, Ng MHJ, Poon VKM, Yuen KY, Zheng BJ y col. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3- TANK.TBK1/IKKepsilon complex. *J Biol Chem* 2009; 284:16202-9.
13. Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007;81:11620-33.
14. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe. Covid-19 patients. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>.
15. Bouvet M, Debarnot C, Imbert I, Selisko B, Snijder EJ, Canard B y col. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000863.
16. Knoop K, Kikkert M, Worm SH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Koster AJ y col. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum *PLoS Biol* 2008;6:e226.
17. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y, Wang W, Song ZG. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, *Nature* 2020;579:265-9.
18. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS, *Nat Rev Immunol* 2005;5(12):917-27.
19. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
20. Zumla Z, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome, *Lancet* 105;386:995-1007.
21. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S y col. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-76.
22. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdom HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018;104:8-13.
23. Wong CK, Lam CW, Wu AK. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):95-103.

24. Atkin-Smith GK, Duan M, Chen W, Poon IKH. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis* 2018;9(10):1002.
25. Xu L, Shi Y, Wang J, Zhang L, Huang C, Zhang E. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir* 2020;8(4):420-2.
26. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front Pediatr* 2018;6:421.
27. Felsensteina S, Herbertb JA, McNamarab PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology* 2020;:108448
28. Gautret JC, Parola LP, Hoang BT, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
29. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L. o evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;10.
30. Magagnoli F, Pereira T, Cummings JW, Hardin SS, Sutton J. Outcomes of Hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19, medRxiv Server 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.0.16.20065920>.
31. Borba S, Sousa-Sampaio C, Araújo-Alexandre A. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study), medRxiv Preprint 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf>.
32. Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury, *Chest* 2012;141(5):1153-9.

Autor responsable de correspondencia:

Dr. Mauricio Javier Arraya Cabezas, Avenida Juan Pablo II, N° 220, El Alto, La Paz (Bolivia), Teléfono +59170628580, Código Postal 12087, email [mac777met369@hotmail.com](mailto:mac777met369@hotmail.com)

**ENCEFALOPATIA NECROTIZANTE HEMORRÁGICA AGUDA POR COVID-19  
COVID-19 ACUTE HEMORRHAGIC NECROTIZING ENCEPHALOPATHY**  
Título corto: COVID-19 e ictus hemorrágico.

Dr. Antonio Viruez-Soto<sup>a</sup>  
Dra. Vanessa Sirpa-Choquehuanca<sup>b</sup>  
Dr. Ronnie Casas-Mamani<sup>b</sup>  
Dr. Marcelo Medina-Vera<sup>b</sup>  
Dr. Pablo Vargas-Ordóñez<sup>c</sup>  
Dr. Osman Onishi-Sadud<sup>d</sup>  
Dr. Ramiro Narváez-Fernández<sup>e</sup>

<sup>a</sup> *Médico Intensivista*  
<sup>b</sup> *Médico Residente de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*  
<sup>c</sup> *Médico Neurocirujano*  
<sup>d</sup> *Médico Anestesiólogo*  
<sup>e</sup> *Director*  
*Hospital del Norte, El Alto, La Paz (Bolivia)*

Los autores niegan conflictos de intereses.

**Resumen**

La relación verdadera entre COVID-19 y la incidencia de ictus está pendiente de determinarse, toda vez que incluso se sugiere que la infección COVID-19 puede de por sí, causar ictus. La invasión directa del sistema nervioso también puede contribuir y provocar un daño cerebral directo con consecuencias como la recientemente descrita encefalopatía necrotizante hemorrágica. El objetivo del presente relato, es reportar la experiencia durante la atención de paciente masculino de 66 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica y eritrocitosis, presentando anosmia, ageusia, necesidad de soporte vital avanzado así como su evolución tórpida debido a ictus hemorrágico que desencadenó muerte encefálica.

**Palabras clave:** COVID19, neurointensivismo, ictus, hemorragia intraparenquimatosa, muy alta altitud.

**INTRODUCCIÓN**

La pandemia producida por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave SARS-Cov-2 causante de la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) posee cierta influencia sobre la incidencia de ictus, ya sea de forma directa o indirecta. Todos los países del mundo se encuentran enfrentando retos acerca de la atención de estos pacientes.<sup>1,2</sup> La neumonía aparenta ser la manifestación más común de COVID-19, sin embargo también ha sido

**Abstract**

The true relationship between COVID-19 and the incidence of stroke is still unknown, as it is even suggested that COVID-19 infection may in itself cause stroke. Direct invasion of the nervous system can also contribute and cause direct brain damage with consequences such as the recently described hemorrhagic necrotizing encephalopathy. The objective of this manuscript is to report the experience during the care of male patient of 66 years of age, with a history of chronic systemic high blood pressure and erythrocytosis, presenting anosmia, ageusia and need for advanced life support as well as its negative evolution due to hemorrhagic stroke that finished with brain death.

**Keywords:** COVID19, neurointensive care, stroke, intracerebral hemorrhage, very high altitude.

reportado el compromiso extrapulmonar, tal como el compromiso gastrointestinal, cardíaco y renal.<sup>3,4</sup> De hecho, la signsintomatología más frecuentemente reportada incluye fiebre, tos, mialgia, fatiga, disnea, así como diarrea, dolor torácico, confusión, náuseas, vómitos, cefalea, hemoptisis e hiposmia. La relación verdadera entre COVID-19 y la incidencia de ictus está pendiente de determinarse, toda vez que incluso se sugiere que la infección COVID-19 puede de por sí, causar ictus. En un estudio de 214 casos de COVID-19 en Wuham (China), donde la

pandemia fue identificada en primera instancia, el 36.4% se presentaron con síntomas neurológicos, los síntomas más comunes incluyeron mareos (16.8%) y cefalea (13.1%), mientras que la anosmia estuvo presente en el 5.1%. El ictus ocurrió en seis casos (2.8%), casi todos, dentro del grupo de pacientes críticos, incluyendo tanto ictus hemorrágico como isquémico. Un número de mecanismos potenciales mediante los cuales el COVID-19 podría incrementar el riesgo de ictus han sido identificados, tales como la hipercoagulabilidad evidenciado en la elevación importante en los niveles del Dímero D, inflamación sistémica exagerada o la "tormenta de citocinas" la cual es sin dudas una característica del paciente en estado crítico y del cardioembolismo derivado de la lesión cardíaca (miocardiopatía) relacionada al virus, que parece ser una característica prominente de la enfermedad, que ocurre hasta en el 20-30% de los pacientes hospitalizados, ya descrita con anteriormente con el virus de la influenza.<sup>1,3,5</sup> La invasión directa del sistema nervioso también puede contribuir y provocar un daño cerebral directo con consecuencias como la recientemente descrita encefalopatía necrotizante hemorrágica. El SARS-Cov-2 utiliza como puerta de entrada al receptor tipo II de enzima convertidora de angiotensina, el cual se encuentra localizado en células alveolares pulmonares tipo 2 y células epiteliales del sistema gastrointestinal así como también en células periventriculares y endoteliales cerebrovasculares jugando un papel fundamental en la autorregulación vascular y el flujo sanguíneo cerebral.<sup>1,2,6</sup> La angiotensina II es un agente vasoconstrictor con efecto proinflamatorio, por lo que resulta razonable sospechar que el receptor para angiotensina tipo II puede estar involucrado en la infección por SARS-Voc-2 y su disfunción, llevando hacia una disrupción de la autoregulación y un aumento peligroso de la presión luminal asociado a una rotura de la pared arterial.<sup>7</sup> Otra cuestión interesante es el cómo el virus invade el sistema nervioso central, ya que reportes anecdóticos reportan hiposmia o anosmia como síntoma común en estadios iniciales de la infección siendo entonces posible que el virus invada directamente el sistema nervioso central a través de los receptores olfatorios de los nervios craneales que nacen en la membrana nasal.<sup>8,9,10</sup> El objetivo del presente manuscrito, es reportar la experiencia durante la atención de paciente y su evolución tórpida debido a ictus hemorrágico que desencadenó muerte encefálica en un

paciente atendido en la ciudad de El Alto, La Paz (Bolivia) a 4150 metros sobre el nivel del mar durante la pandemia por COVID-19.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino de 66 años de edad, procedente de la localidad minera de Chojlla, Provincia Sud Yungas del Departamento de La Paz, casado, ocupación comerciante, antecedente de hipertensión arterial sistémica y eritrocitosis secundaria, presenta cuadro de catorce días de evolución caracterizado por alzas térmicas no cuantificadas, tos no productiva, mialgia, anosmia, ageusia y disnea progresiva que llega a pequeños esfuerzos, por lo que acude a Centro Particular en la ciudad de La Paz, realizándose prueba de reacción de cadena de polimerasa para SARS-Cov-2 con resultado positivo siendo referido en primera instancia al Hospital La Portada donde al no contar con Terapia Intensiva deciden referirlo al Hospital del Norte, ingresando en muy mal estado general, con alteración del estado de conciencia con escala de coma de Glasgow de 12 puntos (respuesta ocular 3 puntos, respuesta motora 4 puntos, respuesta motora 5 puntos), taquipneico con frecuencia respiratoria de 52 ciclos por minuto, uso de musculatura accesoria, taquicárdico con frecuencia cardíaca de 132 latidos por minuto, piel y mucosas cianóticas, saturación periférica de oxígeno 71% con aporte de oxígeno a 10L/min por máscara facial, ingresando a Unidad de Cuidados Críticos COVID-19 en muy mal estado general, el perfil de laboratorio expresa hemoglobina 16.1g%, plaquetas 130 000/mm<sup>3</sup>, ferritina 53.4ug/L, dímero D 1070ug/L, PCR 239mg/dL, actividad protrombínica 70.5%, INR 1.2. A pesar de una evolución favorable luego de 11 días de tratamiento intensivo consistente en analgesedación, neuroprotección, ventilación mecánica invasiva protectora, pronación según protocolo, soporte vasoactivo a titulación, aceptable función renal, tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular a dosis 1mg/kg/día, esquema antibiótico de amplio espectro, control adecuado de cifras tensionales sin reportarse picos tensionales así como tratamiento integral de sostén para paciente crítico, al suspenderse completamente la analgesedación y relajante neuromuscular se evidencia ausencia de respuesta neurológica adecuada así como postura de descerebración en hemicuerpo derecho, se realiza tomografía simple de tórax con evidente mejoría pulmonar

sin embargo en la tomografía simple de encéfalo (Imagen 1) llama la atención hemorragia parietooccipital izquierda alta. Se realiza neurocirugía de emergencia con drenaje adecuado de la hemorragia intraparenquimatosa, sin embargo a las 48 horas el paciente presenta una evolución desfavorable progresando a muerte encefálica corroborada tanto de forma clínica como con electroencefalograma compatible. Paciente fallece luego de 14 días de internación.



Imagen 1. Extensa hemorragia intraparenquimatosa en región parietooccipital izquierda con importante desplazamiento de la línea media por efecto de masa e invasión intraventricular.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Si bien la causa principal de morbilidad causada por el SARS-Cov-2 se refiere a la función pulmonar y complicaciones derivadas de la hipoxemia y disfunción orgánica múltiple subsecuente, existen formas extrapulmonares graves que pueden también llevar a la muerte de éstos pacientes, tal es el caso del ictus, que si bien la relación de ictus isquémico:ictus hemorrágico es de 4:1, respectivamente,<sup>8</sup> se debe mantener la sospecha clínica de forma permanente, habiendo en la literatura casos reportados también de ésta última, lastimosamente con un final fatal. Sin embargo, debido a ésta relación predominante con una clara inclinación de la balanza hacia la trombosis se sugiere considerar la tromboprofilaxis e incluso la anticoagulación plena en caso de ausencia de contraindicaciones. Así también resulta interesante que en el presente caso la clínica haya involucrado la anosmia y ageusia, sin duda en relación al compromiso neurológico producido por el virus SARS-Cov-2, el cual lastimosamente hasta el momento de la publicación del presente, no tiene aún un tratamiento específico.

## Referencias

1. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke - A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke* 2020;1-4.
2. Valdes-Valderrama E, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke* 2020;51:1-5.
3. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbe and New Infect* 2020;35.
4. Bhatia R, Sylaja PN, Padma-Srivastava MV, Khurana D, Pandian JD, Suri V y col. Consensus statement – suggested recommendations for acute stroke management during the COVID-19 pandemic: Expert group on behalf of the indian stroke association. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23:15-23.
5. Ahmad I, Rathore F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review, *Journal of Clinical Neuroscience* 2020;2-5 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
6. Giussani C, Sganzerla E, Valvassori L, Alparone M, Citerio G. The response during a pandemic is a blurred vision of the future. Reflections on the Lombardy reorganization of the neurosurgical emergencies during the COVID-19. *Acta Neurochirurgica* 2020;162:1225-6.
7. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 2020;12(4):1-9.
8. Vu D, Ruggiero M, Sung-Choi W, Masri D, Flyer M, Shyknevsky I, Stein EG. Three unsuspected CT diagnoses of COVID-19. *Emergency Radiology* 2020; 27:229-32.
9. Hendren NS, Grodin JL, Drazner MH. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in COVID-19, *Journal of Cardiac Failure* 2020;1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>.
10. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LP, Nour M, Liebeskind DS. Triage of Acute Ischemic Stroke in Confirmed COVID-19: Large Vessel Occlusion Associated With Coronavirus Infection. *Front. Neurol* 2020;311:353.

Autor responsable de correspondencia:

Dr. José Antonio Viruez Soto, Avenida Juan Pablo II, N° 220, El Alto, La Paz (Bolivia), Teléfono +59178804139, Código Postal 12087, email [antonioviruez@hotmail.com](mailto:antonioviruez@hotmail.com)

**COVID-19 Y EMBARAZO A MUY ALTA ALTITUD. CASO DE OBSTETRICIA CRÍTICA.  
COVID-19 AND PREGNANCY AT VERY HIGH ALTITUDE. CRITICAL CARE OBSTETRICS.**

**Título corto: COVID-19 en obstetricia crítica a muy alta altitud.**

Dr. Antonio Viruez-Soto<sup>a</sup>  
Dr. Christian Mauricio Varela-Romero<sup>b</sup>  
Dr. Rafael Aldo Flores-Cabrera<sup>c</sup>  
Dra. Claudia Pamela Montaña-Vásquez<sup>d</sup>  
Dra. Elvia Viviana Vigabriel-Poppe<sup>e</sup>  
Dr. Roberto Carlos Morales-Corihuana<sup>f</sup>  
Dr. Ramiro Narváez-Fernández<sup>g</sup>

<sup>a</sup> *Médico Intensivista, Alta Especialidad en Medicina Crítica en Obstetricia, Director del Comité de Obstetricia Crítica de la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (FEPIMCTI) 2017-2019*

<sup>b</sup> *Médico Internista*

<sup>c</sup> *Médico Ginecólogo Obstetra*

<sup>d</sup> *Médico Neumóloga*

<sup>e</sup> *Médico Anestesióloga*

<sup>f</sup> *Médico Pediatra Neonatólogo*

<sup>g</sup> *Director del Hospital del Norte*

*Comité Científico, Hospital del Norte, El Alto, La Paz (Bolivia)*

Los autores niegan conflictos de intereses.

**Resumen**

La enfermedad por coronavirus es una enfermedad altamente infecciosa que puede llevar incluso a la muerte. Las características clínicas y la potencial transmisión vertical del virus en mujeres embarazadas aún se encuentran en descripción, sin embargo se considera a las gestantes como población vulnerable debido al estado de inmunodepresión relativa que presentan. Se relata el caso de una paciente con embarazo de 36.6 semanas con resultado positivo para COVID-19 con antecedente epidemiológico asociado de familiar intradomiciliario también con dicho diagnóstico (suegro) quien es internada en el Hospital del Norte a 4150 metros sobre el nivel del mar, se realiza cesárea ante sufrimiento fetal agudo, presentando afortunadamente una evolución favorable. El binomio es dado de alta en buen estado de salud sin complicaciones.

**Palabras clave:** COVID-19, obstetricia crítica, neonatología.

**Abstract**

Coronavirus disease is a highly infectious disease that can lead even to death. Clinical characteristics and potential vertical transmission of the virus in pregnant women are still in description, however pregnant women are considered to be vulnerable population due to their relative immunosuppression status. We present the case of a patient with pregnancy of 36.6 weeks with positive result for COVID-19 with associated epidemiological history of relative also with the diagnosis (father-in-law) who is admitted to the Hospital del Norte at 4150 meters above sea level, caesarean section is performed because of acute fetal suffering, fortunately with a favorable evolution. The binomial is discharged in good health without complications.

**Keywords:** COVID-19, critical care obstetrics, neonatology.

## INTRODUCCIÓN

El tipo de neumonía causado por la enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad altamente infecciosa que puede llevar incluso a la muerte, fue reportada por primera vez en Wuhan, Provincia de Hube (China), en Diciembre de 2019. Las características clínicas y la potencial transmisión vertical de la neumonía COVID-19 en mujeres embarazadas aún se encuentran en descripción. A su vez, emergen preguntas que requieren descripción tales como si la enfermedad COVID-19 presenta diferente signosintomatología que en adultos sin embarazo, así como si las mujeres embarazadas con neumonía COVID-19 son más propensas a morir debido a la infección, presentar trabajo de parto pretérmino o presentar riesgos para el neonato.<sup>1,2</sup> Los reportes de los Doctores *Chen* y *Guo* sobre embarazos con COVID-19 durante el tercer trimestre, informan que todas culminaron a cesárea, todas tuvieron historia de exposición epidemiológica, el rango de edad fue entre 26-40 años y el rango de edad gestacional estaba entre 36-39.4 semanas. Ninguna de las pacientes presentaba comorbilidades como diabetes, hipertensión crónica o enfermedad cardiovascular. El 80% de los pacientes se presentaron con fiebre sin escalofríos, sin embargo la temperatura no fue  $>39^{\circ}\text{C}$ .<sup>3,4</sup> Aproximadamente 20% de las pacientes presentaron fiebre posparto (entre  $37.8-39.3^{\circ}\text{C}$ ). Existió tos en el 50%, 30% con mialgia, 20% con odinofagia y 20% malestar general. De todas formas ninguna paciente presentó neumonía grave que requiera soporte ventilatorio mecánico o que haya muerto de neumonía COVID-19. Las complicaciones asociadas fueron sufrimiento fetal en el 20% y rotura prematura de membranas en el 20%. Todas las pacientes recibieron aporte de oxígeno por puntas nasales y tratamiento antibiótico empírico. El 60% recibió tratamiento antiviral. En el laboratorio el 50% presenta linfopenia ( $<1000/\text{L}$ ). El 60% cursó con elevación de la proteína C reactiva (PCR) ( $>10 \text{ mg/L}$ ). El 30% con elevación de TGP y TGO, la primera hasta 2093 U/L.<sup>5,6</sup> Adicionalmente 70% de las pacientes se presentaron con leucocitos normales sin leucopenia. En cuanto a la tomografía torácica, el 80% de pacientes demostró múltiples imágenes en vidrio deslustrado. No existió muerte fetal. El 40% presentó trabajo pretérmino el cual sin embargo fue por encima de la semana 36. El APGAR al minuto fue de 8-9 y a los 5 minutos entre 9-10.<sup>1,7</sup> Existe un reporte de dos pacientes obstétricas

que requirieron ingreso a Cuidados Intensivos en el área de Nueva York, sin embargo destacar que el motivo de uno de ellos fue hemorragia profusa por atonía uterina evidenciado durante el transquirúrgico.<sup>8</sup> Tampoco se describe el tratamiento "estándar" para estos casos. Así también existe una serie de casos publicada en Irán la cual coincide con la ausencia de transmisión vertical así como ausencia del virus en estudio histopatológico placentario.<sup>9</sup> El objetivo del presente, es reportar la experiencia durante la primera atención de paciente embarazada COVID-19 positiva y su producto en la ciudad de El Alto, La Paz (Bolivia) a 4150 metros sobre el nivel del mar.

## RELATO DE CASO

Paciente femenino, 21 años, comerciante, casada, procedente de Santa Cruz de la Sierra y residente de la ciudad de El Alto con viajes frecuentes a la localidad de Patacamaya por tener familiares que viven allí, niega hábitos tóxicos, Combe negativo. Refiere dos cesáreas previas por aparente trabajo de parto prolongado. Niega antecedentes transfusionales. Menarca 12 años, ciclos menstruales regulares 28/5, sin método de planificación familiar, gesta 4, cesárea 2, abortos 2, con antecedente de familiar (suegro quien reside en Patacamaya) con diagnóstico de COVID-19 días antes; por lo que es evaluada en fecha 09.04.20 por dicho nexo epidemiológico refiriendo leve dolor de tipo opresivo en hemitórax anterior (Imagen 1), se toma muestra de hisopado faríngeo resultando positiva para COVID-19 en fecha 13.04.20, es referida al Centro de Salud Chacaltaya, donde en fecha 18.04.20 deciden su referencia al Hospital del Norte. Desde su ingreso se realiza monitoreo fetal periódico (Imagen 2). Durante su internación destaca trombocitopenia moderada de  $104.000/\text{mm}^3$ . Gasometría arterial con pH 7.45,  $\text{pO}_2$  81.8,  $\text{pCO}_2$  17.4,  $\text{HCO}_3$  16.6, Sat 94.1%,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  389,  $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$  448, lactato 1.2mmol/L, creatinina 0.6mg/dL, ácido úrico 0.7mg/dL,  $\text{FO}_2\text{Hb}$  92.7%,  $\text{FCO}_2\text{Hb}$  0.1, FHHb 5.8%, FMetHb 1.6%, glucemia calculada 102mg/dL, PCR 29.7mg/dL. Al determinarse embarazo de 36.4 semanas de gestación por máximo beneficio y riesgo de pérdida de bienestar fetal por sufrimiento fetal agudo se realiza interrupción del embarazo por vía alta mediante cesárea segmentaria tipo Kerr con salpingoclasia bilateral tipo Pomeroy en fecha 19.04.20, bajo anestesia neuroaxial espinal con nivel anestésico que llega hasta D6, sin

complicaciones, tiempo quirúrgico 1 hora y 20 minutos y tiempo transanestésico 1 hora y 40 minutos. Durante su internación recibió estimulación de la inmunidad celular con Zinc 50mg VO c/día y Vitamina C 1g/día parenteral como antioxidante. Cursó con evolución posoperatoria favorable, se realizó retiro de los puntos a los 10 días. En fecha 07.05.20 se recibe reporte laboratorial de COVID-19 negativo así como en fecha 11.05.20 se recibe el segundo reporte confirmatorio de haber superado la infección por COVID-19. El producto fue de sexo femenino, 36 semanas por Capurro, con peso de nacimiento de 2460g, talla 45cm, Apgar 6 al minuto y 7 a los minutos, presentó taquipnea transitoria del recién nacido, ictericia neonatal y foramen oval permeable mínimo sin repercusión hemodinámica. A su vez el producto presentó dos pruebas negativas para infección por COVID-19. El binomio es dado de alta en fecha 14.05.20 en buenas condiciones de salud.



Imagen1. Monitoreo cardiocardiográfico.

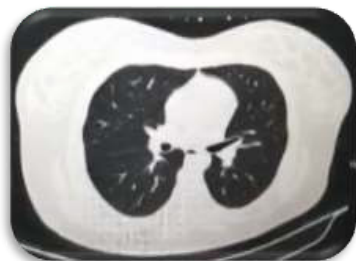


Imagen 2. Tomografía de tórax de la paciente

## DISCUSION

Si bien el COVID-19 es la pandemia más importante del siglo, hasta el momento no existe evidencia que sugiera que la infección materna en el tercer trimestre del embarazo pueda llevar resultados adversos graves en neonatos así

como transmisión vertical.<sup>10</sup> Las pacientes embarazadas son especialmente susceptibles a los patógenos respiratorios y neumonía grave debido a su estado de inmunosupresión así como los cambios adaptativos durante el embarazo (elevación del diafragma, consumo elevado de oxígeno y edema del tracto respiratorio)<sup>6,7</sup> los cuales la predisponen aún más a la hipoxia teniéndose como antecedente en 1918 la pandemia por influenza con mortalidad del 2-6% en la población en general que sin embargo fue de hasta el 37% en mujeres embarazadas, así como la pandemia por AH1N1 que causó mayor tasa de internaciones en pacientes embarradas y también el SARS (del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) que presentó una alta demanda de ventilación mecánica en pacientes obstétricas con mortalidad hasta del 25% en este grupo de pacientes, todo lo cual por lo que la población obstétrica es considerada como población vulnerable.<sup>11</sup> Recientemente, en una serie de pacientes embarazadas COVID-19 positivas en la ciudad de Nueva York se reportó que el 86% cursaban con infección leve, 9,3% con infección moderada y 4,7% la forma grave, de forma similar a adultos no embarazados.<sup>12</sup> En caso de decidirse por parto vaginal se sugiere sea realizado en una sala a presión negativa. Por otro lado, existen reportes aislados de infecciones neonatales por SARS-Cov-2, los cuales a su vez contemplan otras vías de infección al determinar la presencia del virus incluso en líquido peritoneal lo cual refuerza la idea de minimizar los tiempos en caso de parto u operación cesárea, lo cual evidentemente apoya la vía alta de finalización del embarazo.<sup>13,14</sup> Resulta indiscutible que el manejo de la paciente y el producto requiere un equipo multidisciplinario que incluye especialidades como ginecología y obstetricia, neonatología, anestesiología, neumología, medicina crítica y terapia intensiva, medicina interna así como personal de enfermería y personal paramédico que incluye bioquímicos, camilleros, personal de limpieza y también personal administrativo, todos debidamente capacitados en bioseguridad para atender casos como el presente, atendido en el Hospital del Norte, primer Hospital de tercer nivel de complejidad de atención en la ciudad de El Alto (Imagen 3).





Imagen 3. Atención del binomio en el Hospital del Norte.

## CONCLUSIÓN

La mayor parte de reportes de infección materna en tercer trimestre con COVID-19 registrada en la literatura disponible presenta una evolución favorable materna y fetal así como ausencia de transmisión vertical. Hasta el momento la vía de finalización alta es la recomendada. El presente caso ofrece información importante acerca del primer caso reportado de infección COVID-19 en paciente obstétrica y la evolución de su producto a muy alta altitud. Sin embargo los resultados a largo plazo son actualmente del interés científico.

## Referencias

- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W y col. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020;1:7. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C y col. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) Infection. *Int J Gynecol Obstet* 2020;149:130-136.
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L y col. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR* 2020; 215:1-6. [doi.org/10.2214/AJR.20.23072](https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072).
- Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *OBG* 2020;1:22. [doi/10.1093/cid/ciaa352/5813589](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352/5813589).
- González-Romero D, Ocampo-Pérez J, González-Bautista L, Santana-Cabrera L. Pronóstico perinatal y de la paciente embarazada con infección por COVID-19. *Revista clínica española* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.04.006>
- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X y col. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet* 2020;1:6. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).
- Zambrano LI, Sierra-Santos MA, Fuentes-Barahona IC, Bonilla-Aldana DK. A pregnant Women with COVID-19 in Central America. *Travel Med Infect Dis* 2020:1-4.
- Breslin N, Baptiste C, Miller R, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, D'Alton M, COVID-19 in pregnancy: early lessons, *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020;1:8. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100111>.
- Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Reza-Mirjalili S, Behforouz A y col. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review, Fetal and Pediatric Pathology 2020;1-6. DOI: [10.1080/15513815.2020.1747120](https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120).
- Dotters-Katz SK, Hughes BL. Considerations for Obstetric Care during the COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol* 2020;1:7. [doi.org/10.1055/s-0040-1710051](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710051).
- Alzamora MC, Paredes T, Cáceres D, Webb CM, Valdez LM, La-Rosa M y col. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol* 2020;1:5. [doi.org/10.1055/s-0040-1710050](https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050).
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K y col. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals, *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020:1-18.
- Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Infectious Diseases Society of America* 2020;1:14.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020:1-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>.

Autor responsable de correspondencia:

Dr. José Antonio Viruez Soto, Avenida Juan Pablo II, N° 220, El Alto, La Paz (Bolivia), Teléfono +59178804139, Código Postal 12087, email [antonioviruez@hotmail.com](mailto:antonioviruez@hotmail.com)

REVISTA CIENTÍFICA "IMARAÑA" DEL HOSPITAL DEL NORTE  
NORMAS PARA PRESENTACIÓN DE MANUSCRITOS

El Comité Editorial de la Revista Científica "Imaraña" del Hospital del Norte recibe trabajos inéditos con la finalidad de difusión del conocimiento en las diversas profesiones y especialidades en Salud (Medicina, Enfermería, Odontología, Enfermería, Tecnología Médica, etc.). El Comité Editorial recibirá los trabajos; sus integrantes los analizarán, tanto por separado como en sesión conjunta y tendrán la potestad de aceptar o no los manuscritos recibidos. Los manuscritos aprobados para su publicación pasarán a la segunda fase de la cual se hará conocer a detalle en su momento y de manera interna. Una vez aceptadas y acordadas las correcciones, los autores ceden o transfieren automáticamente los derechos de los mismos a la revista del Hospital del Norte para su posterior publicación.

**MANUSCRITOS:** Para que los escritos puedan ser publicados se deben enviar por duplicado, impresos a una sola cara y almacenados en un CD utilizando el programa Word. Es esencial que el archivo digitalizado corresponda exactamente con la versión impresa. La fuente utilizada debe ser Arial, tamaño 11 puntos, a doble espacio, en hojas tamaño carta (21.60 x 28cm), con margen de 2.5cm en cada lado de la página. La primera página debe consignar: El título de la obra, nombres de los autores y máximo grado académico, institución en la que se efectuó el trabajo, teléfono y correo electrónico del autor responsable. La segunda página debe contener solamente el título de la obra. La tercera página debe contener un **Resumen**, no mayor de 250 palabras, el cual debe incluir a su vez (resumen estructurado) el objetivo, material y métodos (pacientes y métodos), los resultados y la conclusión, así como 3-5 palabras clave (según el MESH-Medical Subjects Headings). Cuanto más sencilla sea la presentación del texto, más fácil será componerlo de manera apropiada. Por esto, se sugiere evitar, en la medida de lo posible, el uso de estilos, columnas, secciones, etc. También se sugiere evitar el uso de la división de palabras al final de la línea sino por otro lado justificar el texto. En la redacción emplear puntos, no comas para dividir decimales. Para destacar palabras o expresiones dentro del texto se sugiere el uso de cursivas en lugar de subrayado, negrita o mayúscula. Las páginas deben ir numeradas (en el extremo inferior derecho).

**ORGANIZACIÓN DE LA REDACCIÓN:** Cada trabajo, además del resumen, independientemente se trate de un artículo de investigación, artículo de revisión, caso clínico o imagen en medicina, debe constar de las siguientes secciones:

- **Investigación original:** Resumen, Introducción, Materiales y métodos (Pacientes y métodos), Resultados, Discusión, Conclusión y Referencias. Máximo de 16 páginas.
- **Artículo de revisión:** Resumen, Introducción, Desarrollo, Discusión, Conclusión y Referencias. Máximo de 16 páginas.
- **Caso clínico:** Resumen, Introducción, Relato de caso, Discusión y Referencias. Máximo de 12 páginas.
- **Imágenes en Medicina:** Imagen (máximo 3 imágenes) y breve descripción, Referencias. Máximo de 2 páginas.

A continuación, se describen cada una de las partes.

**TÍTULO:** Debe ser preciso y descriptivo para describir de forma inequívoca el contenido del manuscrito, máximo 70 caracteres (con espacios), con título en español e inglés, así como se recomienda enviar un título corto con máximo de 50 caracteres (con espacios). No colocar siglas o abreviaturas en el título.

**INTRODUCCIÓN:** Debe exponer la relevancia del problema que se investiga y un relato resumido de las relaciones con otras investigaciones ya publicadas sobre el mismo tema. Finalizar con el objetivo de la investigación.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** La descripción de los materiales y métodos utilizados, o del informe del caso, debe ser breve, pero debe proporcionar suficientes detalles para permitir la repetición de las investigaciones por otros investigadores.

**RESULTADOS:** Deben presentarse sin comentarios ni explicaciones, en forma ordenada y coherente. Cuando sea necesario, para mayor claridad, objetividad y brevedad, los datos se pueden presentar en tablas o gráficos, sin repetir dicha información en la discusión o en la conclusión.

**DISCUSIÓN:** Interpretar los resultados, explicando el significado y señalando las coincidencias o desacuerdos con otras investigaciones.

**CONCLUSIÓN:** Inferencia basada en las observaciones de la investigación y derivada de la información presentada en los resultados y discusión.

**NORMAS PARA LA ELABORACIÓN DE CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SEGÚN EL ESTILO VANCOUVER**

El estilo Vancouver (Requisitos Uniformes del International Committee of Medical Journal Editors) es un conjunto de normas para la publicación de manuscritos en el área de la Medicina y las Ciencias de la Salud.

• Las referencias deben enumerarse consecutivamente según el orden en el que se mencionen por primera vez en el texto, en las tablas y en las leyendas de las figuras. Se debe utilizar números arábigos en superíndice y sin paréntesis.

• Cuando haya más de una cita, estas deben separarse mediante comas, pero si fueran correlativas, se menciona la primera y la última separadas por un guion.

• Cuando en el texto se menciona un autor, el número de la referencia se pone tras el nombre del autor. Si se trata de un trabajo realizado por más de dos autores (o sea, de tres en adelante), se cita el primero de ellos seguido de la abreviatura "y col" y su número de referencia.

• Se incluyen solo aquellas referencias consultadas directamente por el investigador, antes que hacer citas de cita (segundas fuentes o fuentes secundarias).

• Se recomienda no citar revistas traducidas al español. Es aconsejable recuperar la cita de la versión original, ya que es más fácil localizar una revista original que una versión traducida, además de que el documento original resulta más fidedigno.

• Los documentos que se citen deben ser actuales. Se sugiere considerar citas que no deben tener más de cinco años y preferiblemente que sean de los dos últimos. Se recurre a citar documentos que tengan más años por motivos históricos o si no se encontraran referencias actualizadas, como alternativa.

• Las referencias que se realicen de originales aceptados pero aún no publicados se indicará con expresiones del tipo "en prensa" o "próxima publicación"; los autores deberán obtener autorización escrita y tener constancia de que su publicación está aceptada. La información sobre manuscritos presentados a una revista pero no aceptados se debe citar en el texto como "observaciones no publicadas", previa autorización por escrito del autor.

• Los títulos de las revistas se deben abreviar según el estilo que utiliza la National Library of Medicine (NLM).

• Una vez finalizadas las referencias bibliográficas, debe asegurarse de la correspondencia de las citas en el texto y el número asignado en las referencias bibliográficas.

**REFERENCIAS**

Las normas de Vancouver utilizan el término "referencias" para aludir a las citas enumeradas en el texto mediante número correlativo y relacionado según su orden de aparición. Se colocarán en números arábigos después del signo de puntuación.

**REDACCIÓN DE CITAS Y REFERENCIAS SEGÚN NORMAS VANCOUVER**

Los aspectos que se presentan a continuación son un resumen de las normas Vancouver, hacer notar la ausencia de espacios innecesarios dentro de las citas.

**Artículo de revista científica con menos de 6 autores**

Apellido seguido de las iniciales del nombre, cada autor se separa por una coma y espacio, al final se coloca un punto. Título del artículo seguido de un punto. Título de la revista abreviado y año, seguido de punto y coma. Volumen si la revista lo incluye y el número entre paréntesis, se coloca dos puntos, paginación separada por guión sin repetir decenas y al final un punto. Ejemplo:

Barranzuela JL, Vásquez ER, Verdeja LF, Salazar S, Hill N. Utilización de los fosfatos de Sechura como fertilizante natural de aplicación directa. Revista Rocas y Minerales 1995;24(284):46-8.

**Artículo de revista científica con más de 6 autores**

Si los autores fuesen más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura y col (colaboradores). Los datos se colocan entonces de la siguiente manera:

Apellido seguido de las iniciales del nombre, cada autor se separa por una coma y espacio hasta llegar a 6 autores y posteriormente se coloca y col, al final se coloca un punto. Título del artículo seguido de un punto. Título de la revista abreviado y año, seguido de punto y coma. Volumen si la revista lo incluye y el número entre paréntesis, se coloca dos puntos, paginación separada por guión sin repetir decenas y al final un punto. Ejemplo: Bech J, Poschenrieder C, Llugany M, Barceló J, Tume P, Tobias FJ y col. Arsenic and heavy contamination of soil and vegetation around a copper mine in Northern Peru, Sci Total Environ 1997;203:83-91.

**Libro**

Apellido e iniciales del apellido materno y nombre, seguido de punto, si existe más de un autor, se separan con una coma y espacio, seguido de punto. Título del libro, al final se coloca un punto. Si la obra está compuesta por más de un volumen, debe consignarse a continuación del título. Por ejemplo: 3 vols. Edición. Seguido de un punto. La primera edición no es preciso consignarla, va en números arábigos y en abreviatura. Ciudad, dos puntos, Editorial, punto y coma y el año de publicación. Ejemplo:

Villanueva R. Derecho a la salud, perspectiva de género y multiculturalismo. 4ª Edición. Lima: Palestra Editores; 2009.

Cualquier duda acerca de las referencias se recomienda consultar la dirección electrónica: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

**Imágenes y cuadros:** La revista se abstendrá de publicar artículos con mal apoyo visual y gráfico. Todos los gráficos, dibujos o fotografías se deben almacenar en un archivo independiente, deben denominarse como "Imagen" y numerarse en orden secuencial con números arábigos así como contar con título y descripción debajo de la imagen. Los autores deben indicar el lugar del texto al que se refiere la figura. Todos los cuadros deben llevar título encima del cuadro y las abreviaturas poco comunes se deben explicar por debajo del mismo. Se aceptarán hasta un máximo de tres imágenes y tres cuadros en un manuscrito.

**Abreviaturas, siglas y símbolos:** Solo se aceptarán las abreviaturas y símbolos estandarizados que han sido aceptados internacionalmente. Las siglas que nos son comunes se deben definir, entre paréntesis, cuando se usen por primera vez.

**Ideas generales de estilo y gramática:** Se recomienda revisar el texto a fondo antes de enviarlo a la editorial, prestando especial atención a la escritura de nombres propios, terminología usada, exactitud de cifras y datos concretos, así como la unificación de criterios (acentuación o no de palabras que permiten dos grafías, uso de las mayúsculas y minúsculas, forma de citar las referencias, etc.).

El *Comité Editorial* se reserva el derecho de publicación de artículos en la "Revista Científica Imaraña del Hospital del Norte".

Los manuscritos deberán ser entregados en un sobre rotulado conteniendo dos ejemplares impresos y en un CD, dirigidos al Dr. Antonio Viruez Soto, Director de la Revista, en Secretaría de Jefatura de Calidad en Enseñanza e Investigación del Hospital del Norte, en horario de 09:00 a 12:00 de lunes a viernes, según convocatoria. Email de contacto: [revistacientificaimaraña@gmail.com](mailto:revistacientificaimaraña@gmail.com)



**HN** HOSPITAL DEL  
NORTE

ISSN 2520-3622