

Dinámica viral, presentación clínica y el primer caso de COVID-19 en México[#]

J.A. Martínez Orozco, E. Becerril Vargas, J. Salas Hernández, P. Santillán Doherty J. Regalado Pineda, C. Guadarrama Pérez, R.S. Vega Barrientos, M. Estolano Gómez, S.A. Menchaca Dávila, A. I. Delgado Cueva, M. Mújica Sánchez, D. Valencia Trujillo D, V.M. Rodríguez Sánchez, A. Rebolledo Ramírez

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"

Resumen: En enero del año 2020 el Coronavirus 2 Síndrome respiratorio agudo severo (SARS CoV 2) fue identificado como un nuevo virus y el agente responsable de un grupo de casos de neumonía, detectados inicialmente en Wuhan, China. Este caso tuvo una presentación clínica leve con fatiga, tos no productiva, dolor de garganta, dolor opresivo en el pecho y estornudos sin disnea. El paciente fue diagnosticado con COVID-19 mediante RT-PCR. Una disminución en la carga viral fue registrada durante la hospitalización y ningún tratamiento antiviral fue prescrito. Este reporte de caso destaca el valor de los ensayos de RT-PCR para informar el manejo clínico y el nivel de aislamiento.

Palabras clave: Coronavirus, COVID-19, México, Pandemia, RT-PCR

Introducción

Durante diciembre de 2019, se desencadenó una serie de casos de neumonía causados por el recientemente identificado coronavirus (SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan, China. Para el 30 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que el evento constituía una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Para el 22 de agosto había 23,000,000 de casos confirmados y alrededor de 795,000 muertes relacionadas con COVID-19 en todo el mundo.^{1,2}

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de la familia Coronaviridae y del orden Nidovirales.³ Hay siete especies identificadas de coronavirus que pueden infectar a los humanos y causar enfermedades.^{4,5} Dos de las especies son el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), sus presentaciones clínicas son lo suficientemente graves como para causar una enfermedad mortal.⁶ Existen siete tipos de coronavirus que pueden infectar seres humanos, entre ellos el SARS-CoV-2. Los pacientes hospitalizados con una infección por SARS-CoV-2 tienen una presentación clínica que incluye predominantemente fiebre, tos no productiva, disnea y opacidades en vidrio deslustrado en las imágenes de tórax.^{7,8}

La RT-PCR se ha utilizado como indicador de la necesidad de aislamiento, alta o transferencia de pacientes diagnosticados de COVID-19. El aislamiento puede suspenderse y los pacientes pueden ser dados de alta después de 2 resultados negativos de RT-PCR.^{9,10} Las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia a la hospitalización o ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son la diabetes tipo II (DM2), la hipertensión (HTA), las cardiopatías, el cáncer y otras enfermedades asociadas a la inmunosupresión. Este artículo presenta el caso del primer paciente infectado por SARS-COV-2 en México y relaciona el diagnóstico, manejo, dinámica de carga viral y el uso de este último en el manejo, aislamiento y alta del paciente.

Información del paciente

Paciente masculino de 35 años de la Ciudad de México (CDMX) sin comorbilidades y hábito tabáquico de hasta 19 paquetes al año. Viajó a la ciudad de Bergamo en Italia por motivos de trabajo, permaneciendo allí durante seis días a partir del 16 de febrero. Durante su estancia en Italia y su regreso a México el 22 de febrero, el paciente permaneció asintomático. Veinticuatro horas después de su regreso a la Ciudad de México refirió síntomas que incluían mialgias, artralgias, cefalea holocraneal leve, tos no productiva

[#] El contenido de los artículos es responsabilidad de sus autores y no necesariamente refleja la postura de la Facultad de Medicina.

y fiebre no cuantificada. Se automedicó con amantadina e ibuprofeno. El 27 de febrero acudió a urgencias en el INER por fatiga, tos no productiva, dolor de garganta, dolor opresivo en el pecho, estornudos sin disnea y por haber sido notificado de un caso confirmado de COVID-19 de uno de los participantes en una convención a la que asistió y con quienes permaneció en espacios reducidos. A su llegada a los servicios de emergencia del INER, se activó el protocolo de equipos de protección personal (EPP) para casos sospechosos de COVID-19.

Hallazgos clínicos

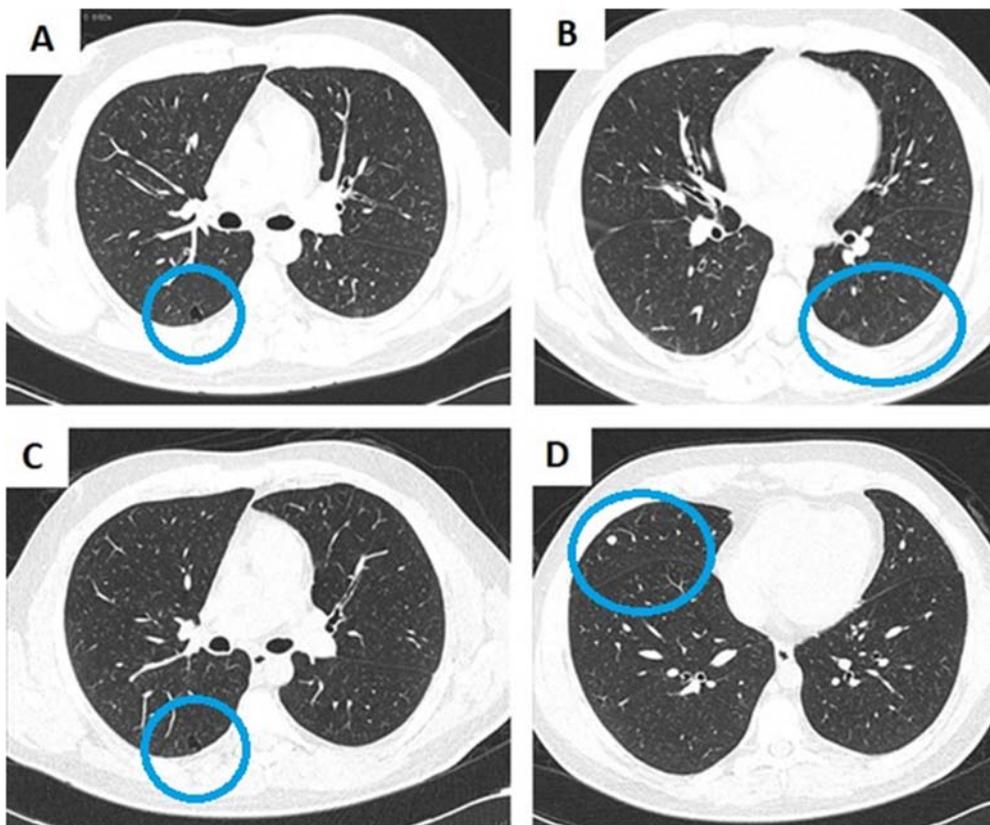
Al ingreso, el paciente presentaba una temperatura corporal de 36.9°C y una saturación de oxígeno (O₂) del 92%. Los informes iniciales de laboratorio fueron los siguientes: Glóbulos blancos (WBC): 4.080/Ml (37.3% de linfocitos), hemoglobina (HGB): 13.5 g/dL, recuento de plaquetas: 251.000/

μL, proteína C reactiva (PCR): < 0,40 mg/dl y procalcitonina: <0,05 ng/dl.

La ventana mediastínica de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) realizada al ingreso no mostró datos indirectos de hipertensión pulmonar (figura 1).

La fase inspiratoria de la exploración mostró la presencia de un nódulo de bordes regulares, sin espiculaciones ni imagen en vidrio deslustrado ubicado en un segmento lateral del lóbulo pulmonar medio derecho con una densidad de 77 UH y un eje largo de 6 mm. Se encontró un quiste simple subpleural con eje largo de 11 mm en el lóbulo inferior derecho, así como parches en vidrio deslustrado en los lóbulos basales de ambos pulmones, predominantemente en los segmentos inferiores y un patrón de perfusión en mosaico que sugería atrapamiento aéreo.

Figura 1. Imágenes A y B de la Tomografía Computarizada de Alta resolución (TCAR)*



*Realizada el 27/02/2020 encontrando un nódulo de eje largo de 6 mm en el segmento lateral del lóbulo mediano derecho con densidad > 77 UH y un quiste subpleural simple de eje largo de 11 mm en el lóbulo inferior derecho. Se observan parches en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores de ambos pulmones, principalmente en las áreas inferiores mientras se está en decúbito supino. Las imágenes C y D son de la TCAR de alta de control realizada el 03/02/2020. La imagen muestra la contracción de los parches de vidrio esmerilado. .

Evaluaciones diagnósticas

El ensayo de RT-PCR para SARS-CoV-2 se realizó en tres muestras, dos exudados nasofaríngeos y un hisopado faríngeo. El laboratorio de microbiología confirmó una infección por SARS-CoV-2 a través del método estándar RT-PCR basado en los lineamientos establecidos por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) de México y la OMS.^{11,12}

En una hora y media, el laboratorio obtuvo una amplificación de los genes RdRP y E del caso sospecho-

so. La tabla 1 muestra los valores del umbral del ciclo (CT) obtenidos. Simultáneamente, se corroboraron los resultados de la RT-PCR mediante un kit comercial ROCHE para los genes E y RdRP (de acuerdo con el *Protocolo de Berlín*)

Se descartaron otros virus respiratorios mediante el panel respiratorio múltiple BioFire FilmArray, Gene Xpert Flu y la clasificación mediante el protocolo de la CDC para la influenza AH3N2, AH1N1 pdm09, AH1N1 estacional y dos tipos de influenza B.¹²⁻¹⁴

Tabla 1. Umbral del ciclo (CT) obtenidos

Tipo de muestra	Valores del CT PCR		
	E gene	RdRP	RNase P
Right nasopharyngeal sample	19.06	20.35	24.65
Left nasopharyngeal sample	20.96	23.27	24.37

Estudio del contacto

De acuerdo con el protocolo y con especial consideración al impacto del SARS-COV-2 y la transmisión del virus, se realizó un estudio de contactos y fueron realizadas pruebas de RT-PCR a ocho contactos domiciliarios, de los cuales cinco presentaban síntomas respiratorios. Las pruebas se realizaron 3 días después del primer contacto con el paciente (tabla 2).

Todos los contactos resultaron negativos para SARS-CoV-2, fueron enviados a aislamiento domiciliario durante 14 días y fueron monitoreados a través de entrevistas telefónicas para evaluar la aparición de síntomas; sin embargo, no se presentó evidencia de contagio familiar. La prueba de seguimiento en su centro comunitario de salud local no informó algún contagio.

Tabla 2. Resultados del estudio de contacto

Contacto	Género	Edad	Tipo de contacto	Síntomas	RT-PCR SARS-CoV 2
1er contacto (esposa)	Femenino	34 años	Familiar	Asintomático	Negativo
2do contacto (hijo)	Masculino	16 años	Familiar	Asintomático	Negativo
3er contacto (hija)	Femenino	15 años	Familiar	Sintomático	Negativo
4to contacto (hija)	Femenino	2 años	Familiar	Sintomático	Negativo
5to contacto (hijo)	Masculino	7 meses	Familiar	Sintomático	Negativo
6to Contacto (madre)	Femenino	59 años	Familiar	Sintomático	Negativo
7mo Contacto (hermana)	Femenino	30 años	Familiar	Sintomático	Negativo
8vo Contacto (hermano)	Masculino	22 años	Familiar	Asintomático	Negativo

Intervenciones terapéuticas y seguimiento

El paciente ingresó presentando síntomas leves caracterizados por: dolor retrofaríngeo, mialgias, artralgias, tos seca, dolor torácico y fiebre. Durante su estancia no presentó datos de progresión como: saturación de O₂ por debajo del 86%, disnea, hipotensión o datos clínicos de neumonía. El tratamiento consistió en prescripción de acetaminofén e hidratación con suero fisiológico por vía intravenosa, sin terapia antiviral o antibiótica. Al cuarto día, el paciente solo refirió dolor retrofaríngeo leve sin ningún otro síntoma. El paciente fue dado de alta por mejoría clínica y de imagen observada en la TC de control (figura 1).

Los controles de PCR detectaron los niveles tardíos de genes a través de valores de CT, que mostraron indirectamente una carga viral considerablemente menor en muestras faríngeas y nasofaríngeas (tabla 1)

Discusión

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad COVID-19, se extendió rápidamente desde su origen en la ciudad de Wuhan, a toda la provincia de Hubei, el país de China y en todo el mundo.¹⁵ Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 22 de agosto de 2020, incluyendo más de 23,000,000 casos confirmados por laboratorio de COVID-19 y más de 300,000 muertes en todo el mundo. El 60% de los casos se notificaron en Estados Unidos, Brasil e India.²

En la región americana, el 28 de febrero de 2020, dos países notificaron sus primeros casos confirmados de COVID-19: Brasil (1) y México (3);¹⁶ los tres casos notificados tenían antecedentes de viajes a la región de Lombardía en Italia antes de desarrollar síntomas. Este informe del primer caso confirmado de COVID-19 en México reporta un paciente con una forma leve de la enfermedad, similar al 81% de los casos reportados por el Centro de Control de Enfermedades de China.¹⁷

Los estudios han demostrado que las cargas virales de SARS-Cov-2 en muestras de la cavidad nasal, nasofaríngeas y faríngeas no tienen diferencias en la carga viral entre sujetos sintomáticos y asintomáticos.¹⁸

Las características clínicas más comunes de COVID-19 incluyen fiebre, tos no productiva, dolor de garganta, fatiga, dolor de cabeza, mialgia y disnea. También se han descrito conjuntivitis y manifestaciones gastrointestinales. Por lo tanto, los síntomas de la enfermedad COVID-19 siguen siendo indistinguibles de otras infecciones respiratorias.

A medida que se acerca la temporada de influenza, la identificación adecuada de los casos leves se volverá aún más esencial, ya que la progresión de la enfermedad de COVID-19 describe que para el día 7 desde el inicio de los síntomas, los pacientes pueden progresar rápidamente a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte; la progresión de la enfermedad se asocia a un aumento de citocinas inflamatorias.¹⁹

Las infecciones por SARS-CoV-2 se pueden confirmar en función de los registros médicos del paciente, las manifestaciones clínicas, las características de las imágenes y las pruebas de laboratorio. La TC de tórax es una herramienta de diagnóstico altamente sensible para la detección de neumonía con informes de sensibilidad para la enfermedad COVID-19 del 95.5%.^{20,21}

Por tanto, la TC de tórax juega un papel importante tanto en el diagnóstico inicial de neumonía por coronavirus en pacientes con criterios de hospitalización, como en su manejo. Las opacidades bilaterales en los parches de vidrio deslustrado son características en las TC de tórax de la neumonía por COVID-19.

El primer paciente descrito en el presente informe mostró pequeños parches en vidrio esmerilado y mejoría clínica sin tratamiento viral específico. El ensayo de RT-PCR se considera la prueba de confirmación de COVID-19. A pesar de su baja sensibilidad,²² permite una toma de decisiones más rápida que puede romper la cadena de transmisión como la asignación de pacientes, el alta hospitalaria y el mantenimiento o suspensión de estados de aislamiento.

El primer caso confirmado en México tuvo un segundo control positivo con menor nivel de TC, por lo que al alta hospitalaria le siguió el aislamiento domiciliario.

El primer caso confirmado en México reportado aquí marca el inicio de la implementación de medidas de

seguridad, así como un estrecho seguimiento clínico y viral a través de RT-PCR.

Debido a la clasificación leve de la presentación de este paciente, requirió hospitalización principalmente como parte de una estrategia de contención hospitalaria, monitoreo indirecto mediante cuantificación del material genético de la replicación viral a través de valores de umbral de ciclo obtenidos por las curvas de amplificación de la RT-PCR de los genes analizados (E y RdRp), observándose en este paciente una dinámica viral que se inicia con una cantidad elevada de material genético en la muestra inicial (valores de CT entre 9 y 23) y una disminución considerable en el momento del alta con escaso o nulo material genético (CT 34 a 40).

Estos resultados se correlacionan, tanto con el inicio, como con el grado de los síntomas en el momento del diagnóstico y la resolución relativamente rápida de la mayoría de los síntomas descritos el día 4 cuando el paciente fue dado de alta sin otros datos clínicos además del dolor retrofaríngeo. Los informes han descrito tasas de replicación más bajas en casos asintomáticos y leves de COVID-19 como el que se presenta aquí.

Los datos de este paciente describen la dinámica viral de casos asintomáticos o leves de COVID-19 sin comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad o cáncer.

Los informes bibliográficos han descrito ampliamente que la carga viral puede ser útil en la determinación de la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.²³⁻²⁶

Conclusiones

A medida que los casos activos y las muertes por la pandemia se concentran en la región de América y especialmente en el vecino de México, en los Estados Unidos, este informe de caso destaca el valor de los ensayos de RT-PCR para informar el manejo de una presentación clínica que resulta difícil de diferenciar de otras infecciones respiratorias y donde necesitamos herramientas que ayuden al sistema.

Referencias

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. World Health Organization (2020) Disponible en: <https://bit.ly/3vyv0a6>
2. World Health Organization Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) situation reports. World Health Organization (2020) Disponible en: <https://bit.ly/3e6mVHq>.
3. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th. Washington: ASM Press; 2016
4. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Microbiol.* 2016; 24: 490–502. Disponible en: <https://bit.ly/3aU6Li2>.
5. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 May;47(5):1275-1280 Disponible en: <https://bit.ly/3aTI0To>.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181–192. Disponible en: <https://go.nature.com/3aRc6qi>.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020; 382 (8): 727–733. Disponible en: <https://bit.ly/3eM8B5V>.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. Disponible en: <https://bit.ly/3gQ1KuF>.
9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance.* 2020;25(3):2431-2438. Disponible en: <https://bit.ly/3aQZzU0>.
10. China National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonitis caused by new coronavirus (trial version 5). Beijing: China National Health Commission, 2020 Disponible en: <https://bit.ly/3gRlrIQ>.
11. Secretaria de Salud (2020). Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de Enfermedad por 2019-nCoV. México Disponible en: <https://bit.ly/3gPsueU>.