

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2020** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 137 (02)

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
*Presidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Director Científico

Eduardo Díaz-Rubio García
*Presidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez
*Académica de Número de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Consejo Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
Manuel Díaz-Rubio García
José Miguel García Sagredo
José Luis Carreras Delgado
Ana Villegas Martínez
Gonzalo Piédrola Angulo
Julián García Sánchez

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez
Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado
Montse López Ferres

Producción



Comité Científico

Pedro Sánchez García · *Farmacología*
José Antonio Clavero Núñez · *Obstetricia*
Joaquín Poch Broto · *Otorrinolaringología*
Diego M. Gracia Guillén · *Bioética*
Gonzalo Piédrola Angulo · *Epidemiología Hospitalaria*
Juan del Rey Calero · *Microbiología y Parasitología Médica*
Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · *Endocrinología Experimental*
Emilio Gómez de la Concha · *Inmunología Clínica*
Enrique Casado de Frías · *Pediatría*
Francisco José Rubia Vila · *Fisiología*
Manuel Díaz-Rubio García · *Medicina Interna*
Guillermo Suárez Fernández · *Ciencias Veterinarias*
Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · *Rehabilitación*
Miguel Lucas Tomás · *Estomatología*
José Luis Carreras Delgado · *Medicina Física*
Julián García Sánchez · *Oftalmología*
Enrique Moreno González · *Cirugía General*
Francisco González de Posada · *Arquitectura e Ingeniería Sanitarias*
María del Carmen Maroto Vela · *Microbiología y Parasitología Médica*
Enrique Blázquez Fernández · *Biología Molecular*
Federico Mayor Zaragoza · *Farmacología*
Antonio Campos Muñoz · *Histología*
Carlos Seoane Prado · *Ciencias Químicas*
Manuel Escudero Fernández · *Ginecología*
Alfredo Robledo Aguilar · *Dermatología*
José Ramón de Berrazueta Fernández · *Cardiología*
Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*
Vicente Calatayud Maldonado · *Neurocirugía*
Manuel Serrano Ríos · *Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*
José Miguel García Sagredo · *Genética Humana*
Alberto Galindo Tixaire · *Ciencias Físicas*
José Manuel Ribera Casado · *Gerontología y Geriatria*
María Castellano Arroyo · *Medicina Legal*
Gabriel Téllez de Peralta · *Cirugía Torácica*
Santiago Ramón y Cajal Agüeras · *Anatomía Patológica*
Ana María Villegas Martínez · *Hematología y Hemoterapia*
Luis Martí Bonmatí · *Radiología y Radiodiagnóstico*
Javier Sanz Serrulla · *Historia de la Medicina*
José A. Obeso Inchausti · *Neurología*
Arturo Fernández-Cruz Pérez · *Medicina Social*
José Antonio Rodríguez Montes · *Cirugía General*
Pedro Guillén García · *Traumatología y Cirugía Ortopédica*



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en Europa.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2020. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

índice

INTRODUCCIÓN	95
Eduardo Díaz-Rubio	
FACTORES DE RIESGO DEL CONTAGIO Y DE LA ENFERMEDAD POR "SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2"	96
RISK FACTORS FOR ACQUISITION AND DISEASE OF "SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2" DISEASE (COVID-19)	
Miguel Sánchez García	
SARS-COV-2: PROBLEMAS E INCERTIDUMBRES	98
SARS-CoV-2: PROBLEMS AND UNCERTAINTIES	
María del Carmen Maroto Vela	
CRISIS COVID-19: PERSPECTIVA EPIDEMIOLÓGICA Y SOCIAL DE UNA PANDEMIA SIN PRECEDENTES EN NUESTRA VIDA	104
COVID-19 CRISIS: EPIDEMIOLOGICAL AND SOCIAL PERSPECTIVE OF AN UNPRECEDENTED PANDEMIC IN OUR LIVES	
José M ^a Martín-Moreno	
PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN EL COVID-19	113
ROLE OF THE IMMUNE RESPONSE IN COVID-19	
Emilio Gómez de la Concha	
LOS GENES DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR COVID-19	117
THE GENES TO COVID-19 SUCEPTIBILITY	
Antonio López Farré	
RADIOLOGÍA Y COVID-19: UN REPASO A UNA ACTUACIÓN	121
RADIOLOGY AND COVID-19: A REVIEW OF AN ACTION	
Carlos F. Muñoz-Núñez, Pilar Calvillo-Batlés, Pilar Estellés et al	
LA COVID-19 Y LA PATOLOGÍA: ¿QUÉ SABEMOS?	133
COVID-19 AND PATHOLOGY: WHAT DO WE KNOW?	
Santiago Ramón y Cajal Agüeras	
COAGULOPATÍA TROMBÓTICA Y COVID-19	140
THROMBOTIC COAGULOPATHY AND COVID-19	
Vicente Vicente	
COVID-19: UN CASO CLÍNICO	147
COVID-19: A CASE REPORT	
Jesús Mateos Nozal; Beatriz Montero Errasquín; Alfonso J. Cruz Jentoft	
RELATO DE UN MÉDICO QUE ENFERMÓ DE COVID-19	150
ACCOUNT OF A DOCTOR WHO FELL ILL WITH COVID-19	
Alfonso J. Cruz Jentoft	
IMPACTO DE LAS TERAPIAS RESPIRATORIAS NO INVASORAS EN PACIENTES GRAVES CON COVID-19	154
IMPACT OF NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT IN SEVERE PATIENTS WITH COVID-19	
Zamarrón Ester, Carpio Carlos, Santiago Ana et al	
LAS ENFERMEDADES QUE PRODUCE EL CORONAVIRUS	161
DISEASES PRODUCE BY CORONAVIRUS	
José Ramón de Berrazueta Fernández	

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN LA GESTANTE Y EN EL RECIEN NACIDO174 EFFECT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE PREGNANT AND NEWBORN José Antonio Clavero Núñez	174
LA ENFERMEDAD COVID-19 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA179 COVID-19 IN PEDIATRICS AND ADOLESCENTS PATIENTS José Luis Ruibal Francisco; María Elena Piñero Martínez; María Rodríguez Mesa	179
IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CAMPO DE LA ONCOLOGÍA190 IMPACT OF COVID-19 IN THE FIELD OF ONCOLOGY Ana Collazo-Lorduy; Virginia Calvo; Mariano Provencio	190
INFECCIÓN POR COVID-19 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON CÁNCER EN MADRID198 COVID-19 INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH CANCER IN MADRID Teresa de Rojas; Luis Madero	198
IMPACTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: INFORME DEL REGISTRO COVID-19 DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (AMHH)202 IMPACT OF COVID-19 IN ADULT PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: REPORT OF THE COVID-19 REGISTRY OF THE MADRID SOCIETY OF HAEMATOLOGY (AMHH). Julio García-Suárez, Javier De La Cruz, José Luis Díez-Martin et al	202
LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS209 NEUROLOGICAL DISORDERS IN COVID-19: CLINICAL INVOLVEMENT AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS Juan Carlos García-Monco	209
MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)213 DERMATOLOGIC MANIFESTATIONS OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) Diego Fernández-Nieto, Daniel Ortega-Quijano, Juan Jiménez-Cauhé et al	213
COVID-19 Y RESIDENCIAS DE ANCIANO: ALGUNAS REFLEXIONES222 NURSING-HOME AND COVID-19: WHAT HAVE WE LEARNT? José Manuel Ribera Casado	222
LA CALIDAD ASISTENCIAL A LOS MAYORES. ¿TAMBIÉN EN TIEMPOS DE CRISIS SANITARIA? 227 PROVIDING HEALTH CARE TO ELDERLY PEOPLE. ALSO DURING A PANDEMIC CRISIS? María Castellano Arroyo; Carmen Sánchez Castellano	227
HACIA LA VACUNA ESPAÑOLA CONTRA EL SARS-COV-2, CAUSANTE DE LA PANDEMIA COVID-19234 TOWARDS THE SPANISH VACCINE AGAINST SARS-COV-2, RESPONSIBLE FOR THE PANDEMIC COVID-19 Mariano Esteban; Juan García Arriaza	234
REFLEXIONES SOBRE EL EFECTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LOS PAÍSES DE INGRESOS MEDIOS Y BAJOS (PIMB)239 REFLECTIONS ON THE COVID-19 PANDEMIC IN LOW AND MIDDLE INCOME COUNTRIES (LMIC) Jorge Alvar Ezquerro	239
NORMAS DE PUBLICACIÓN250	250

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

INTRODUCCIÓN

Como no podía ser de otra manera la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) se ha preocupado y mucho de la pandemia del COVID-19 que ha azotado a nuestro país desde el mes de marzo y que en el momento actual aún continúa, ahora ya en forma de una segunda ola.

Cuando a finales de enero del año 2020 se detectó el primer caso de una persona infectada por el Coronavirus en la isla de La Gomera, nadie podía sospechar que en pocos meses se produciría en España la mayor pandemia del siglo XX y XXI después de la gripe de 1918. En pocos días se colapsaron los hospitales, se desbordaron las UCIs, se construyeron hospitales de emergencia, e incluso mortuorios improvisados. El 15 de marzo de 2020, el Gobierno de España decretó el estado de alarma y por ende el confinamiento de la población que duró varios meses.

La RANME fue consciente desde un primer momento de la naturaleza del problema y concretamente el día 3 de marzo cerró sus instalaciones para todo tipo de sesión presencial ya fuera científica, ordinaria o extraordinaria y/o de sus órganos de dirección. A partir de ese momento empezó el trabajo telemático en la RANME tanto para su gobierno, como para el personal, dando paso además a sesiones científicas ordinarias virtuales que estuvieron dedicadas de manera monográfica al COVID-19. Se trataron así aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos, inmunológicos, diagnóstico, medicina intensiva, atención de los pacientes al final de la vida, la problemática de las residencias, las vacunas del futuro, el impacto en el niño, los problemas de rehabilitación y recuperación, etc. A estos artículos se suman otros, no presentados como ponencias en la Academia, dedicados también al impacto del COVID-19 en diferentes especialidades.

Todas las ponencias presentadas y discutidas en esas sesiones del mes de mayo, Junio y Julio, se recogen en este número monográfico y extraordinario de la Revista Anales de la RANME dedicado al COVID-19 y, que sin duda constituyen un testimonio único y singular. Son los manuscritos de 9 sesiones en la que participaron más de 18 ponentes, a la que asistieron los académicos de número y correspondientes en modo directo a través de vía telemática y que el público pudo seguir de manera “streaming” a través de RANM TV.

Pero la historia sigue adelante y la pandemia no ha terminado. La RANME por tanto, continúa con sus sesiones ahora ya dedicadas a la segunda ola, los rebrotes, el análisis de la desescalada, el impacto sobre otras enfermedades, los aspectos psicológicos, los tratamientos, etc; que serán el objeto de un segundo número, también monográfico en la Revista Anales de la RANME.

El presente número monográfico ha sido posible gracias a la colaboración y participación de sus Académicos y de todas aquellas personas que de una forma u otra lo han hecho posible, con un gran trabajo editorial digno de encomio.

Eduardo Díaz-Rubio
Presidente de la RANME

FACTORES DE RIESGO DEL CONTAGIO Y DE LA ENFERMEDAD POR "SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2" (COVID-19)

RISK FACTORS FOR ACQUISITION AND DISEASE OF "SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS-2" DISEASE (COVID-19)

Miguel Sánchez García

Académico Electo de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Intensiva

La utilización clínica de factores de riesgo, en principio, permite identificar a los pacientes con mayor probabilidad de padecer determinada enfermedad, intentar protegerles de desarrollarla, adelantarse a posibles complicaciones y ajustar los esfuerzos diagnósticos. Como Covid-19 es una enfermedad nueva, es obligado aprender a identificar los riesgos de la población general y de determinados grupos de contagiarse, de desarrollar la infección y poder predecir las formas clínicas graves, que requieren hospitalización e incluso ingreso en una unidad de cuidados intensivos, así como el riesgo de muerte. Sin embargo, los estudios observacionales en los que se establecen valores de incidencia, prevalencia y factores de riesgo para determinadas enfermedades, incluidos los que se han realizado en Covid-19, no están exentos de sesgos que pueden conducir a conclusiones erróneas. Los errores de este tipo de estudios pueden ser tanto metodológicos, como de presentación de los resultados, e incluyen aspectos importantes tanto de validez externa, como de validez interna (1). Además, es frecuente que los autores no intenten estimar o alertar de la magnitud y características de los posibles sesgos. Por estos motivos, se ha propuesto que los estudios observacionales se sometan a una evaluación de calidad mediante la aplicación de listas de comprobación, tanto para los estudios individuales, como antes de su inclusión en revisiones sistemáticas y metaanálisis (1, 2).

El carácter explosivo de la reciente pandemia por SARS-CoV-2 no ha permitido poner en marcha proyectos de investigación clínica prospectivos aleatorizados en pacientes con esta infección y muchos no han alcanzado el tamaño de muestra previsto. Predomina, en consecuencia, un tipo de estudio observacional descriptivo y de recogida de datos retrospectiva, en el que se calculan tasas de incidencia y prevalencia, y se identifican factores de riesgo. Debido a las circunstancias de extrema sobrecarga asistencial, también ha sido muy difícil diseñar y llevar a cabo una recogida de datos adecuada, que considere los sesgos antes mencionados, por lo que la investigación retrospectiva también adolece frecuentemente de la misma falta de tiempo para la planificación, organización, present-

ación a comités de ética y puesta en marcha. Por lo tanto, es conveniente tomar con mucha cautela los resultados de este tipo de investigación, realizada en circunstancias muy difíciles, aunque sin dejar de considerar los aspectos enumerados a la hora de interpretar los resultados.

Los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia en la población general para el contagio por SARS-CoV-2 son la edad, el género, la raza, la etnia, algunas enfermedades crónicas, la toma de ciertas medicaciones, las condiciones de vida, como el hacinamiento, determinadas ocupaciones o trabajos y el embarazo. La mayoría de estos factores de riesgo deben considerarse pendientes de confirmar, porque, salvo probablemente la edad (3) y las enfermedades crónicas significativas (4, 5), las demás no son variables independientes en todos los estudios publicados. Para complicar aún más el intento de llegar a disponer de una lista definitiva de factores de riesgo, ésta puede modificarse en función de la población analizada (general, pacientes hospitalizados, pacientes críticos, personal sanitario, personal sanitario hospitalario, de urgencias o de cuidados intensivos, residencias de la tercera edad, etc.) y de la variable de resultado elegida (contagio, enfermedad, determinadas complicaciones, enfermedad grave o mortalidad). Además, puede haber factores tan particulares como el efecto del retraso del ingreso en cuidados intensivos (6) o el momento de la epidemia en el que se desarrolla la enfermedad sobre la mortalidad. Además, cada factor de riesgo no tiene por qué estar presente, ni tener el mismo poder predictivo, en cada momento de la evolución desde el contagio, como el riesgo de desarrollar Covid-19, el de la necesidad de hospitalización o el de avanzar hacia fases de mayor gravedad e ingresar en la unidad de cuidados intensivos.

Un ejemplo que ilustra la variabilidad en los estudios cuyo objetivo es la identificación de factores de riesgo en pacientes con Covid-19 lo constituye una reciente revisión sistemática y metaanálisis (7). Los autores incluyen 12 estudios retrospectivos sobre los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad crítica y mortalidad, a los que se aplica un sistema de puntuación de la calidad (1). En el análisis

Autor para la correspondencia

Miguel Sánchez García

Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos

Prof. Martín Lagos, s/n · 28040 Madrid

Tlf.: +34 91 330 32 23 | E-Mail: miguel.sanchez@salud.madrid.org

conjunto resultan significativamente asociados la edad >65 años, el sexo masculino, ser fumador activo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar, así como la presencia de fiebre y disnea. La alteración de determinados valores de laboratorio en esta revisión se asocia a mayor riesgo de mala evolución, definida como necesidad de ingreso en UVI o mortalidad ((GPT >40 U/L, creatinina sérica ≥ 133 mol/L, troponina cardiaca ultrasensible >28 pg/mL, procalcitonina >0.5 ng/mL, LDH >245 U/L y dímero D >0.5 mg/L), mientras que otros se asocian significativamente a un mejor pronóstico (recuento leucocitario $<4 \times 10^9$ /L). Sin embargo, solamente 3 de los 12 estudios individuales presentan asociaciones significativas para el desarrollo de enfermedad crítica y la mortalidad con el sexo masculino, 1 de 5 con el estado de fumador, 7 de 11 con diabetes mellitus, 5 de 9 con la enfermedad cardiovascular, 2 de 7 con la enfermedad pulmonar, 1 de 9 con la enfermedad maligna y 7 de 10 con la hipertensión arterial. Estos resultados tampoco coinciden con los de un reciente metaanálisis (4), en el que los factores de riesgo independientes más significativos varían según el objetivo o variable dependiente. Las enfermedades crónicas que constituyen factores de riesgo independientes de mortalidad son la enfermedad renal, la cardiovascular, cerebrovascular, pulmonar crónica obstructiva, hipertensión arterial, malignidad y diabetes mellitus. Sin embargo, la enfermedad cerebrovascular destaca como factor de riesgo para necesitar ingresar en UVI y la pulmonar obstructiva como predictor de gravedad.

De particular interés son los factores de riesgo y su control en determinadas poblaciones de alto riesgo de contagio como es el personal sanitario. No solamente porque es importante prevenir la infección para reducir la morbilidad y potencialmente la mortalidad, sino para mantener la capacidad del sistema sanitario y reducir la transmisión secundaria. Las tasas de infección en el personal sanitario en todas las series son superiores a las de la población general (3), llegando a superar el 30% de casos positivos del total de testados en un hospital madrileño (8), aunque de evolución paralela a las tasas de pacientes en urgencias y a las de la población general. Los factores de riesgo en el personal sanitario son la suma de los de la población general y los relacionados con su puesto de trabajo y el uso y la disponibilidad de los equipos de protección personal (9). Es importante destacar que solo algunas de las series encuentran mayores incidencias en personal sanitario de zonas hospitalarias de alto riesgo, como cuidados intensivos, quirófanos y urgencias. Esto posiblemente se deba a que en estas zonas del hospital las precauciones y el empleo de equipos de protección son también mayores.

Por último, no es posible descartar que las medidas de salud pública instauradas a lo largo de la pandemia por SARS-CoV-2 (3) y el comportamiento social individual modifiquen selectivamente determinados factores de riesgo o subgrupos de población o tengan algún impacto sobre la expresión clínica y la morbilidad asociada y, por lo tanto, sobre nuestros conocimientos actuales de los factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-716.
2. Shamliyan TA, Kane RL, Ansari MT, et al. Development quality criteria to evaluate nontherapeutic studies of incidence, prevalence, or risk factors of chronic diseases: pilot study of new checklists. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(6):637-657.
3. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(9):1915-1923.
4. Zadori N, Vancsa S, Farkas N, Hegyi P, Eross B, Group KS. The negative impact of comorbidities on the disease course of COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;Jun 29.pii:10.1007/s00134-020-06154.
5. Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Ioakeim-Skoufa I, et al. Baseline chronic comorbidity and mortality in laboratory-confirmed Covid-19 cases: results from the Precovid study in Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(14): 5171.
6. Immovilli P, Morelli N, Antonucci E, Radaelli G, Barbera M, Guidetti D. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience. *Crit Care.* 2020;24(1):228.// doi.org/10.1186/s13054-020-02957-9.
7. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Sánchez-García M.

Factores de riesgo del contagio y de la enfermedad por Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 96–97

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.ed01

SARS-CoV-2: PROBLEMAS E INCERTIDUMBRES

SARS-CoV-2: PROBLEMS AND UNCERTAINTIES

María del Carmen Maroto Vela

Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología y Parasitología Médica

Palabras clave:

Coronavirus;
SARS-CoV-2;
Técnicas de diagnóstico de laboratorio;
Problemas e incertidumbres del SARS-CoV-2.

Keywords:

Coronavirus;
Laboratory diagnostic techniques;
SARS-CoV-2;
SARS-CoV-2 issues and uncertainties.

Resumen

Se estudia primero la morfología y estructura del virus para, en una segunda parte, actualizar las técnicas diagnósticas de laboratorio, los problemas que plantean y las incertidumbres actuales de muchas de ellas.

Abstract

The virus morphology and structure are studied first, in a second part to update the diagnostic laboratory techniques, the problems they pose and the current uncertainties of many of them.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Covid-19 está causada por el coronavirus SAR-CoV-2. Ha sido declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud y causado cientos de muertos (Más de 450.000 al día de hoy 19/6/2020), afectando a más de 195 países del mundo. La falta de inmunidad previa para el virus Covid-19 es la que ha condicionado esta rápida progresión de la enfermedad.

Los pulmones son el órgano diana en la infección, pero pueden también afectarse otros órganos, con muerte de los pacientes por fallo multiorgánico.

En este trabajo analizamos el proceso microbiológico que conlleva al diagnóstico precoz y tardío, así como los problemas que plantea.

De forma esquemática planteamos nuestro trabajo en cuatro apartados:

- Morfología, estructura y replicación del virus.
- Técnicas de laboratorio para el diagnóstico.
- Planteamiento de dudas, problemas y, sobre todo, presencia de incertidumbres en la infección por SARS-CoV-2.
- ¿Qué es lo que podemos y debemos buscar para solucionar los problemas planteados?

MORFOLOGÍA, ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN DEL VIRUS

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). De acuerdo a su estructura genética, esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Los coronavirus gamma y delta producen mayoritariamente infecciones en las aves y en los peces. Los coronavirus que afectan a los perros causan diarreas de gravedad variable, y los propios de los felinos pueden desencadenar la peritonitis infecciosa felina.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos (fig. 1) de 80-160nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud y simetría helicoidal (11-13nm de diámetro) (1). El genoma de referencia para el SRAS-CoV-2 propuesto por GenBank posee 29.903 pares de bases (fig.2). Es el mayor entre los virus ARN, lo que explica su capacidad de recombinación genética con otros virus ARN.

La organización del genoma tiene un orden característico: 5'-replicasa, gen de las espículas, gen de la envoltura, gen de la membrana, gen de la nucleocápside-3' (2).

Autor para la correspondencia

María del Carmen Maroto Vela
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

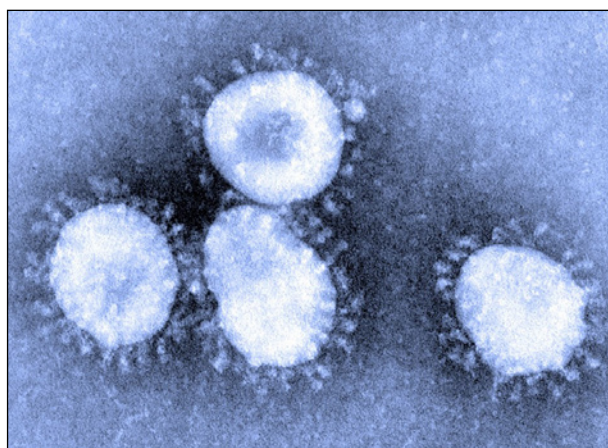


Figura 1. Morfología de los coronavirus. Véase la corona de espículas.

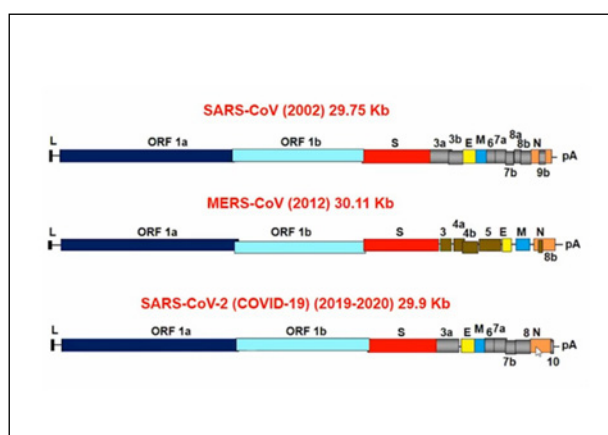


Figura 2. Estructura del genoma de los coronavirus SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2.

Este genoma del virus SARS-CoV-2 codifica, por tanto, 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid).

La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína M de 25 Kdal está integrada en la membrana y es la proteína más abundante de la envoltura, y la proteína E, escasa, cuya función principal es el ensamblaje vírico. La proteína S forma estructuras de 20nm que sobresalen de la envuelta del virus, como pétalos, y conforman unas protrusiones muy espaciadas en la superficie de la partícula, que acaban en un copete más amplio, dando la forma de una corona, que es el origen del nombre de estos virus (figura 1). Esta glicoproteína S contiene dos subunidades, S1, que actúa como el ligando que se une a receptores de superficie de la célula diana, y S2, que interviene en la fusión de la envoltura del virión con la membrana citoplásmica de la célula (3).

Además, la proteína S sería la responsable como antígeno, de la producción de anticuerpos.

La glicoproteína S1 contiene el dominio de unión al receptor de las células que infecta, unión que se realiza por el dominio RBD (Receptor Binding Domain) y tiene lugar con el receptor celular ACE-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) (4-7).

Entre las células que poseen el receptor ACE-2 destacan las de la mucosa nasal y faríngea, la conjuntiva, los neumocitos pulmonares, las células intestinales y renales, el endocardio, testículos y células nerviosas cerebrales (8). Las dos primeras podrían ser la puerta de entrada del virus en los individuos.

El mecanismo de actuación del virus dentro de las células, aunque no está al 100% identificado molecularmente, sigue el patrón habitual de virus con envuelta (fig. 3):

1. Adsorción. El virus, que se une a la célula hospedadora e introduce su material genético, es muy específico y únicamente infecta a un determinado tipo de células, las que poseen el receptor ACE-2, en el caso del SARS-CoV-2
2. Penetración. La membrana de estos virus es de la misma naturaleza que la membrana celular, por lo que puede ocurrir una fusión de membranas, y entra sólo la cápside, o puede entrar por endocitosis, y la envuelta del virus se fusiona con el lisosoma.
3. Decapsidación. El material genético queda libre en el citoplasma a través de diferentes enzimas que degradan las proteínas víricas.
4. Síntesis y replicación. En el SARS-CoV-2, al ser un virus con ARN, esta fase ocurre solamente en el citoplasma. El virus utiliza la maquinaria celular para su replicación (creación de copias) del ARN y para la síntesis de las cuatro proteínas que ya hemos comentado.
5. Ensamblamiento. En este momento, la célula posee copias de ARN del virus y de proteínas flotando en el citoplasma. Por diferentes mecanismos, y la actuación de la proteína E, estas proteínas se van uniendo dejando en su interior una copia del ARN viral. Las nuevas proteínas estructurales y accesorias recién sintetizadas son transferidas desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi, donde se ensamblan los nuevos viriones.
6. Liberación. Tiene lugar por mecanismos de exocitosis, lo que les facilita rodearse de membrana. Es decir, la membrana del virus con envuelta se origina de la membrana celular a la que ha infectado (9).

El virus, una vez en el interior de las células parasitadas podría desencadenar una reacción inmunológica (véase más adelante), pero también se ha comprobado que inhibe la producción y el mecanismo de acción del interferón, respuesta defensiva del organismo frente a todos los virus.

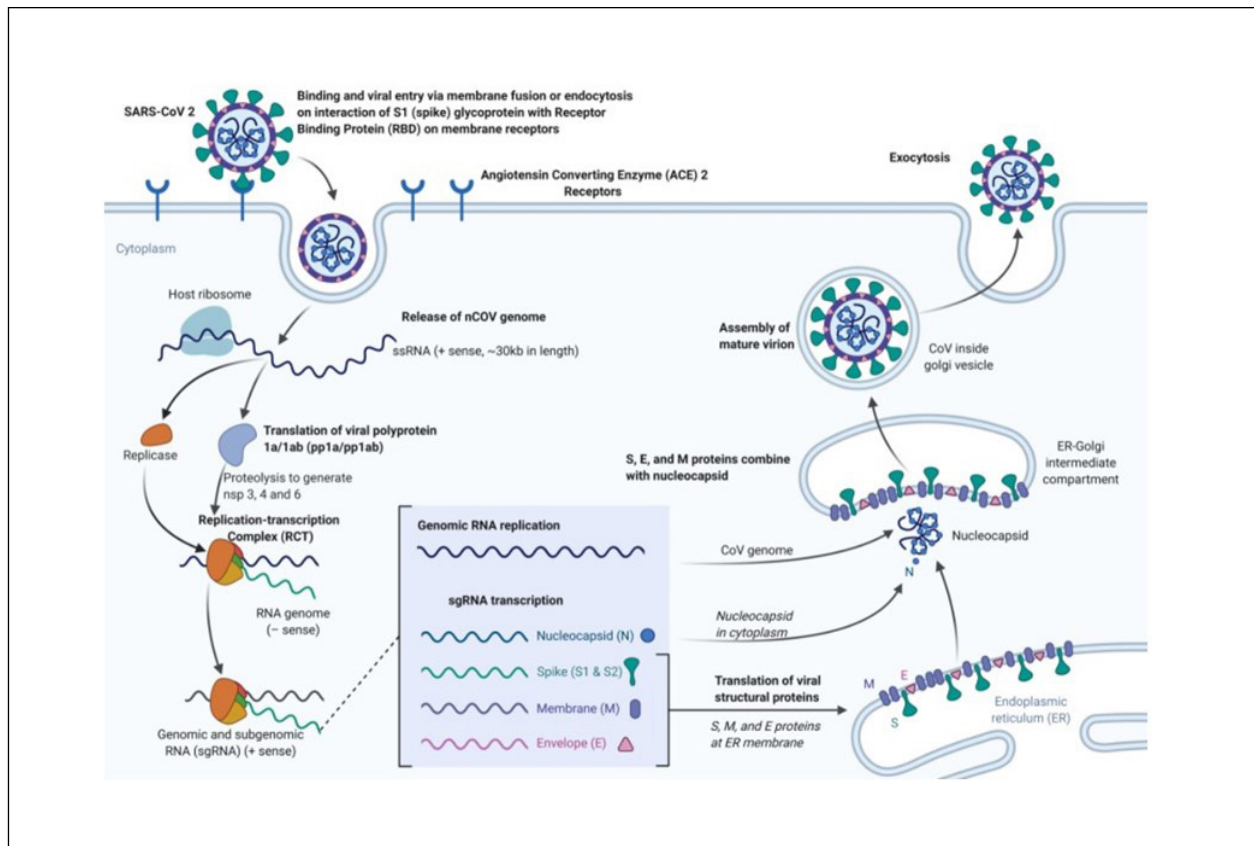


Figura 3. Ciclo replicativo intracelular del SARS-CoV-2(9). Explicación en el texto.

Los coronavirus son difíciles de cultivar a partir de muestras de los enfermos. Algunas cepas se han desarrollado en cultivos de células diploides humanas, pero la mayoría se han aislado en cultivos de células de tráquea humana embrionaria. Su crecimiento se demuestra por el cese del movimiento ciliar y la observación de los virus por microscopía electrónica o inmunomicroscopía electrónica. Sin embargo, algunas cepas se han podido adaptar en cultivos celulares, lo que ha permitido la práctica de encuestas serológicas en la población, mediante reacciones de neutralización, fijación de complemento y ELISA. Mediante la primera se pudo comprobar ya en 1980, que alrededor del 50% de los niños de 5-7 años y el 80% de los adultos presentaban anticuerpos, que indican infecciones anteriores (10).

Otro aspecto de gran interés es la relación genética de los coronavirus entre sí, para conocer el posible origen de las epidemias. Desde que en 1965, Tyrre y Bynoe cultivaron un virus obtenido de las vías respiratorias de un niño con resfriado común (2), gran número de trabajos comprobaron partículas similares en pollos, ratas, ratones, pavos y otras aves, bovinos, camellos y dromedarios, rumiantes salvajes, ballenas beluga, perros, gatos, conejos y cerdos, que daban manifestaciones clínicas muy variadas. Pero pronto los estudios comprobaron que la relación genética más cercana era con los virus de los murciélagos. Esta cercanía genética y su capacidad de recombinación se comprobaron en el SARS-CoV-1 con los virus de los murciélagos y civetas, y en el

MERS-CoV con los de murciélagos y dromedarios (11). En el caso del virus SARS-CoV-2, la homología del ARN con el SARS-CoV-1 es del 60%, (fig. 2), pero con el BatCoV-RaTG13 hallado en poblaciones de los llamados murciélagos de herradura de la provincia de Yunnan (China) (*Rhinolophus affinis*) es del 96,2%. Sin embargo, el hecho de que este virus del murciélago presente diferencias en más de 1.100 nucleótidos con el SARS-CoV-2 plantea dudas sobre que pueda ser su origen inmediato, y sugiere la necesidad de que haya evolucionado en otro hospedador intermediario. El virus del pangolín malayo posee una similitud el 91.02% con el genoma del SARS-CoV-2 y por ello, para algunos autores, ese podría ser el huésped intermediario (12).

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Diagnóstico directo para la búsqueda del virus

La técnica de referencia es la RT-PCR o reacción en cadena de la polimerasa, en la que se detecta el ARN del virus, y permitiéndonos la cuantificación mediante la determinación de la carga vírica (13). Normalmente se hace mediante toma con hisopo de secreciones nasofaríngeas. Recientemente, en un estudio realizado en individuos que acudieron a un hospital por una infección respiratoria aguda se

realizaron dos tomas, una con hisopo nasal y otra en saliva. La prevalencia hallada en la muestra respiratoria fue del 9,5% y la especificidad fue del 84,2%. La concordancia entre ambas tomas fue del 97,5%. El estudio en saliva, podría ser una muestra alternativa y, según sus autores, facilitaría la recolección de muestras y la mejoría en el diagnóstico (14).

Detección del antígeno

La detección del llamado antígeno vírico, que también se realiza con un hisopo a partir de nasofaringe, consiste en el hallazgo de cualquier fragmento de las proteínas de la superficie del virus, mediante inmunoensayo fluorescente (SOFIA-2). Ha sido estudiado en la corporación Quidel de San Diego, y aprobado por la FDA (15). Se necesita captar una gran cantidad de proteínas para poder detectar una infección positiva, lo que explica que existan un mayor número de falsos negativos. Una de las ventajas es la rapidez de la técnica, que se puede llevar a cabo en 15 minutos.

Detección de anticuerpos

Detección rápida: TDR. Consiste en una inmunocromatografía, similar a la prueba de embarazo, ya que muestra líneas de color para los sueros positivos. Permite detectar IgM e IgG (fig. 4). Son sencillas y rápidas. Pero con una sensibilidad que permite el escape de casos positivos, lo que explicaría el elevado número encontrado de casos negativos. En estudios comparativos de los test rápidos y el ELISA se demostró la alta variabilidad de los primeros (13).

La técnica de referencia es el ELISA (enzimoinmunoanálisis). Además de detectar IgM e IgG, permite la cuantificación de los anticuerpos. Utiliza una placa de pocillos recubiertos por la proteína S del virus, que se incuban con el suero a estudiar. Es muy sensible y específica.

Cinética de las pruebas diagnósticas

En la figura 5 aparece reflejada la cinética de la PCR y de los anticuerpos en la infección por el virus. Tras el contacto con el virus comienza un período asintomático que puede durar varios días, en el cual raramente se utiliza ninguna técnica diagnóstica. Con el inicio de los síntomas podemos detectar el ARN por PCR, que inicia su aumento, descendiendo posteriormente a medida que el sujeto comienza a recuperarse, desapareciendo a los 20-21 días. Esta prueba de diagnóstico busca fragmentos genéticos de una infección activa o menguante. Un resultado positivo después de la desaparición de los síntomas, no indica necesariamente una reinfección. Se han descrito PCR positivas pasados 28 días.

Sobre los días 6 o 7 comienza la respuesta de anticuerpos, siendo la IgM la primera. A los 14-17 días aparece la IgG, que se eleva notablemente, manteniéndose en forma de meseta unos 35 días, aproximadamente. En pacientes hospitalizados y recuperados, las tasas de IgG son similares en hombres y mujeres, pero presentan un título más alto en relación a la gravedad del paciente, así como en ancianos, probablemente porque presenten una mayor gravedad (16). Estos anticuerpos pueden proporcionar una inmunidad a largo plazo.

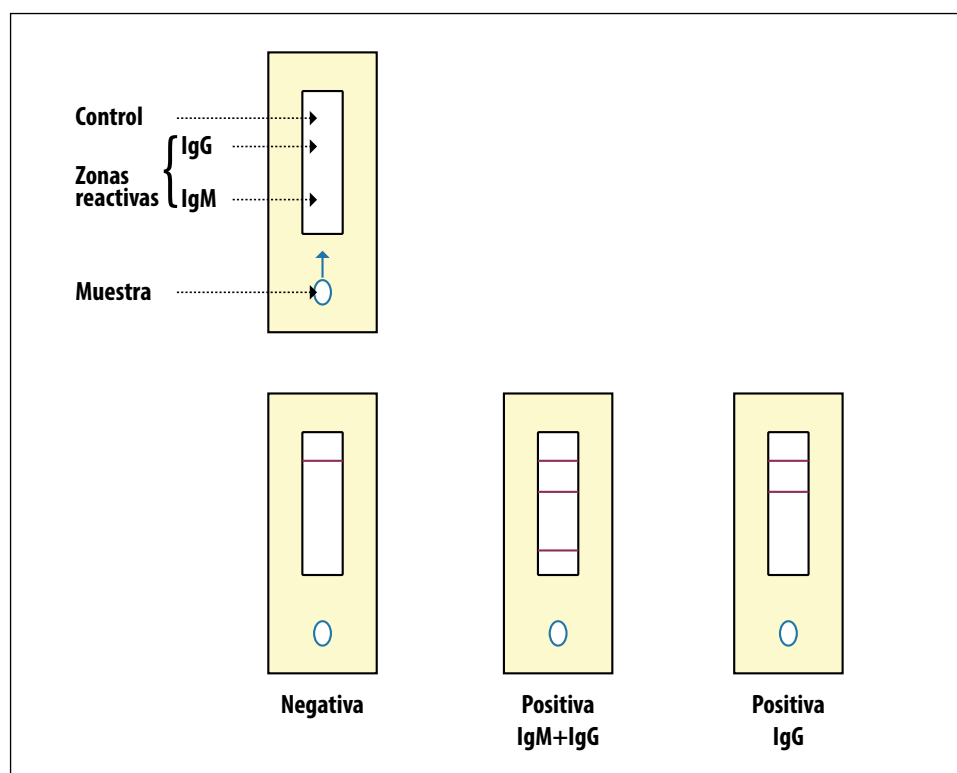


Figura 4. Test de Diagnóstico Rápido (TDR).

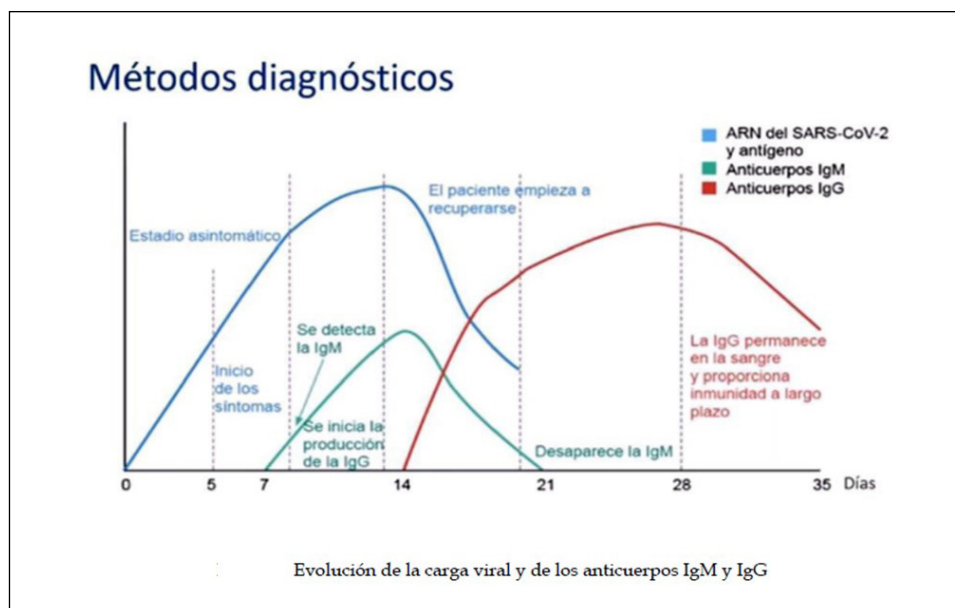


Figura 5. Cinética de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2.

INCERTIDUMBRES

Debido al elevado número de pruebas diagnósticas y a sus resultados poco concordantes, sobre todo, si lo relacionamos con los cuadros clínicos, surgen una serie de dudas y problemas en la interpretación de procesos, creando una verdadera incertidumbre. Dichas dudas son numerosas, pero las sintetizaremos en diversos apartados: Duración de la inmunidad, reinfecciones, capacidad real de la neutralización de los anticuerpos y aparición de nuevas patologías.

Duración de la inmunidad: Realmente no sabemos con certeza la duración de los anticuerpos y si la inmunidad que proporcionan los mismos es duradera. Tenemos como ejemplo la pandemia del SARS por el virus CoV-1, que desapareció de forma rápida, y de la cual se conservan sueros de pacientes que la padecieron y que nos puede hacer pensar en una inmunidad adecuada tras varios años. En el caso del SARS-CoV-2 el tiempo transcurrido es todavía demasiado corto para asegurar cualquier hipótesis.

Sobreinfección o reinfección: Puede deberse al contacto con otros coronavirus humanos, al fallo de una hipotética inmunidad protectora, a la exposición a formas genéticamente distintas de la misma cepa viral o al desprendimiento de fragmentos de ARN capaces de ser captados por la técnica de ensayo, dando lugar a resultados falsos positivos de la PCR (17).

Capacidad real de la neutralización de los anticuerpos: Para conocer esta capacidad con exactitud se requieren ensayos de neutralización, con suero o plasma de pacientes, y así comprobar enfrentándolos a virus, la inhibición de su capacidad replicativa.

Posible aparición de nuevas patologías: Se han denominado ADE (Antibody Dependent Enhancement) a procesos debidos a la fijación de la fracción Fc de anticuerpos no neutralizantes, capaces de estimular

diversas células del sistema inmune. Serían un paso clave en la progresión de la enfermedad de su forma leve a severa (18). Así mismo, podrían explicar la disregulación inmune, incluida la apoptosis de células inmunes, que promueve el desarrollo de linfopenia de células T, y una cascada inflamatoria con la acumulación pulmonar de macrófagos y neutrófilos, así como, una tormenta de citocinas (19). Quizá el fenómeno ADE sea la razón por la cual el curso del SARS-CoV-2 es más severo en las personas mayores, en comparación con las más jóvenes, debido a que la producción de anticuerpos es en ellas más lenta y no suficiente para neutralizar los virus.

Otras posibles patologías que puedan darse, como fibrosis pulmonar, daños intestinales, renales, cerebrales, dermatológicos, etc. deben de ser considerados en un futuro próximo.

¿QUÉ ES LO QUE PODEMOS Y DEBEMOS BUSCAR PARA SOLUCIONAR LOS PROBLEMAS PLANTEADOS?

Algunos de los grados de incertidumbre encontrados desde el comienzo de la pandemia de SARS-CoV-2 hasta ahora, han ido creciendo conforme pasaba el tiempo y, a pesar de existir numerosos estudios de todo tipo en todo el mundo y por ello, una amplia bibliografía, es absolutamente necesario que transcurra aún más tiempo para encontrar soluciones adecuadas.

La formación de grupos de investigación formados por microbiólogos, inmunólogos, clínicos y epidemiólogos, con un seguimiento conjunto en amplias cohortes de todos los resultados, es la única solución a los problemas que hemos planteado, así como todos aquellos que de hecho puedan aparecer y así podremos profundizar en las innumerables incógnitas científicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 418-423.
- Maroto MC, Piédrola G. Los coronavirus. *An RANM* 2019; 136(03): 235-238.
- Nal B, Chan C, Siu L. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol* 2005; 86: 1423-1434.
- Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus". *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(21): 2738-2743.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de SARS-CoV-2: mecanismos moleculares y posible objetivo terapéutico. *Cuidados Intensivos Med* 2020; 46 :586-590.
- Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors : lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* 2020; 43: 648-654. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0455-8>
- Sama IE, Ravera A, Santema BT et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects on renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020; 41 (19): 1810-1817. doi:10.1093/eurheart/ehaa.373.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8707.
- Casella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Pumarola A. Coronavirus. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola G. *Microbiología y parasitología médica*. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1987, p. 691-692.
- Coleman CM, Friemann MB. Coronaviruses: important emerging human pathogens. *J Virol* 2014; 88(10): 5209-5212.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30(7): 1136-1341.
- Martínez L, García F, Navarro JM, Pascual A. Recomendaciones de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica para el uso de los test de detección de antígeno o de detección de anticuerpos para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. *SAMPAC*, 4 de Abril 2020.
- Pasomsub E, Siriorn P, Boonyawat K et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>
- Jacobs A. F.D.A. approves first antigen test for detecting the Coronavirus. *The New York Times*, May 11, 2020.
- Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V et al. SARS-CoV-2 seroconversion in humans: a detailed protocol for a serological assay, antigen production, and test setup. *Curr Protoc Microbiol* 2020; 57. e100. doi: 10.1002/cpmc.100
- Hyun-ju O. 91 recovered COVID-19 patients test positive again: KCDC. *The Korea Herald*. 2020, 10 Abril.
- Yip MS, Cheung CY, Li PH et al. Investigación de mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de la infección por coronavirus SARS y su papel en la patogénesis del SARS. *Actas de BMC* 2011; 5 (S1). doi : 10.1186 / 1753-6561-5-s1-p80 .
- Wan Y, Shan J, Sun S. et al. Mecanismo molecular para la mejora dependiente de anticuerpos de la entrada de coronavirus. *J Virol* 2020; 94(5): e02015-19.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Maroto-Vela M.

SARS-CoV-2: Problemas e incertidumbres

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 98–103

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev01

CRISIS COVID-19: PERSPECTIVA EPIDEMIOLÓGICA Y SOCIAL DE UNA PANDEMIA SIN PRECEDENTES EN NUESTRA VIDA

COVID-19 CRISIS: EPIDEMIOLOGICAL AND SOCIAL PERSPECTIVE OF AN UNPRECEDENTED PANDEMIC IN OUR LIVES

José M^a Martín-Moreno

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. INCLIVA y Universidad de Valencia
Académico de Número de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

COVID-19;
Epidemiología;
Incidencia;
Mortalidad;
Factores de riesgo;
Transmisión;
Vulnerabilidad;
Prevención;
Inmunización;
Vacunas;
Educación;
Promoción de la salud.

Keywords:

COVID-19;
Epidemiology;
Incidence;
Mortality;
Risk factors;
Transmission;
Vulnerability;
Prevention;
Immunization;
Vaccines;
Education;
Health promotion.

Resumen

La globalización creciente condiciona complejas interacciones humanas, biológicas y comerciales que condicionan nuestra forma de vivir y enfermar. El riesgo pandémico que ha aparecido con la COVID-19 ya se había anticipado por muchas instituciones y expertos, pese a lo cual nuestros gobernantes y nuestra sociedad no se han preparado suficiente. Eso ha hecho que la arrasadora epidemia que hemos sufrido haya sorprendido a todo nuestro sistema desprevenido. El SARS en el 2003 y el MERS en el 2012 fueron avisos previos de mutaciones de coronavirus que presentaban una contagiosidad y letalidad preocupante, aunque consiguieron controlarse con medidas de salud pública. En esta ocasión, la propia arrogancia de muchos de nuestros países ha hecho que pese a que la pandemia iba llegando de forma progresiva y anunciada, no hiciéramos lo suficiente para prepararnos y reforzar el sistema sanitario y de salud pública.

En este trabajo se revisan de forma básica el agente etiológico, el periodo de incubación, los mecanismos de transmisión, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas resumidas, el análisis epidemiológico de la situación (incluyendo incidencia o nuevos casos, mortalidad y letalidad, y estimando el exceso de mortalidad asociado a la COVID-19), y el confinamiento y fases paulatinas de desescalada. Desde el punto de vista social, se identifican los grupos vulnerables que han sido afectados de manera particular con la COVID-19 en España. El artículo concluye revisando las medidas de medicina preventiva y salud pública ante la COVID-19. Ello se articula a través de las medidas de higiene básica y a indagar lo que podemos esperar de la prevención primaria a través del mecanismo de inmunización que nos puede facilitar las vacunas. En la parte final se discute la problemática para poder desarrollar, seleccionar, priorizar, y distribuir estas vacunas como bien universal, y se insiste en que por ahora, y mientras carezcamos de vacunas, nuestra obligación es seguir insistiendo en higiene y... en conductas saludables. Y remarcar la trascendencia de la educación para un mundo mejor.

Abstract

Increasing globalization drives complex human, biological and commercial interactions that affect the way we live and get sick. The pandemic risk that has appeared with the COVID-19 had already been anticipated by many institutions and experts, yet our governments and decision-makers have not prepared themselves sufficiently. This has meant that the devastating epidemic we have suffered has caught our entire system off guard. The SARS in 2003 and the MERS in 2012 were previous warnings of coronavirus mutations that presented a worrying infectivity and lethality, although they managed to be controlled with public health measures. On this occasion, the arrogance of many of our countries has meant that although the pandemic was coming progressively and announced, we did not do enough to prepare and strengthen the health system and public health.

In this paper, we basically review the etiological agent, the incubation period, the mechanisms of transmission, the risk factors, the summarized clinical manifestations, the epidemiological analysis of the situation (including incidence or new cases, mortality and lethality, and estimating the excess mortality associated with the COVID-19), and the confinement and gradual stages of de-escalation. From the social point of view, the vulnerable groups that have been particularly affected by COVID-19 in Spain are identified. The article concludes by reviewing preventive medicine and public health measures in the face of COVID-19. This is articulated through the measures of basic hygiene and to investigate what we can expect from primary prevention through the mechanism of immunization that can provide us with vaccines. In the final part, the problem is discussed in order to develop, select, prioritize, and distribute these vaccines as a universal good, and it is emphasized that for now, and while we lack vaccines, our obligation is to continue insisting on hygiene and... on healthy behaviors. And to emphasize the importance of education for a better world.

Autor para la correspondencia

José M^a Martín-Moreno
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

CRISIS COVID-19: PERSPECTIVA EPIDEMIOLÓGICA Y SOCIAL
DE UNA PANDEMIA SIN PRECEDENTES

José M^a Martín-Moreno

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 104 a 112

INTRODUCCIÓN

En el mundo en que vivimos nos hemos ido adelantando progresivamente en una nueva era de las interacciones humanas cada vez más intensas. Ello está asociado al fenómeno de la globalización (viajes, comercio, alimentación...), el cual conlleva determinantes que cambian la forma de vivir y enfermar de la población.

El problema de la COVID-19 acontecido este año, ha sido un acontecimiento pandémico que de una forma u otra ya se preveía. Instituciones y expertos en el tema veníamos anunciando que esto iba a pasar tarde o temprano. Pese a eso ni nuestros gobiernos ni los gestores se tomaron el tema suficientemente en serio, por lo que todo esto vino sin que estuviéramos preparados. En nuestro caso, el autor de este artículo participó en un artículo publicado este mismo por el del Instituto Español de Estudios Estratégicos (IEEE) del Ministerio de Defensa, sobre la preparación que se debe tener ante una posible pandemia y las estrategias a seguir, documento que fue elaborado antes de que ocurriera la COVID-19 (1).

Si reflexionamos solo un poco, ya contábamos con antecedentes parecidos, como el del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) que el 15 de marzo de 2003 fue considerado como una alerta global por parte de la OMS, a raíz de un proceso que se inició en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong, en el sur de China. Estábamos ante lo que entonces era un nuevo coronavirus surgido a partir de un reservorio animal. A ese coronavirus se le denominó SARS-CoV-1. Este virus fue rápidamente combatido con medidas preventivas sistemáticas que resultaron efectivas en el marco de las propias características de este coronavirus, todo lo cual hizo que la pandemia en menos de un año desapareciera (2).

En aquel momento en nuestro país, el firmante de este trabajo tenía la responsabilidad de coordinación de las acciones de prevención y control en el Ministerio de Sanidad, y se realizaron una serie de medidas rápidas y concretas, que a modo de resumen se exponen a continuación las más relevantes:

- La creación de un comité de expertos con gran rapidez tras la alerta, con consulta previa a especialistas, incluyendo a Académicos de la RANME, para la coordinación y seguimiento.
- Control a la entrada en fronteras por parte de los servicios de Sanidad Exterior del propio Ministerio de Sanidad.
- Adecuación inmediata de consejos sanitarios a los que salían a zonas de riesgo.
- Protocolos de actuación sanitaria.
- Canales de información a la población y a los medios de comunicación

En el año 2012 otro coronavirus con mutaciones que lo hacían muy agresivo apareció por primera vez en

Arabia Saudita y luego se propagó a otros países, aunque su distribución quedó restringida a la zona del golfo pérsico y oriente medio: el MERS (3). Su letalidad era llamativamente alta (entorno al 35% de los infectados fallecían) pero también fue controlado con medidas de salud pública.

Tras esas dos importantes mutaciones de coronavirus, llegamos a final de 2019 a la generación mutante de otro virus de esa familia que en principio parecía de menor letalidad y contagiosidad (reflejado en número básico de reproducción, tal como se describe más abajo). El virus fue descubierto por primera vez en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (China), y se declaró a la OMS el 31 de diciembre, tras lo cual llegó a producir miles de casos y un colapso en el sistema sanitario de la zona. A finales de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como emergencia de salud pública de importancia internacional, denominando al virus SARS-Cov-2 y a la enfermedad COVID-19 (ello para evitar la estigmatización que supone asociar el virus a una ciudad o a un país). España inicialmente pareció quedar libre de la enfermedad, pero eso no fue más que una ilusión, porque el 31 de enero de 2020 se confirmaba oficialmente el primer caso de coronavirus, aunque hay serios indicios que indican que el virus podría haber llegado antes a nuestro país (4).

Actualmente la COVID-19 es una pandemia de enormes proporciones que ha impresionado a todos por su rápida propagación a nivel mundial (5) y las consecuencias directas del colapso de los sistemas sanitarios no preparados para una enfermedad infecciosa como esta.

AGENTE ETIOLÓGICO

La COVID-19 (acrónimo del inglés *CORonaVirus Disease 2019*), está causada por el virus SARS-CoV-2. Las características del virus han sido descritas en otras presentaciones de Académicos de la RANME que serán reflejados en esta revista, por lo que no entraremos aquí en más detalles.

PERIODO DE INCUBACIÓN

El período de incubación más habitual del la COVID-19 es de 4-6 días, aunque puede ampliarse hasta los 14 días, tiempo utilizado para establecer las cuarentenas (6,7). Desde la perspectiva de salud pública, se entiende por cuarentena la medida adoptada durante una epidemia/pandemia para evitar la propagación del agente infeccioso causante de la misma. Dicha medida consiste en que la persona sospechosa de contagio permanezca en casa, evitando el contacto con otras personas. El objetivo de esta medida será evitar el contagio y disminuir el riesgo de transmisión del agente infeccioso, lo cual ayuda a combatir la enfermedad.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El virus se propaga de persona a persona por contacto directo con las microgotas o gotas de Flügge de saliva y/o moco que son expulsadas de forma inadvertida por la persona infectada por boca / nariz al hablar, espirar o toser, o mediante las manos u objetos (fómites) contaminados por ellas mismas que entran en contacto con la mucosa del receptor. Hay teorías recientes que abogan por la posibilidad de que haya una transmisión aérea, pero en el momento en el que se completa este manuscrito no están aún confirmadas (8).

La estabilidad en las superficies del SARS-CoV-2 es similar a la del SARS-CoV-1, las diferencias epidemiológicas probablemente surgen de las altas cargas virales en el tracto respiratorio superior y en la contagiosidad de asintomáticos. El SARS-CoV-2 se detecta hasta tres horas en aerosoles, hasta cuatro en cobre, hasta 24 en cartón y hasta dos o tres días en acero inoxidable y en plástico, aunque la vida media estimada en acero inoxidable y en plástico fue de 5,6 y 6,8 horas respectivamente (9). Aunque también se ha detectado el virus en sangre y heces, no se conoce el valor real que puedan tener estas vías en la transmisión, aunque en el momento actual todo apunta a que parece poco probable que sea relevante, pudiéndose afirmar que la vía de transmisión de la COVID-19 es la respiratoria.

El número básico de reproducción (también llamado índice R0 en epidemiología) o número promedio de casos nuevos que genera un individuo infectado en el caso que nos ocupa por SARS-CoV-2 se estima entre 2,2-2,6 (10). Sin embargo, hay que mencionar que dicho índice ha ido variando según los países.

La transmisibilidad del SARS-CoV-2 no parece mostrar signos de debilitamiento de la contagiosidad en condiciones cálidas y húmedas, aunque algunos estudios apuntan menor capacidad de transmisión a temperaturas altas (11).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más destacados son:

- Ser mayor de 65 años
- Presencia de inmunosupresión congénita o adquirida
- Presencia de patologías crónicas y/o varias enfermedades de forma simultánea
- Historia previa de viaje a zona de riesgo con evidente transmisión comunitaria
- Historia de contacto previo con casos probables o confirmados

- Persona hospitalizada por una infección respiratoria aguda son criterios de gravedad (neumonía, distress respiratorio agudo, fallo multiorgánico...) en el que se ha descartado otras causas que justificasen el cuadro clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección respiratoria aguda, aunque existen casos asintomáticos o con síntomas muy leves (12).

Las manifestaciones más frecuentes de la COVID-19 son:

- Presencia de fiebre
- Cansancio acompañado de mal estar general
- Tos seca, improductiva
- Disnea o sensación de falta de aire

Pero se han descrito otros síntomas menos frecuentes como:

- Dolor muscular
- Cefaleas
- Mareos
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Náuseas, vómitos
- Anosmia

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LA SITUACIÓN

En momento de redactar el presente artículo los datos epidemiológicos eran los que se van a describir a continuación.

En España, a fecha 23 de mayo, se confirmaron 235 mil casos, 150 mil casos curados y 26.834 fallecidos. En el mundo los datos eran: 5,47 millones de casos confirmados, 2,3 millones de casos curados y 345 mil fallecidos.

Si nos centramos en los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) las curvas epidemiológicas quedan reflejadas en las figuras 1, 2 y 3.

Las comunidades autónomas mas afectadas aparecen reflejas en la tabla 1.

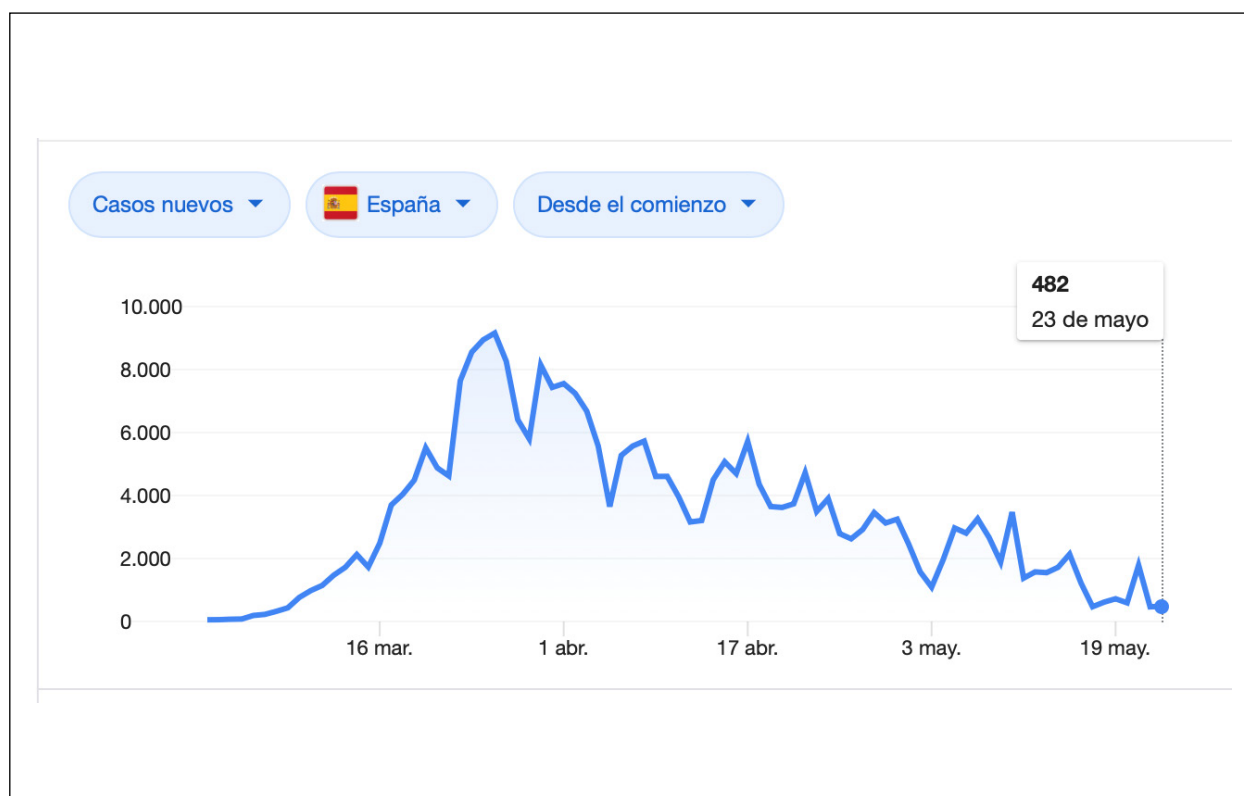


Figura 1. Evolución de nuevos casos de SARS-Cov-2 en España.

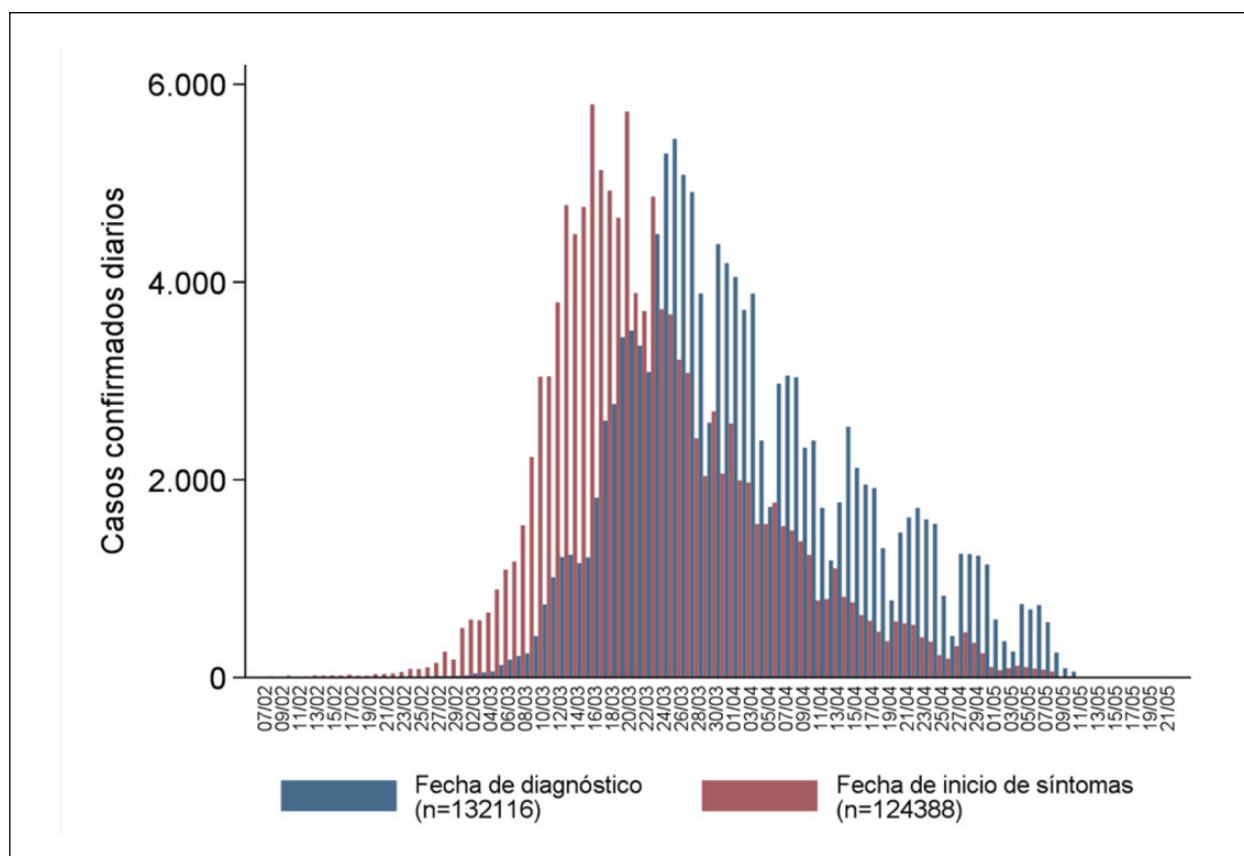


Figura 2. Curva epidémica por fecha de inicio de síntomas y fecha de diagnóstico. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE (fuente: CNE. ISCIII: RENAVE datos actualizados a 21-05-2020).

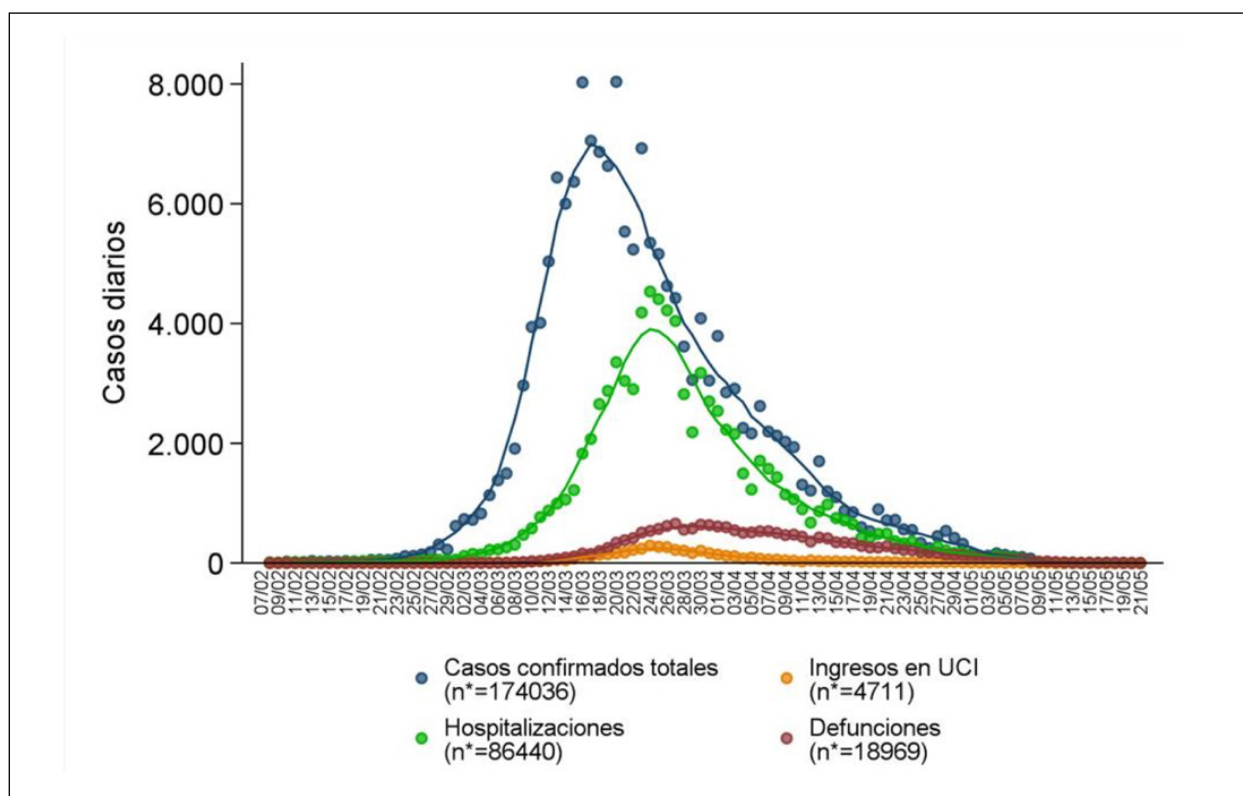


Figura 3. Curva epidémica de casos de COVID-19 según gravedad. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE (fuente: CNE, ISCIII; RENAVE datos actualizados a 21-05-2020).

Tabla 1.- Datos epidemiológicos de la situación de España el 20 mayo de 2020.

Comunidad Autónoma	Casos confirmados	Casos curados	Fallecidos
Comunidad de Madrid	67.871	---	8.977
Cataluña	57.148	---	6.701
Castilla-León	18.789	---	1.961
Castilla-La Mancha	16.889	---	2.940
País Vasco	13.476	---	1.494

Fuente: Instituto de Salud Carlos III.

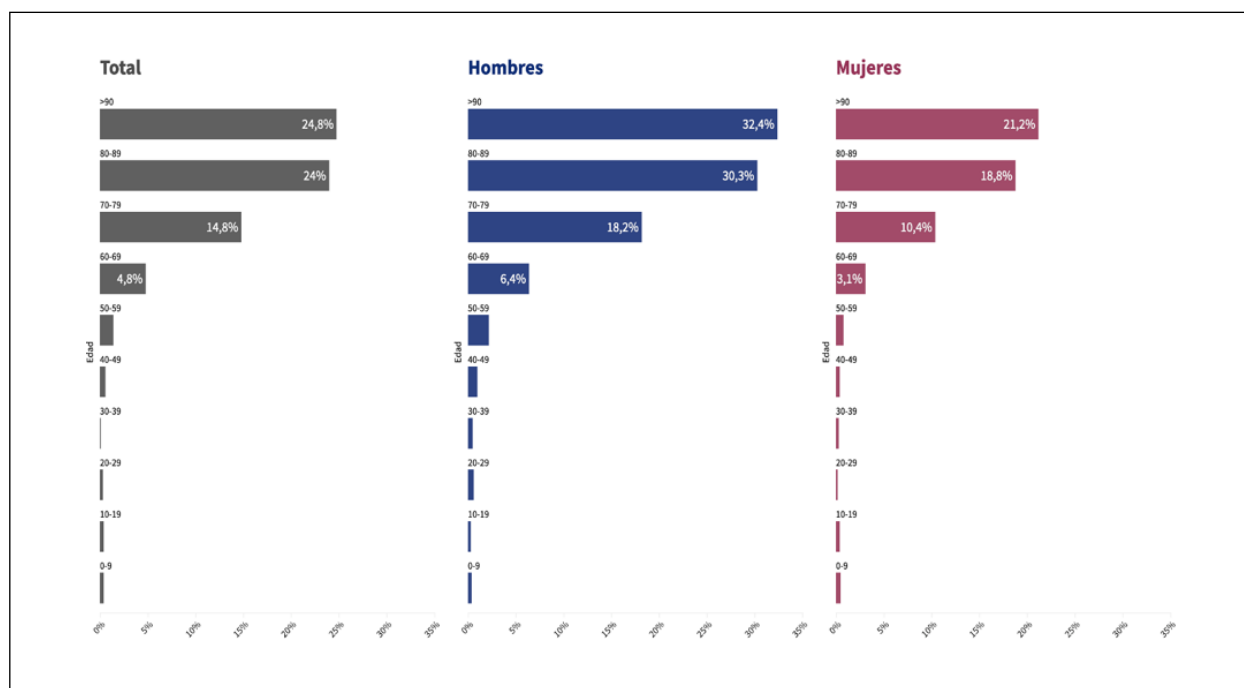


Figura 4. Letalidad de coronavirus en España por edad y sexo (fuente: Ministerio de Sanidad: Datos obtenidos del análisis de 88.172 casos notificados.)

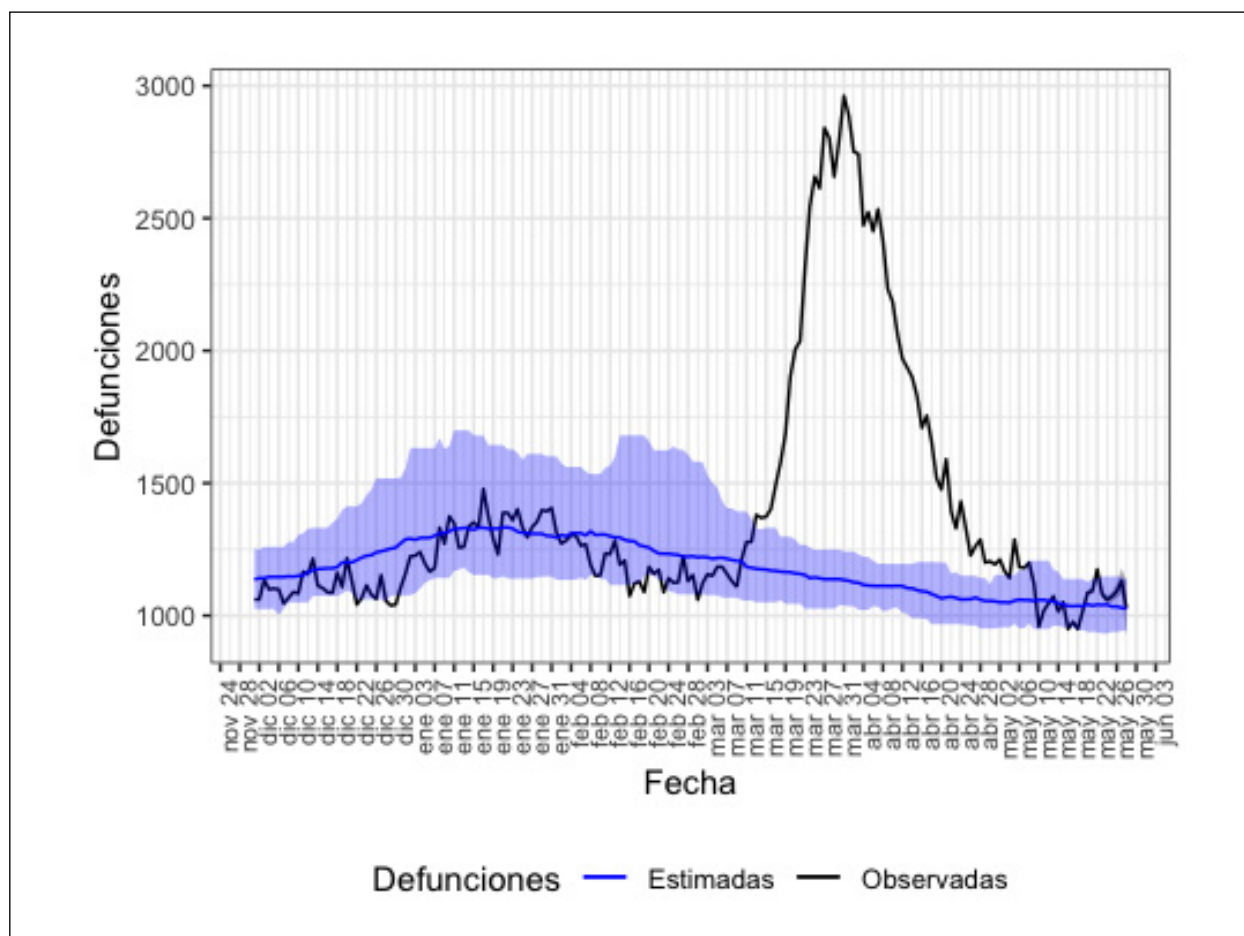


Figura 5. Mortalidad observada y esperada por todas las causas. España, diciembre 2019 hasta 28 de mayo de 2020. Defunciones observadas (negro) y defunciones estimadas (azul), con el intervalo de confianza al 99% (banda azul).

En cuanto al número de fallecidos, el 86% de los casos fueron personas de más de 70 años y el 95% de los fallecidos padecían una enfermedad previa. En la figura 4 aparecen los porcentajes de muertes por grupos de edad y sexo.

Se ha producido mucha polémica en relación al número real de fallecidos por la COVID-19 en nuestro país. Sin embargo, lo que no cabe duda es la mayor mortalidad que se ha producido en los meses de mayor incidencia de la enfermedad si nos fijamos en el Sistema de Vigilancia de la mortalidad diaria (MoMo) que se lleva a cabo desde el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III y que identifica las desviaciones de mortalidad diaria observada con respecto a la esperada según las series históricas de mortalidad. En este sentido, se ha observado un claro exceso de mortalidad durante el periodo del 13 de marzo al 22 de mayo de 2020 (se estima que ese exceso de mortalidad puede situarse en torno a 40.000 fallecidos). En la figura 5 se puede observar este exceso de mortalidad.

CONFINAMIENTO Y FASES DE DESESCALADA

Tras la declaración del estado de alarma el 14 de marzo se produjo en España un estricto confinamiento de toda la población en general, es decir la restricción de movimientos de la población con el objeto de lograr controlar la transmisión del virus, evitar los contagios y controlar la expansión del virus.

Esta situación se mantuvo en nuestro país hasta el 4 de mayo, en que se iniciaron las distintas fases de la desescalada del confinamiento. Cada fase se mantuvo activa al menos 2 semanas (periodo máximo de incubación del virus) y la desescalada o pase a la siguiente fase se realizó en función de una serie de criterios o marcadores para el cambio de fase según las distintas unidades territoriales (provincias o islas):

- Capacidades estratégicas del sistema sanitario: atención primaria, hospitalaria y camas de UCI disponibles.
- Situación epidemiológica: tasas de contagiados, tasa de diagnosticados...
- Cumplimiento de las medidas de protección colectiva en los centros de trabajo, comercio y transporte público.
- Evaluación de datos de movilidad y socioeconómicos.

A continuación se enumeran y describen las distintas fases de desescalada

Fase 0: preparación (4 de mayo) (13): Comenzó con la salida de los menores de 14 años el 26 de abril, y continuó con la salida de los adultos a partir del 2 de mayo para realizar actividades deportivas al aire libre y de forma individual.

Además, se produjo la reapertura económica en comercios que puedan atender con cita previa. Se retomaron los entrenamientos de deportistas del ámbito profesional.

Fase 1: inicial (11 de mayo) (14). Se permitió la reapertura de algunas actividades con determinadas restricciones de seguridad, a excepción de grandes centros o parques comerciales. Se reabrieron comercios que incluyen terrazas con una limitación de ocupación del 30%, así como los hoteles y alojamientos turísticos, excluyendo las zonas comunes. En el caso de los mayores de 65 años, dispondrían de un horario preferente para evitar, al máximo posible, su contacto con otro tipo de clientes. Además, en el sector agrario y pesquero se reanudaron las actividades. Se comenzaron a abrir los lugares de culto, limitando su aforo; los centros deportivos de alto rendimiento, con seguridad reforzada y turnos de entrenamiento. Se permitió el entrenamiento en ligas profesionales. En el transporte público el uso de mascarilla fue recomendado.

Fase 2: intermedia (15): Se abrieron los espacios interiores de los locales con un tercio de su aforo y barreras que garanticen su separación (como mamparas). En esta fase, solo se contemplará el servicio en mesas, si hablamos de bares y restaurantes. El curso escolar se pospone hasta septiembre con la excepción de las actividades de refuerzo, las escuelas cuando ambos padres trabajen presencialmente o para la EVAU. Los cines, museos y teatros se abrirán con entrada preasignada y aforo de un tercio. Se reanudó la caza y la pesca deportiva. En cuanto al ocio y la cultura, apertura de salas de exposiciones y conferencias con un tercio de aforo. El espectáculo en sitios cerrados estuvo limitado a 50 personas y se fijó una separación mínima de dos metros. Si son al aire libre cuando congreguen a menos de 400 personas (siempre y cuando sea sentados). En los lugares de culto se limitó el aforo al 50%.

Fase 3: avanzada (16): Última fase hasta recuperar la nueva normalidad. Se flexibiliza la movilidad general y se mantiene la recomendación del uso de la mascarilla fuera del hogar y en el transporte. En cuanto al ámbito comercial, se limitó el aforo al 50% y se fijó una distancia mínima de dos metros. Mientras que en la restauración se suavizaron algo más las restricciones de aforo y ocupación, pero se mantuvieron estrictas condiciones de separación entre el público.

Como nota posterior a mi presentación en la RANME y anterior a la finalización de la redacción y envío de este manuscrito, el estado de alarma finalizó a las 00:00 horas del día 21 de junio de 2020.

GRUPOS VULNERABLES QUE SE HAN AFECTADO DE MANERA PARTICULAR CON COVID-19 EN ESPAÑA

El SARS-Co2 ha producido efectos devastadores en grupos de riesgo no habituales en otras patologías. Analizando el tema podemos describir como grupos vulnerables a los efectos de esta enfermedad los siguientes:

1. Los **pacientes con enfermedades crónicas** que han sido olvidados ante la emergencia del COVID-19.
2. **Trastornos de salud mental** particularmente vinculados a la COVID-19, como los pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) afectados por el estado de confinamiento (después de estar encerrados durante un largo período de tiempo).
3. **Personas que han perdido su trabajo** durante este período / personas afectadas por la crisis económica asociada a la pandemia y las medidas de confinamiento.
4. **Personas mayores o discapacitadas** institucionalizadas (residencias).
5. **Profesionales de la salud** que han estado de alguna manera en riesgo virológico y abrumados y que pueden sufrir consecuencias..., incluidos los trastornos de estrés postraumático.

MEDIDAS DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA ANTE LA COVID-19

PREVENCIÓN PRIMARIA A TRAVÉS DE MEDIDAS DE HIGIENE

Basadas en medidas de higiene básica que en múltiples ocasiones son olvidadas por la población general.

Lavado de manos de manera frecuente con agua y jabón durante al menos 20 segundos, o si no se puede, utilizar un desinfectante para manos a base de alcohol (al menos 60% de alcohol). Al mismo tiempo se debe evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca antes del lavado de manos.

Utilizar pañuelos desechables. Si no se tienen a mano pañuelos desechables, no es conveniente taparse la boca o nariz durante un estornudo con la mano, ya que con ellas interactuamos con los demás. Por tanto, se recomienda taparse la boca/nariz con la cara interna del antebrazo en el momento de toser o estornudar y lavarse las manos enseguida. Recordar siempre que tras usar pañuelos desechables hay que depositarlos en la basura de forma inmediata, no guardar ni reutilizar.

Limpiar y desinfectar los objetos y las superficies que son tocadas con frecuencia (como el teléfono móvil, pomos de puertas,...), usando un producto común de limpieza de uso doméstico en rociador o toallita.

Distanciamiento físico (mal llamado distanciamiento social). Mantener una distancia de seguridad entre las personas no convivientes, de al menos 1 metro y medio. Quedarse en casa si la persona se encuentra enferma, esta medida resulta obvia, pero en ciertas ocasiones esto se llega a olvidar.

Utilización de mascarillas. Desde el comienzo de la pandemia se ha producido un enorme debate sobre la utilización de mascarillas por parte de la población general, así como los tipos de mascarillas a utilizar. Lo que está claro es que el uso de mascarillas forma parte de un amplio conjunto de medidas de prevención y control que pueden limitar la propagación de ciertas enfermedades respiratorias causadas por virus, en particular el COVID-19, sobre todo cuando no es posible el distanciamiento físico entre personas, distanciamiento que debe ser de más de 1,5 metros.

Evitar viajar o acudir a acontecimientos multitudinarios si se tiene fiebre y/o tos.

PREVENCIÓN PRIMARIA A TRAVÉS DE LA INMUNIZACIÓN: Vacunas

El desarrollo de una vacuna eficaz resulta ser una necesidad real y una prioridad social y política. El mundo espera una vacuna que pueda cambiar el gris escenario que provoca el distanciamiento social que ha generado la pandemia.

En menos de 6 meses se ha movilizó toda la sociedad científica, tras una gran demanda social, en la búsqueda de una vacuna para prevenir la enfermedad y los circuitos de transmisión. La ansiedad inicial que ha llevado a una situación caótica, debería dejar paso a una mayor coordinación de los esfuerzos de los equipos de investigación, de forma que pudiera sincronizarse en busca de una mayor eficacia y eficiencia (objetivo difícil por los intereses políticos y económicos implicados).

La OMS, en el informe correspondiente al 9 de junio de 2020 (17) informa de la existencia de un total de 136 estudios en marcha (10 en investigación clínica y otros 126 en fases preclínicas, de estos últimos, cuatro en España).

A juicio del firmante de este artículo, la OMS o una comisión internacional debería supervisar e informar sobre los avances reales en las diferentes vacunas que se están desarrollando (en lugar de guiarnos por información de las propias empresas, que no están exentas de los intereses comerciales dado que dichas informaciones puedan afectar al valor de mercado de la empresa en cuestión).

Además, se debería protocolizar cómo elegir entre las vacunas; con qué criterios y cuándo. Es más, yo creo que deberíamos ajustar en función de eficacia y efectos secundarios las más apropiadas para cada grupo de edad o de vulnerabilidad.

Por otra parte, debemos evitar la amenaza de que los países compitan salvajemente por la vacuna (que puede sacar la parte más egoísta del ser humano como desgraciadamente ya se ha visto con tratamientos). Sería importante gestionar el tema no solo por los gobiernos, sino también por la Unión Europea (en nuestro caso) y por entidades supranacionales, el G-20. Solo así se podrá garantizar el acceso universal a este bien tan preciado.

Y por último, dado que vendrá tal como viene, no será de una sola vez y la vacuna tendrá que ser administrada progresivamente, se deberá definir y comunicar cómo priorizará o, en otras palabras, quién recibirá primero las vacunas.

Por ahora, y mientras carezcamos de productos vacunales adecuados, la mejor vacuna es seguir insistiendo en higiene y... en conductas saludables. Por ello hemos de insistir en las tres palabras clave que pueden ayudarnos a resolver éste y otros problemas: educación, educación y educación.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín-Moreno JM, Gorgojo Jiménez L. El papel de la OMS y otros organismos internacionales. En: García Vargas J, editor. Cuadernos de Estrategia 203: emergencias pandémicas en un mundo globalizado: amenazas a la seguridad. Madrid: IEEE; 2020. Disponible en: http://www.ieee.es/Galerias/fichero/cuadernos/CE_203_2p.pdf
- Martín-Moreno JM. SARS: solución mediante acciones y respuestas sensatas. Med Clin (Barc) 2004; 123(17): 661-663. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74636-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74636-9)
- OMS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), 11 march 2019. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- Europa Press. Los primeros contagios en Europa podrían haber sido en la cumbre del clima de Madrid. Levante-EMV, 7 mayo 2020. Disponible en: <https://www.levante-emv.com/espana/2020/05/07/primeros-contagios-europa-haber-sido/2008726.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads [consultado 5-6-2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html>
- Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020; 382(13):1199-1207.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020; 172(9): 577-582. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. Environ Int 2020; 139, June 2020, 105730. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730> Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016041202031254X?token=3F735D18EE6BEA0DC2D29033802E6790F6345AD7C6C508BDF6A36A83C880FC453D9E45C496889489A981319DD73FE123A>
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382(16): 1564-1567. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet. 2020; 395(10225): 689-697. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159271/>
- Notari A. Temperature dependence of COVID-19 transmission. MedRxiv 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044529v2.full.pdf>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [consultado 5-6-2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
- Ministerio de Sanidad. Desescalada Covid-19: Fase 0. BOE núm. 76, de 20 de marzo de 2020 (Referencia: BOE-A-2020-3898). Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=381_Desescalada_COVID-19_Fase_0&modo=2
- Ministerio de Sanidad. Desescalada Covid-19: Fase 1. BOE núm. 130, de 9 de mayo de 2020 (Referencia: BOE-A-2020-4911). Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=366_Desescalada_COVID-19_Fase_1&modo=2
- Ministerio de Sanidad. Desescalada Covid-19: Fase 2. BOE núm. 138, de 16 de mayo de 2020 (Referencia: BOE-A-2020-5088). Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=380_Desescalada_COVID-19_Fase_2&modo=2
- Ministerio de Sanidad. Desescalada Covid-19: Fase 3. BOE núm. 142, de 20 de mayo de 2020 (Referencia: BOE-A-2020-5142). Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/codigos/codigo.php?id=384_Desescalada_COVID-19_Fase_3&modo=2
- OMS. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines -9 June 2020. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/oms-landscape-novel-coronavirus-covid-19-vaccines_09junio2020.pdf

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Martín-Moreno J. M.

Crisis COVID-19: perspectiva epidemiológica y social de una pandemia sin precedentes

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 104–112

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev02

REVISIÓN

PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN EL COVID-19

ROLE OF THE IMMUNE RESPONSE IN COVID-19

*Emilio Gómez de la Concha**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Inmunología Clínica***Palabras clave:**Covid-19;
Respuesta inmunitaria;
Citocinas.**Keywords:**Covid-19;
Immune response;
Cytokines.**Resumen**

La respuesta inmunitaria juega un doble papel en la infección por SARS-CoV-2. Por un lado es la encargada de la eliminación del virus en los enfermos que tienen una buena evolución y también es la responsable del agravamiento de aquellos que cursan con una enfermedad severa y de muchas de sus complicaciones. Aquí se resumen los posibles factores que contribuyen a la mala evolución y muerte de algunos pacientes y también las posibles estrategias terapéuticas que se están comenzando a diseñar.

Abstract

Immune response plays a dual role in COVID-19 infection. On the one hand virus activates innate and adaptative immune responses that most of the times achieve antiviral control. On the other hand in a minority of patients uncontrolled inflammatory response may lead to harmful tissue damage. Here we summarize the current state of knowledge of the factors that contribute to disease severity and death and the rationale of the possible therapeutic strategies.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria juega un papel fundamental en la infección por SARS-CoV-2. Es necesaria para vencer y eliminar al virus pero también parece ser la responsable de la aparición de los cuadros graves y potencialmente mortales. El daño severo en el tejido pulmonar que en ocasiones produce la enfermedad se debe fundamentalmente a la inflamación ocasionada por una respuesta inmunitaria exagerada contra el virus (1,2).

La respuesta inmunitaria contra los virus tiene dos fases. Una primera no específica que empieza inmediatamente tras producirse la entrada del virus, llamada respuesta innata y una posterior que tarda en aparecer algunos días, ya muy específica, que es la denominada respuesta adaptativa o adquirida.

RESPUESTA INNATA

Es la primera línea de defensa y juega un papel fundamental en la eliminación de las infecciones virales. Su mayor ventaja es la inmediatez. Se inicia por la presencia de unos receptores (PRR, por sus siglas en inglés, o receptores de reconocimiento de patrones) en las células del sistema inmunitario

(como macrófagos y células dendríticas presentes en los tejidos) que reconocen unos patrones moleculares asociados a patógenos (llamados PAMP). Esto inicia la secreción de citocinas que inhiben la replicación viral, fundamentalmente interferones tipo I, pero también de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18. También activan a las células citotóxicas que intervienen en esta fase (fundamentalmente células NK) eliminando las células infectadas.

El reconocimiento de los PAMP virales por los PRR de las células del sistema inmunitario innato y la producción de interferones deben ser precoces y efectivos ya que son primordiales en la lucha contra el virus. El equilibrio y la sincronización en la aparición de citocinas son también fundamentales en esta respuesta con limitación en el tiempo de la producción de citocinas inflamatorias. Una respuesta innata eficaz y limitada en el tiempo es muy útil para detener la infección, pero si se produce una mala regulación de la misma con incapacidad para eliminar al virus y exageración de la producción de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6) se inicia una cascada que agrava la enfermedad.

La respuesta innata es capaz de eliminar la mayor parte de los microorganismos que nos invaden cada día. Pero también, si no lo logra totalmente, es capaz mediante las citocinas que produce de potenciar la aparición de la respuesta adaptativa que la complementará y acabará con la infección.

Autor para la correspondencia

Emilio Gómez de la Concha

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: egomezde2004@yahoo.es

RESPUESTA ADQUIRIDA

Tarda más en aparecer pero es mucho más precisa por ser específica. Depende de la activación de los linfocitos T y B que poseen receptores con especificidad para antígeno. Al tener que proliferar y madurar y activarse los clones que reconocen los antígenos virales, esta respuesta tarda unos días en ser eficaz. La respuesta específica tanto de linfocitos T como B contra el SARS-CoV-2 aparece alrededor de una semana después de los primeros síntomas. Los linfocitos T CD4+ son importantes para la producción de citocinas y para la activación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos que destruirán las células infectadas y de los linfocitos B encargados de producir anticuerpos neutralizantes del virus.

Si esta respuesta adaptativa es adecuada, acabará por eliminar la enfermedad pero si no lo es, la infección se perpetúa con aparición cada vez más intensa de fenómenos inflamatorios descontrolados que, tratando de compensar, solo sirven para agravar la enfermedad en un círculo vicioso que puede acabar en una tormenta de citocinas con graves consecuencias para el huésped.

DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Se cree que el daño pulmonar que aparece en los casos severos de Covid-19 es producido fundamentalmente por la hiperinflamación que se añade al daño directo ocasionado por el virus. Ocurre especialmente en personas de edad avanzada sobre todo si tienen otras patologías y con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (3). Estas personas tienen unas respuestas tanto innata como adaptativa poco eficaces, con desequilibrios, incapaces de autorregularse, por lo que se van retroalimentando dando lugar a cada vez mayores números de células y moléculas inflamatorias que inundan el pulmón y provocan una tormenta de citocinas que puede acabar con la vida del enfermo.

En los casos graves la linfopenia es muy acentuada y puede ser debida a múltiples factores como destrucción de linfocitos mediada por el virus, mecanismos de muerte celular como la piroptosis, el agotamiento de la respuesta con activación de receptores inhibidores o la migración a los lugares donde tiene lugar la respuesta inflamatoria. Afecta a linfocitos B, a los T cooperadores, a los T citotóxicos y a las células NK limitando la respuesta inmunitaria adaptativa. Por el contrario los monocitos, los macrófagos inflamatorios y los neutrófilos aumentan secretando citocinas inflamatorias como la IL-6 y el TNF- α que además de producir un daño local en el pulmón pueden producir un fallo multiorgánico. Esta mala evolución del enfermo puede predecirse al observarse desde el ingreso del enfermo una intensa linfopenia con gran neutrofilia y niveles elevados de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6.

En la respuesta innata las células citotóxicas NK juegan un papel fundamental. Se ha descrito que su número está reducido en la sangre periférica de estos enfermos

especialmente en los casos más graves. Concentraciones elevadas de IL-6 y TNF- α presentes en esos enfermos contribuyen también a inhibir su capacidad citolítica. Además se ha observado un aumento de receptores NKG2A, LAG3 y TIM3 en estas células NK que inhiben su capacidad funcional lo que contribuiría a la disminución de su capacidad citotóxica. Al remitir la enfermedad el número de células NK se restaura y la expresión de NKG2A disminuye (4).

En la respuesta adaptativa los linfocitos T CD4+ y CD8+ juegan un también un papel clave. Ambas poblaciones están muy disminuidas en enfermos especialmente en casos graves. Aunque las razones no están aún claras, sí se observa que existe una correlación inversa con niveles de IL-6, IL-10 y TNF- α y que tratamientos con antagonistas del receptor de la IL-6 incrementan los niveles de linfocitos (5). También se observa una menor capacidad funcional de linfocitos T CD4+ y CD8+ en enfermos más graves y una mayor expresión de moléculas co-estimuladoras e inhibidoras (CTLA-4, TIGIT, NKG2A, PD-1 y TIM-3) indicando una mayor activación y un paso hacia el agotamiento funcional (2, 5).

Si las células NK y los linfocitos T citotóxicos no logran eliminar las células infectadas por el virus y frenar la presentación de antígeno, la respuesta inflamatoria se desborda encontrándose concentraciones elevadas de muchas citocinas proinflamatorias como IL1, IL-6, IL-8, TNF- α y GM-CSF que parecen estar involucrados en la mala evolución de estos enfermos.

RESPUESTA DE ANTICUERPOS

Es importante para la eliminación de la infección y, junto a las células T de memoria, para protegernos frente a nuevas infecciones. Aparece en la gran mayoría de enfermos y persiste al menos semanas ya que no podemos conocer la evolución a largo plazo. Van dirigidos contra diversas proteínas virales siendo los más importantes los dirigidos contra la glicoproteína S y especialmente la región del receptor de unión al ACE2 (RBD). Este receptor es muy inmunogénico y los anticuerpos contra él son potencialmente neutralizantes, es decir evitan la entrada del virus en la célula, por lo que son los que se busca obtener a la hora de fabricar una vacuna. Sin embargo los niveles más altos de anticuerpos aparecen en las personas con peor evolución lo que indica que no son suficientes para asegurar un mejor pronóstico aunque tampoco se ha visto que contribuyan a agravar la enfermedad a través de un mecanismo de potenciación (ADE) existente en algunas infecciones virales por las que anticuerpos no neutralizantes facilitan la entrada de los virus en las células (5).

Dada la similitud estructural del virus SARS-CoV-2 con otros coronavirus humanos, se ha investigado si existen reacciones cruzadas y la duración de la respuesta humoral en ellos. Efectivamente se han encontrado estas reacciones cruzadas pero no con los anticuerpos neutralizantes que se unen al RBD (5). En cuanto a la duración de la respuesta en otros corona-

virus, esta disminuye ya a los pocos meses en los que afectan a las vías respiratorias altas y a los pocos años en el caso de SARS-CoV-1 o MERS-CoV pero lógicamente no hay datos del SARS-CoV-2 (5).

EFFECTOS DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Es bien conocido que la capacidad de respuesta del sistema inmunitario se deteriora con la edad (3). La respuesta innata va perdiendo capacidad para inhibir la replicación viral y lisar las células infectadas lo que la hace estar crónicamente activada con mayor producción de citocinas y en un estado crónico de inflamación que resulta lesivo para el individuo.

En la respuesta adaptativa también se produce un deterioro con disminución del número de clones con capacidad para responder y acumulación de células disfuncionales y exhaustas.

En cuanto a la mejor evolución observada en niños, se ha especulado que junto con una mejor regulación de la respuesta inmunitaria, las vacunas administradas a esas edades y la elevada frecuencia de infecciones virales de las vías respiratorias podrían haber reforzado la respuesta innata que es la más importante para una rápida eliminación del virus.

El sexo también es un factor importante para el sistema inmunitario siendo mucho más frecuentes las enfermedades autoinmunes en el sexo femenino mientras los hombres padecen más enfermedades infecciosas. También se ha observado que el deterioro de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, es mayor en el sexo masculino.

En COVID-19 se ha documentado que hasta abril en España el 63% de los fallecidos eran varones, algo que también se ha comprobado en la mayoría de los países. También la edad media de los fallecidos es mayor en el sexo femenino (82 años frente a 78) (3). Las diferencias entre sexos en esta enfermedad pueden deberse a múltiples factores: genéticos, hormonales y de estilo de vida.

Por ejemplo, el gen del receptor para el virus en la superficie celular, la ACE2, se encuentra en el cromosoma X. También en este cromosoma se encuentran un gran número de genes implicados en la respuesta inmunitaria. Además, las hormonas sexuales influyen en la respuesta inmunitaria. Receptores para estrógenos están presentes en diversas poblaciones de células inmunitarias.

IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Aún es pronto para hablar de tratamientos eficaces para el COVID-19. Existe un enorme número de ensayos clínicos en marcha que se basan en los conocimientos sobre la patogenia del proceso y

tratan de utilizar drogas ya aprobadas para otras indicaciones para acortar los plazos para su utilización, pero solo se conocen los resultados de pocos casos y en su mayoría sin estudios adecuados doble ciego (6).

En estadios iniciales de diseminación del virus, los antivirales serían los medicamentos de elección. Entre ellos destaca por ejemplo el remdesivir que fue desarrollado contra el ébola y que ha sido el primer medicamento aprobado para el COVID-19 tanto por la FDA como por la EMA.

Para más adelante, cuando los fenómenos inflamatorios se desbordan y agravan la enfermedad, se está intentando controlar la respuesta inflamatoria con inmunomoduladores (7). Los más empleados han sido los glucocorticoides y hace pocos días ha salido a la luz un amplio estudio que muestra como en los casos graves con insuficiencia respiratoria la dexametasona es capaz de aumentar significativamente la supervivencia. Es el primer resultado positivo de un estudio que aumenta la esperanza de vida.

Existen además en marcha numerosos ensayos clínicos de un buen número de inmunomoduladores tanto biológicos como sintéticos. Todos ellos por actuar de forma mucho más precisa que los glucocorticoides sobre puntos concretos de la respuesta inflamatoria deberían tener buenos resultados en enfermos y momentos determinados. Claro que a expensas de un coste económico mucho mayor.

Entre los inmunomoduladores biológicos, que son moléculas grandes que actúan bloqueando citocinas o sus receptores en el medio extracelular cabe destacar los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (como por ejemplo el adalimumab contra el TNF- α), contra sus receptores (tocilizumab contra el receptor de la IL-6) o polipéptidos como el Anakinra que bloquea los receptores de la IL-1 (7). Los inmunomoduladores sintéticos son moléculas pequeñas que se pueden administrar por vía oral y que actúan en el interior de las células bloqueando la acción de determinados enzimas e inhibiendo con ello la transducción de señales. Podemos mencionar entre otros el acalabrutinib que bloquea la acción de la tirosinquinasa de Bruton o el baricitinib que actúa sobre las Janus quinasas (JAK1 y JAK2) (7). También se están ensayando inhibidores del complemento dado que también se ha observado activación del complemento en enfermos graves.

El agotamiento de las células citotóxicas T y NK que aparece en infecciones crónicas y en enfermos con COVID-19 con mala evolución con estimulación de receptores inhibidores de las células del sistema inmunitario es semejante al que aparece en el cáncer. Dado que una buena respuesta del sistema inmunitario resulta decisiva para un control correcto de la infección también se especula sobre la utilidad de tratamientos de inmunoterapia en el mismo sentido que se están ensayando con gran éxito en el cáncer

(1). Tratamientos inmunomoduladores como el monalizumab, anticuerpo monoclonal contra el receptor NKG2A podrían activar las células NK y los linfocitos T citotóxicos y mejorar la respuesta. De la misma forma tratamientos con monoclonales anti PD-1 y anti-CTLA-4 así como dirigidos contra otras moléculas activadoras o supresoras presentes en otras células del sistema inmunitario (TIM-3, LAG-3, TIGIT ...) podrían mejorar la eficacia de la eliminación del virus y evitar el desencadenamiento de la tormenta de citocinas.

Finalmente se está utilizando el plasma de personas que han superado la enfermedad como fuente de anticuerpos neutralizantes con resultados esperanzadores. También diversas empresas farmacéuticas y biotecnológicas están obteniendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de unión de la proteína S de la espícula del virus al ACE2 de las células y ya se están haciendo ensayos clínicos siempre combinando dos monoclonales con distinta especificidad para evitar la aparición de resistencias (8). Se ensayan tanto para el tratamiento de enfermos como para la protección de individuos en situación de alto riesgo. Este último aspecto puede ser de gran importancia mientras se obtienen vacunas eficaces o para poblaciones que no respondan a ellas.

El apartado donde probablemente se están realizando los mayores esfuerzos es el de la producción de vacunas al que ya se ha dedicado otra conferencia. Se pretende con ellas estimular la inmunidad adquirida con la producción de anticuerpos neutralizantes y linfocitos de memoria que eviten la aparición de la enfermedad.

Dada la gran importancia de la respuesta innata en las infecciones virales también se ha propuesto y se están realizando ensayos con vacuna BCG que estimulando esta respuesta podría facilitar la eliminación del virus y mejor evolución de la infección (9).

Es de esperar que todo el ingente esfuerzo que se está realizando para el desarrollo de nuevas terapias, sin igual en la historia de la medicina, dé pronto sus frutos. De todas formas el manejo de la enfermedad no va a ser en absoluto fácil. En la prevención porque todavía no se sabe que tipo de inmunidad deja la enfermedad y durante cuanto tiempo (10), y en el tratamiento porque muy probablemente habrá que combinar en los distintos enfermos el ataque directo al virus (con antivirales y anticuerpos neutralizantes) con el control de la excesiva respuesta inflamatoria con inmunomoduladores y en ocasiones el estímulo de los linfocitos con inmunoterapia. Y probablemente el momento haya de ser el adecuado pues un tratamiento anti-inflamatorio aplicado demasiado pronto o demasiado intenso puede facilitar la propagación del virus en el huésped y agravar el cuadro (1,6). Y todo ello en un enfermo con una infección con enorme capacidad de contagio y al que hay que aplicar tratamientos sintomáticos y de soporte de los diversos fallos orgánicos que se pueden ir produciendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vardhana SA, Wolchok JD; The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200678. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.
2. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Rev Immunol.* 2020; 20(5): 269-270.
3. Márquez EJ, Trowbridge J, Kuchel GA, Banchereau J, Ucar D. The lethal sex gap: COVID-19. *Immunity & Ageing* 2020; 17(1), 1-8.
4. Zheng M, Gao Y, Wang G et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17:533-535.
5. Vabret N, Britton GJ, Gruber C et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity* 2020; 52(6): 910-941.
6. Cully M. Immune status could determine efficacy of COVID-19 therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; Jun 16. 2020;10.1038/d41573-020-00110-3. doi:10.1038/d41573-020-00110-3
7. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(7): e428-e436.
8. WU Y, Wang F, Shen C. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 2020; 368 (6496): 1274-1278.
9. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez-Andrés J et al, Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection, *Cell* 2020; 181 (5):969-977.
10. Long Q, Tang X, Shi Q et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez-de-la-Concha E.

Papel de la respuesta inmunitaria en el Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 113 – 116

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev03

REVISIÓN

LOS GENES DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR COVID-19

THE GENES TO COVID-19 SUCEPTIBILITY

Antonio López Farré

Profesor Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Académico Correspondiente Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:Comorbilidades;
COVID-19;
Células huésped;
Polimorfismos
Genéticos;
Polimorfismos de un
único nucleótido.**Keywords:**Comorbidities;
COVID-19;
Genetic
Polymorphisms;
Host cells;
Single nucleotide
polymorphisms.**Resumen**

El COVID-19 está afectando de forma muy diferentes a las personas. Entre esta variabilidad en la susceptibilidad a COVID-19 se encuentran personas infectadas que sin embargo sintomatológicamente se encuentran o no afectadas o si tienen síntomas estos son muy leves. En otras infecciones virales, se ha demostrado la existencia de polimorfismos genéticos que modifican la susceptibilidad a la infección viral y a sus síntomas. En el caso del COVID-19 también se han identificados polimorfismos genéticos en diferentes proteínas relacionadas con la interacción e internamiento del COVID-19 en la célula huésped. Estos polimorfismos genéticos en genes que codifican para proteínas como ACE1, ACE2, CD140 o TMPRS han sido ya asociados con mayor facilidad del virus para infectar a la célula, pero también de resistencia a la infección. Es evidente que además de la variabilidad genética de las proteínas relacionadas con la interacción COVIDS-19 célula huésped, también será importante los polimorfismos genéticos que se localicen en genes relacionados con las consecuencias patológicas promovidas por la infección por COVID-19, como pueden ser genes relacionados con el sistema de la trombo-coagulación o de la respuesta inflamatoria. Además, la influencia de otros factores como el estilo de vida, el ejercicio físico, pero también las comorbilidades pueden influir en la infección por COVID-19 regulada genéticamente.

Abstract

COVID-19 is affecting people in very different ways. Among this variability in the susceptibility to COVID-19 some infected people will remain non-symptomatically affected or if they have symptoms, these will be very slight. In other viral infections, the existence of genetic polymorphisms that modify the susceptibility to viral infection and its symptoms has been demonstrated. In the case of COVID-19, genetic polymorphisms have also been identified in different proteins related to the interaction and internament of COVID-19 in the host cell. These genetic polymorphisms identified as single nucleotide polymorphism in genes encoding proteins such as ACE1, ACE2, CD140 or TMPRS have already been associated with greater ease of the virus to infect the cell, but also for infection resistance. It is evident that, the genetic variability of the proteins related to the COVIDS-19-host cell interaction is important, however, it could be also important the existence of genetic polymorphisms located in genes related to the pathological consequences promoted by COVID-19 infection, such as genes related to the thrombo-coagulation system or the inflammatory response. In addition, the influence of other factors including life-style, physical exercise but also co-morbidities may modely genetic-mediated COVID-19 infection.

INTRODUCCIÓN

“Durante la Segunda Guerra Mundial, los Aliados analizaron los impactos que las defensas antiaéreas alemanas producían sobre sus aviones. Pensaron entonces reforzar esas zonas para hacer más resistentes a los aviones. Pero un matemático, Abraham Wald llegó a una conclusión diferente. La localización de los impactos, en forma de agujeros, producidos

por las balas solo los habían estudiado en aquellos aviones que pudieron regresar a su base de origen. Es decir, las áreas que debían ser reforzadas serían justamente aquellas que no habían recibido impactos, porque esos serían con probabilidad los lugares que permitirán que los aviones continuaran en vuelo. Este fenómeno se llamó “sesgo de supervivencia.”

El 2 de Febrero de 2020 con 3.711 personas a bordo del transatlántico Diamond Princess fueron confinados

Autor para la correspondencia

Antonio López Farré

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ajlf@telefonica.net

cuando el 19% de las personas (699) fueron infectados por COVID-19. Esta fue la primera oportunidad de analizar como evoluciona el COVID-19 en un ambiente aislado, pero también sirvió para detectar que inicialmente el 17,9% del pasaje, posteriormente se recalcularía hasta un 39,9%, eran personas infectadas por COVID-19 pero asintomáticas. Este porcentaje de personas infectadas por COVID-19 se ha mantenido y observado en todas las poblaciones afectadas por el virus. Así, podemos destacar que en la zona del Véneto en Italia, entre el 50%-60% de los infectados mostraron pocos o ningún síntoma. Entre los 565 japoneses evacuados desde Wuhan, el 31% de los infectados eran asintomáticos. En el Who Study on Global AGEing and Adult Health, el 80% de los infectados sufrieron síntomas ligeros o no tenían síntomas (1). Ante todas las observaciones, las preguntas que surgen es ¿cuáles son los sesgos de supervivencia para COVID-19? ¿Podría ser que en nuestro ADN estén algunas de las claves de resistencia al COVID-19?

Es decir, las hipótesis relacionadas con este razonamiento serían:

1. Podrían existir genes o variantes genéticos involucrados en la resistencia o sensibilidad al COVID-19.
2. Podrían existir mecanismos genéticos de resistencia y sensibilidad al COVID-19 que definan la evolución de los pacientes una vez que estos hayan sido infectados.

Lo primero que tenemos que valorar es si realmente estas dos hipótesis podrían ser factibles en su veracidad.

INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN LAS INFECCIONES VIRALES

Recurriendo a la literatura científica, podemos vislumbrar que se han identificado variantes genéticas que puedan alterar las posibilidades de contraer una enfermedad infecciosa. Así por ejemplo, una mutación en el gen CCR5 (CC-quimioquina 5) se ha identificado como protectora para la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). También se han identificado otras variantes que puedan afectar la evolución del paciente positivo para VIH. Otro ejemplo, son los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) que influyen en la respuesta inmune y que pueden explicar por qué algunas personas eliminan espontáneamente la infección por el virus de la hepatitis C, mientras que en otras se establece como enfermedad crónica.

Una vez conocido que para otros virus si parece tener influencia la genética en relación a las sensibilidades a la infección, entonces, tenemos que conocer que se ha avanzado en el conocimiento de la relación de variantes genéticas con la susceptibilidad a la infección por COVID-19. En primer lugar hay que señalar que existen algunos modelos en silicio prediciendo la predisposición genética a la infección por COVID-19.

Estos modelos han definido:

1. Variantes comunes en múltiples locis que tienen un efecto débil-modulando en la sensibilidad a la infección.
2. Variantes en uno o varios genes capitales para la infección del virus y/o para favorecer la replicación en la célula infectada.
3. Las variantes en estos genes tendrían un impacto mayor si existen comorbilidades en la persona.
4. Variantes genéticas que podemos definir como raras que sin embargo tengan efectos importantes sobre un aumento de la sensibilidad a la infección por COVID-19.
5. La existencia de interacciones ambientales con los genes incluyendo en este apartado el tabaquismo.

LA GENÉTICA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Para realmente conocer la importancia de la genética a la sensibilidad a la infección por COVID-19, primero deberíamos conocer los mecanismos de infección que utiliza el virus. El virus COVID-19, también nombrado como SARS-COV-2, utiliza una serie de proteínas localizada en la membrana de las células humanas. La primera de estas proteínas, y probablemente hasta la fecha la más estudiada, es la proteína ACE2 (2). La proteína ACE2 se expresa en la membrana celular y el virus se adhiere a ella para comenzar la infección.

La proteína ACE2 transforma la angiotensina I en angiotensina 1-9 y posteriormente esta se convertirá en la angiotensina 1-7. También la proteína ACE2 puede la angiotensina II en angiotensina 1-7. (Figura 1).

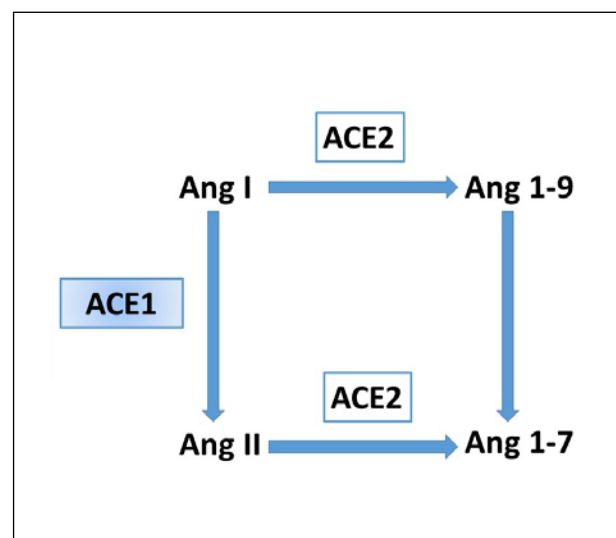


Figura 1. Angiotensinas derivadas de la actividad ACE1 y ACE2.

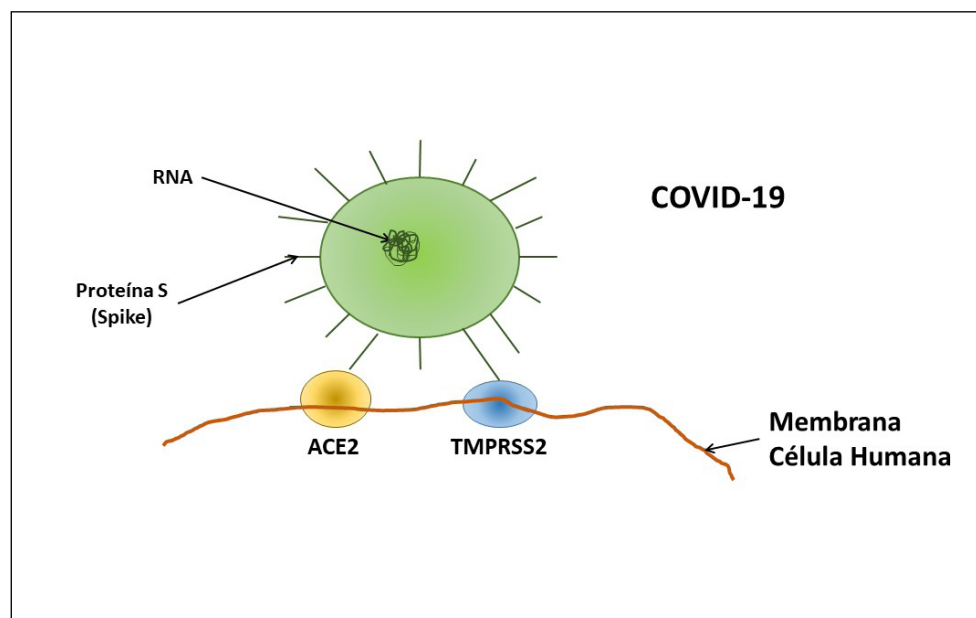
La actividad ACE2, debido fundamentalmente a la formación de angiotensina 1-7 se ha relacionado con la reducción de la vasoconstricción, reducción de hipertrofia, reducción de fibrosis, reducción de aterosclerosis, aumento de la natiuresis y aumento de la diuresis. Entre otras células, la presencia de ACE2 se ha identificado en las células de origen epitelial (pulmón, intestino, endotelio, mucosa de cavidad oral) y también testículos. También se han identificado múltiples SNPs (del inglés Single Nucleotide Polymorphisms), es decir variantes de un único nucleótido en la secuencia de un gen, en el gen que codifica para ACE2 asociados a la mayor o menor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial (3,4).

En relación con la infección por COVID-19, se han identificado múltiples polimorfismos del gen ACE2 potencialmente asociados a la infección por COVID-19 (5).

Estos polimorfismos se han identificado algunos nonsense, es decir que producen un colon de terminación, generando una proteína ACE2 aberrante. Esto, en principio, aumentaría la probabilidad en las personas con polimorfismos ACE2 nonsense de obtener una resistencia mayor a la infección por COVID-19. En este sentido, polimorfismos en el gen ACE2 como S19p, E23K, T27A, N64K, H378R o Q102P, por nombrar algunos, aumenta la susceptibilidad a infección por COVID-19. Sin embargo, polimorfismos como K31R, N33I, H34R, G326E, Q388L ó D509Y, se relacionaron con una menor capacidad de unión de COVID-19

Podríamos preguntarnos entonces, si el gen ACE2 y sus variantes genéticas parecen tener tanta importancia en la mayor o menor susceptibilidad a la infección por COVID-19, que se sabe de ACE1. Existen algunos datos en la literatura sobre la influencia de variantes genéticas del ACE1 con la infección por COVID-19. El gen ACE1 tiene dos variantes alélicas principales, una consiste en una delección (variante alélica D) y otra una inserción (variante alélica I). En el trabajo publicado por Delanghe y cols en Clinical Chemical Acta (2020) se sugiere que los pacientes con genotipo DD, que se acompaña de concentraciones plasmáticas y celulares mayores de actividad de la enzima convertidora de angiotensina I, y de una mayor concentración local de angiotensina II, se asoció a una menor infección por COVID-19 (5). Aunque este hecho tenga alguna relación con la capacidad vasoconstrictora de la angiotensina II y con una menor permeabilidad endotelial debido a este vasoconstrictor. En la infección por COVID-19, no solamente participa la proteína ACE2. Hay otras proteínas que al parecer utiliza el virus para penetrar en las células que va a infectar. Una de estas proteínas es la proteína TMPRSS2. La proteína TMPRSS2 es una proteasa transmembrana de Serina 2, que se expresa en células como las endoteliales. Esta proteína coopera con ACE2 para que el virus infecte la célula huésped ya que el resultado de esta cooperación es la fusión de la membrana viral con la del huésped. En concreto, TMPRSS2 estimula la proteína S (spike) del virus (Figura 2).

Figura 2. La proteína ACE2 y TMPRSS2 cooperan para que el virus COVID-19 se fusione con la membrana de la célula huésped.



al ACE2 y, por lo tanto, a una mayor resistencia a la infección. En este sentido, se han establecido tres polimorfismos genéticos especialmente relacionados con la mayor estabilización de la proteína ACE2 y por lo tanto, con una mayor susceptibilidad a la infección. Estos polimorfismos son Asn720Asp, Lys26Arg y Gly211Arg. El polimorfismo Asn720Asp parece ser muy raro en la población asiática y sin embargo es muy frecuente en Italia y en otros países europeos (5).

En las investigaciones realizadas sobre el gen TMPRSS2, se han descrito alrededor de 68 variantes en este gen que podrían estar asociadas a la diferente susceptibilidad genética del COVID-19 (6). Un dato interesante es que en el gen TMPRSS2 se han identificado variantes genéticas asociadas al cáncer de próstata, lo que podría también vincularse a que la relación oncológica de TMPRSS2 podría también estar asociada a la diferente suscepti-

bilidad de algunos pacientes oncológicos a la infección COVID-19. Es evidente que son necesarios mas estudios para desentrañar la veracidad de esta hipótesis.

Otra proteína relacionada con la infección de la célula huésped por COVID-19 es la proteína CD147. La proteína CD147, también conocida Basigin o EMMPRIN se ha identificado aumentada en pacientes asmáticos y en pacientes diabéticos. Esta proteína alcanzó una gran relevancia en la infección por el parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum* ya que actúa como receptor de este parásito para la infección de los eritrocitos.

Se ha identificado algún polimorfismo de sustitución de un nucleótido simple en el gen que codifica el CD147 asociados con el nivel de expresión de esta proteína (7). Así en el polimorfismo Rs859 los portadores del alelo A se relacionaron con una mayor expresión de CD147 que los portadores del alelo T. Sin embargo, a pesar de la identificación de la implicación de CD147 en la infección por COVID-19, en nuestro conocimiento no se han publicado polimorfismos genéticos del gen que codifica para CD147 en relación con la susceptibilidad a la infección por COVID-19. Si parece interesante señalar que mientras que ACE2 y TMPRSS2 se expresan en lugares donde existen células epiteliales como el pulmón, riñón y la piel además del endotelio por poner algunos ejemplos, CD147 se expresa tanto en células epiteliales y en células del sistema inmune.

RESUMEN

Un número importante de polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad o resistencia a la infección por COVID-19 han sido identificadas. El foco de la investigación se ha centrado en los genes que codifican las proteínas relacionadas con el proceso inicial de interacción e internalización del COVID-19 sobre la célula huésped. No obstante, es ineludible que queda mucho camino por recorrer y que el análisis genético de la susceptibilidad al COVID-19 no solamente debe quedarse en el proceso de la infección per se, sino también en el conocimiento de todos los mecanismos que la célula huésped ve afectada una vez la infección se ha producido.

Esto es probablemente de especial importancia para comprender y aprender el por que de la existencia de personas asintomáticas a pesar de estar infectadas. Es decir, el proceso de la infección ha ocurrido en ellos, pero sus consecuencias deletéreas celulares no.

Volviendo al inicio de este resumen, podemos quizás hipotetizar que el sesgo de supervivencia genética para COVID-19 se encuentra en genes como TMPRSS2, CD147, ACE2 pero seguramente también con genes que regulan la respuesta inflamatoria del paciente que avisa al sistema inmune en el reconocimiento del patógeno como los receptores Toll. En concreto, recientemente se ha publicado la existencia de una alteración

genética en el gen TLR7 que produce niveles menores de TLR7 y que se ha asociado en algunos pacientes con un peor pronóstico una vez fueron infectados por el virus. También genes relacionados con el proceso de la trombocoagulación, proceso que más frecuentemente se ha relacionado con el mal pronóstico, y en muchos casos con el fallecimiento de los pacientes infectado por COVID-19, podrían tener influencia en el desarrollo de la enfermedad en pacientes positivos para COVID-19. Evidentemente toda esta influencia genética vendrá de alguna manera modulado por las características clínicas del paciente, por la edad y género y por las comorbilidades y hábitos de vida de estos entre otros factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO | Novel Coronavirus – China (WHO, 2020). <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.
3. Initiative C-HG. The COVID-19 host genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(6):715–718
4. Benetti E, Tita R, Spiga O et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Human Genetic*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0691-z>
5. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 192–193.
6. Hou Y, Zhao J, Martin W et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine*. 2020; 18:216–223.
7. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;1:434–440.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Farré A.

Los genes de la susceptibilidad a la infección por Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 117 – 120

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev04

REVISIÓN (E)

RADIOLOGÍA Y COVID-19: UN REPASO A UNA ACTUACIÓN

RADIOLOGY AND COVID-19: A REVIEW OF AN ACTION

Carlos F. Muñoz-Núñez¹; Pilar Calvillo-Batlles¹; Pilar Estellés¹; Anca Oprisan¹; Ángel Alberich-Bayarri²; Luis Martí-Bonmatí^{1,3,4}

¹ Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

² Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine (QUIBIM SL). Valencia, España.

³ Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

⁴ Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología

Palabras clave:

Infecciones por coronavirus;
Inteligencia Artificial;
Radiología;
Servicio de Radiología en Hospital.

Keywords:

Coronavirus
Infections;
Artificial Intelligence;
Radiology;
Hospital Radiology Service.

Resumen

El papel de la Radiología en la infección por SARS-CoV-2 ha sido relevante pero marginal. Pese a generar información importante sobre la afectación pulmonar y vascular en estos pacientes, sus contribuciones no deben considerarse diagnósticas para la COVID-19 pese a los patrones característicos de afectación, dado que esta misma afectación puede observarse en otras entidades. Principalmente debe considerarse que la Radiología contribuye en la gradación de la severidad de la afectación, su extensión, sus complicaciones, su seguimiento y en la valoración pronóstica en estos pacientes. En esta revisión se tratarán estas contribuciones junto al papel de la imagen en los ensayos clínicos y en la valoración de nuevas situaciones epidémicas mediante la creación de Biobancos de Imágenes Médicas capaces de utilizar el potencial estimativo de la Inteligencia Artificial.

Abstract

The role of Radiology in SARS-CoV-2 infection has been relevant but marginal. Even though it offers important information on pulmonary and vascular involvement in these patients, its contributions should not be considered diagnostic for COVID-19. Although there are characteristic patterns of involvement, these same radiological findings can be observed in other entities. Mainly it should be considered that Radiology contributes to the disease severity gradation, extension, complications, follow-up and in the prognostic evaluation of these patients. In this review, these contributions will be discussed together with the role of imaging in clinical trials and in the evaluation of new epidemic situations through the creation of Medical Imaging Biobanks capable of using the estimating potential of Artificial Intelligence.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

COVID-19: Enfermedad del Coronavirus 2019.
SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave.

INTRODUCCIÓN

Toda nueva situación en Medicina, y la COVID-19 lo ha sido sin duda, requiere de una aproximación científica para conocer su expresión y profundizar en el tratamiento y pronóstico más adecuados. La Radiología se ha enfrentado a esta nueva situación maximizando los aspectos organizativos que garantizaran los mayores niveles de seguridad para los pacientes y los profesionales, principalmente técnicos y enfermeros. Además, ha establecido los patrones más característicos que pueden observarse en la

radiografía simple de tórax y la tomografía computarizada (TC) en estos pacientes. Este conocimiento se ha basado en el análisis de la experiencia obtenida con la observación de casos. Este conocimiento empírico ha sido muy rápido y, en la actualidad, son numerosas las publicaciones que los recogen. En este trabajo se tratarán de forma sistematizada y se comentarán sus presentaciones más frecuentes y los diagnósticos diferenciales que deben considerarse. Este conocimiento inductivo debemos reconocer que presenta un claro sesgo asociado al tamaño muestral, ya que durante la recogida inicial de información se indagan los patrones más frecuentes y las observaciones repetidas, pero puede haber otras presentaciones y manifestaciones menos reconocidas que requieren de muestreos más generales. La Radiología también ha contribuido mediante su apoyo a la experimentación, ya que la mayoría de los ensayos clínicos y estudios de intervención terapéutica evalúan los cambios y modificación que los fármacos estudiados generan sobre el paciente, su perfil analítico y sus manifestaciones radioló-

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

gicas. Finalmente, la Radiología también ha colaborado mediante su capacidad de estimar predicciones pronósticas, tales como la evolución clínica y la gravedad de la afectación. Estas parcelas del trabajo radiológico, seguridad, valor diagnóstico, control terapéutico y estimación pronóstica forman la base de este trabajo.

¿CÓMO SE HAN ADECUADO LOS SERVICIOS DE RADIOLOGÍA?

En situaciones de alto contagio, tanto los pacientes como los profesionales deben seguir instrucciones de seguridad muy bien establecidas. Las administraciones y los profesionales involucrados en los Comités de Seguridad y Riesgos Laborales han establecido medidas dirigidas a minimizar la capacidad de contagio y mantener la actividad asistencial necesaria.

Los Servicios de Radiología han establecido salas de exploración exclusiva para pacientes COVID-19, tanto sospechosos como confirmados. Estas salas incluyen radiografía convencional para pacientes del área de Urgencias y sala de TC dedicada. Además, se han habilitado equipos de radiografía portátil digitales para pacientes COVID-19 ingresados en planta y en cuidados intensivos. De esta forma, y mediante la delimitación de circuitos diferenciales para pacientes COVID-19, se han mantenido separados los pacientes confirmados o sospechosos de padecer COVID-19 de los pacientes no infectados para minimizar la capacidad de infección de los primeros y proteger a los segundos.

Los equipos de radiografía convencional y los portátiles, así como los TC y los ecógrafos, se han protegido mediante elementos plásticos aislantes, desechables o esterilizantes. Todos los equipos y las salas de exploración se limpiaban con soluciones hidroalcohólicas.

Los profesionales en contacto con pacientes confirmados o sospechosos de padecer COVID-19 se protegían con ropa impermeable desechable, cascos con viseras o gafas, mascarillas adecuadas al nivel de posibilidad de contagio y guantes (Figura 1). Todos los pacientes sospechosos o confirmados de estar infectados por SARS-CoV-2 debían identificarse para garantizar que se pudieran establecer las máximas medidas de seguridad en tiempo y forma adecuados.

Tanto los profesionales expuestos por su mayor contacto con los pacientes (técnicos, enfermeros, ecografistas y radiólogos intervencionistas) como los menos expuestos (radiólogos informando estudios en las salas de informe) se protegían con limpieza frecuente y constante de las manos y la cara.

El distanciamiento entre personas y el confinamiento de parte del personal, con medidas de teletrabajo, fueron medidas que disminuyeron también la infección intrahospitalaria.



Figura 1. Equipos de protección personal empleados por el personal del Área Clínica de Imagen Médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia durante la pandemia de COVID-19 en 2020.

Para favorecer y agilizar la recogida de datos y la comunicación eficiente, desde Radiología se establecieron listas de trabajo para informes COVID-19 y también unas plantillas definidas como informe estructurado para recoger la información relevante a esta entidad (Figuras 2 y 3). Estas plantillas incluyen la significación diagnóstica y pronóstica de los hallazgos y formaron la base de datos de recogida de casos para analizar las presentaciones más frecuentes y estimar la gravedad de la afectación.

¿CÓMO SE COMPORTA LA ENFERMEDAD?

La fase inicial se considera desde la inoculación hasta el establecimiento temprano de la enfermedad. El periodo de incubación es de 1 a 8 días, con síntomas leves frecuentemente inespecíficos que incluyen fiebre, tos seca y malestar general. En esta fase no hay disnea ni hipoxia (1-3). Durante este periodo, el virus SARS-CoV-2 se multiplica en el interior de las células. La puerta de entrada suele ser el sistema respiratorio a través del receptor de membrana de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE2) (1). Este receptor está presente no sólo en los alveolos sino también en otros órganos como el intestino delgado, riñón, miocardio, hígado, cerebro y en el endotelio vascular. Dada la transmisión por el aire y la afinidad por los receptores ACE2, la infección suele debutar con síntomas respiratorios y sistémicos leves, pudiendo observarse también diarrea y pérdida del olfato o del gusto (2). El diagnóstico se establece por reconocimiento del virus mediante la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). Los estudios serológicos para la detección de anticuerpos IgM e IgG indican exposición al virus, pero no necesariamente enfermedad. Las radiografías de tórax pueden ser normales en esta fase inicial (4). Es frecuente la linfopenia

Informe estructurado de Radiografía de tórax en caso sospechoso COVID-19

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX (PA y lat / AP / portátil)

Calidad óptima / regular / no óptima.

HALLAZGOS:

Patrones radiológicos: Opacidad de baja densidad / Consolidación / Otros.

Campos pulmonares afectados: Superior D / Medio D / Inferior D / Superior I / Medio I / Inferior I

Extensión: Leve (menos de 1 campo) / Moderada (1-2 campos) / Extensa (3-4 campos) / Muy extensa (5-6 campos). Puntuación (0-12).

CONCLUSIÓN:

Muy probable / Probable / Hallazgos indeterminados / Hallazgos no típicos de COVID-19 / Sin hallazgos de infección pulmonar.

Afectación leve / moderada / extensa / muy extensa. Puntuación.

NOTAS:

PROBABILIDAD COVID-19

- Muy probable COVID-19: a) Opacidad de baja densidad periférica, o difusa tocando la periferia (única o múltiple). b) Consolidación con patrón característico periférico bilateral.
- Probable COVID-19: a) Opacidad/es de baja densidad sin claro contacto con la periferia. B) Consolidación periférica característica pero unilateral.
- No típica: Otros hallazgos que sugieren un diagnóstico diferente.
- Indeterminada: Opacidades que no entran en las otras categorías; normalmente opacidades difíciles de caracterizar o sutiles.

EXTENSIÓN

- Definición de campos: superior o suprahiliar / medio o hiliar / inferior o infrahiliar.
- Definición de grados de extensión: Leve (menos de 1 campo) / Moderada (1-2 campos) / Extensa (3-4 campos) / Muy extensa (5-6 campos).
- Definición de puntuación de extensión:
Suma de la puntuación de los 6 campos. Máximo total de 12 puntos.
Cada campo tiene una puntuación de 0 (no afectado), 1 (afectación de menos del 50%) y 2 (afectación de más del 50%).

Figura 2. Informe estructurado de la Radiografía de Tórax en pacientes con sospecha clínica o confirmación de COVID-19.

ANGIO TC DE ARTERIAS PULMONARES. TC ABDOMINOPÉLVICO CON CONTRASTE IV.

HALLAZGOS PULMONARES:

Hallazgos: Vidrio esmerilado, empedrado, consolidación, broncograma aéreo, dilataciones bronquiales, bronquiectasias, signo del halo inverso, signo perilobulillar, engrosamiento de septos interlobulillares, reticulación, bandas subpleurales, atelectasias pleuropulmonares, quistes, infartos pulmonares, nódulos en vidrio o de densidad mixta.

Distribución: Unilateral/Bilateral, Difusa/Parcheada, Central/Periférica.

Lóbulos afectados: LSD, LM, LID, LSI, LII.

Extensión: Leve (<25%), Moderada (25-50%), Extensa (51-75%), Muy extensa (>75%).

ARTERIAS PULMONARES Y REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA:

Arterias pulmonares: Defectos de repleción / No se observan defectos de repleción.

Distribución TEP: Principal, lobar, segmentaria, subsegmentaria, derecha, izquierda.

Diámetro de la arteria pulmonar (mm):

Ratio VD/VI:

OTROS:

Calcificaciones coronarias:

Derrame pericárdico:

Derrame pleural:

Adenopatías:

Dilatación de aorta torácica (mm):

Aorta torácica (mm):

Otros hallazgos:

CONCLUSIÓN:

Hallazgos característicos / indeterminados / no típicos COVID-19. Sin hallazgos de infección pulmonar.

Fase inicial (predomina vidrio o empedrado) / Fase establecida (predominan las consolidaciones o hallazgos característicos de neumonía organizada / Afectación pulmonar grave bilateral (distrés).

Grado de extensión:

TEP:

Figura 3. Informe estructurado de la TC torácica o angio-TC torácica de arterias pulmonares en pacientes con sospecha clínica o confirmación de COVID-19.

inicial con neutropenia. El tratamiento es sintomático y con antivirales, con pronóstico y recuperación usualmente excelente (1). Desafortunadamente, cerca del 10% de pacientes presentan un curso clínico incierto con evolución a formas de mayor gravedad y empeoramiento progresivo. Es difícil determinar que pacientes tendrán una forma grave, aunque la edad avanzada, las comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión y neoplasias malignas) y ciertos factores genéticos son los factores de riesgo más importantes (1-3).

La respuesta inflamatoria empieza durante la segunda semana de infección y se caracteriza por la proliferación viral y la inflamación localizada en el pulmón. En esta fase los pacientes pueden desarrollar neumonía viral con tos, fiebre e hipoxia (1-3). Las alteraciones radiológicas consisten en opacidades pulmonares de distribución periférica, generalmente en vidrio deslustrado (4). La linfopenia y las transaminasas aumentan. La mayoría de los pacientes necesitan hospitalización para seguimiento cercano, ya que alrededor del 10% desarrollan una enfermedad grave con hipoxia, extensa afectación pulmonar y ventilación mecánica (1). La respuesta inflamatoria conduce a la activación de los macrófagos y a la liberación de citoquinas que pueden llegar a destruir el alveolo (2). La imagen radiológica es la de consolidaciones pulmonares extensas (4) con distrés respiratorio (SDRA) y afectación multiorgánica (1-3).

El virus predispone a la enfermedad trombótica, favorecida por la inflamación excesiva, la disfunción endotelial, la hipoxia y la inmovilización prolongada (5,6). Las complicaciones más frecuentes son la trombosis pulmonar de arterias segmentarias o subsegmentarias, la trombosis venosa en miembros y los accidentes cerebrovasculares (5-7). Otras complicaciones son las trombosis microvasculares distales en dedos de pies, la trombosis de catéteres y la de grandes vasos (5). Asocian niveles elevados de dímero D que aumentan con la gravedad de la enfermedad, disminución de plaquetas y prolongación del tiempo de protrombina. Esta respuesta inflamatoria exagerada conduce además a miocarditis, fallo renal, fallo hepático y encefalopatía necrotizante (2). El pronóstico de recuperación es muy pobre y hasta un 10% de los casos acaban en shock y muerte.

¿QUÉ SE OBSERVA EN LA ENFERMEDAD TORÁCICA?

La imagen pulmonar con radiografía simple o TC tiene una alta relevancia en el diagnóstico y estimación de gravedad en estos pacientes.

Apariencia en Radiografía Simple

La radiografía de tórax es la primera prueba de imagen que se realiza de urgencia a los pacientes con sospecha de COVID-19. Durante la pandemia, esta exploración ha demostrado la afectación pulmonar en un elevado porcentaje de los casos sintomáticos (hasta

en un 81% en nuestro hospital). Existen todavía pocas publicaciones que evalúen los principales hallazgos en la radiografía simple (8,9), pero todos confirman una clara correlación con los hallazgos descritos en la TC. El patrón más observado en la radiografía basal inicial son las opacidades parenquimatosas de baja atenuación (Figura 4). Cuando asocian consolidaciones pulmonares normalmente refleja una mayor evolución de la enfermedad (Figura 5). La distribución de las opacidades es predominantemente periférica, en campos pulmonares inferiores y con mayor frecuencia es bilateral. Hay que tener en cuenta que cuando sólo se dispone de una proyección radiológica anteroposterior, como ocurre con las exploraciones portátiles, estas opacidades periféricas pueden parecer centrales cuando son de predominio anteroposterior. El derrame pleural es infrecuente y cuando está presente es pequeño.



Figura 4. Opacidades parenquimatosas de baja atenuación de distribución predominantemente periférica, en campos pulmonares inferiores y bilateral. Se trata del patrón más observado en la radiografía basal inicial en COVID-19.



Figura 5. Consolidaciones pulmonares de distribución predominantemente periférica, en campos pulmonares inferiores y bilateral como evolución de las opacidades parenquimatosas de baja atenuación.

Si la enfermedad progresa puede observarse en las radiografías de control una mayor afectación parenquimatosa con aumento del tamaño y la densidad de las opacidades. La aparición de una insuficiencia respiratoria brusca acompañada de nuevas consolidaciones pulmonares bilaterales debe hacer sospechar un cuadro de distrés respiratorio. Un porcentaje muy pequeño de pacientes (<1% en publicaciones y en nuestro hospital) sufren un neumotórax como complicación del daño pulmonar (10) (Figura 6).

Con el tiempo, la evolución esperable es la reabsorción de las consolidaciones, dejando opacidades tenues y consolidaciones de aspecto laminar. Esta reabsorción puede ser más lenta que la

evolución clínica, por lo que para la decisión de alta hospitalaria del paciente se considera suficiente la ausencia de progresión de las consolidaciones en la radiografía de control (Figura 7).

Apariencia en TC

La afectación pulmonar ocasionada por el SARS-CoV-2 en los alveolos se manifiesta en la fase inicial (0-4 días tras el inicio de los síntomas) como áreas de densidad en vidrio deslustrado puro, pequeñas y parcheadas, de distribución preferentemente periférica. Es característica la afectación de múltiples lóbulos de forma bilateral, observándose un predominio de opacidades en los lóbulos

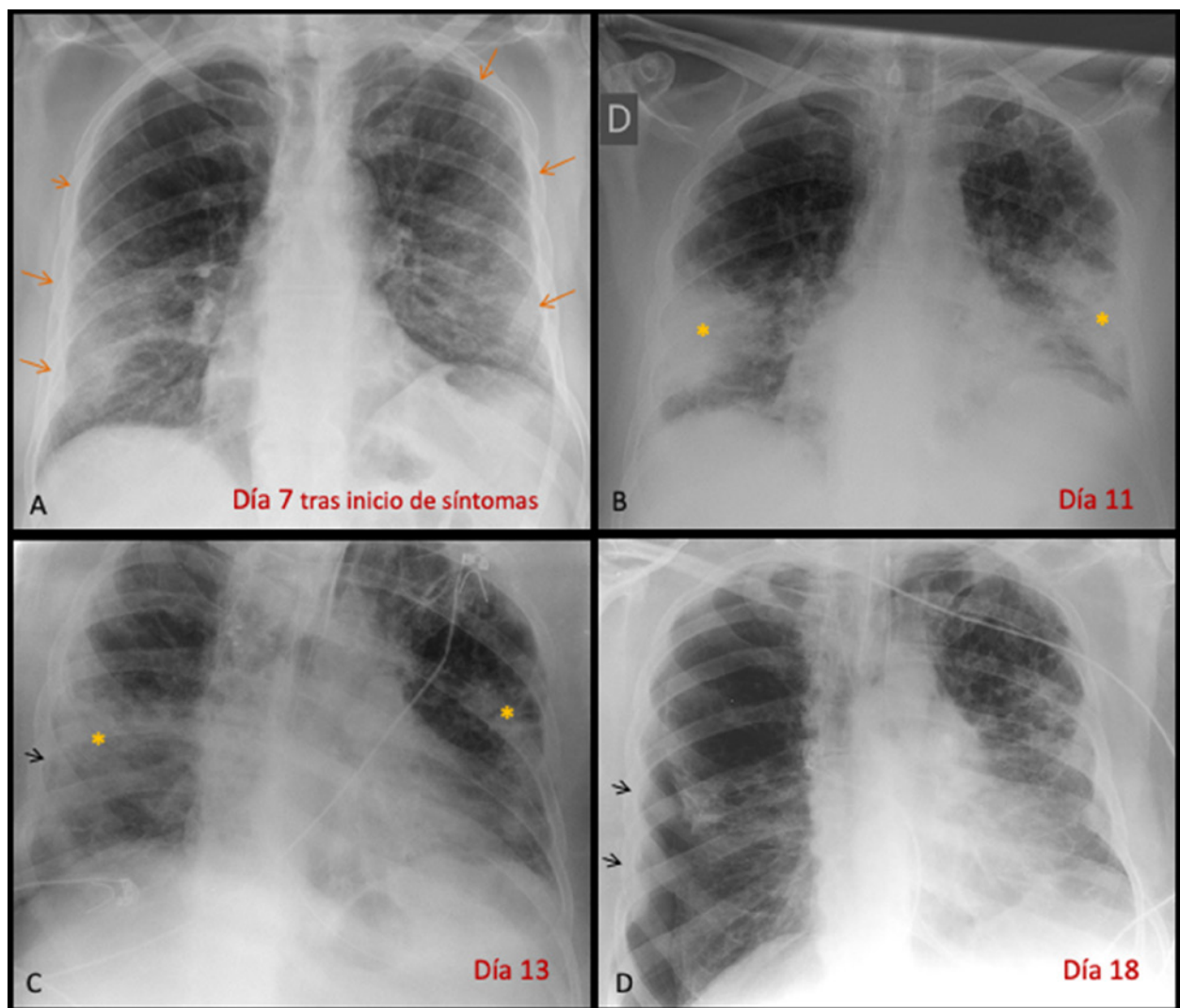


Figura 6. Varón de 62 años con fiebre, tos e importante astenia. Afectación pulmonar por SARS-CoV-2. Radiografías de Tórax. A. Basal (urgencias). Enfermedad en progresión: Opacidades tenues bilaterales (flechas) que alcanzan la periferia, muy extensas en todos los campos pulmonares, excepto únicamente periférica en campo superior derecho. Evolución a consolidación periférica en campos medio e inferior derechos. Conclusión: Muy probable COVID-19. Afectación muy extensa. Enfermedad en fase de progresión. PCR-RT positiva para COVID-19. B. Pico de enfermedad (hospitalizado). Consolidación densa de las áreas previamente tenues (asterisco). Requirió posterior intubación. C (portátil en UCI). Disminución de tamaño y densidad de las consolidaciones (asterisco), organizadas; lámina de neumotórax derecho (flecha). D (portátil en UCI). Progresión del neumotórax derecho (flechas). Aumento de densidad Patrón intersticial bilateral. Posterior fallecimiento.

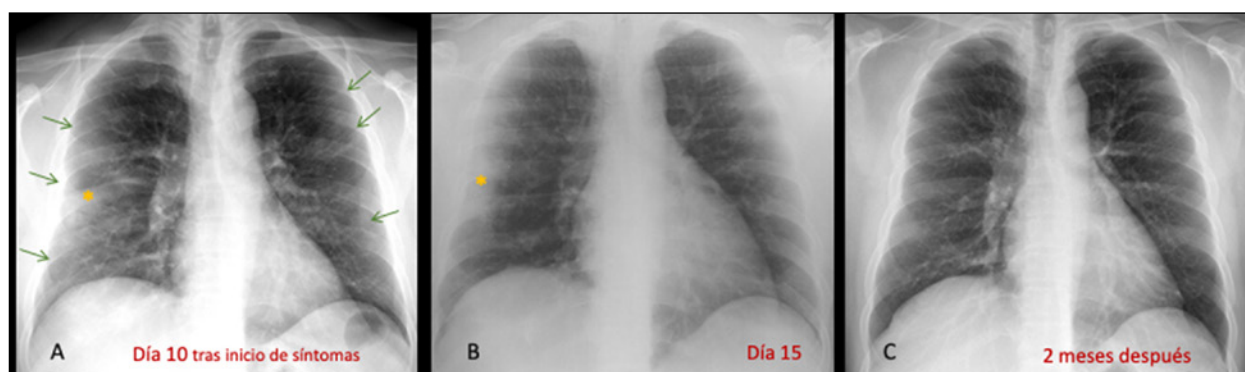


Figura 7. Varón de 48 años con fiebre, tos, cefalea. Afectación pulmonar por SARS-CoV-2. Radiografías de tórax. A. Basal (urgencias). Opacidades tenues bilaterales centrales y periféricas (flechas), en campos superiores, medios e inferior derecho con consolidación periférica en campo medio derecho (asterisco). Conclusión: Muy probable COVID-19. Afectación parcheada extensa. Enfermedad en fase de progresión. B. Control previo al alta hospitalaria. Resolución de las opacidades tenues, persistencia de la consolidación periférica en campo medio derecho (asterisco). Ausencia de progresión. C. Control desde consultas externas. Resolución de las opacidades; RX tórax normal.

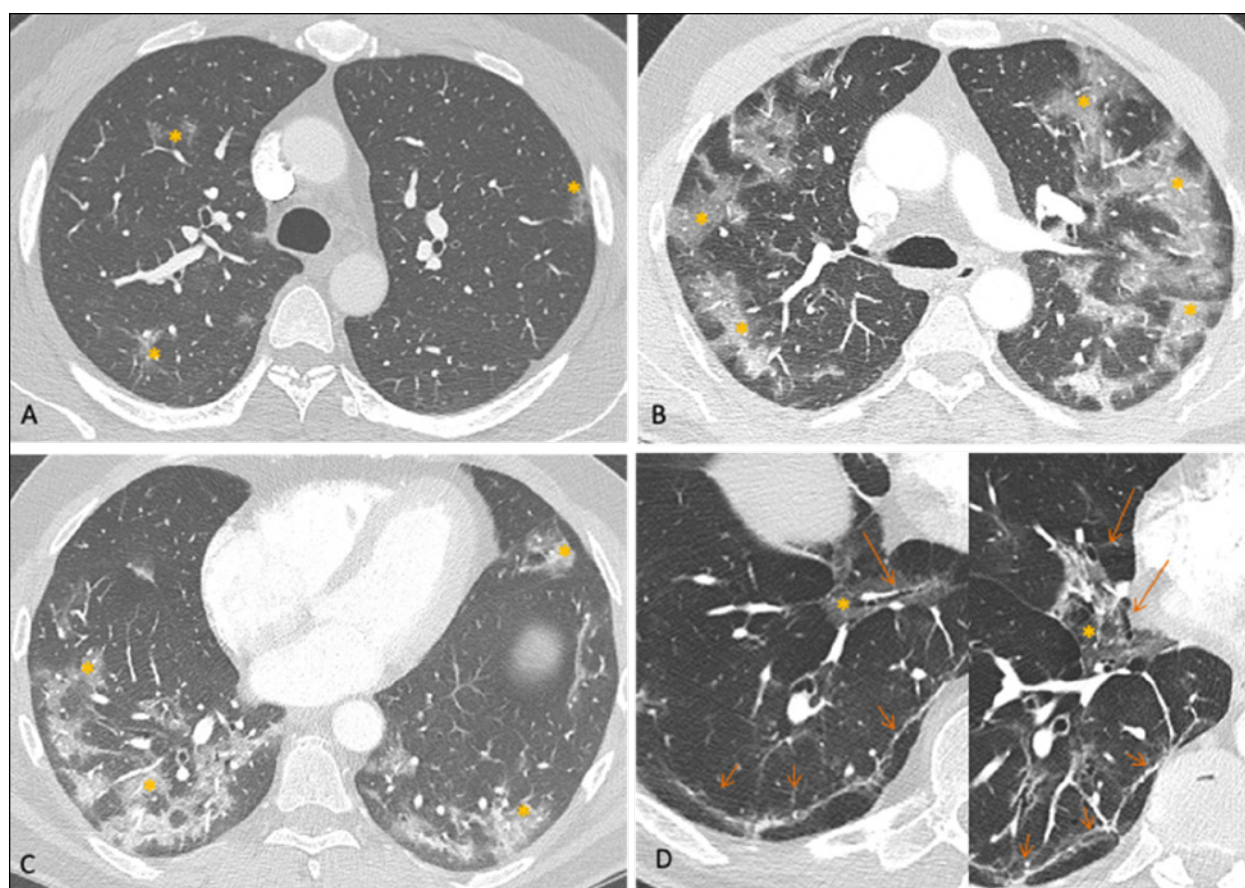


Figura 8. Angio-TC de arterias pulmonares. Afectación pulmonar por SARS-CoV-2. A. Fase inicial. Escasas opacidades periféricas y centrales de densidad en vidrio esmerilado. B y C. Fase progresiva o pico de la enfermedad con extensión de las áreas de densidad en vidrio esmerilado bilaterales con predominio periférico (asterisco). D. Fase de resolución. Disminución de las opacidades (asterisco). Dilataciones bronquiales en el interior de algunas de las áreas de densidad en vidrio (flechas largas). Formación de bandas periféricas paralelas a la superficie pleural (flechas cortas) correspondientes a neumonía organizada. No se observó trombosis pulmonar.

inferiores y los segmentos posteriores (11,12). Con menor frecuencia estas áreas de densidad en vidrio deslustrado presentan una distribución central con morfología redondeada e incluso nodular (Figura 8).

Durante la fase de progresión, que suele presentarse a la semana del inicio de los síntomas, las áreas de densidad en vidrio deslustrado se extienden y añaden líneas que conforman así un patrón en empedrado

que suele evolucionar a la consolidación. Cuando se alcanza el pico de la enfermedad, generalmente sobre las dos semanas tras el inicio de los síntomas, predominan las consolidaciones densas sobre el patrón en empedrado. Un hallazgo característico son las dilataciones bronquiales en el seno de las áreas de densidad en vidrio y de las consolidaciones. Las adenopatías son infrecuentes, pero se han descrito asociadas a la neumonía grave y la afectación crítica (12) (Figura 8).

Posteriormente, ya en la fase de reabsorción a las semanas del inicio de los síntomas, en la mayoría de los pacientes se observa como las consolidaciones disminuyen gradualmente de tamaño y atenuación, dejando áreas de densidad en vidrio y bandas subpleurales curvilíneas parenquimatosas (13,14). Tanto la reticulación como el engrosamiento de septos interlobulillares se pueden observar en estas fases tardías, aunque también en las más iniciales (15,16). La neumonía organizada se observa en esta fase de reabsorción con un patrón perilobulillar, habiéndose descrito también su apariencia con el signo del halo inverso o del atolón (área focal redondeada de densidad en vidrio esmerilado rodeada de un anillo de consolidación, completo o parcial) (Figura 8).

Como en cualquier daño pulmonar, las lesiones pueden evolucionar a una fibrosis irreversible con opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones o áreas de reticulación crónicas que se acompañan de una distorsión de la arquitectura pulmonar y bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción, incluso patrón en panal en la fase más avanzada. Se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para conocer su apariencia, frecuencia y su repercusión clínica.

Gradación de la afectación pulmonar

Es muy interesante relacionar la extensión de la afectación pulmonar en la radiografía de tórax de pacientes COVID-19 realizada en el momento de su visita a Urgencias con su evolución posterior. Parece ser que una valoración semicuantitativa de la extensión de la afectación parenquimatosa en ese momento es un buen predictor del riesgo de hospitalización e intubación en pacientes entre 21 y 50 años (17).

En la TC también se ha observado que las métricas de extensión de la afectación permiten objetivar una relación con la progresión posterior de la enfermedad (18). Así, el índice de extensión propuesto por Yang para pacientes COVID-19 permite descartar una evolución a formas graves o críticas de la enfermedad cuando es menor de 19,5 con un alto valor predictivo negativo (19). Estas gradaciones de la extensión de la afectación pulmonar deberían incluirse en el informe radiológico dado su alto valor predictivo. Veamos ahora cómo debe completarse un informe radiológico estructurado en pacientes COVID-19.

Informe Estructurado

El informe radiológico debe aportar todos los datos considerados como relevantes para establecer un diagnóstico y estimar el pronóstico de la enfermedad, con una terminología y una organización que faciliten

la comprensión y eviten la variabilidad entre diferentes radiólogos. En nuestro hospital se han desarrollado modelos de plantilla como informes estructurados específicos para los casos de sospecha, confirmación y seguimiento de pacientes COVID-19 (Figuras 2 y 3). En ellos se definieron categorías de probabilidad de padecer infección por SARS-CoV-2. Esta categorización diagnóstica es útil para el manejo de los pacientes cuando todavía no se dispone del resultado de la RT-PCR o cuando persiste una alta sospecha clínica pese a un resultado RT-PCR negativo.

Diversas sociedades científicas han propuesto modelos de informe en el que se recomiendan las siguientes categorías diagnósticas para COVID-19:

- apariencia típica: presencia de áreas en vidrio deslustrado de distribución periférica, bilateral o redondeadas multifocales; hallazgos de neumonía organizada en la fase tardía;
- apariencia indeterminada: presencia de áreas en vidrio deslustrado multifocales, difusas, perihiliares, o unilaterales pero no redondeadas ni periféricas;
- apariencia atípica: ausencia de los hallazgos anteriores y presencia de consolidaciones lobares o segmentarias aisladas, sin áreas en vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, árbol en brote, cavitación pulmonar o engrosamiento de los septos interlobulillares con derrame pleural;
- sin hallazgos de neumonía.

Esta clasificación estratifica la probabilidad de presentar la enfermedad con una concordancia interobservador entre moderada y alta. Hay que tener en cuenta que un número no despreciable de pacientes SARS-CoV-2 positivos se etiquetan como "apariencia atípica" o "sin hallazgos de neumonía" (20).

En la conclusión del informe radiológico también debe definirse la fase evolutiva de la enfermedad y una gradación de la extensión de las opacidades pulmonares, incluyendo índices semicuantitativos con valor pronóstico.

Fiabilidad Diagnóstica

Las áreas de densidad en vidrio deslustrado y el patrón en empedrado, propios de la fase inicial y progresiva respectivamente, pueden observarse también en otras neumonías víricas (como las producidas por influenza virus A H1N1, adenovirus y citomegalovirus), en neumonitis por toxicidad asociada a ciertos fármacos (inmunomoduladores y quimioterápicos principalmente) y en la hemorragia pulmonar.

La presencia de consolidaciones pulmonares puede hacer indistinguible esta afectación por SARS-CoV-2 de la coexistencia de una bronconeumonía bacteriana; su distribución periférica es la característica que probablemente confiere la mayor especificidad para el diagnóstico de COVID-19 (21). Por otro lado, la aparición brusca de opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones pulmonares bilaterales asociada a un empeoramiento respiratorio puede deberse a edema pulmonar o

a daño pulmonar agudo provocado por una infección, coagulación intravascular diseminada o toxicidad. La neumonía organizada, propia de la fase de reabsorción, puede deberse también a otras infecciones, fármacos o radioterapia, aunque su presentación como opacidades curvilíneas periféricas paralelas a la superficie pleural es muy característica de COVID-19.

Los infartos pulmonares pueden verse en cualquier tromboembolia pulmonar, aunque la coexistencia de áreas de densidad en vidrio deslustrado o de neumonía organizada apoya el diagnóstico de COVID-19.

La patología pulmonar residual puede plantear el diagnóstico alternativo de una enfermedad pulmonar intersticial difusa crónica cuando no se dispone de imágenes previas a la infección o de un seguimiento que permita establecer una relación causal.

Dado que la afectación pulmonar no es específica, debe describirse la fiabilidad diagnóstica de las pruebas radiológicas en esta entidad. Así, se han descrito sensibilidades del 69% para la radiografía de tórax (8) y del 92% para la TC torácica en el diagnóstico de la COVID-19, con una baja especificidad del 25-33% (15). Estos datos deben interpretarse con cautela dado que la cohorte estudiada

tenía una alta probabilidad pretest durante la expansión de la pandemia. Si bien la radiografía es una prueba menos sensible que la TC para detectar opacidades pulmonares, en la práctica clínica ha demostrado ser una herramienta fiable y complementaria al resto de parámetros clínicos y analíticos para decidir el ingreso y el tratamiento de pacientes sintomáticos. Hay que tener en cuenta que la identificación de las opacidades pulmonares puede adelantarse al diagnóstico por RT-PCR (11) y ayudar a la toma de decisiones en pacientes sintomáticos que acuden al centro sanitario. No obstante, en el caso de pacientes oligosintomáticos una prueba de imagen pulmonar normal no descarta la afectación COVID-19.

Trombosis Vascular y Angiografía por TC

La trombosis pulmonar es una afectación vascular frecuente, habiéndose detectado hasta en un 30% de pacientes COVID-19 a los que se les realizó una angiografía por TC (angio-TC) de las arterias pulmonares durante su hospitalización (22, 23). Esta afectación se distribuye mayoritariamente en las arterias pulmonares segmentarias y subsegmentarias, siendo menos frecuente la afectación central (Figura 9). La carga trombótica total, medida semicuantitativamente con índices como

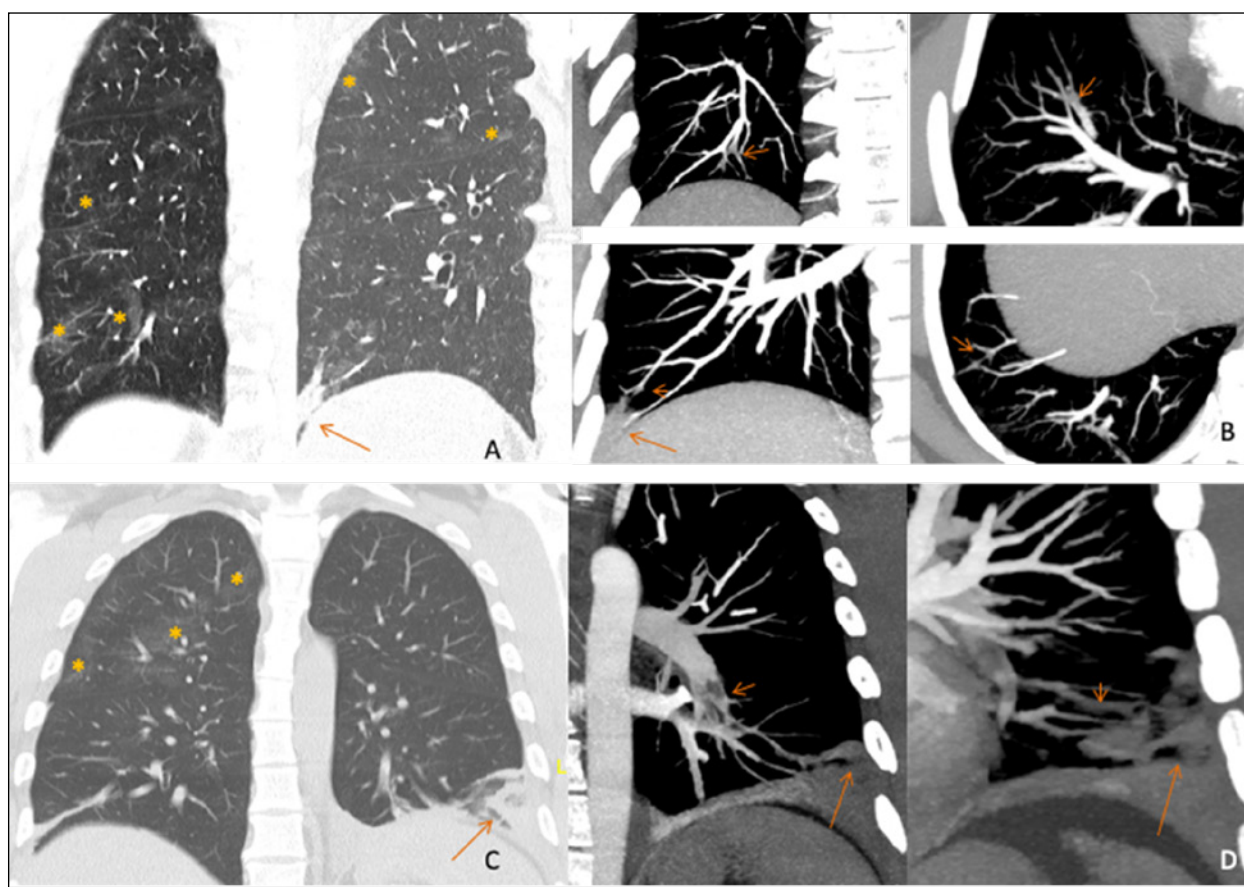


Figura 9. Angio-TC de arterias pulmonares. Trombosis pulmonar en pacientes con afectación pulmonar por SARS-CoV-2. A la izquierda imágenes coronales con filtro y ventana de pulmón. A la derecha reconstrucciones multiplanares MIP (máxima intensidad de proyección) con filtro y ventana de partes blandas. A y B. Paciente con focos de aumento de densidad en vidrio esmerilado, de predominio periférico (asterisco); infarto pulmonar (flecha larga) y trombos en arterias pulmonares subsegmentarias del lóbulo inferior derecho (flechas cortas). C y D. Paciente con focos de aumento de densidad en vidrio esmerilado, de predominio periférico (asterisco); infarto pulmonar (flecha larga) y trombos en arterias pulmonares segmentarias y subsegmentarias del lóbulo inferior izquierdo (flechas cortas).

el de Qanadli, y la sobrecarga ventricular derecha, medida como la ratio entre los diámetros ventriculares derecho e izquierdo (VD/VI), son menores en estos pacientes respecto a la tromboembolia pulmonar de otras causas. Tal vez esta menor repercusión es posible que sea debida a la anticoagulación profiláctica administrada a estos enfermos (24). Es de destacar que no se ha demostrado una correlación entre la presencia de trombosis pulmonar y la extensión de la afectación parenquimatosa en la TC (22).

¿QUÉ SE OBSERVA EN OTROS ÓRGANOS DIANA?

Aunque las manifestaciones clínicas son predominantemente respiratorias, la afectación por SARS-CoV-2 es sistémica y es por ello por lo que puede afectar a otros órganos. Los pacientes de edad avanzada con comorbilidades cardíacas previas tienen un mayor riesgo de infectarse y los que padecen enfermedades cardiovasculares crónicas sufren con mayor frecuencia formas severas de neumonía (25). En cuanto a la realización de estudios de imagen cardíaca, las sociedades internacionales más reconocidas recomiendan realizar solo los estudios que se consideren imprescindibles para el manejo clínico de estos enfermos (26-29). En el curso de la COVID-19 puede producirse fibrilación auricular y otras arritmias y en estos casos se recomienda utilizar la TC cardíaca en lugar de la ecocardiografía transesofágica para descartar trombos intracardíacos y en la orejuela izquierda antes de cardioversión con el objetivo de reducir los riesgos de transmisión por aerosoles. En pacientes con dolor torácico agudo, la TC cardíaca permite excluir enfermedad coronaria o existencia de variantes anatómicas de alto riesgo y así evitar el ingreso de pacientes y la exposición del personal sanitario durante la angiografía coronaria invasiva.

En los casos severos de COVID-19 puede producirse un daño miocárdico agudo caracterizado por la elevación de los niveles de troponina cardíaca I de alta sensibilidad (hs-cTnI) (30). En casos de daño miocárdico agudo, la resonancia magnética cardíaca (RMC) puede diagnosticar la miocarditis asociada al SARS-CoV-2 y diferenciarla del infarto agudo de miocardio con arterias coronarias no obstruidas (MINOCA) y de la miocardiopatía por estrés (síndrome de Tako-Tsubo) (26,31). La RMC en estos pacientes se realiza con protocolos de adquisición rápidos que incorporan secuencias de cine para la valoración funcional, secuencias para detección de edema con STIR y secuencias con realce tardío de gadolinio para diferenciar las causas de daño miocárdico isquémico del no isquémico (26,31).

Por otro lado, la afectación del sistema nervioso central (SNC) no es infrecuente. Entre las rutas de migración del virus al SNC se considera tanto la diseminación hematogénica por paso de leucocitos infectados a través de una barrera hematoencefálica dañada como la propagación retrógrada directa a través de los nervios del tracto olfatorio que justifica la anosmia/hiposmia e hipogeusia/disgeusia presentes en la COVID-19 (32). Dado que

los receptores ACE2 se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro humano, principalmente en la glía y en los núcleos del tronco de encéfalo que regulan el sistema cardiorrespiratorio, su afectación justificaría el deterioro respiratorio en estos pacientes (32). La afectación endotelial por el virus produce una endotelitis difusa, coagulopatía y trombosis arterial y venosa que ocasiona diversas enfermedades cerebrovasculares, principalmente ictus isquémico de grandes vasos y, menos frecuentemente, trombosis venosa cerebral, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea (33-35). También se ha observado en estos pacientes encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica, síndrome de hipoperfusión frontal, meningitis, encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré (33-35). Las enfermedades cerebrovasculares pueden detectarse y evaluarse con TC en la mayoría de los casos, lo que facilita el manejo de estos pacientes con tiempos de exploración cortos. La RM tiene mayor capacidad diagnóstica y debe emplearse cuando la TC no ofrezca la información necesaria, si bien los tiempos de exploración serán más prolongados y los pacientes deberán portar equipos de monitorización compatibles.

LA IMAGEN MÉDICA MÁS ALLÁ DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

La radiografía de tórax y la TC pueden emplearse como criterio de inclusión en los ensayos clínicos con pacientes COVID-19. Su mayor interés es definir el grado de afectación inicial para poder valorar la respuesta al tratamiento testeado. Es importante reconocer que en este aspecto debe también ser útil para excluir pacientes con complicaciones asociadas o con manifestaciones pulmonares inusuales que puedan estar relacionadas con comorbilidades.

En la predicción de la gravedad de la afectación y para cuantificar el grado de respuesta al tratamiento evaluado puede emplearse la imagen computacional. En ella se puede segmentar la afectación parenquimatosa con métodos como la umbralización e incluso la inteligencia artificial con redes neuronales convolucionales. Con este tipo de redes neuronales se pueden diferenciar automáticamente los pacientes COVID-19 de aquellos que presentan una coinfección bacteriana (36). Para garantizar su adecuación y exactitud en COVID-19, es necesario etiquetar los datos, tanto mediante la confirmación de los casos COVID-19 en aquellos en los que se ha obtenido resultado positivo en RT-PCR como mediante la segmentación de las regiones de vidrio deslustrado en los estudios de TC. Con un conjunto de datos etiquetados lo suficientemente grande, es posible entrenar las redes para que puedan proporcionar la probabilidad de ser un caso COVID-19 positivo como el porcentaje de afectación del parénquima (Figura 10). Estos métodos permiten valorar la extensión de la afectación, comprobar el estado del pulmón aparentemente normal pero tal vez mínimamente afectado, valorar objetivamente los cambios asociados con un tratamiento concreto e incluso extraer características de las consolidaciones mediante análisis radiómico que puedan ayudar a predecir la evolución de la enfermedad. Así, se

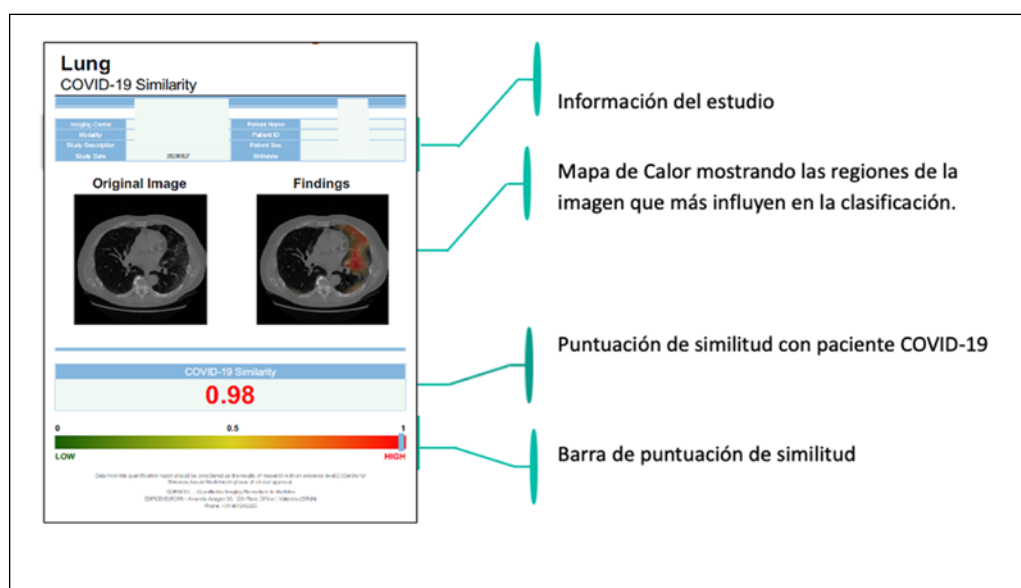


Figura 10. Informe estructurado para TC en COVID-19 realizado por sistema de inteligencia artificial.

conoce por ejemplo que la cuantificación del volumen pulmonar afectado por umbralización mediante unidades Hounsfield permite predecir la necesidad de oxigenoterapia y es un factor de riesgo significativo para la muerte en el hospital (37). La inclusión de información pronóstica en el etiquetado de estos datos permite también el entrenamiento y validación de las redes neuronales convolucionales y su posterior implementación en práctica clínica con un enfoque eminentemente clínico como herramienta de apoyo a la toma de decisiones en COVID-19.

La imagen computacional, la radiómica y la inteligencia artificial están ayudando a mejorar la especificidad de los estudios de radiografía simple y TC en la evaluación de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–407.
2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127–20.
3. Miller R, Englund K. Clinical presentation and course of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(7):384–388.
4. Koo HJ, Choi S-H, Sung H, Choe J, Do K-H. RadioGraphics Update: Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics*. 2020;40(4):E8–15.
5. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973.
6. Driggin E, Madhavan MV, Bickdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371.

7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147.
8. Wong HYE, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2019 Mar 27;201160. doi: 10.1148/radiol.2020201160. Online ahead of print.
9. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020;64:35–42.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513.
11. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642. Online ahead of print.
12. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381–4389.
13. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–721.
14. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463. Epub 2020 Feb 20.
15. Xu B, Xing Y, Peng J, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2020; 1–8. doi: 10.1007/s00330-020-06934-2. Online ahead of print.

16. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamreza-zadeh A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR*. 2020;215(1):87-93.
17. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, et al. Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes In Young and Middle Age Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020 May 14;201754. doi: 10.1148/radiol.2020201754. Online ahead of print.
18. Zhou Z, Guo D, Li C, et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4398-4406.
19. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Mar 30;2(2):e200047.
20. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227.
21. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020;200823. doi:10.1148/radiol.2020200823. Online ahead of print.
22. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544. Online ahead of print.
23. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561. Online ahead of print.
24. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res*. 2020;193:86-89.
25. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260.
26. Beitzke D, Salgado R, Francone M, et al. Cardiac imaging procedures and the COVID-19 pandemic: recommendations of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;1-10. doi: 10.1007/s10554-020-01892-8. Online ahead of print.
27. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):592-598.
28. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
29. Choi AD, Abbara S, Branch KR, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(2):101-104.
30. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):709-714
31. Cau R, Bassareo P, Saba L. Cardiac Involvement in COVID-19—Assessment with Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-7. doi:10.1007/s42399-020-00344-7 [Epub ahead of print].
32. Mankad K, Perry MD, Mirsky DM, Rossi A. COVID-19: A primer for Neuroradiologists. *Neuroradiology*. 2020;62(6):647-648.
33. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. 2020;414:116884.
34. Pons-Escoda A, Naval-Baudín P, Majós C, et al. Neurologic Involvement in COVID-19: Cause or Coincidence? A Neuroimaging Perspective. *Am J Neuroradiol*. 2020. doi:10.3174/ajnr.A6627. Online ahead of print.
35. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832.
36. Das D, Santosh KC, Pal U. Truncated inception net: COVID-19 outbreak screening using chest X-rays. *Phys Eng Sci Med*. 2020 Jun 25; 1-11. doi:10.1007/s13246-020-00888-x. Online ahead of print.
37. Lanza E, Muglia R, Bolengo I, et al. Quantitative chest CT analysis in COVID-19 to predict the need for oxygenation support and intubation. *Eur Radiol*. 2020 Jun 26; 1-9. doi: 10.1007/s00330-020-07013-2. Online ahead of print.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L.

Radiología y Covid-19: un repaso a una actuación

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 121-132

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev05

REVISIÓN

LA COVID-19 Y LA PATOLOGÍA: ¿QUÉ SABEMOS?

COVID-19 AND PATHOLOGY: WHAT DO WE KNOW?

*Santiago Ramón y Cajal Agüeras**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Anatomía Patológica**Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.***Palabras clave:**COVID-19;
SARS CoV-2;
Pulmones patología;
Micro trombos;
Vasculitis.**Keywords:**COVID-19;
SARS CoV-2;
Lung pathology;
Microthrombosis;
Vasculitis.**Resumen**

El estudio de la patología asociada a infección por COVID-19 está mostrando alteraciones histológicas semejantes a otras infecciones asociadas a pandemias previas, como el daño alveolar difuso, signos de endotelitis, infiltrados inflamatorios y micro trombos de fibrina. En las muestras de pacientes con COVID-19 destaca un mayor número de casos con signos de endotelitis y mayor número de micro trombos, tanto a nivel del parénquima pulmonar como en otras localizaciones, como colon, miocardio, hígado... Se comentan las diversas alteraciones descritas hasta junio 2020.

En el estudio de las biopsias de pacientes con secuelas post-COVID se está observando infiltrados inflamatorios intersticiales a nivel de pulmón y áreas de fibrosis. Se están estudiando diversos factores que puedan predecir la mayor o menor probabilidad del desarrollo de fibrosis pulmonar en dichos pacientes.

Abstract

The experience of recent months in the study of the pathology associated with COVID-19 infection is showing histological alterations similar to other infections associated with previous pandemics, such as diffuse alveolar damage, signs of endotheliitis, inflammatory infiltrates and fibrin microthrombi. In the samples of patients with COVID-19, a greater number of cases with signs of endotheliitis and a greater number of microthrombi stand out, both at the level of the lung parenchyma and in other locations, such as the colon, myocardium, liver ...

The study of the biopsies of patients who have overcome the acute phases of COVID is showing the presence of interstitial inflammatory infiltrates at the lung level and areas of fibrosis, and various factors that may predict the greater or lesser probability of the development of fibrosis are being studied pulmonary in such patients.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 una serie de pacientes afectos de neumonía de causa desconocida aparecieron en Wuhan, Hubei, China. El análisis de las muestras del tracto respiratorio inferior demostró la presencia de un coronavirus que se denominó SARS CoV-2.

La afectación por COVID 19 o SARS CoV-2 tiene 3 estadios consecutivos de afectación y gravedad clínica. El primer estadio se caracteriza por la infección por el virus, con síntomas semejantes a los de la gripe, posteriormente los pacientes pueden desarrollar neumonía viral y pueden requerir hospitalización y ventilación mecánica. El segundo estadio se caracteriza por una inflamación pulmonar más marcada y por coagulopatía. Además hay aumento de los niveles de interleuquinas, como la interleuquina 6, la interleuquina 1, y la proteína C-reactiva, de la ferritina y del D-dímero. Suelen asociarse con el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo. Finalmente el tercer estadio se caracteriza por la fibrosis. (1-7)

El SARS CoV-2 se integra en células con el receptor ACE2 y los niveles más altos de expresión de dicho receptor son en intestino, riñones y testículos (8). También se observa una expresión moderada a nivel del corazón, y menor a nivel de los pulmones, vasos e hígado. El virus se integra a través de dicho receptor y con participación de otras moléculas como el TMPRSS. El virus, tras su internalización en la célula, se replica generando cientos de copias. Durante la síntesis de copias virales, se producen alteraciones de vías bioquímicas celulares, que incluyen los genes RHIM y RIPK3, que, activando una serie de vías celulares y de caspasas, llevan a la célula a la muerte vía los mecanismos de necroptosis y de pyroptosis.

Es interesante que la muerte celular por pyroptosis, que es una muerte celular programada, sea diferente a la apoptosis que vemos en alteraciones fisiológicas y tras tratamientos oncológicos. Citológicamente se observa alteración de la membrana celular, tumefacción celular e inflamación, a diferencia de la apoptosis clásica, que solamente se acompaña de histiocitos (9,10).

Autor para la correspondencia

Santiago Ramón y Cajal

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: sramon@vhebron.net

El SARS CoV-2 se puede detectar en muestras tisulares por diversas técnicas. En primer lugar, por la técnica de PCR en tiempo real, que nos permite una sensibilidad muy alta, y también en secciones histológicas con técnicas de inmunohistoquímica para la detección de las proteínas virales, de la cápside y de las espículas, así como técnicas de hibridación in situ para distinguir en qué células se ha integrado el virus. Asimismo, se están realizando estudios de microscopía electrónica con resultados positivos a nivel de pulmón, endotelios e hígado. (Figura 1)

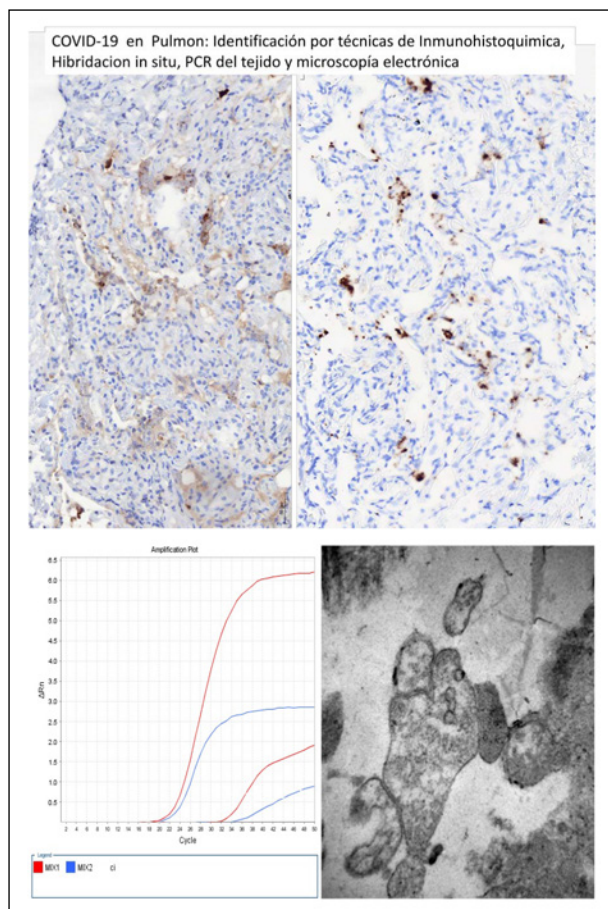


Figura 1. Aéreas de pulmón con la presencia del virus SARS CoV-2. A la izquierda, su visualización por inmunohistoquímica, con anticuerpo monoclonal específico. A la derecha mediante hibridación in situ. En el recuadro, una gráfica del resultado de la PCR en la muestra pulmonar y a su derecha una imagen de microscopía electrónica donde pueden observarse estructuras compatibles con el coronavirus.

LA PATOLOGÍA PULMONAR

Con la COVID-19, en primer lugar, a nivel del pulmón se observa una patología heterogénea con una afectación que muestra diversos patrones histológicos y variabilidad según el tiempo de evolución y gravedad de la enfermedad. Es habitual el observar diferentes patrones tisulares a nivel

de las muestras obtenidas, patrones que consisten básicamente en la presencia de un daño alveolar difuso, de focos de fibrosis y de infiltrado inflamatorio. El daño alveolar difuso se traduce en la presencia de membranas hialinas que tapizan los alveolos con descamación de neumocitos e histiocitos a las luces alveolares. Se puede acompañar de fibrina, así como de infiltrado inflamatorio a nivel septal e intersticial. En algunos casos predomina la exudación de tipo neumónico con presencia de fibrina y leucocitos polimorfonucleares a nivel de las luces alveolares y en ocasiones con abundantes acúmulos de neutrófilos (Figura 2). Estas fases iniciales, más de tipo exudativo, a lo largo de los días se va organizando y como sucede en otras neumonías virales o secundarias a cualquier distrés respiratorio, se pueden organizar formando focos de neumonía en organización, así como eventualmente evolucionar a áreas de fibrosis.

En la mayoría de las muestras se han identificado micro trombos de fibrina a nivel de los capilares y vasos de pequeño tamaño, que no es patognomónico de la infección por el COVID, pero sí que se ve con más frecuencia que en otras neumonías virales o de etiología infecciosa. (1, 2, 7, 11, 12, 13). (Figura 3)

También en las muestras de COVID, se pueden observar células gigantes multinucleadas a nivel de los septos y desprendidas de las luces alveolares, fenómeno que también se puede observar en otro tipo de neumonías virales. Por último, de forma inespecífica, pero que se observa con gran frecuencia, es la marcada congestión vascular a nivel del parénquima pulmonar que, según algunos autores, puede constituir un hallazgo bastante característico. (13,14)

En un resumen de la mayor parte de los casos descritos en la literatura (7) destaca la afectación pulmonar en los estudios autopsicos de adultos en el 88% de los casos, marcada congestión y edema pulmonar en el 83% de los casos, cambios hemorrágicos en el 22%, y émbolos macroscópicos en torno al 10% de los casos.

Los síntomas y la afectación epitelial se desarrollan desde los primeros días y suele disminuir a partir de los 28 días del comienzo de los síntomas. El patrón de fibrosis de pulmón se ha podido observar desde las 3 semanas desde el comienzo de los síntomas y en un número relevante de casos, en las 2 primeras semanas, reflejando probablemente patología previa de los pacientes. (Figura 4)

A semejanza de lo descrito en nuestros hallazgos, en la literatura (15) se describen como alteraciones más frecuentes las siguientes: el daño alveolar difuso con membranas hialinas en el 75% de los casos, la descamación neumocitaria e hiperplasia reactiva en el 70%, la presencia de células gigantes multinucleadas en el 20%, cambios citopáticos virales y/o cuerpos de inclusión en torno al 20%, yemas fibrosas intraalveolares en el 2%; a nivel vascular: congestión vascular en más del 40%, micro trombos en torno al 40%, hemorragia alveolar 30%, protei-

Pulmón COVID

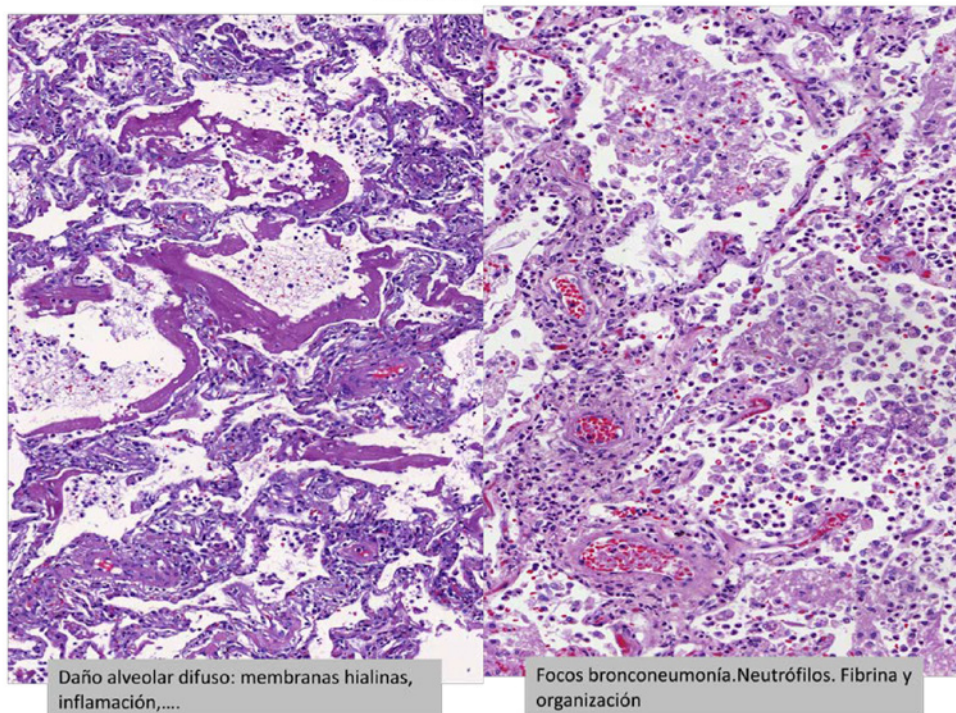


Figura 2. Pulmones de pacientes fallecidos con COVID-19- A la izquierda, un patrón de daño alveolar difuso, con membranas hialinas. A la derecha, con un patrón neumónico, con neutrófilos a nivel alveolar.

Pulmón COVID

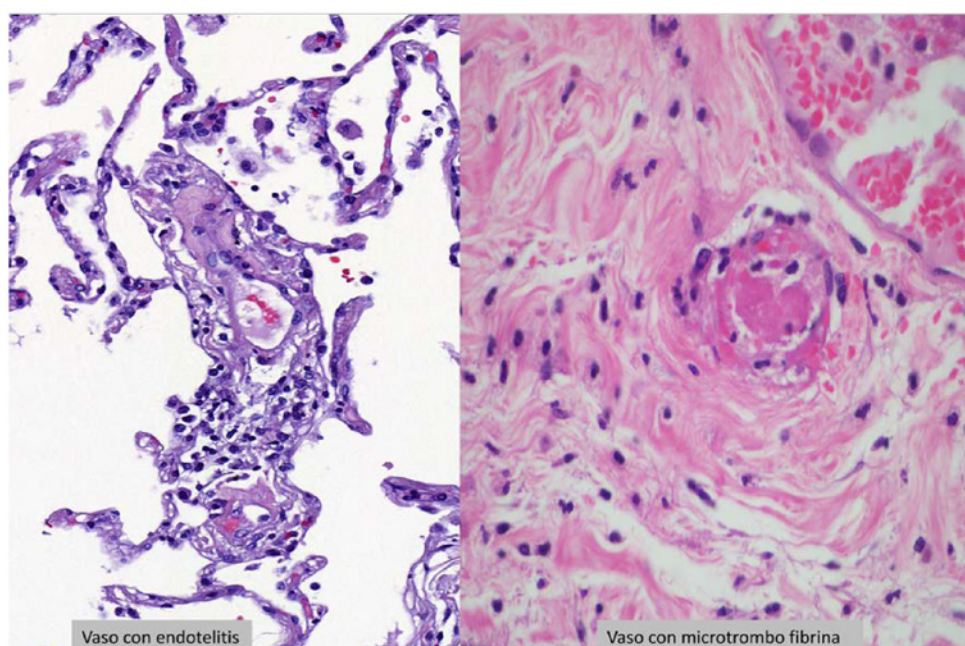


Figura 3. Imágenes de parénquima pulmonar con infiltrado linfocitario peri vascular y endotelitis. A la derecha un vaso con un microtrombo de fibrina.

Fibrosis Pulmon COVID

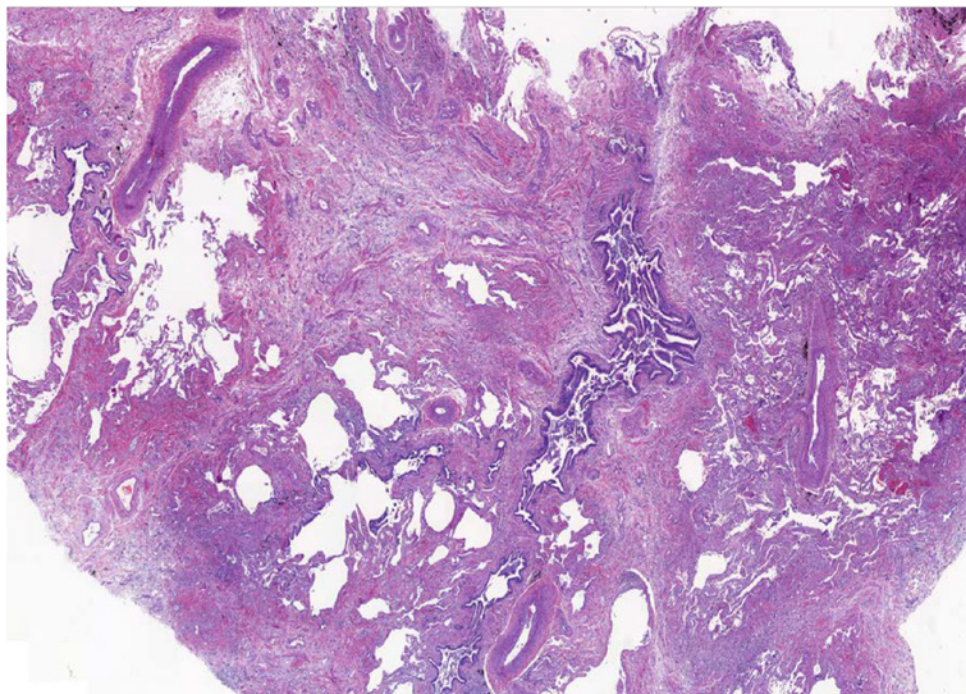


Figura 4. Imagen de un área pulmonar con marcada fibrosis.

nosis alveolar 25%, exudados fibrinosos intraalveolares en el 25%, y cambios capilares, incluyendo proliferación, engrosamiento y fibrina en el 25% de los casos. El infiltrado inflamatorio peri e intravascular se ha observado en torno al 10% de los casos. Por último, a nivel del estadio de fibrosis, cambios de fibrosis intersticial, con hiperplasia de fibroblastos, depósitos de colágeno septal en más del 30% y un patrón en panal de abeja en el 7%, hallazgos como infiltrado inflamatorio intersticial o intraalveolar en más del 60%, y edema intersticial e intraalveolar en torno al 50% de los casos.

LA PATOLOGÍA EN OTROS TEJIDOS

A nivel de las biopsias hepáticas que hemos podido estudiar, se ha observado focos de esteatosis y de microesteatosis y un leve-moderado infiltrado inflamatorio a nivel portal, y de forma focal a nivel lobulillar (6). En dos de los pacientes se observaron focos de microabscesos e histiocitos con hemofagocitosis. La hemofagocitosis es un signo de activación monocitaria, que suele asociarse a etiología viral. En una revisión bibliográfica de 44 pacientes fallecidos (7) se ha observado: Daño hepático preexistente en 18 casos, 4 de cirrosis y 14 con esteatosis. A nivel microscópico el hallazgo más frecuente fueron

la esteatosis leve o moderada y focos de necrosis parcheada, hiperplasias de células de Kupfer y dilatación sinusoidal

En varios pacientes se han realizado biopsias de intestino destacando un caso de colitis isquémica. A nivel de las muestras recibidas se observó necrosis de la mucosa y submucosa en amplias áreas del intestino delgado y del colon, y especialmente la presencia de micro trombos de fibrina a nivel de vasos de la lámina propia y de la submucosa.

A nivel renal, si bien un alto porcentaje de pacientes con COVID-19 presenta elevación de enzimas de citolisis o disfunción renal, no hay datos sobre cuál es el mecanismo histopatológico asociado, incluyendo la posibilidad de que se deba a daño citotóxico por la propia presencia del virus a nivel de los hepatocitos o del túbulo renal (8). A nivel de las biopsias de riñón estudiadas, no se han observado cambios relevantes, salvo alguna biopsia con un mínimo infiltrado inflamatorio a nivel intersticial. En una revisión bibliográfica de 62 pacientes fallecidos (7) se ha observado: grados variables de daño tubular agudo en el 65% de los casos, especialmente en túbulos proximales. Cambios achacables a alteraciones preexistentes, como arterioesclerosis en el 70%, y signos de glomérulo esclerosis benigna en el 8%. Infiltración y fallo de túbulo intersticial fue encontrada en 6 pacientes pero no signos de tubulitis. Microtrombos de fibrina en el 10% de los

casos, así como dilatación y congestión glomerular en el 10% de los casos. Endotelitis linfocítica en el 2% de los casos.

A nivel cardiovascular, en una revisión de 51 casos (7) se ha reportado un infiltrado inflamatorio de células mononucleadas en 9 casos y signos de miocarditis linfocítica en 2 casos, así como endotelitis en otros 2 casos. En la mayoría destacaban daños preexistentes como hipertrofia miocárdica, aterosclerosis y fibrosis intersticial general cardíaca.

En relación con la patología en edad pediátrica, en Vall d'Hebron hemos estudiado un explante de un trasplante cardíaco realizado a un niño, tras superar el COVID, corazón en el que no se pudo observar la presencia del virus ni alteraciones inflamatorias que se pudieran asociar al mismo y en líneas generales, en los niños se está observando una patología respiratoria en torno al 30-35% de los casos (bastante menor que en los adultos), patología cardíaca con disfunción del ventrículo izquierdo en la mayoría de los niños, patología digestiva en más del 80% de los casos, así como rash cutáneo en torno al 50-60%, linfadenopatías en torno al 60% y conjuntivitis en casi el 90% de los niños (16).

A nivel de patología cerebral, el resumen de la situación de 21 pacientes (7) reveló que no había alteraciones en 16 casos. En uno de ellos había hemorragias subaracnoideas, y 2 tenían hidrocefalos con daño hipóxico agudo y en piel se han observado lesiones inflamatorias de predominio vascular, con diagnósticos de vasculitis linfocitaria y de vasculitis leucocitoclástica. En diversos trabajos se han descrito numerosas lesiones cutáneas (17).

EL INFILTRADO INFLAMATORIO

El infiltrado inflamatorio que observamos en las muestras recibidas está constituido predominantemente por células linfoides T, CD4 y CD8, y en menor número por CD7. Células CD25 (T reguladoras) se observan en número variable. El porcentaje de células linfoides B CD20 es bajo. Del resto del componente inflamatorio, es llamativo el porcentaje de mastocitos que observamos asociado a las áreas inflamatorias en las muestras de pulmón y de otras localizaciones. Hay múltiples revisiones (10).

LA PATOLOGÍA ENDOTELIAL

Como se ha comentado anteriormente, y ya hay múltiples publicaciones al respecto, en las muestras de biopsias de pacientes con COVID se suelen observar signos de vasculitis o endotelitis. Dicha afectación se refleja en la mayoría de los casos con la asociación con micro trombos de fibrina y con infiltrado inflamatorio a nivel del endotelio y de adventicia (Figura 3). Dicho infiltrado inflamatorio suele ser de células linfoides T, con ocasio-

nales leucocitos neutrófilos y mastocitos. En alguna publicación han señalado la presencia de partículas virales en células endoteliales por microscopía electrónica, inmunohistoquímica e hibridación in situ. En relación con la patología vascular destaca el trabajo de algunos grupos que resaltan la importancia de la congestión, así como de una presumible angiogénesis, observada con microscopía de barrido ilustrando conos de crecimiento vasculares. (11, 18)

En nuestras muestras, en Vall d'Hebron, por microscopía electrónica observamos la presencia de micro trombos de fibrina, así como alteraciones endoteliales en forma de protrusiones irregulares de la pared y la presencia de múltiples organelas/vacuolas a nivel del citoplasma. Dichos signos pueden estar relacionados con pyroptosis celular incipiente pero su interpretación está por definir.

SECUELAS POST-COVID

Aun no se sabe con exactitud las secuelas que pueda dejar la afectación de COVID en los diferentes órganos, especialmente en el pulmón. Por experiencias de pandemias previas por virus, la misma familia SARS o del virus influenza, se sabe que hay un porcentaje relevante de pacientes que tras neumonías pueden evolucionar a fibrosis pulmonares. En este sentido, en nuestro hospital ya se han realizado biopsias a más de 10 pacientes en el primer mes de seguimiento, observando en 6 neumonía organizativa con cuerpos de Masson en diferentes estadios, en 1 de ellos neumonías de tipo eosinofílico que han respondido a corticoides. En los otros se observan focos de aumento de intersticio, infiltrado inflamatorio disperso e irregular. Todos estos hallazgos se están estudiando y validando con el seguimiento clínico, con objeto de intentar identificar factores que puedan predecir una evolución a fibrosis a medio plazo. También es presumible que la patología vascular del COVID, y su grave lesión endotelial, pueda conllevar secuelas en los pacientes en diferentes localizaciones.

ESTUDIOS EN MARCHA EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA VALL D'HEBRON

En las muestras de los pacientes fallecidos, así como en las biopsias por seguimiento, se está estudiando la presencia de virus por microscopía óptica y ultra estructural. Los hallazgos descritos hasta la fecha son semejantes a otros publicados en la literatura por grupos de Italia, Suiza, Inglaterra, EEUU y China.

En los estudios realizados hasta el 15 de junio se ha podido detectar la presencia del virus por PCR en muestras tisulares de los pacientes fallecidos así como en varios pacientes en seguimiento y con persistencia de la afectación pulmonar.

Asimismo, se están valorando factores que puedan asociarse a una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis pulmonar, asociados con la senescencia celular, angiogénesis y con la inducción de la fibrogénesis. La valoración conjunta del componente vascular, con marcadores de angiogénesis linfática y vascular, del grado de congestión vascular, y de factores asociados a senescencia puede ayudar a perfilar subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar fibrosis pulmonar. En este contexto, el papel de los mastocitos, (descritos en otras pandemias previas de SARS e influenza), puede ayudar a entender la gran cascada de citoquinas descrita en los pacientes más graves.

DISCUSIÓN

En relación con la patología pulmonar, las alteraciones descritas en pacientes con COVID-19 son heterogéneas e incluyen signos de neumonitis con afectación epitelial vascular y cambios fibróticos, con una progresión en estadios más o menos definida. No obstante, los cambios epiteliales, incluyendo el daño alveolar difuso, se pudo observar en todas las fases de la enfermedad, los cambios vasculares con los microtrombos y depósitos fibrinosos intraalveolares eran más frecuentes a nivel de fases iniciales. La afectación vascular era más prominente en el COVID que la afectación por otros SARS, el ARDS e Influenza, así como el mayor número de trombosis. Las alteraciones descritas previamente en las otras pandemias (15), con el ARDS también se observaba neumonía intersticial aguda con edema y daño alveolar difuso. En los fallecidos por neumonitis por Influenza también incluían trombosis de capilares y vasos de pequeño tamaño, edema intersticial, así como infiltrado de neutrófilos y linfoplasmocitario con grados variables de daño alveolar difuso.

Entre los principales hallazgos patológicos en otros órganos y tejidos, destacar que la presencia del virus COVID-19 ha sido detectada en corazón, hígado, riñones, tracto gastrointestinal, bazo, ganglios linfáticos, piel y placenta. Generalmente los hallazgos patológicos observados fueron no específicos, y alteraciones epiteliales con ulceración e infiltrado inflamatorio más grave se observaba en estadios avanzados de la enfermedad. Signos de micro trombos y endotelitis también se observaron en corazón, hígado riñones, tracto gastrointestinal, piel, glándula suprarrenal y próstata, reflejando probablemente un estado auto-inmune sistémico. La afectación y presencia del virus a nivel del sistema nervioso, aunque ha sido detectado por PCR en varios pacientes, no ha sido corroborado por técnicas de detección in situ en secciones tisulares hasta el momento.

Por tanto, el estudio de las alteraciones patológicas y el contexto inflamatorio todavía se está definiendo. La persistencia o no de estructuras virales durante las secuelas postCOVID así como el papel de fenómenos de autoinmunidad y de los mastocitos necesita estudios más sistematizados y multi-institucionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727-733.
2. Tse GM, To KF, Chan PK, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004; 57(3):260-265.
3. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; M20-0533.
4. Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv*. 2020; 1-8.
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med*. 2020; 8(4):420-422.
6. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5):428-430.
7. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, Von der Thüsen JH, Van Paassen J. A Systematic Review of Pathological Findings in COVID-19: A Pathophysiological Timeline and Possible Mechanisms of Disease Progression. *Mod Pathol*. 2020;1-11.
8. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. May 13 2020. DOI: 10.1056/NEJMc.2011400
9. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019; 26(1): 99-114.
10. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. The Sinai Immunology Review Project Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52(6): 910-941
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-1418.
12. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020; 368(6494): 1012-1015.
13. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020. [https://doi.org/10.1016/5473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/5473-3099(20)30434-5)
14. Franks TJ, Chong PY, Chui P, et al. Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol*. 2003; 34(8): 743-748.
15. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020; 92(5):491-494.
16. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. PIMST Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3): 259-269.

17. Galván C, Català A, Carretero G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of Covid-19: A rapid prospective nation wide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020; 183, 71-77.
18. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383:120-128.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Ramón-y-Cajal S.

La Covid-19 y la patología: ¿qué sabemos?

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 133 – 139

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev06

COAGULOPATÍA TROMBÓTICA Y COVID-19

THROMBOTIC COAGULOPATHY AND COVID-19

Vicente Vicente

Catedrático de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia
Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Palabras clave:

COVID-19;
Coronavirus;
Trombosis;
Anticoagulación.

Keywords:

COVID-19;
Coronavirus;
Thrombosis;
Anticoagulant
therapy.

Resumen

COVID-19 (CORonaVirusDisease, año 2019) está causado el por coronavirus 2 que da lugar a un síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2). Esta enfermedad está siendo un auténtico reto para los sistemas de salud de todo el mundo. En un breve periodo de tiempo surgieron numerosas publicaciones que debieron ser interpretadas rápidamente para aclarar dudas de esta enfermedad. Las primeras descripciones de la enfermedad observada en China, describían alteraciones en parámetros de coagulación que acompañaban cuadros de tromboembolismo venoso (TEV) y trombosis en la microcirculación en bastantes pacientes hospitalizados, especialmente en los más graves. La infección por SARS-CoV2 se acompaña de una gran inflamación. La activación de la coagulación se ha asociado a las reacciones de los sistemas de defensa del organismo, vía inflamatoria y a la de la inmunidad innata, respuesta denominada inmunotrombosis o tromboinflamación. La coagulopatía asociada a la COVID-19 presenta anomalías no frecuentes en otros estados de hipercoagulabilidad que acompañan infecciones.

Revisamos los datos clínicos y los mecanismos de las anomalías de coagulación que aparecen en la COVID-19. Además mostramos varias Guías que han aparecido para aportar información útil en la profilaxis y tratamiento del TEV en pacientes hospitalizados.

El conocimiento de aspectos relacionados con el nuevo patógeno está cambiando rápidamente, también facetas de su patogenicidad y tratamiento, facilitando un mayor conocimiento y aproximación para la prevención y tratamiento de la trombosis, aspectos que continuarán cambiando.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2). COVID-19 has been an exceptional challenge for the health system throughout the world. Many publications have emerged in a very short time and have had to be interpreted quickly to try to clarify the doubts generated by the new disease. Evidence of abnormal coagulation parameters associated with COVID-19 appeared in early reports from China. Venous thromboembolism (VTE) and microvasculature thrombosis have been found in many of hospitalized patients, specially in more severe cases. Severe inflammation is presents in patients with SARS-CoV2 infection. The coagulation activation has been associated to reaction of host defense systems, such as inflammatory response and innate immunity pathways, a term called immunothrombosis or thromboinflammation. COVID-19-associated coagulopathy reflects unusual abnormalities present in hypercoagulable states that accompany other infections.

Here, we review clinical data and mechanisms of coagulation abnormalities that occur in association with COVID-19. Moreover we show several Guides to provide practical information for the prophylaxis and management of VTE in hospitalized patients with COVID-19.

The knowledge of this new pathogen, of its pathogenicity and treatment are evolving rapidly, and our understanding and approach for the therapy and prevention of thrombosis will continue to evolve.

En los últimos meses nos hemos visto desbordados por una enfermedad que tiene un alto nivel de contagio y que se manifiesta por un síndrome respiratorio agudo grave, expresión de una inusitada reacción inflamatoria causada por el coronavirus 2 (SARS-CoV2). La Organización Mundial de la Salud denominó este

cuadro con el acrónimo COVID-19 (CORonaVirusDisease, año 2019). La irrupción abrupta en nuestro medio de esa infección y su progresión implacable nos obligó a enfrentarnos de improviso a una nueva enfermedad que desconocíamos y de la que comprobamos rápidamente su alta morbi-mortalidad.

Autor para la correspondencia

Vicente Vicente
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

El desconocimiento de éste proceso propició que en un corto periodo de tiempo apareciera una enorme cantidad de bibliografía, la mayor parte elaborada de forma muy rápida y tal vez de una forma no muy exigente, motivado por la urgencia de comunicar aspectos que pudieran tener utilidad clínica. La información tuvo que ser analizada y “digerida” en tiempo muy corto con el afán de buscar biomarcadores que nos ayudaran a predecir la evolución clínica, y con ello poder encontrar la mejor profilaxis y terapia para nuestros enfermos. No ha sido infrecuente vivir en este periodo cambios de actitudes e interpretaciones en las complicaciones que aparecían en la COVID-19. Si bien son muchas las interrogantes que quedan por resolver, pienso que nos encontramos en un punto donde se dispone de un conocimiento clínico-biológico suficiente que invita a profundizar en el conocimiento de la epidemiología, etiopatogenia, fisiopatología, manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento de la COVID-19. En los próximos meses seremos testigos de nuevos avances que ayudarán a reafirmar, rectificar o profundizar en el conocimiento de la enfermedad, y este es un aspecto a tener presente cuando leamos este artículo.

Desde las primeras descripciones de la evolución de la enfermedad observada en la ciudad de Wuhan (China), donde surgió la pandemia, se describieron una serie de modificaciones del sistema hemostático que sugerían la generación de un estado de hipercoagulabilidad, expresado clínicamente por trombosis frecuentes (1). No nos vamos a detener en considerar los cambios en la interpretación de los datos que fueron apareciendo, sino que abordaremos cual es el conocimiento en el momento de escribir este documento en referencia a la etiopatogenia de la trombosis en pacientes COVID-19, la existencia de posibles biomarcadores de riesgo trombótico, su prevalencia y expresión clínica, las medidas generalmente aceptadas para la prevención y tratamiento de la complicación tromboembólica, y finalizaremos haciendo referencia a algunas de las muchas cuestiones pendientes que consideramos más relevantes.

ETIOPATOGENIA DEL ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD EN LA COVID-19.

Las primeras descripciones de las alteraciones del sistema hemostático en pacientes infectados por SARS-CoV2 indicaban un ligero aumento del tiempo de protrombina, un llamativo aumento del Dímero-D, pero con niveles de fibrinógeno habitualmente normales, así como un leve descenso del recuento plaquetario. Esas pruebas se veían acompañadas de un claro aumento de clásicos marcadores de respuesta inflamatoria, como la IL-6, PCR, ferritina, y niveles de troponina. Curiosamente el incremento notable en los niveles de esos marcadores, especialmente Dímero-D fue considerado como un indicador de gravedad (1, 2).

En un primer momento la tendencia protrombótica que aparece en pacientes con la COVID-19 hacía pensar que era una situación similar a la activación

que se genera en el sistema hemostático tras un cuadro de sepsis, situación denominada como Coagulación Intravascular por Sepsis (CIS) y que es preludio de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Es por ello que se preconizó utilizar el score de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (3, 4) para establecer el riesgo de la coagulopatía. Poco a poco se van acumulando evidencias que sugieren que el estado de hipercoagulabilidad que aparece en pacientes con la COVID-19 tiene diferencias sustanciales con la CIS y con la CID. A diferencia de la activación del sistema hemostático que aparece tras una infección de un patógeno que lleva a una situación de CIS o CID, el virus SARS-CoV2 no parece disponer de un efecto “per se” de activación del sistema hemostático. Las tasas plasmáticas de fibrinógeno, inhibidores naturales como la antitrombina y el recuento plaquetario en la CIS o CID son bajas mientras que en pacientes con infección por el virus SARS-CoV2 no lo suelen estar. Es por ello, junto con otras evidencias que abordamos más adelante, la alteración del sistema hemostático que vemos en pacientes con la COVID-19 se está considerado como una entidad diferente a la CIS y CID, proponiendo su denominación con el acrónimo de Coagulopatía Asociada a COVID-19 (CAC), donde el papel de la inflamación como primer y gran inductor de la activación del sistema hemostático juega un papel muy relevante (5) (Figura 1).

Es conocido que determinadas infecciones víricas, bacterianas y fúngicas pueden desembocar en una respuesta inflamatoria, como parte de la inmunidad innata. El concepto de la existencia de interacción de sistemas enzimáticos complejos, como los sistemas de la coagulación sanguínea, complemento y respuesta inflamatoria, implicados todos ellos en mecanismos de defensa del organismo es un concepto bien establecido desde hace años, pero que readquiere un valor y realce propio cuando en 2012 Engelman y Massberg acuñan el término de inmunotrombosis o tromboinflamación (6, 7)

La inmunotrombosis explica la activación del sistema hemostático a través de diferentes vías por una exagerada respuesta inflamatoria. La tormenta inflamatoria propicia la activación de plaquetas, neutrófilos y monocitos, activación de la vía intrínseca de la coagulación por activación de proteínas de la fase de contacto, así como liberación de ADN de neutrófilos, con la consiguiente presencia plasmática de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NET) (8). Todo ello condiciona un estado de tromboinflamación, a la que se debe sumar el efecto de la activación del sistema del complemento para potenciar una mayor activación del sistema hemostático (9) (Figura 1).

Por otra parte, las citocinas generadas en la respuesta inflamatoria tienen una reconocida capacidad de alterar el endotelio vascular generando un estado de vulnerabilidad en la pared de los vasos que conlleva a una situación protrombótica, pudiendo ocasionar también un descenso de plaquetas. No hay que olvidar que el receptor que condiciona la adhesión del virus a la célula es un receptor de la enzima angiotensina convertasa 2 que se encuentra en la superficie endotelial. La replicación viral es responsable de apoptosis endotelial y tiene un efecto protrombótico. (10)

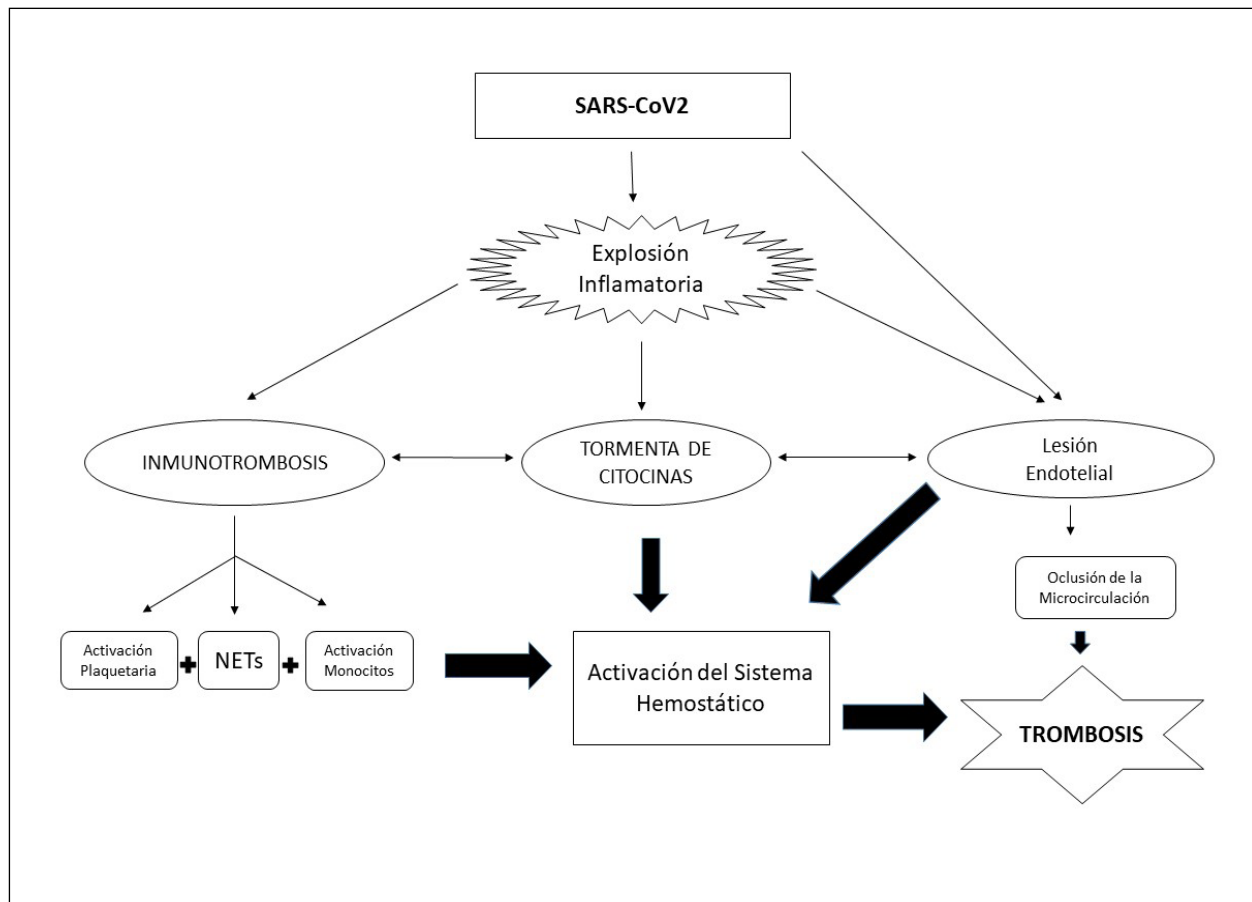


Figura 1. Representación esquemática del posible mecanismo responsable de la activación del sistema hemostático y aparición de trombosis tras infección por SARS-CoV2.

Los estudios de autopsias que van apareciendo en un número ya significativo vienen a avalar poderosamente lo indicado previamente. Patólogos de la Universidad de Basilea, en estudio realizado en 21 fallecidos por la COVID-19 nos muestran como hallazgos habituales un daño alveolar difuso exudativo con congestión capilar masiva, a menudo acompañada de microtrombos a pesar de la terapia anticoagulante que llevaban los pacientes. En algunos de ellos se encontraron embolismos pulmonares, vasculitis, hemorragia alveolar y signos de microangiopatía trombótica generalizada (11). Otros datos de reciente aparición muestran lesiones endoteliales severas asociadas con la presencia de virus intracelular y membranas celulares alteradas. La histopatología de los vasos pulmonares mostró trombosis generalizada con microangiopatía. Estas alteraciones eran 9 veces más prevalentes en pacientes con la COVID-19 que en pacientes que murieron por síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) causado por la infección por influenza A (H1N1) (12). En definitiva, las lesiones que se van encontrando son la respuesta de una agresión inflamatoria al SARS-CoV2 que condiciona un estado de tromboinflamación con diferencias histológicas respecto a las que aparecen en el SDRA por el virus H1N1. A su vez, esos hallazgos presentan amplias diferencias a los encontrados en situaciones de CID relacionados con cuadros sépticos de diferente origen (12, 13) (Tabla I).

INCIDENCIA Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LOS EPISODIOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES CON LA COVID-19

Hemos asistido a una enorme heterogeneidad en la expresividad clínica de pacientes infectados por SARS-CoV2, desde pacientes totalmente asintomáticos a pacientes que han evolucionado en poco tiempo a graves insuficiencias respiratorias que han requerido ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se han iniciado numerosos estudios en búsqueda de diferencias genéticas que puedan explicar el diferente curso clínico y ayuden a desvelar la diferente agresividad de la enfermedad.

Nuestro cometido es centrarnos en la aparición de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con la COVID-19. Al principio se comunicó la aparición de trombos en circuitos extracorpóreos y catéteres de enfermos, así como aparición de cuadros de tromboembolismo venoso. En los consecutivos estudios observacionales que iban apareciendo siempre se hacía referencia al riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas, asociándose con mayor frecuencia a los pacientes con mayor gravedad, especialmente a los ingresados en UCI. Ello condicionó que de forma generalizada en las Guías hospitalarias se incluyera la profilaxis de enfermedad tromboembólica en la enfermedad por SARS-CoV2.

Tabla 1.-

A) DIFERENCIAS "FRECUENTES" EN PRUEBAS DE HEMOSTASIA

Pacientes COVID-19	D-Dímero	Fibrinógeno	Plaquetas	Antitrombina
Ingresados en planta de hospitalización	↑	N - ↑	N	N
Ingresados en UCI	↑ ↑ ↑	N - ↓	N - ↓	N - ↓
Coagulación Intravascular Diseminada (CID)	↑ ↑	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓

B) ESTRATEGIA GENERAL ANTITROMBÓTICA

Pacientes COVID-19	HBPM (Dosis profilácticas)	HBPM (Dosis "intermedias")	HBPM (Dosis terapéuticas)	¿Anticoagulación?
Ingresados en planta de hospitalización	xxx			Si
Ingresados en UCI sin trombosis		xxx		Si
Ingresados en planta o UCI con sospecha o trombosis			xxx	Si
Paciente ambulatorio NO INGRESADO				Valoración individual

Panel A). Las pruebas de algunos parámetros del sistema hemostático presentan en muchas ocasiones comportamientos distintos en cuadros de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y en la Coagulopatía Asociada a Covid (CAC). Panel B). Estrategias generalmente aceptadas en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con la COVID-19.

Uno de los problemas al que nos hemos tenido que enfrentar era el de conocer la incidencia real de la oclusión vascular en esta enfermedad, pues eran datos difíciles de conseguir ante la dificultad de realizar pruebas objetivas diagnósticas de trombosis, como el eco-doppler o el angio-TAC, en pacientes en situación crítica y con alta capacidad de contagio. Una investigación holandesa acaba de aportar luz sobre esta complicada cuestión. En el hospital universitario de Amsterdam estudiaron la incidencia de casos de tromboembolismo venoso objetivamente confirmado en 198 pacientes que requirieron ingreso hospitalario por la COVID-19. 75 enfermos requirieron ventilación mecánica y el resto estuvieron en la planta de hospitalización (14). En 39 enfermos, mayoritariamente ingresados en la UCI, se diagnos-

ticó una complicación tromboembólica venosa, pese a que todos los enfermos estaban con profilaxis antitrombótica con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM). No fueron desdeñables los 14 casos de trombosis incidental que se encontraron al realizar el estudio de imagen, que corresponden al 36% de las trombosis observadas. La localización de los episodios oclusivos fueron embolismos pulmonares, trombosis venosa distal y proximal, y en un caso de extremidad superior. Este estudio clínico confirma la alta aparición de eventos tromboembólicos durante la COVID-19, especialmente en pacientes más graves, debiendo establecer un alto nivel de sospecha con los cambios clínicos, como empeoramiento agudo de la función respiratoria (14). Resultados similares han sido observados por otros grupos (15).

BIOMARCADORES DE RIESGO TROMBÓTICO

El Dímero-D es un marcador que se usa habitualmente en el diagnóstico de tromboembolismo venoso, y siempre se le ha reconocido un valor predictivo negativo, es decir que su normalidad es un parámetro a considerar para descartar la existencia de trombosis. Al ser un reactante de fase aguda, su aumento coincide en circunstancias con trasfondo inflamatorio, de ahí su menor utilidad en el diagnóstico de oclusión vascular venosa en pacientes con cáncer, infecciones, embarazo, etc. En la situación de la COVID-19 la inflamación ocasiona una elevación importante del Dímero-D. En esas situaciones el valor predictivo del Dímero-D pierde en buena medida su valor, pudiéndose considerar un marcador subrogado a la inflamación presente y no estrictamente relacionado con la existencia de un trombo.

El empeoramiento de la insuficiencia respiratoria produce aumento de la IL-6, troponina y Dímero-D (16) y han sido adoptados como marcadores de mala evolución de la enfermedad, lo que conllevaba un mayor riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas (14,15).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA COMPLICACIÓN TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES CON LA COVID-19

Ante la presencia de complicaciones tromboembólicas se elaboraron rápidamente protocolos en hospitales y sociedades científicas, intentado orientar cuestiones relevantes relacionadas con el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de los episodios tromboembólicos en los pacientes con SARS-CoV2 (17-20).

Entre las diferentes Guías hay pequeñas diferencias en cuanto a extensión y consideración dedicada a algunos problemas, pero existe bastante coincidencia en las medidas a tomar ante los pacientes ingresados. En general, a cualquier paciente hospitalizado por la COVID-19 sin mayores factores de riesgo de trombosis se ha recomendado dosis profiláctica de HBPM, y con dosis ajustadas al peso para los pacientes con índice de masa corporal > 35. Si el paciente presentaba factores de riesgo de trombosis, o estaban ingresados en UCI, en general las Guías sugieren incrementar la dosis de profilaxis ajustada a peso, o bien con el indefinido término de dosis "intermedias" (Tabla I). Estas dosis obviamente deben ser modificadas dependiendo de pacientes con pesos extremos, aparición de trombocitopenia o deterioro de la función renal (17-20).

En pacientes donde se ha diagnosticado o existe alta sospecha de tromboembolismo venoso, se debe administrar dosis terapéutica, y aunque no hay una clara recomendación de como pautar la dosis parece razonable administrarla cada 12 horas, pues evitamos los picos de anticoagulación plasmática que se pueden generar tras una sola dosis con un alto contenido de anticoagulante.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) no están recomendados en estas circunstancias, precisamente por su administración oral, pues algunos pacientes están en estado crítico, y además desconocemos las posibles interacciones con los múltiples fármacos que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad.

Otra cuestión es cuánto tiempo mantener la anticoagulación. Tal vez la situación más clara es en los pacientes que han tenido un episodio trombótico, pues la anticoagulación se debe mantener al menos tres meses y plantear su continuación dependiendo de la evolución clínica. En pacientes que han recibido dosis profilácticas y son dados de alta a casa, donde previsiblemente estarán un periodo de tiempo inmovilizados, debe plantearse una anticoagulación de al menos un periodo aproximado de 10-14 días, pero actualmente son solamente recomendaciones y no hay datos objetivos que resuelvan esta cuestión.

En los pacientes con la COVID-19 que no requieren ingreso hospitalario debe realizarse una valoración individualizada para indicar una profilaxis de enfermedad tromboembólica. Todo lo indicado, mucho más detallado, así como otros aspectos de interés vienen recogidos en diferentes Guías (17-20).

CUESTIONES PENDIENTES

Queda todavía un tortuoso camino por andar para entender las múltiples cuestiones que merodean la asociación de trombosis y la COVID-19.

En primer lugar es necesario contar con resultados mucho más sólidos que los datos que hemos tenido disponibles. Hay en marcha numerosos estudios de carácter prospectivo, multicéntricos y multinacionales que abordan aspectos muy diferentes y ayudarán a entender mejor los motivos de la heterogeneidad en la gravedad de la presentación clínica de la COVID-19. Datos que esperemos que ayuden a contar con biomarcadores sensibles y específicos, y por supuesto para disponer de medidas profilácticas y terapéuticas que aumenten la eficacia en la prevención y tratamiento de las complicaciones tromboembólicas (Figura 2). Sin duda, conocer las diferencias en la etiopatogenia de la CAC respecto a la CIS o la CID, y sobretodo contar con medidas terapéuticas estandarizadas y eficaces para prevenir o frenar la tormenta inflamatoria, inexistentes hasta ahora, se vislumbra de crucial importancia para controlar el curso de la enfermedad, incluyendo la prevención de la trombosis.

Actualmente la terapia antitrombótica actúa en el último escalón de la enfermedad y no frena el origen y propagación de la respuesta inflamatoria (Figura 2), posiblemente por ello la mortalidad por trombosis incluso en pacientes anticoagulados con la COVID-19 sigue siendo alto.

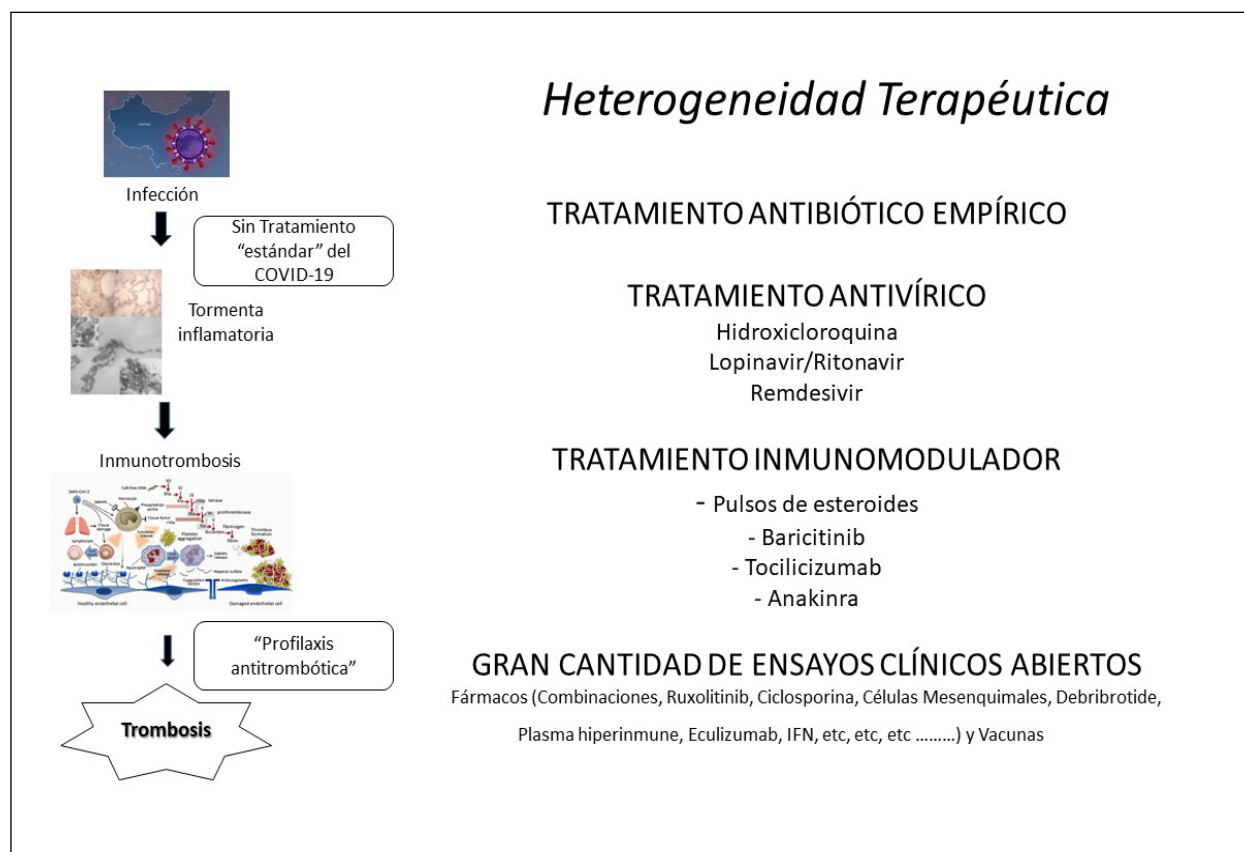


Figura 2. Heterogeneidad terapéutica utilizada en diferentes centros hospitalarios. En España se abrieron decenas de Ensayos Clínicos con fármacos y medidas muy diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen N., Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adults inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
- Suzuki K, Wada H, Imai H et al. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: a communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1442-1444.
- Iba T., Levy J.H., Wada H. et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17:415-419.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*;35:2033-2040.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133:906-918.
- Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD et al. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood* 2019;133:2186-2197.
- Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood* 207;129:2291-2302.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417-1418.
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020 (Pre-publicado) DOI: 10.1111/his.14134.
- Ackermann M, Verleden SE, Huehnel M et al. Pulmonary vascular endothelitis. Thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-128.
- Hariri L, Hardin C C. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes. *N Engl J Med* 2020;383:182-183.
- Middeldorp S, Coppens M., van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995-2002.
- Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan,

- China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* 2020;142:114-128.
16. Herold T, Jurinovic V, Arnreich Ch et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:128-136.
 17. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:749-757.
 18. Marietta M, Agno W, Artoni A et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020; 18: 167-169.
 19. Spyropoulos AC, Levy JH, Agno W et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859-1865.
 20. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 2020 <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Vicente V.

Coagulopatía trombótica y Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 140–146

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.doc01

CASO CLÍNICO

COVID-19: UN CASO CLÍNICO

COVID-19: A CASE REPORT

Jesús Mateos Nozal¹; Beatriz Montero Errasquín¹; Alfonso J. Cruz Jentoft²¹ Servicio de Geriátría. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid² Jefe de Servicio de Geriátría. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid
Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

COVID-19;
Coronavirus;
Síndrome
respiratorio agudo
grave del adulto por
coronavirus-2.

Keywords:

COVID-19;
Coronavirus;
Severe acute
respiratory syndrome
coronavirus-2.

Resumen

La pandemia de la COVID-19 se sigue extendiendo rápidamente desde que fue descrita en Wuhan en diciembre de 2019. España ha destacado por la especial incidencia de esta enfermedad en profesionales sanitarios. Aunque el número de artículos sobre ella crece exponencialmente, hay muy pocos casos clínicos publicados que describan lo que ha afrontado cada médico en el día a día de la pandemia. Es fundamental que los profesionales aprendan a transmitir la gravedad que puede alcanzar la COVID-19 para concienciar a la población sobre la importancia de la prevención.

Abstract

COVID-19 pandemic is relentlessly spreading worldwide since it was described in Wuhan in december 2019. A high incidence in health care workers has been described in Spain. The number of articles discussing this condition is exponentially growing, but few published cases report on what physicians have faced in their daily work. It is key that health care providers learn how to convey the severity that COVID-19 can reach, in order to raise awareness on the importance of prevention.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se empezaron a describir casos de una nueva enfermedad, cuya manifestación principal es una neumonía, que recibió el nombre de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), causada por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Esta enfermedad fue declarada inicialmente como emergencia de Salud Pública y posteriormente como pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (1). En julio de 2020, se alcanzaron 10.719.946 casos a nivel mundial incluyendo 517.337 muertes (1), mientras que en España se registraron 250.103 (2), aunque sigue activa y en crecimiento en muchos países del mundo.

La presentación clínica y complicaciones de la COVID-19 se han descrito en muchas poblaciones de numerosos países, incluyendo los 1099 pacientes de la primera serie descrita en China. Los pacientes tenían una edad media de 47 años y presentaban fiebre y tos, seguidas de astenia, disnea y mialgias. Se observaron opacidades en vidrio deslustrado en la radiografía al ingreso en el 56% y se objetivó frecuentemente la presencia de linfopenia, así como la elevación de PCR, LDH, dímero D, enzimas hepáticas y creatininkinasa (3). Además de series,

se han publicado algunos casos clínicos de pacientes con COVID-19 que permiten comprender el curso de la enfermedad (4-6).

Las tasas de contagio por COVID-19 entre los profesionales sanitarios parece haber sido generalmente mayor que la de la población general, si bien son variables entre los distintos países, describiéndose un 3% en Estados Unidos, 3,8% en China, 6% en Holanda y 10% en Italia (7). En España esta tasa es más alta, llegando a un 14,5% en mayo de 2020, con 30.660 casos. Las características de los profesionales sanitarios afectados por COVID-19 parecen ser diferentes a las de la población general, reflejando la composición de este personal: predominan mujeres, de 46 años, con tos, fiebre y escalofríos. El 70% de los profesionales había tenido contacto estrecho con casos de COVID-19 probable o confirmado, el 16,5% desarrolló neumonía, un 10,9% precisó hospitalización y un 0,1% falleció. Se observó mayor frecuencia de neumonía, comorbilidades, hospitalización e ingreso en UCI en los hombres (8).

Se presenta aquí el caso clínico de un médico de un hospital de Madrid que enfermó cuando comenzaba a subir la curva de la pandemia, con la intención de reflejar la visión del clínico hospitalario de un tipo de enfermos que se han visto en gran número durante la pandemia de la COVID-19.

Autor para la correspondencia

Jesús Mateos Nozal

Servicio de Geriátría. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. Colmenar, km 9,1 · 28001 Madrid

E-Mail: jesus.mateosdel@salud.madrid.org

CASO CLÍNICO

Varón de 57 años sin antecedentes de interés, salvo un episodio de fibrilación auricular paroxística que precisó cardioversión hace años. No tomaba ningún tratamiento crónico. Desde principios de marzo de 2020 presentó un cuadro insidioso de mialgias, cefalea, disgeusia, diarrea y fiebre refractaria. El 13 de marzo se realiza PCR de SARS-CoV-2 con resultado positivo, por lo que inicia aislamiento domiciliario.

El 19 de marzo acude a Urgencias por empeoramiento clínico con saturación basal de 96%, auscultación de crepitantes pulmonares basales izquierdos y una frecuencia respiratoria de 13 respiraciones por minuto. En la analítica destaca las siguientes alteraciones: linfocitos 1090/ μ L, TFG 64 ml/min, Na 134 mmol/L, CK 1455 U/L, GOT 75 U/L, LDH 299 U/L, PCR 46 mg/L y dímero D 303 ng/mL. En la radiografía de tórax se observa una opacidad con broncograma aéreo en el lóbulo inferior derecho (Figura 1). Se inicia ritonavir/lopinavir, hidroxyclo-roquina y azitromicina y se decide alta a domicilio tras petición del paciente con diagnóstico de neumonía unilateral en contexto del COVID-19 sin evidencia de compromiso respiratorio y rabdomiolisis asociada a fracaso renal leve.

Tras cinco días acude de nuevo a Urgencias por empeoramiento clínico con aparición de disnea con necesidad de oxigenoterapia a bajo flujo en gafas nasales. Ha presentado además intolerancia digestiva al ritonavir/lopinavir. En la exploración, presenta leve trabajo respiratorio con uso de musculatura abdominal y sat 94% con oxígeno suplementario. Se realiza una nueva radiografía que muestra opacidades de nueva aparición en lóbulo inferior izquierdo, lóbulo medio y lingula, así como aumento difuso del intersticio peribroncovascular (Figura 1). Se mantiene el tratamiento con hidroxyclo-roquina y azitromicina.

Ingresa en la unidad de pacientes críticos respiratorios (UCRI). A su ingreso presenta un pico febril de 38,2°C y creciente desaturación, iniciando ventilación con gafas nasales de alto flujo a 30 litros. Se realiza ecografía torácica en la que se evidencia líneas B en tercio inferior del ambos hemitórax y una pequeña consolidación en lado derecho. El 25 de marzo persiste la disnea y presenta empeoramiento del estado general con dolor a la inspiración, junto con un empeoramiento analítico con linfocitos 620/ μ L, LDH 375 U/L y PCR 228 mg/L. El 27 de marzo presenta un pequeño pico febril y taquicardia a 130 lpm, que cede en 30 minutos tras maniobra vagal iniciando flecainida que se modifica a diltiazem posteriormente para reducir el riesgo de interacción con la hidroxyclo-roquina.

El 28 de marzo se pauta tocilizumab 600 mg en bolo, tras objetivarse progresión del deterioro clínico, un progresivo ascenso de la interleucina-6 (de 56,18 pg/mL a 106.5 pg/mL) y un descenso de la interleucina-12 (de 3.77 pg/mL a 0 pg/mL). El único efecto adverso detectado es una elevación transitoria leve de las transaminasas. Presenta progresivamente buena evolución clínica con retirada de alto flujo de la oxigenoterapia y traslado a planta el 30 de marzo.

Se mantiene estable, con evolución favorable. Se va retirando gradualmente la oxigenoterapia, manteniendo saturación de 94% con 1 lpm. Presenta mejoría analítica con descenso de los reactantes de fase aguda, normalización de los linfocitos y resolución parcial de las opacidades en campos inferiores, con aumento de la atenuación de las opacidades en campos medios (Figura 1).

El 31 de marzo, se retira la hidroxyclo-roquina, completa el segundo ciclo de azitromicina y se retira de forma gradual el diltiazem. Permanece estable, sin incidencias posteriores, manteniendo una saturación basal de 92% (que aún baja con la tos) y sin disnea de esfuerzos o palpitations, por lo que se procede al alta hospitalaria, con nueva PCR de control que sigue siendo positiva (y no se negativizó hasta el 14 de abril).



19 de marzo 2020



24 marzo 2020



31 marzo 2020

Figura 1. Evolución radiográfica.

Tras el alta, continúa con evolución lentamente favorable, con aparición de dolor costal izquierdo a pesar de analgesia de primer escalón reforzada y dificultad para la inspiración profunda. Se realiza una TC pulmonar con contraste que muestra múltiples áreas de opacidad en vidrio deslustrado distribuidas por la región periférica de ambos pulmones, algunas zonas de opacidad lineal de apariencia más fibrótica en LSI y una fractura no desplazada del arco anterior de la sexta costilla izquierda aguda (Figura 2) atraumática, atribuida a la tos. Una TC de control realizado a los dos meses del alta sigue mostrando algunas tenues áreas de opacidad en vidrio deslustrado periféricas en ambos pulmones, mucho menos extensas, y fracturas no desplazadas con formación de callo en arco anterior de quinta y sexta costillas izquierdas.

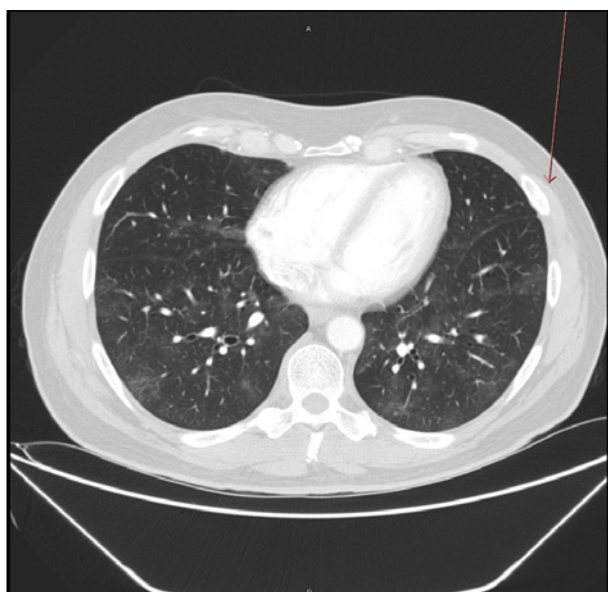


Figura 2. Control de imagen por TAC pulmonar (16 Abril).

DISCUSIÓN

La COVID-19 es una pandemia mundial que ha causado un enorme número de muertes, especialmente entre los más desfavorecidos. Ha afectado también a quienes han cuidado de los enfermos, especialmente los profesionales sociosanitarios.

Este caso presenta algunas diferencias respecto al patrón más común descrito en nuestro entorno por el Instituto de Salud Carlos III (sexo femenino, edad media de 46 años y clínica florida) (8) y tiene una complicación peculiar en las fracturas costales de estrés. Es preciso recordar la importancia de prevenir nuevos casos de COVID-19 en la población general y especialmente entre los profesionales sanitarios, quienes deben seguir las recomendaciones existentes y disponer en toda su práctica profesional de los equipos de protección apropiados (9). Hasta la fecha, las medidas preventivas que han mostrado utilidad en el medio sanitario han sido la distancia de seguridad, el uso de mascarillas y la protección ocular (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [consultado 25 Jun 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. [consultado 25 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>
3. Guan W, Hu Y, Liang W et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-1720.
4. Serrano Ferrer C. Caso clínico: neumonía de comunidad gravedad COVID-19. *Rev Chil Anest* 2020; 49(3): 443-446.
5. Douedi S, Miskoff J. Novel coronavirus 2019 (COVID-19). A case report and review of treatments. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(19):e20207.
6. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH et al. COVID-19 and the risk to health care workers: a case report. *Ann Intern Med* 2020; 172(11): 766-767.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK - ninth update, 23 April 2020. Stockholm: ECD; 2020.
8. Informe sobre la situación de COVID-19 en personal sanitario en España a 04 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings - Third update. 13 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
10. Chi DK, Aki EA, Duda S et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973-1987.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Mateos-Nozal J.

COVID-19: un caso clínico

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 147-149

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.cc01

RELATO DE UN MÉDICO QUE ENFERMÓ DE COVID-19

ACCOUNT OF A DOCTOR WHO FELL ILL WITH COVID-19

Alfonso J. Cruz Jentoft

Jefe de Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid
Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

ES COMO UNA GRIPE

Empezó un domingo en el monte. Más precisamente cerca de la cumbre del Cerro de la Almenara, junto a Robledo de Chavela, donde noté un primer escalofrío que atribuí a un desequilibrio entre la cantidad de ropa de abrigo y la frialdad del viento. Nada más. Me sentía fuerte y capaz: volví a casa tras más de 15 km de senderismo en perfecta forma física, sin agujetas, con el sano cansancio de esta actividad.

En los días previos había ya cierto revuelo en el hospital. Se habían suspendido todos los permisos docentes, por si acaso. Las reuniones diarias matutinas de coordinación de los ingresos se alargaban con discusiones sobre la nueva enfermedad (con el nombre recientemente acuñado de COVID-19), sobre cómo estaba afectando a nuestros colegas italianos (que nos escribían extremadamente alarmados) y sobre cómo tenía que reaccionar el hospital. Yo leía con avidez todas las publicaciones científicas, casi todas procedentes de China, y estaba tranquilo: al fin y al cabo, se trataba de un síndrome gripal con una mortalidad no mayor que la propia gripe, pero más riesgo de contagio. Nadie había mencionado su larga duración o su gravedad, y gripes habíamos visto muchas. Personalmente, poco tenía que preocuparme: estaba sano y no tenía ningún factor de riesgo. Estaba en las líneas de los que luchan, no de los que sufren la enfermedad.

La información disponible entonces se demostró incompleta e imprecisa: cuando la OMS alertó y empezamos a conocer la gravedad de la enfermedad, lo explosivo de su contagio, su extraño y prolongado curso clínico, o el hecho de que las estancias en UVI se prolongaban enormemente y bloqueaban las camas más tiempo del previsto, ya la teníamos encima. Era tarde. Nuestro hospital, centro de referencia para estas pruebas, sólo podía hacer 8 PCR cada 4 horas, por el tiempo requerido por el procedimiento. Y pensábamos que cambiar de uso unas pocas plantas sería suficiente. Al final la ocupación del hospital llegó a cerca del 150% de la habitual.

Y SEGUÍ TRABAJANDO

Seguí trabajando. Claro, al fin y al cabo, los síntomas no eran tan graves. Aunque a lo largo de la semana empecé a sentirme algo cansado (¡tanto trabajo!) y a toser con una intensidad que alarmó a mis

compañeros y yo atribuí a un resfriado. Aunque me encerraba en mi despacho, dejaron de entrar en él (o se quedaban en el umbral) y de acercarse a mí, de forma que el jueves de esa primera semana decidí teletrabajar. El viernes tenía reuniones en Consejería y en el hospital, no tenía derecho a imponérselas a otro. Descubrí después que en ambas reuniones había ya un buen número de enfermos, varios de ellos Jefes de Servicio. A la salida de la última reunión, la jefe de Salud Laboral me abroncó con toda justicia, me exigió que no volviera al hospital y programó una PCR el sábado, que fue positiva. Pero no inesperada.

Muchos médicos pecamos de presentismo, definido como el hecho de ir a trabajar con enfermedades con las que prohibiríamos a nuestros pacientes hacer cualquier actividad. Consecuencia de una responsabilidad quizás mal entendida, asociada a la crónica escasez de personal de la sanidad pública. Quizás debemos reflexionar y faltar más veces.

En los siguientes días fui empeorando claramente. Comenzaba el confinamiento, del que no fui muy consciente, al encontrarme ya tremendamente débil y cansado, con tos seca constante, fiebre creciente y un síntoma especialmente molesto: todo me sabía mal, dulce o salado, con una percepción excesiva y sin matices de los sabores. El vino olía y sabía a lavavajillas, dejé de beberlo. Me fastidiaba no disfrutar de los alimentos, fui comiendo menos y con gran esfuerzo.

EL CUERPO NO REACCIONA BIEN FRENTE A ESTE VIRUS

Seguían pasando los días y no iba a mejor. Persistía una fiebre en picos que los antipiréticos no controlaban, una astenia que me agotaba al subir o bajar un solo tramo de escaleras, mialgias, un intenso dolor de cabeza y diarrea. Mi esposa, médico de familia, empezó a auscultar crepitantes y me convenció: tenía que ir al hospital. Cuando llegué, todo había cambiado. No reconocí las Urgencias.

Es impresionante la capacidad de mutación y adaptación que han mostrado los hospitales y centros de salud para hacer frente a un virus mutado. Todo cambió rápidamente para enfrentar a un enemigo desconocido. Se escribirán libros y muchos ejecutivos, muchas empresas, estudiarán y aprenderán quizás de lo que hicieron los sanitarios.

Autor para la correspondencia

Alfonso J. Cruz Jentoft
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

La radiografía confirmó una neumonía unilateral (retrospectivamente ya era bilateral) y los análisis mostraron muchos de los hallazgos esperables, además de un deterioro de la función renal y una elevación masiva de la CK. Me sugirieron que debería ingresar, pero lo rechacé por lo que entendí en ese momento como sentido de responsabilidad. Médico casado con médica, consideraba que tenía medios para vigilarme y tratarme en casa, medios que otros pacientes no tendrían, haciendo mejor uso de la cama que dejaba inocuada. Tras hidratarme con sueros y proveerme de antivíricos, antipalúdicos y azitromicina (el protocolo terapéutico en ese momento) regresé a casa.

Ahora, no entonces, conocemos los criterios de gravedad y los predictores de insuficiencia respiratoria, yo tenía algunos. Era previsible que no mejorara. Posiblemente la decisión correcta hubiera sido ingresar, pero ¿qué sabía yo, qué sabíamos todos entonces, con los ingresos duplicándose cada día hasta un nivel nunca conocido? ¿Cuántos pacientes fueron dos, tres veces a Urgencias hasta que fue inevitable el ingreso, o el fallecimiento, como sucedió a un amigo de mi edad?

INCAPAZ DE RESPIRAR, INCAPAZ DE RECORDAR

De los siguientes días tengo recuerdos menos precisos. Seguía con fiebre alta e incontrolable, tos, mialgias, una diarrea que regresó y se agravó por los fármacos, disnea creciente. Empecé a desaturar, pero no era claramente consciente de la dificultad respiratoria que tenía. Mi esposa me vigilaba y aleccionó a una de mis hijas, que instaló su puesto de trabajo enfrente de mi sofá (las tres hijas estaban trabajando en distintas habitaciones de la casa, no supe hasta mucho más tarde las instrucciones que tenían para vigilarme). Medían y anotaban temperatura y saturación (que bajaba alarmantemente con la tos, pero se recuperaba poco después). Me costaba un mundo comer algo (nunca ha sabido tan mal la comida, sufriendo cuando me preparaban mis platos favoritos), apenas me movía del sofá a la cama. Intentaba leer series de novela negra a las que soy aficionado (el comisario Montalbano me acompañó en mi enfermedad), pero cada vez era menos eficiente. Las noches fueron a peor, con ortopnea e incapacidad absoluta de pronación, siendo esa precisamente mi postura habitual para dormir, lo que reducía la eficacia del sueño.

Aunque la pronación parece haber sido eficaz en muchos pacientes para mejorar la dinámica respiratoria, aparentemente no lo es en todos los casos. Me fue imposible dormir boca abajo durante casi dos meses, aún recuerdo la primera noche en que volví a hacerlo.

Al cabo de una semana la saturación de oxígeno seguía cayendo. Era incapaz de inspirar profundamente, con una sensación de quemazón difícil de describir y una desincronización muscular con espasmos del diafragma. Cada vez era menos consciente y más incapaz de comprender lo que pasaba. Decían los griegos clásicos que los dioses ciegan a quienes quieren perder. Tras una semana de deterioro, acepté

la petición de mi esposa de volver al hospital a repetir las pruebas. El tratamiento estaba siendo ineficaz. Pero yo quería conservar mi autonomía.

En ese momento la decisión era crítica. Sabemos que muchos enfermos desarrollan una insuficiencia respiratoria grave en horas, que en ocasiones causa la muerte por retraso de la asistencia. Mi esposa confiesa que pasó la noche vigilando si respiraba. Si no me hubiera dejado llevar al hospital quién sabe si estaría escribiendo esto.

LA SOLEDAD DEL ENFERMO AISLADO

A la llegada la neumonía era bilateral y extensa, mis análisis peores y la necesidad de ingreso inexcusable. Un buen compañero de Urgencias me exigió que me comportara como un enfermo, no como un médico. Me llevaron en silla de ruedas (para mi desconcierto y enfado) hasta Neumología, donde mi baja saturación aconsejó el ingreso inmediato en una Unidad de Cuidados Respiratorios Intermedios. Cuatro enfermos en la habitación. Casi todo el tiempo solos (confuso, no entendía bien la limitación de entradas y la necesidad de uso de equipos de protección de todo el personal). Del oxígeno pasé de inmediato a una ventilación mecánica no invasiva, un aparato incómodo, pero que conseguía sostener mi saturación.

El hospital habilitó en esos días un gran número de camas de cuidados intermedios para pacientes que no precisaban respirador, con la intención de limitar en lo posible el uso de las camas de UCI para pacientes con ventilación invasiva. En otros hospitales se mezclaban ambos grupos. De nuevo es crítica la capacidad de adaptación a los recursos disponibles.

No recuerdo cuantas noches pasé en la primera habitación. Sí recuerdo que de los cuatro pacientes fallecieron dos. Una mujer mayor y un hombre que la primera noche sufría un delirium franco. Ambos mayores. Los cadáveres me acompañaron durante muchas horas. Recé por ellos, no olvidaré sus nombres.

MANTENER LA DIGNIDAD

Las neumólogas me trataron mejor de lo que merecía, explicándome qué pasaba y cómo iba en el breve pase de visita a cara cubierta. No parecía ir a mejor: fiebre, desaturación, diarrea, me dolía el tórax y algo interior en cada inspiración. El primer día cometí la imprudencia de ducharme usando el tubo largo de oxígeno: la disnea fue tan grave que creí no poder terminar, estuve a punto de pedir ayuda. No he corrido una maratón, pero no creo que llegara a la cama mucho mejor. No sé si fue esa tarde cuando me dieron un buen susto: vinieron a verme dos médicos de la UCI. Dijeron que era una visita de cortesía, al ser un compañero. Empecé a considerar el hecho de

que pudiera necesitar ventilación mecánica: dormir sin saber si despertarás. No es agradable pensarlo, no ayudó a mejorar mi fragilidad mental de esos días.

Se ha criticado mucho, por personas sin los conocimientos debidos, la toma de decisiones sobre los ingresos en UCI. Pese a la enorme sobrecarga, pese al estrés, pese a la escasez, todo lo que vi – y lo que he visto después – fueron decisiones clínicas, compasivas, sabias, adaptadas a las necesidades de cada persona por cada médico responsable. ¡Qué malo es hablar de lo que se desconoce!

Pese a mi estado, seguía intentando mantener alguna actividad y toda la dignidad posible. Realizando yo mismo mi higiene personal en la cama, sin ayuda. Vigilando mi monitor. Leyendo a ratos en el iPad. Leyendo en el móvil los mensajes de apoyo. Ya apenas los contestaba, pero me ofrecían un consuelo de una cuantía difícil de describir. Lo mismo que la oración, propia y ajena. Tantas personas preguntando, amigos de muchos países rezando a muchos dioses distintos por mí. Una alumna de doctorado en México me confortó y emocionó: “no se muera, profesor, que usted hace aún mucha falta en este mundo”. Y sobre todo ello, las visitas diarias de un minuto y desde la puerta de mi esposa, cuando venía a recibir información y traerme apoyo. Estamos aquí. Y una breve charla con las hijas a la hora de cenar.

NO PUEDES DEJAR DE SER MÉDICO

Ampliando el número de camas, se abrió una nueva sala de cuidados respiratorios intermedios en el gimnasio de traumatología, en el que había pasado muchas horas de fisioterapia de un hombro. Fui el primer paciente en estrenarla. Me pusieron al lado de una ventana (una mañana vi nevar) y poco a poco se me unieron doce personas más. Todos monitorizados y con ventilación no invasiva. Todos graves. Atendidos por muy poco personal, no todo él experto, como es lógico. No lo había.

Y creo que yo seguía empeorando. Un pequeño acceso de tos, un giro en la cama, bajaba la saturación al 80% pese al soporte, tardaba en recuperarme un rato. Seguía leyendo, durmiendo y oyendo misa en el móvil. Intentaba comprender qué les pasaba a los pacientes más cercanos. Estábamos muchas horas solos, especialmente antes y después de los cambios de turno. En ocasiones saltaban las alarmas de muchos monitores a la vez y sonaban durante largo rato; se oían pacientes llamando a gritos durante muchos minutos a las enfermeras (no dio tiempo a instalar un sistema de timbres). Me alegra no recordarlo todo, afortunadamente la memoria es capaz de esconder o llenar de niebla los momentos más ingratos.

Todo el personal tuvo que reinventarse. Especialistas de toda área pusieron toda su disponibilidad para ayudar a especialistas más cercanos a la enfermedad. Mi hospital reunió en un equipo a neumólogos, infectólogos, internistas y geriatras (unidad MacroCOVID), que dirigían equipos de cualquier especialidad médica.

Los traumatólogos pronaban pacientes en las UCIs. Otros ayudaban a Salud Laboral. Las enfermeras veteranas formaban a las menos expertas y vigilaban el uso de monitores y aparatos de soporte ventilatorio. Y yo no dejo de recordar que el rato más humano de cada día eran las breves interacciones sociales con las mujeres (sí, siempre mujeres todavía) que limpiaban las habitaciones. Mi reconocimiento a todas. Su apoyo y ánimo es impagable.

Una noche de duermevela un enfermo enfrente de mí sufrió una parada respiratoria. Afortunadamente, la enfermera se dio cuenta y empezó a intentar reanimarle. Tuve el lógico impulso que mi formación educó: saltar de la cama a ayudar. No pude. Fui muy consciente ese mismo minuto de que sólo en recorrer los pocos pasos de distancia entre una y otra cama me convertiría no en una ayuda, sino en un problema. Llegó ayuda y mi compañero sobrevivió. Afortunadamente.

Sufrió un episodio de fibrilación auricular o arritmia supraventricular. Lo detecté con palpitaciones, lo confirmé con el monitor, lo traté con maniobras vagales y cedió antes de que el cardiólogo de guardia llegara a revisar mi ECG. De nuevo uno no puede dejar de ser médico del todo.

NO TODO ES EVIDENCIA

En un momento dado la progresión de los análisis hizo que cumpliera los requisitos del protocolo vigente para ponerme tocilizumab, un anticuerpo monoclonal. La disponibilidad no era alta, por lo que sólo se usaba en pacientes con criterios clínicos de lo que se ha venido a llamar una tormenta de citoquinas. En mi caso hubo un antes y un después. En las siguientes 24 horas empecé a sentirme mejor, a dejar de desaturar. Tanto mejoré que, después de muchos días, mi condición permitía pasarme a planta. A la de Geriátrica, a la mía.

La investigación de nuevos fármacos en este entorno es muy complicada. Especialmente por la heterogeneidad de situaciones (gravedad, momento de la enfermedad, situación previa, otros fármacos). Pero la investigación ha partido siempre de observaciones clínicas. No sé si este fármaco demostrará ser útil o no. Se puso en menos del 2% de los casos en mi hospital, había poco y se protocolizó estrictamente con criterios clínicos y analíticos. Pero es difícil convencerme de que un medicamento que rompió el curso de la enfermedad no hizo nada. Quizás tocaba la mejoría ese día, porque sí. Quién sabe.

EL TRABAJO EN LA SOMBRA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Consiguieron retenerme en la planta dos días más. Cada día mejoraba la respiración, el estado general e incluso el apetito. Seguía tosiendo. La radiografía aún no estaba mucho mejor que al ingreso. Pero era obvio que había cogido por fin la cuesta hacia arriba.

Disfruté de la discreción de mi compañero de habitación, sólo levemente enfermo pero agobiado por no contagiarse a su hija asmática. Se fue a un hotel sanitario hasta curar del todo. Tuve el privilegio de ser paciente de los excelentes médicos y enfermeras de mi Servicio. Volví por fin a casa.

Cuando miro la primera foto que me atreví a enviar a mi madre – me veía bastante bien – encuentro a una persona pálida, demacrada, con una franca pérdida de peso. Cada día me encontraba un poco mejor (muy lentamente), cada día me daba cuenta de todo lo que me faltaba. Desde el diagnóstico, recibía llamadas periódicas de mi médico de familia y mi enfermera de atención primaria. Primero preguntaban a mis hijas, que cogían el teléfono. Más adelante me llamaban a mí. Animándome, apoyándome.

Me cuesta mucho entender la incompreensión, incluso el desprecio, de tanta gente por el papel de atención primaria en esta crisis. Han visto muchos más enfermos que los hospitales, han cambiado su forma de trabajar, y han conservado el sistema en pie. Sin olvidar los aspectos humanos. De familia, se llaman, y bien llamados están. Muchos especialistas de los hospitales podríamos aprender a respetarlos más y escucharlos mucho más.

DESPACIO

Inicié un programa de rehabilitación que yo mismo me prescribí. Dejé de usar el concentrador de oxígeno y empecé a hacer ejercicios respiratorios y a caminar. Primero cinco minutos por la habitación. Quedaba agotado. Pero iba a más. Cada día un poco más. Hasta que llegué a caminar más de una hora por casa. Al principio no podía subir un tramo de escaleras sin parar, poco a poco llegué a hacer tres tramos seguidos (eso sí, ahogado y desaturado). Mejorando más despacio de lo que querría. Intentando ganar peso, tomaba el aperitivo con mi esposa y mis hijas, en la terraza los días de sol. Volvía, en todo caso, a ser yo.

Desde Hipócrates sabemos de la importancia de la dieta para curar enfermedades. Desde hace décadas conocemos el valor del ejercicio para prevenir y curar enfermedades. ¿Por qué aún la mayoría de los médicos se lo creen tan poco?

Y eso que el dolor torácico iba a más. Tanto que me exigieron hacerme un angioTC para descartar un tromboembolismo. Lo que mostró el TC fue una fractura costal de estrés por la tos (luego eran dos, el TC es poco sensible en fase precoz). Causan un dolor intenso con la inspiración. Es un hueso que no se puede inmovilizar sin consecuencias. Esto retrasó mi recuperación. Empezaba a sentirme como un traidor. Todos trabajando en el hospital y yo dando trabajo. Qué injusto. Al final todo el proceso me tuvo dos meses de baja.

Las fracturas costales de estrés se dan en mujeres mayores osteoporóticas. Y también se dan en determinados deportistas (remeros, bateadores) por desequilibrio en los balances musculares de tórax y abdomen. Quizás no sé toser bien.

Mi cabeza iba más deprisa que mi cuerpo, sin duda. Intenté trabajar, contestando a algún correo. Una hora de trabajo me cansaba más que una jornada de doce horas antes, me exigía tumbarme a descansar el doble o triple del tiempo que había estado activo. Me obligué de nuevo a comportarme como un enfermo, a usar tiempo en leer (y volver a disfrutar de lo leído), me puse a hacer puzzles, un entretenimiento largo tiempo abandonado.

Ya he vuelto a trabajar, a tiempo completo, con extras todas las tardes. Soy capaz de andar 10 km al día, me recupero bien de los esfuerzos. He vuelto al gimnasio, aun con un cierto dolor en las costillas. Me queda como secuela una disnea de esfuerzo (hablar subiendo cuestas) contra la que sigo luchando sin desmayo y un mayor cansancio al final del día. Tras el verano, espero volver a subir a algún monte. Cuando llegue arriba sabré que vuelvo a ser el mismo.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Cruz-Jentoft A.

Relato de un médico que enfermó de Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 147–153

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.cc02

IMPACTO DE LAS TERAPIAS RESPIRATORIAS NO INVASORAS EN PACIENTES GRAVES CON COVID-19

IMPACT OF NON-INVASIVE RESPIRATORY SUPPORT IN SEVERE PATIENTS WITH COVID-19

Zamarrón Ester¹; Carpio Carlos¹; Santiago Ana¹; Alcolea Sergio¹; Figueira Juan Carlos²; García-Río Francisco¹; Álvarez-Sala Rodolfo¹

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. CIBERES. Universidad Autónoma de Madrid

²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Palabras clave:

COVID-19;
Ventilación mecánica
no invasora;
Cánula nasal de alto
flujo de oxígeno.

Keywords:

COVID-19;
Non-invasive
mechanical
ventilation;
High-flow nasal
cannula oxygen.

Resumen

Objetivos: evaluar el impacto de las terapias respiratorias no invasoras en pacientes graves con diagnóstico de COVID-19.

Métodos: estudio tipo cohorte retrospectiva de pacientes hospitalizados por COVID-19 y que requirieron el uso de terapias respiratorias no invasoras. Se evaluó el impacto de estos tratamientos en tres grupos de pacientes: precríticos, salidas de unidades de cuidados críticos (UCC) y no críticos. El impacto se valoró a los 30 días tras finalizar la terapia respiratoria y se categorizó en alta hospitalaria, traslado a centro de rehabilitación, ingreso en UCC, *exitus*.

Resultados: se incluyeron 80 enfermos (edad media: 65,9 ± 11,9; hombres=45 [56,3%]). 29 (36,3%) pacientes tuvieron BIPAP, 35 (43,8%) usaron CPAP y 27 (33,4%) recibieron oxígeno de alto flujo. En relación a los grupos de indicación del tratamiento respiratorio, 37 (46,3%) pacientes correspondieron al grupo precríticos, 24 (30%) al de salidas de UCC y 19 (23,8%) al grupo no críticos. En el grupo de precríticos, se evitó el ingreso en una UCC en 19 (52,8%) enfermos y, por otra parte, 14 (38,9%) enfermos ingresaron finalmente en una UCC. En el grupo salidas de UCC, con el uso de estas terapias la evolución fue favorable en 19 (82,6%) de ellos. Solamente 3 (13%) enfermos ingresaron en una UCC o fallecieron. Por último, en el grupo de no críticos, 6 (31,3%) mejoraron tras el uso de la terapia respiratoria y 13 (68,4%) fallecieron.

Conclusiones: las terapias respiratorias tienen un impacto favorable en pacientes graves afectados por COVID-19. Esto se observa en pacientes con indicación de ingreso en UCC, en los que salen de estas UCC y en los que no tienen criterios de traslado a estas unidades.

Abstract

Objectives: to assess the impact of non-invasive respiratory therapies in critically ill patients diagnosed with COVID-19.

Methods: retrospective cohort study of COVID-19 hospitalized patients who required non-invasive respiratory support. The impact of these treatments was evaluated in three groups of patients: pre-intensive care patients, discharged patients from critical care unit (CCU) and non-CCU admitted patients. The impact was assessed 30 days after completing respiratory therapy and was categorized as hospital discharge, transfer to a rehabilitation center, admission to the UCC and deceased.

Results: a total of 80 patients were included (average age: 65.9 ± 11.9; men = 45 [56.3%]). 29 (36.3%) patients received BIPAP, 35 (43.8%) CPAP and 27 (33.4%) high-oxygen nasal cannula. Regarding the groups for the indication of respiratory treatment, 37 (46.3%) patients corresponded to the pre-intensive care patients, 24 (30%) were discharged patients from the CCU and 19 (23.8%) to the non-CCU admitted group. In the pre-intensive care, admission to a CCU was avoided in 19 (52.8%) patients and, on the other hand, 14 (38.9%) patients finally were admitted in a CCU. In the group of discharged patients from the UCC 19 (82.6%) patients showed a favorable course of disease. Only 3 (13%) patients were admitted in a UCC or died. Finally, in the group of non-CCU admitted, 6 (31.3%) improved after the use of respiratory therapy and 13 (68.4%) were deceased.

Conclusions: respiratory therapies have a favorable impact on critically ill patients affected by COVID-19, both in patients with an indication for admission in the CCU, in those who are discharged from the CCUs and in those who do not have criteria for admission in these units.

Autor para la correspondencia

Rodolfo Álvarez-Sala
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz
C/Olimpo, 16 · 28043 Madrid
E-Mail: rodolfo.alvarezsala@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo del 2020 la *World Health Organization* declaró la pandemia por el ya por todos conocido SARS-CoV2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Los pacientes con esta infección altamente contagiosa desarrollan la llamada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que puede generar desde síntomas leves pseudogripales hasta una patología grave consistente en neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Este último se produce en el 3,4% de los casos siendo una de las principales causas de la alta morbilidad (1) de la enfermedad.

De forma general, los enfermos con SDRA precisan ventilación mecánica invasora (VMI) para mejoría de la oxigenación y del trabajo respiratorio (2). Como consecuencia de la rápida expansión del COVID-19, los sistemas sanitarios de todo el mundo todavía se enfrentan a un elevado número de pacientes con fallo respiratorio agudo. Es por ello que la demanda de ventilación mecánica e intubación orotraqueal por esta enfermedad es mucho mayor que lo habitual de tal forma que, en ocasiones, excede a los recursos disponibles. Esto ha ocasionado que se precisen explorar otros recursos.

En pacientes muy seleccionados con SDRA por otras causas se ha descrito que se puede intentar evitar la intubación mediante ventilación mecánica no invasora (VMNI) (3,4) u oxigenoterapia de alto flujo (OAF)(5,6). Es por ello por lo que, en los servicios de Neumología, las clásicamente llamadas unidades de cuidados respiratorios intermedios o especiales se han preparado para atender a estos pacientes con terapias de soporte respiratorio no invasoras (7).

Dados los escasos datos de los que disponemos respecto al soporte respiratorio no invasor en el manejo de la infección por SARS-CoV2 grave, hemos querido conocer las características de los casos en los que hemos empleado este tratamiento, así como el impacto del mismo en la evolución de los pacientes, en uno de los hospitales de tercer nivel que ha atendido a más números de casos de COVID-19 de Europa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio tipo cohorte retrospectiva, que se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel de Madrid. Es un trabajo preliminar en el que se incluyeron los pacientes hospitalizados por COVID-19 que precisaron terapias respiratorias no invasoras, tipo VMNI y OAF durante el ingreso en el primer período de la pandemia comprendido entre el 15 de marzo y 30 abril del 2020. Así, se consideraron terapias respiratorias de VMNI a la presión en vía aérea con dos niveles (BiPAP), la presión continua en la vía aérea (CPAP) convencional y la CPAP Pulmodyne® y, por otra parte, la OAF. También se incluyeron terapias ventilatorias invasoras en aquellos enfermos que las tenían a su salida de unidades de cuidados críticos

(UCC) (Servicio de Medicina Intensiva y Servicio de Anestesia y Reanimación). Se excluyeron pacientes con registros incompletos de las terapias respiratorias usadas durante el ingreso.

Se recogieron datos demográficos, comorbilidades asociadas, marcadores inflamatorios en los análisis al ingreso y al inicio de la terapia respiratoria (recuento de leucocitos y linfocitos, proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina), el tipo de terapia utilizada, el tiempo de uso y el motivo de inicio de este tratamiento. En este último aspecto se consideraron tres grupos:

- Grupo 1: precríticos. Cuando existían criterios de ingreso en UCC.
- Grupo 2: salidas de críticos. Al alta de las UCC. También se incorporaron en este grupo pacientes con terapias respiratorias invasoras por traqueotomía.
- Grupo 3: no críticos. No subsidiario de ingreso en UCC. Este grupo incluía a enfermos que, debido a sus comorbilidades asociadas, entre otras cosas, no tenían indicación de ingreso en UCC.

Asimismo, se registró el evento final a los 30 días de finalizar el uso de la terapia respiratoria. De esta forma, se incorporaron cuatro eventos diferentes que abarcaban: alta hospitalaria, traslado a centro de rehabilitación, ingreso en UCC y *exitus*. Si el paciente continuaba ingresado en el momento de la evaluación no se registraba evento alguno.

El trabajo ha sido remitido al CEIm del Hospital Universitario La Paz y, en todo momento se siguieron las indicaciones de la Declaración Helsinki.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar o número (porcentaje), según sus características. Para comparar los grupos se utilizaron las pruebas *t-Student* y *Mann-Whitney* en el caso de variables cuantitativas según cumplieran o no criterios de distribución normal y, para las variables cualitativas, se empleó la prueba de la *Chi-cuadrado*. En todos los casos, se consideró significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se efectuó con el paquete *IBM SPSS Statistic versión 19.0*.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 80 pacientes. La edad media fue $65,9 \pm 11,9$ años y el 56,3% eran hombres. Dentro de las comorbilidades destacaba que un 40% padecía hipertensión arterial y 33,3% obesidad y, con respecto a las patologías previas respiratorias, se constató enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en 8,8% y 4,4% de pacientes, respectivamente. El índice de comorbilidad de Charlson fue $3,1 \pm 2,1$ (tabla 1).

Tabla 1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Característica	Media (DE) ó número (%) (n = 80 pacientes)
Edad, años	65,9 (11,9)
Sexo masculino	45 (56,3)
IMC, kg/m ²	30,8 (6,2)
Tabaquismo	
Activo	3 (6,7)
Ex tabaquismo	8 (17,8)
No tabaquismo	27 (60)
Comorbilidades generales (n=45 pacientes)	
Hipertensión arterial	18 (40)
Obesidad	15 (33,3)
Diabetes mellitus	11 (24,4)
Cardiopatía	8 (17,8)
Enfermedad renal crónica	5 (11,1)
Comorbilidades respiratorias (n=45 pacientes)	
SAHS	12 (26,6)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4 (8,8)
Asma	2 (4,4)
Índice de comorbilidad de Charlson	3,1 (2,1)

Tabla 1. Datos expresados como media (desviación estándar) ó número (porcentaje).
IMC=índice de masa corporal; SAHS=síndrome de apneas hipopneas del sueño.

Terapias respiratorias

El tiempo medio en tratamiento con terapias respiratorias fue $8,2 \pm 11,5$ días. Así, 29 (36,3%) pacientes tuvieron BIPAP, 35 (43,8%) usaron CPAP (10 con CPAP convencional y 25 con CPAP Pulmodyne®) y 27 recibieron OAF. En concreto, en relación con el grupo de salidas de UCC, 7 (8,8%) enfermos tenían traqueostomía y uno de ellos tenía VMI por traqueostomía (tabla 2).

En cuanto clasificación por grupos de indicación de la terapia respiratoria, 37 (46,3%) pacientes correspondían al grupo 1 (precriticos), 24 (30%) al grupo 2 (salidas de UCC) y 19 (23,8%) al grupo 3 (no criticos) (tabla 2).

Impacto de las terapias respiratorias

Se evaluaron los eventos a los 30 días tras la finalización de la terapia respiratoria en 78 pacientes, ya

Tabla 2.- CARACTERÍSTICAS DE LAS TERAPIAS RESPIRATORIAS

Tipo de terapia respiratoria	
BiPAP	29 (36,3)
CPAP	10 (12,5)
CPAP Pulmonary®	25 (31,3)
OAF	27 (33,8)
Traqueostomía	7 (8,8)
Días con terapia respiratoria	8,2 (11,5)
Indicación de la terapia respiratoria	
Precríticos	37 (46,3)
Salidas de críticos	24 (30)
No críticos	19 (23,8)
Motivo de retirada	
Mejoría	45 (57,7)
Ingreso unidad de cuidados críticos	14 (17,9)
No tolera terapia respiratoria	4 (5,1)
Exitus	15 (19,2)
Días de hospitalización en unidades de críticos para el grupo salidas de críticos	13,6 (7,8)
Evento	
Alta hospitalaria	42 (53,8)
Traslado a centro de rehabilitación	3 (3,8)
Ingreso en unidades de cuidados críticos	16 (20,5)
Exitus	17 (21,8)

Tabla 2. Datos expresados como media (desviación estándar) ó número (porcentaje).

BiPAP=presión en vía aérea con dos niveles; CPAP=presión continua en la vía aérea; OAF=oxigenoterapia de alto flujo.

que dos enfermos continuaban hospitalizados con este tratamiento en el momento de la evaluación. La media de días desde la finalización de la terapia respiratoria hasta el evento fue de $9,1 \pm 12,5$ días.

En el grupo de enfermos precríticos (grupo1), 52,8% pudieron irse de alta sin necesidad de ingreso en una UCC. Esto quiere decir que se evitó el ingreso en estas unidades en, aproximadamente, uno de cada dos pacientes con criterios de gravedad clínica. Asimismo,

el 38,9% de pacientes ingresaron en una UCC, lo que traduciría que esta terapia estabilizó al enfermo el tiempo necesario hasta poder ser ingresado en alguna de unidad de alta complejidad (tabla 3). Finalmente, tres (8,3%) enfermos fallecieron.

En los casos que salieron de una UCC (grupo 2), se observó que el empleo de estas terapias se asoció a una evolución favorable en 19 (82,6%) de ellos. Así, 18 pacientes alcanzaron el alta hospitalaria y un

paciente el traslado a una unidad de rehabilitación, en el plazo de los 30 días posteriores tras la finalización de la terapia respiratoria. Solamente el 13% de pacientes (reingresó en UCC en el 8,7% y *exitus* en el 4,3%) tuvo una progresión clínica negativa.

Por último, en el grupo no críticos (grupo 3), seis enfermos (31,3%) se fueron de alta o se trasladaron a un centro de rehabilitación en el lapso de los 30 días tras finalizar el uso de la terapia respiratoria. Esto indicaría que casi un tercio de los pacientes que, por distintas circunstancias, no reunían criterios de ingreso en una UCC, mostraron una evolución favorable con el uso de estos tratamientos (tabla 3). Se registraron 13 *exitus* en este grupo.

Hasta donde nosotros conocemos no ha habido ensayos clínicos con estas terapias. No obstante, sí que se han publicado varios trabajos a lo largo de la corta evolución de esta nueva enfermedad que muestran un porcentaje de uso de terapias no invasoras muy diverso que generalmente se inician en las UCC. Por ejemplo en Wuhan, ciudad en la que surgió el primer caso, los datos van desde un 10,9% de uso de VMNI(8), al 24% (teniendo en cuenta también el OAF)(9), o hasta en un 56% (10). En Lombardía, principal región afectada de Italia, de un total de 1.591 enfermos un 11% precisó VMNI (11). En EEUU, el uso varía desde un 5% en OAF y 1% en VMNI en Nueva York (12) hasta un 19% en la serie Washington (13).

Tabla 3.- ANÁLISIS DE EVENTOS SEGÚN GRUPO DE PACIENTES CON TERAPIA RESPIRATORIA

Eventos	Alta hospitalaria	<i>Exitus</i>	Ingreso en UCC	Traslado a centro de rehabilitación	Total
Grupos					
Precríticos	19 (52,8)	3 (8,3)	14 (38,9)	0	36
Salidas de críticos	18 (78,3)	1 (4,3)	2 (8,7)	2 (8,7)	23
No críticos	5 (26,3)	13 (68,4)	0	1 (5,3)	19

Tabla 3. Datos expresados como número (porcentaje).
UCC=unidades de cuidados críticos.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con insuficiencia respiratoria grave secundaria a enfermedad por COVID-19 en un Servicio de Neumología hemos visto el importante papel de la VMNI y otros soportes no invasivos en un contexto de pandemia mundial y limitación de recursos sanitarios. Estos pacientes eran en su mayoría hombres (56%) con una edad de 66 ± 12 años y un IMC medio de 30 kg/m². Casi la mitad de la cohorte la conformaban pacientes precríticos en los que se manejó como terapia puente para intentar retrasar o evitar el ingreso en UCC debido a la limitación de camas, así como dar tiempo a que las terapias antiinflamatorias ejerciesen su efecto, de tal forma que se consiguió evitar ingreso en más de la mitad de ellos. Otro tercio de terapias correspondieron al grupo de pacientes con altas precoces de UCC que sirvieron para liberar camas de dichas unidades para otros pacientes. En este grupo únicamente en el 13% se objetivó una evolución desfavorable. Por último, el 24% de terapias se pautaron en pacientes muy graves no subsidiarios de UCC con "techo terapéutico" en la VMNI. En este grupo hasta un 31,3% alcanzaron una mejoría clínica gracias al soporte respiratorio no invasor.

Con todos estos datos publicados y dado el contexto actual, la OMS ha recomendado que en pacientes seleccionados con COVID-19 y SDRA leve secundario se puede hacer un intento terapéutico con BIPAP, CPAP o OAF. Por supuesto, siempre en un lugar monitorizado y protegido, así como con personal con experiencia (14). Hay que señalar que se hace hincapié en uno de los principales problemas potenciales de estas terapias como es el alto riesgo de transmisibilidad que sabemos que conlleva un elevado contagio entre personal sanitario(15,16).

Respecto a con qué tipo de terapia no invasora iniciar en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave y COVID-19 no hay recomendaciones basadas en evidencia. Las opciones difieren entre sociedades científicas (7,17,18) y la selección de una u otra terapia está sobre todo basada en la preferencia personal del clínico y tolerancia del paciente. En nuestra cohorte hemos objetivado una distribución más o menos homogénea de los tres sistemas. En primer lugar, la BIPAP se aplicó en el 36,3% de los casos. Se trata de un modo ventilatorio que genera una presión inspiratoria y otra espiratoria de tal forma que puede aportar presiones altas en la vía aérea, así como ayudar en el reclutamiento alveolar. Además facilita la eliminación de dióxido de carbono en aquellos pacientes con retención del mismo. Como inconvenientes hay

que destacar que necesita de mayor experiencia del clínico por una mayor dificultad técnica y ocasionalmente en el enfermo genera asincronías difíciles de solucionar(19). Además, puede tener regular tolerancia, si bien en esta cohorte el 95% de los pacientes presentó un 95% de tolerancia al total de las terapias. En segundo lugar, la CPAP se utilizó en el 43,8% de los pacientes. Este tratamiento genera una presión continúa controlada en la vía aérea que facilita el reclutamiento alveolar sin los problemas de asincronías que se pueden tener con la BIPAP. Además, puede ir acompañada de una alta fracción de oxígeno (FiO₂) y con la ventaja de una buena tolerancia en general. Por último, en el 33,4% se emplearon las cánulas nasales de OAF. Éstas, además de que aportan un elevado porcentaje de FiO₂, en general son bien toleradas y permiten al paciente hablar o comer. Sin embargo, a pesar de que generan una baja presión al final de la espiración haciendo un efecto PEEP, ésta es inestable y depende de muchos factores(20,21). La OAF muestra además otro inconveniente en contexto de una pandemia en la que es preciso una distribución racional de recursos como el oxígeno líquido, puesto que la limitación de éste ha sido un punto para considerar también en la elección de la terapia.

Respecto a la mortalidad de nuestra serie, ésta se produjo hasta en un 19% de los casos, porcentaje que se encuentra dentro del intervalo descrito en otras series de características heterogéneas en las que se describe desde en el 12% hasta el 78% (10,11,22,23). Debemos tener en cuenta en nuestros casos que, no sólo todos los pacientes pertenecían a infección importante con insuficiencia respiratoria grave y que hasta el 24% ellos no eran subsidiarios de UCC, sino que además se trataba de una cohorte en la que se identificaron varios factores predictores de mortalidad previamente descritos como la edad media mayor a 65 años y las comorbilidades cardiovasculares(22,24).

Debido a la falta de ensayos clínicos que evalúen la ventilación mecánica invasora frente terapia de soporte respiratorio no invasor, éstas últimas deben manejarse sopesando riesgos y beneficios, posibilidad de transmisibilidad y uso correcto de recursos(16). Además, en nuestra experiencia es recomendable el trabajo conjunto con las UCC que aporte un manejo multidisciplinar, siempre beneficioso para el paciente (25). Es preciso el diseño de ensayos clínicos aleatorizados para aportar evidencia no sólo sobre factores pronóstico de respuesta al soporte respiratorio no invasor, sino también para asentar indicaciones de cada una de las diferentes modalidades disponibles.

Este trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, por la naturaleza retrospectiva del mismo, algunos datos no están disponibles. Además, puesto que se trata de una investigación preliminar, faltan por recoger algunas variables importantes como las comorbilidades de todos los pacientes. En segundo lugar, puesto que se ha llevado a cabo en un único centro con un número limitado de pacientes, los hallazgos deben ser extrapolados con precaución a una población más grande. Por último, debido al corto tiempo de seguimiento del estudio la morbilidad a medio y largo plazo puede estar infraestimada.

CONCLUSIONES

Las terapias respiratorias aplicadas en un Servicio de Neumología tienen un impacto favorable en pacientes con insuficiencia respiratoria grave secundaria a enfermedad por COVID-19, tanto en los grupos de pacientes con criterios de ingreso en unidades de cuidados críticos, como en aquellos que no lo tienen. Asimismo, favorecen la evolución positiva en los pacientes con alta precoz de las unidades de cuidados críticos.

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales del Hospital Universitario La Paz que han colaborado durante esta pandemia en el manejo de los pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guan L, Zhou L, Zhang J, Peng W, Chen R. More Awareness Is Needed for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2019 Transmission Through Exhaled Air During Non-Invasive Respiratory Support: Experience From China. *Eur Respir J* 2020;55:2000352.
2. Bellani G, Laffey J, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights From the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67-77.
3. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care* 2015;60:162-169.
4. Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CMAJ* 2017;189:E260-7.
5. Patel B, Wolfe K, Pohlman A, Hall J, Kress J. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2435-2441.
6. Zhan Q, Sun B, Liang L, et al. Early Use of Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Acute Lung Injury: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2012;40:455-460.
7. Cinesi C, Peñuela Ó, Luján TM, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient With Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 Infection. *Arch Bronconeumol* 2020;56 Suppl 2:11-8.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.

9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1.591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-1581.
12. Cummings M, Baldwin M, Abrams D, et al. Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults With COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1763-1770.
13. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-1614.
14. Organization WHO. Clinical management of COVID-19. (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>). Acceso: 12 de julio 2020.
15. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers With Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America Clin Infect Dis* 2020: ciaa287.
16. Schünemann H, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020:M20-2306.
17. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID19 (confirmed or suspected). NHS. (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-NIV-respiratory-support-and-coronavirus-v3.pdf>). Acceso: 12 de julio 2020.
18. Alhazzani W, Möller M, Arabi Y, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020;48:e440-69.
19. Bellani G, Laffey J, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights From the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67-77.
20. Parke R, Eccleston M, McGuinness S. The Effects of Flow on Airway Pressure During Nasal High-Flow Oxygen Therapy. *Respir Care* 2011;56:1151-1157.
21. Messika J, Ben AK, Gaudry S, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care* 2015;60:162-169.
22. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1-11.
23. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
24. Du R, Liang L, Yang C, et al. Predictors of Mortality for Patients With COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J* 2020;55:2000524.
25. Borobia A, Carcas A, Arnalich F, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching Hospital In Europe. *J Clin Med* 2020;9:E1773.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Álvarez-Sala R.

Terapias respiratorias no invasoras en la Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 154–160

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev07

REVISIÓN (E)

LAS ENFERMEDADES QUE PRODUCE EL CORONAVIRUS
DISEASES PRODUCED BY CORONAVIRUS

José Ramón de Berrazueta Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cardiología

Palabras clave:

COVID-19;
Coronavirus Disease,
2019;
ECA2: Enzima
Convertidora de la
Angiotensina 2;
MERS: Síndrome
Respiratorio del
Oriente Medio;
SARS-COV 2:
Síndrome Respiratorio
Agudo Severo por
Coronavirus 2;
SDRAS: Síndrome
Distrés Respiratorio
Agudo Severo.

Keywords:

ACE2: Angiotensin-
Converting Enzyme 2;
ARDS: acute
respiratory distress
syndrome;
COVID-19:
Coronavirus Disease,
2019;
MERS: Middle
East Respiratory
Syndrome;
SARS-COV 2: Severe
Acute Respiratory
Syndrome by
Coronavirus 2.

Resumen

Estamos viviendo y sufriendo una experiencia médica única en estos momentos. Un pequeño virus de no más de 100 nanómetros, de la familia de los coronavirus, conocido como SARS-COV 2 o COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) inició su expansión por el mundo partiendo de la localidad de Wuhan en China en los últimos meses del 2019. En Diciembre de ese año ya se reconocía por las autoridades de la OMS como una posible grave enfermedad. Su extensión ha sido paulatina, pero explosiva, por más de 200 países de todos los continentes. La mayor parte de los infectados (hasta un 80%) pasará asintomático su proceso. Pero los enfermos que desarrollan la enfermedad lo harán en diverso grado. El 40% de forma leve, paucisintomáticos, mientras que el otro 60 % presentarán síntomas respiratorios que en un 15% serán severos y en un 5% colocarán al paciente en situación crítica. La presentación clínica más común es en forma de bronconeumonía bilateral progresiva, con hipoxemia y distrés respiratorio agudo severo, que compromete la vida del paciente. Son pacientes que necesitarán ingreso hospitalario para tratamiento con soporte respiratorio, y en las situaciones críticas ingreso en las unidades de cuidados intensivos, para conectar a respiración asistida, y si se complica con la patología cardíaca que puede acompañar en un porcentaje importante a estos pacientes graves, para soporte circulatorio. Estos son los pacientes que alcanzan una alta mortalidad. EL virus tiene una estructura característica en la que la cadena monocatenaria de RNA, se encuentra envuelta por una serie de proteínas entre las que destacan las espículas de superficie que le dan la forma característica, o proteínas S. Estas sirven de unión a los receptores específicos celulares del Enzima Convertidor de la Angiotensina 2, ECA2, con los que interactúa. A través de los mismos se introduce en las células epiteliales respiratorias o del aparato cardiovascular y de otros órganos. Emplea la estructura genética de las células invadidas para replicarse y extenderse por todo el órgano afectado y a todo el organismo. El sistema de respuesta inmunitario, tanto humoral como celular trata de frenar el estímulo replicativo del virus. La resistencia del virus a limitar su replicación, hace que se continúe produciendo la respuesta incontrolada de mediadores antiinflamatorios, lo que se resume en lo que se denomina tormenta de citocinas. Este es el mecanismo de daño más importante producido por la respuesta del organismo. Se descompensan los equilibrios homeostáticos, tanto del mantenimiento de la presión arterial con hipotensión crítica y situaciones de shock, como del equilibrio de los sistemas pro y anticoagulantes, con una producción de trombos generalizada que produce las más graves complicaciones, así como la destrucción de las propias barreras antiinfecciosas. La patología pulmonar, evoluciona progresivamente desde la neumonía a la fibrosis complicándose en muchos de los pacientes críticos con tromboembolismos pulmonares. En el sistema circulatorio se produce daño miocárdico, con criterios de trombosis e inflamación en forma de daño isquémico y distintas formas de miocardiopatía. Una de las más singulares ocurre específicamente en población joven, en forma de una respuesta hiperinflamatoria multisistémica. Pero se pueden dañar también, el hígado, riñón, sistema nervioso central y otros órganos y sistemas no vitales.

Abstract

We are living and suffering a unique medical experience right now. A small virus, of no more than 100 nanometers, from the coronavirus family, known as SARS-COV 2 or COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) began its expansion around the world, starting from the city of Wuhan in China in the last months of 2019. In December of that year it was already recognized by the WHO authorities as a possible serious disease. Its extension has been gradual, but explosive, by more than 200 countries on all continents. Most of the infected (up to 80%) will pass their process asymptomatic. But the sick who develop the disease will do so to varying degrees. 40% mildly, paucisymptomatic, while the other 60% will present respiratory symptoms that in 15%

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: joseramon@berrazueta.com

will be severe and in 5% will place the patient in a critical situation. The most common clinical presentation is in the form of progressive bilateral bronchopneumonia, with hypoxemia and severe acute respiratory distress, which compromises the patient's life. These are patients who will need hospital admission for treatment with respiratory assistance, and in critical situations, admission to intensive care units, to connect to assisted breathing, and if it is complicated by cardiac pathology, which can accompany a significant percentage of these severe patients, for circulatory support. These are the patients that reach a high mortality. The virus has a characteristic structure in which the single-stranded chain of RNA is enveloped by a series of proteins, among which the surface spicules that give it the characteristic shape, or S proteins, stand out. They serve as binding to specific receptors cells of the Angiotensin 2 Converting Enzyme, ECA2, with which it interacts. Through them it is introduced into the respiratory epithelial cells or the cardiovascular system and other organs. It uses the genetic structure of invaded cells to replicate and spread throughout the affected organ and throughout the body. The immune response system, both humoral and cellular, tries to stop the replicative stimulus of the virus. The resistance of the virus to limit its replication causes the uncontrolled response of anti-inflammatory mediators to continue, which is summarized in what is called a cytokine storm. This is the most important damage mechanism produced by the body's response. Homeostatic balances are decompensated, both in maintaining blood pressure with critical hypotension and shock situations, and in the balance of pro and anticoagulant systems, with a general production of thrombi that produces the most serious complications, as well as the destruction of own anti-infective barriers. Pulmonary pathology progresses progressively from pneumonia to fibrosis, complicating many of the critically ill patients with pulmonary thromboembolism. Myocardial damage occurs in the circulatory system, with criteria for thrombosis and inflammation in the form of ischemic damage and different forms of cardiomyopathy. One of the most unique occurs specifically in the young population, in the form of a multisystemic hyperinflammatory response. But they can also damage the liver, kidney, central nervous system and other non-vital organs and systems.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACAN: Arterias Coronarias Angiográficamente Normales
ACVA: Accidente Cerebro Vascular Agudo.
Ang II : Angiotensina II.
ARA II: bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II
CNG: coronariografía.
DD: Dímero D
DM: Diabetes Mellitus
ECA2: Enzima Convertidor de la Angiotensina 2
ECG: electrocardiograma
ECMO: oxigeneador extracorpóreo de membrana
ECOCG: ECOcardiografía (ECOCG),
ECV: Enfermedad Cardio Vascular
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
FEVI: Fracción de Eyeccion del ventrículo izquierdo
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HTA: hipertensión arterial
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
IECAS: Inhibidores del Enzima convertidor de la Angiotensina (los IECAS)
IFN: interferón
IM: infarto de miocardio
IR: Insuficiencia renal
IRC: Insuficiencia renal crónica
MINOCA: Myocardial Infarction Non Obstructive Coronary Ateries

NK: células Natural Killer
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa / polymerase chain reaction
RNA: Ácido Ribonucleico
RANME.: Real Academia Nacional de Medicina de España.
RMN : Resonancia Magnética Nuclear.
SARS-COV 2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronaravirus 2.
/ Severe Acute Respiratory Syndrome.
SCA: síndrome coronario agudo
SLC: Síndrome de liberación de Citokinas
SNC: Sistema Nervioso Central.
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SU: Servicios de Urgencia
TAC: Tomografía Axial Computorizada.
TDL: Tasa de letalidad general
TEP: tromboembolismo pulmonar
TNF : Tumor Necrosis Factor.
Tp: Troponina
TpI: Troponina I
TpT: Tromponina T.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

1. GENERALIDADES

Una pandemia producida por el coronavirus SARS-COV2 o COVID-19, recorre el mundo. La experiencia médica más singular, inédita e intensa que ha vivido la humanidad en los últimos 100 años. Una explosión de enfermedad y muerte, con un acúmulo de conocimientos sin precedentes, en todos los aspectos de esta nueva enfermedad. Decenas de miles de trabajos publicados. Muchos resultados preliminares sin el rigor de las publicaciones científicas a las que estamos acostumbrados en nuestra vida profesional. Una enfermedad capaz de alterar mucho más que la salud, dañando la estabilidad social y económica de todas las sociedades que la han sufrido. Todo, excesivo para poder ser comentado en un breve trabajo de revisión. Por eso, conociendo las colaboraciones de otros autores en este número monográfico de Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España, esta revisión es un recorrido somero de las manifestaciones orgánicas más frecuentes de la enfermedad, tratando de forma algo más extensa, las manifestaciones cardiovasculares.

El causante de todo este gran daño sanitario, social y económico es un virus de 80 a 160 nanómetros, el virus SARS COV 2 o COVID 19 similar en estructura y en la respuesta que induce en el organismo humano, a los otros coronaravirus que han afectado a los humanos desde los años 60 de la pasada centuria. Los últimos fueron en 2003 el que causó el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (1) y en 2012, el MERS, Middle East Respiratory Syndrome o Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (2) tuvieron una alta afinidad por el aparato respiratorio y causaron una alta mortalidad, pero la expansión del virus fue limitada a unos pocos países, frente a la expansión universal del SARS-COV2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) o (Coronavirus Disease, 2019) COVID 19. Las características estructurales de estos virus, y las diferencias que contiene el COVID 19 han sido descritas con gran profusión de detalles en un número anterior de esta revista por los Profesores Maroto y Piédrola (3).

1-1.- Vías de entrada:

Los coronavirus, como el SARS-COV2, son virus que se transmiten por vía aérea, con entrada por boca, nariz y de ahí a los pulmones. Esta afectación del aparato respiratorio es la manifestación más importante. Las características de los mecanismos que emplea el virus para colonizar e infectar el organismo, ha sido tratado también por los doctores Maroto y Piédrola en esta misma revista.

1-2.- Cómo penetra el virus en las células.

Cuando el virus se adhiere al epitelio que recubre una mucosa o al endotelio vascular, lo hace a los receptores ECA2 que comparte alguna similitud con el ECA (enzima convertidor de la angiotensina) pero que no es inhibido, como este, por los Inhibidores del

Enzima convertidor de la Angiotensina (los IECAS) que empleamos en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) la insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. En realidad el papel principal de ECA2 es la degradación de Angiotensina II (Ang II) que resulta en la formación de angiotensina 1-7 (Ang 1-7) con lo que se opone a las acciones, entre otras, constrictoras de Ang II, por lo que su papel es beneficioso en las enfermedades cardiovasculares señaladas (4). La ECA2 se expresa en el pulmón, corazón, endotelio vascular, epitelio intestinal, y los riñones, proporcionando un mecanismo para la disfunción multiorgánica que se manifiesta en los casos graves de infección por SARS-CoV-2. (5)

El papel de este receptor ha sido tratado también por los distintos autores de esta monografía, por lo que no insistiremos más allá de señalar el controvertido papel de los fármacos IECAS y bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II (ARA II), que al comienzo de la pandemia hizo que hubiera una controversia sobre la continuidad de los tratamientos antihipertensivos con esos fármacos, que obligó a las distintas sociedades científicas a señalar que no existían evidencias clínicas que demostraran beneficios o daños que obligaran a suspender dichos tratamientos en los pacientes con enfermedad o riesgo de padecer COVID-19. No se tardó mucho en demostrar que los pacientes que tomaban IECAS y ARAII antes de ser hospitalizados reducen significativamente la gravedad y el riesgo de COVID-19 severo frente a otros anti hipertensivos (6).

1- 3.- Estimulación del sistema inmunitario:

A través de estos receptores ECA 2 el virus coloniza el ADN nuclear de la célula y comienza a multiplicar el material genético del virus que se extiende a más y más células a través de la estimulación que el virus induce en el sistema inmunitario del paciente. Las primeras respuestas consisten en la activación de los linfocitos T que inducen una liberación de interferón (IFN) gamma y TNF (Tumor Necrosis Factor) alfa, como parte de la respuesta celular que se estimula en cascada con activación de gran número de células como neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, linfocitos Ty B, células Natural Killer (NK) del sistema inmune y células endoteliales. Reconocen antígenos circulantes de los virus y producen anticuerpos (inmunoglobulinas), pero además inducen la liberación de numerosas citokinas y quimiokinas, más allá de las necesidades de una infección común. Esta respuesta es similar a la que se denominó Síndrome de liberación de Citokinas (SLC) o tormenta de citokinas, observado en pacientes con SARS-CoV1 y MERS CoV (7). Lo mismo que los dos coronavirus anteriores, el SARS-CoV2 o COVID-19 conduce a la apoptosis de linfocitos T, que es el mecanismo responsable de la linfopenia que aparece en estos pacientes y que es un biomarcador de la enfermedad.

Estos mecanismos de respuesta inmune humoral y celular, han sido tratados extensamente en el artículo del Profesor Emilio Gómez de la Concha en este número de Anales de la RANME.

2. PRIMERAS MANIFESTACIONES

Tras el contacto de contaminación detectado por un primer test positivo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) al SARS-COV 2, prácticamente todos los pacientes presentan un periodo de incubación asintomático que puede durar entre 4 a 5 días. Posteriormente un grupo de pacientes desarrollarán una enfermedad que puede llegar a ser mortal, mientras que otro porcentaje de pacientes infectados continuará asintomático. Aunque a algunos hay que considerarlos, presintomáticos, variando según las series, entre un 10% y más de un 80% de estos pacientes que estando asintomáticos cuando se realiza el test de la PCR luego pueden llegar a convertirse en sintomáticos. Esto sobre todo ha ocurrido con los pacientes de edad internados en residencia de mayores. Mientras que en comunidades cerradas, como son los cruceros en los que se desarrolló la infección y debieron guardar cuarentena, los asintomáticos estaban entre la población más joven.

Este grupo de pacientes infectados asintomáticos es muy importante, porque las personas que no se sienten o se ven enfermas, tienen una mayor interacción con otras personas, que las que tienen síntomas. Si la transmisión asintomática es realmente común, testar solo a los que tienen síntomas no parece muy correcto y se necesita tener un grupo poblacional amplio donde se teste de forma sistemática a toda la población para conocer cual es en realidad el auténtico porcentaje de asintomáticos (8). Pero en distintos trabajos el porcentaje de personas infectadas asintomáticas puede variar tanto como del 30 % al 96% que se encontró entre miles de internos en 4 sistemas penitenciarios estatales (9).

Este grupo que será principalmente el de la población más joven, se convierten así en los más importantes transmisores de la enfermedad, convirtiendo este hecho en uno de los mayores problemas epidemiológicos, que indica la importancia de realizar pruebas de PCR en los contactos de personas que se conocen infectadas. Resalta también la importancia de las prácticas de aislamiento de los infectados, distanciamiento físico entre las personas en tiempos de epidemia, y la necesidad del empleo habitual de mascarillas faciales por la población general cuando exista aglomeración de personas tanto en espacios al aire libre y sobre todo en espacios interiores.

El grupo que inicia la presentación de síntomas, en el 80% evoluciona en forma de enfermedad leve, el 15% como enfermedad grave y aproximadamente el 5% serán enfermos críticos que necesitarán intubación endotraqueal y soporte ventilatorio. En estos, la mortalidad alcanza el 50% y serán principalmente varones y de edad superior a los 65 años. Esta población es altamente transmisora del virus, por lo que se deben extremar las medidas de aislamiento y prevención de los contactos y muy especialmente del personal sanitario

Los síntomas iniciales son muy comunes e inespecíficos, como fiebre (88%), dificultad respiratoria (38%) y temblores (11%) junto con tos seca (68%),

tos productiva (33%) cefalea (14%) rinorrea (5%) mialgias (15%), náuseas y vómitos (5%) y diarreas (entre 4 y 14%). La disnea es la manifestación que presentan la mayoría de los pacientes (44%) que requieren ingreso en cuidados intensivos, mientras que los pacientes con náuseas y vómitos requirieron menos cuidados intensivos. En los pacientes críticos, el 11% no experimentaron fiebre hasta 2 a 8 días después del inicio de los síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Otros síntomas menos comunes fueron expectoración (28%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%)(10).

La mediana de duración desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación radiológica de la neumonía fue de 5 días. La mediana de duración desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI fue de 9,5 (entre 7 y 12,5) días (11). Se tardó algo más en identificar otros síntomas. En el registro inglés, se pudo comprobar que entre el 20 y 24% de los pacientes con PCR positiva al virus tienen como síntomas premonitorios la anosmia y ageusia, que son síntomas de sospecha de la enfermedad (12).

Los pacientes con manifestaciones sintomáticas de COVID 19 presentan alrededor del 40%, algunas características de riesgo o enfermedades subyacentes como obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar crónica, con variaciones ligeras interregionales (13). La presencia de EPOC previo, se asocia con un aumento de riesgo de hasta cinco veces de padecer la infección grave por COVID-19. Por eso con estos pacientes deben extremarse las medidas que reduzcan el potencial de exposición al SARS-CoV-2 y el contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Pacientes con otras enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares presentan una alta mortalidad asociada con la infección por el COVID-19. Analíticamente la mayoría de los pacientes que ingresan en cuidados intensivos, tienen niveles elevados de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ferritina, Dímero D, lactato deshidrogenasa) en comparación con los pacientes tratados en plantas generales del hospital o atendidos exclusivamente en urgencias (14).

Otra característica distintiva de la presentación de la enfermedad la encontramos en la edad de los pacientes. Aunque la contaminación se describe a todas las edades, el padecimiento de síntomas y el empeoramiento se asocian a la progresión de la edad. En todos los estudios se ha encontrado que los pacientes varones de mayor edad son los más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, y los pacientes que fallecen tienen más edad que los supervivientes.(15).En la ciudad de Nueva York la tasa de mortalidad hospitalaria media llega al 21.1% de los pacientes y son tasas similares a las estimadas en China (28%) mientras que la tasa de mortalidad en unidades de cuidados intensivos se elevan al 43,6%, siendo siempre elevadas pero variables las reportadas en otros países como Italia (26%), China (38% y 78%) y Seattle (50% y 67%) (13).

Los pacientes mayores son también los que más tarde negativizan las pruebas de PCR positivas y más

retrasan la resolución de la enfermedad. Así cuando la edad aumenta de 36 a 68 años, el tiempo de resolución de la enfermedad pasa de 2,28 a 6,53 días, es decir aumenta en 4,41 días.

3. LA PRIMERA AFECTACIÓN CLÍNICA. ENFERMEDADES PULMONARES

El SARS-COV2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) o COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) es, como su nombre indica, un virus con afinidad por el aparato respiratorio. Tras el periodo de incubación asintomático, que puede durar alrededor de cinco días, en las que el virus solo se multiplica, entre el 60 y 80% de los pacientes continuarán, contaminados pero asintomáticos. Pero un grupo de 20 al 40 % presentarán una infección respiratoria de vías altas con síntomas irritativos ya descritos muy inespecíficos como tos seca o productiva, y fiebre. Al hacerse descendente, en el 60% de los pacientes sintomáticos, comienzan a presentar disnea, que es el síntoma más común junto con la hipoxemia del motivo de ingreso hospitalario y en las unidades de cuidados intensivos. Clínicamente desarrollarán las distintas formas de presentación de la enfermedad pulmonar, desde la bronconeumonía, con diferentes grados de severidad, la fibrosis pulmonar, y el tromboembolismo pulmonar, como complicación asociada al daño endotelial que produce el virus. Todas estas enfermedades se acompañan de hipertensión arterial pulmonar que agrava el pronóstico de las mismas (13). Todas estas patologías, sus mecanismos desencadenantes, y pruebas diagnósticas, tanto funcionales como de imagen, son tratadas en este número de Anales de la RANME, en los capítulos de los Profesores, Luis Martín Bonmatí y Rodolfo Alvarez-Sala.

4. APARATO CARDIOVASCULAR Y COVID-19

El siguiente nivel que alcanza la infección por COVID-19 es el aparato cardiovascular. Lo mismo que en el epitelio del aparato respiratorio, los receptores ECA-2 tienen una elevada expresión en el corazón contrarrestando los efectos de la angiotensina II en la patologías con una activación excesiva del Sistema Renina-Angiotensina, como son la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica (16). La Enfermedad Cardio Vascular (ECV) fue una comorbilidad común en pacientes de epidemias anteriores por SARS y MERS, como ha ocurrido también con el actual COVID-19. En las tres epidemias por coronavirus, ha habido una elevada prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) (11%) y ECV previas (8 %) a la infección. La presencia de cualquiera de estas comorbilidades aumentó el riesgo de muerte 12 veces (17).

En los primeros informes de China sobre el COVID 19, se señalaba una tasa de letalidad (TDL) general (TDL: número de muertes / número de casos diagnosticados) de 2,3%, mientras que los pacientes que habían

sido diagnosticados previamente de ECV presentaban una TDL del 10,5%; un 7,3% los que tenían DM, 6,3% para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6% para hipertensión y 5.6% para cáncer. Se confirmaba también que los pacientes más graves con COVID 19 presentaban más complicaciones previas (48%), pero eran aún más elevadas en los que fallecen (67%). Se señalaba también que la hipertensión estaba presente en el 30% (48% de los que fallecían), la DM en el 19% (31% de los éxitos) y ECV en el 8% (13% de los fallecidos) (18).

En otras series las cifras son parecidas, con una comorbilidad en pacientes tanto ambulatorios como ingresados del 24%, que aumenta al 58% en los que precisan intubación o fallecen. Un 15% estaban diagnosticados de hipertensión (36% entre los intubados o muertos), 7.4% con DM (27% entre los intubados o muertos), y 2.5% de enfermedad coronaria (9% en intubados o muertos) (19). La presencia de estos antecedentes se asocia a los pacientes con edad más avanzada, en los que la enfermedad por COVID 19 es más grave, tienen un sistema inmune más afectado, los niveles del ECA-2 más elevados y como pacientes de edad, tienen más ECV.

4 - 1.- Lesión Aguda Miocárdica

Más de un 20% de los pacientes graves infectados con COVID y con manifestaciones previas respiratorias, presentan signos de daño miocárdico, reflejado por la elevación de los niveles de troponina (Tp) sin que se pueda aclarar si representa un infarto de miocardio primario, un desequilibrio entre aporte y demanda del flujo coronario miocárdico o una lesión miocárdica no isquémica. El 12% de los pacientes con COVID-19 no tenían ECV conocida previamente y fueron diagnosticados de lesión aguda miocárdica por presentar niveles elevados de troponina I (TpI) ultrasensible (20). Sin embargo en una serie de EEUU la lesión miocárdica de estas características alcanzaba al 36% de los pacientes hospitalizados (21).

En la serie de Guo analizan 187 pacientes, de los que 66 (el 35.3%) tenían ECV subyacente previa, incluyendo hipertensión, cardiopatía isquémica y miocardiopatía. El 27.8% de los pacientes (52 casos) presentó lesión miocárdica aguda con este criterio de niveles elevados de troponina T (TpT). Estos pacientes no habían presentado al ingreso ninguna complicación que no fuera la clínica respiratoria. Los pacientes con TpT elevada tuvieron una mortalidad muy superior (59,6%) a los que tuvieron TpT en niveles normales (8,9%) y se confirmaba que los pacientes con la troponina elevada eran varones, de más edad y con los antecedentes de comorbilidad que hemos señalado.

Durante el ingreso, los pacientes con niveles elevados de TpT frente a los que no elevaron las cifras de TpT tuvieron más complicaciones, como el SARS (57.7% vs 11.9%), arritmias malignas (11.5% vs 5.2%) coagulopatía aguda (65.8% vs 20.0%) y fallo renal agudo (36.8% vs 4.7%). Los mismo ocurrió con los éxitos durante la hospitalización, fueron superiores en pacientes con TpT elevada con ECV previa (69,44%) que los que tenían TpT elevada sin ECV previa (37,5%). Los que

tuvieron niveles de TpT normales, tuvieron también diferente mortalidad dependiendo de que tuvieran ECV subyacente (13,3%) o no tuvieran ECV (7,62%) .

Lo mismo ocurría en la serie americana. El 24% de los pacientes tenía historia previa de ECV. El 33% de los pacientes que aumentaron los niveles de Tp fallecieron el 24%, mientras que en un 29% de los pacientes en los que durante la hospitalización bajaron los niveles, se redujo la mortalidad al 12% (21).

Otro de los datos que mostraron estos estudios fue que el tratamiento con o sin IECAS o ARAII en los pacientes con COVID-19 no mostraba diferencia en la mortalidad, es decir no aumentaban el riesgo con su empleo, permitiendo despejar la duda sobre qué hacer con estos tratamientos en pacientes que los estaban recibiendo crónicamente durante esta pandemia, confirmaba que no había evidencia alguna para modificar el tratamiento antihipertensivo (22, 23). Otros estudios, presentaron resultados similares lo que obliga a considerar en los pacientes con COVID-19, la necesidad de monitorizar estrechamente los niveles de enzimas miocárdicas, el ritmo cardíaco y la función cardíaca, para prevenir mayores complicaciones.

4 – 2.- Infarto de Miocardio

Otra forma de analizar el curso de la cardiopatía isquémica durante la infección por Covid-19 ha sido examinando aquellos casos con Covid-19 confirmado que presentaban elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) (24). A los pacientes que les completaron el estudio con coronariografía (CNG), aquellos en los que esta era normal o en los que en ausencia de CNG, no hubiera alteración segmentaria en el movimiento de la pared ventricular en el ECO, se etiquetaron como libres de lesión obstructiva coronaria. De 18 casos con elevación del segmento ST, 10 pacientes (56%) presentaron este dato en el momento del ingreso, mientras que los otros 8 pacientes presentaron la elevación del segmento ST durante la hospitalización (mediana, 6 días). En los que se realizó el estudio ventricular por ECOcardiografía (ECOEG), el 36% tenía una Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal, un 20% de ellos con anomalía segmentaria. El 57% de los pacientes tenían una FEVI reducida, y de ellos el 62% anomalías segmentarias. Aunque el número de casos era pequeño, se hizo CNG a la mitad de los pacientes. De estos el 67% tenían enfermedad obstructiva coronaria, y el 56% de los mismos fue sometido a intervencionismo terapéutico percutáneo. El 44 % de los pacientes que tuvo un diagnóstico clínico de infarto de miocardio (IM), tuvieron niveles de Tn y DD superiores a los que presentaron el 56% que se les etiquetó como lesión miocárdica no coronaria o con Arterias Coronarias Angiográficamente Normales (ACAN). El 72% (n= 13) de los pacientes fallecieron en el hospital, el 30 % (n=4) eran pacientes con infarto de miocardio (la mitad de estos pacientes) y el restante 70% (n= 9) presentaban lesión miocárdica con ACAN, aunque presentaran signos de trombosis intravascular u otras alteraciones responsables del infarto. Estos 9 pacientes representa una

mortalidad del 90% en los del grupo con ACAN. Esto quiere decir que el IM en pacientes con Covid-19 puede deberse en un grupo reducido a ruptura de la placa, mientras que los mecanismos que acompañan al COVID-19, como la tormenta de citokinas, lesión hipóxica, espasmo coronario, microtrombos o lesión endotelial o vascular directa puede ser responsable del mecanismo que produzca la lesión en las coronarias angiográficamente normales y que presenta una mortalidad significativamente superior al grupo con lesión obstructiva coronaria (24).

Presentaciones similares han sido reportadas por otros autores, con evoluciones igualmente fatales en pacientes de edad media, con infarto con elevación del segmento ST, y CNG con ACAN, y estudio necrópsico con áreas circunferenciales, irregulares, de necrosis miocárdica e infiltrado inflamatorio intersticial focal agudo con focos de hemorragia leve trombos organizados de plaquetas y fibrina en pequeños vasos, inmunofluorescencia positiva para VE-cadherina (marcador endotelial) y CD61 / CD42b (marcador de plaquetas) y también por PCR de IL6. Cambios de isquemia terminal con fibras hipereosinofílicas y formación de bandas de contracción en las paredes del ventrículo derecho e izquierdo, lo que es compatible con el shock que condujo al fallecimiento de la paciente. Estas trombosis microvasculares aparecían también en pulmones, riñones y bazo (25).

4 – 3.- Miocarditis

La variabilidad de presentaciones clínicas es una de las características más señaladas por diversos autores, que hacen hincapié, en que hasta un 7% de los pacientes que fallecen los hacen por presentar miocarditis asociada al COVID 19 (26).

La presentación de inicio suele ser en forma de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), que puede evolucionar a una situación de shock cardiogénico. Esta patología la pueden presentar entre el 23 y 33% de los pacientes. En estos, además de la clínica respiratoria severa, se puede presentar dolor torácico con alteraciones del segmento ST, y el estudio de las arterias coronarias, descarta la afectación arteriosclerosa. La clínica se acompaña de elevaciones plasmáticas de marcadores de daño miocárdico, como la Tp, creatin kinasa MB, lactato deshidrogenasa, NT-ProBNP y marcadores inflamatorios como reactantes de fase aguda, Prot C reactiva y ferritina y de IL6. Solo con la elevación de estos marcadores, se sabe que la mortalidad general es significativamente más alta.

Además deben presentar positividad de la PCR para SARS-COV-2 . La FEVI presenta una reducción más o menos severa y este deterioro de la FEVI es el que permite sospechar Miocarditis - Pericarditis que puede confirmarse además con otras pruebas de imagen como TAC y RMN. La evolución se complica con la presencia de arritmias supra y ventriculares malignas. Pero la confirmación de la Miocarditis está en el análisis de la biopsia endomiocárdica, para comprobar la existencia de infiltración inflamatoria, la presencia o no de virus COVID intramiocárdico y

el daño vascular o vasculitis con endotelitis. Muchas de estas biopsias no se han realizado en las series publicadas por el riesgo de aumentar la contaminación en el personal sanitario. Cuando la FEVI no se deteriora y aparecen solo alteraciones segmentarias de la contractilidad en el ECO, apoya más el diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) (27).

El manejo de estos pacientes requiere primero intubación por el cuadro respiratorio agudo y severo y cuando más tarde desarrollan el fallo ventricular izquierdo severo con hipertensión arterial pulmonar (HAP), precisan conectar al paciente a un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) veno venoso y manejo con vasopresores. Se suele complicar con la presentación de arritmias supra y ventriculares malignas. El agravamiento introduce la necesidad de convertir el soporte veno venoso en veno-arterial-venoso para aumentar el gasto cardiaco y mantener al menos los 2 litros de flujo arterial y conseguir salir de la situación de shock cardiogénico (28).

La etiología de la disfunción cardíaca en estos casos es multifactorial, primero por lesión cardíaca directa causada por la invasión viral del miocardio, además la tormenta de citokinas inducida por COVID-19 que tiene también efectos tóxicos sobre el miocardio y un tercer mecanismo el fenómeno de aturdimiento cardiaco que se asocia a los trastornos malignos del ritmo de los que el paciente necesite ser reanimado, y por último una posible miocardiopatía por estrés. Todas estas circunstancias favorecen el fallo ventricular que conduce a una elevada mortalidad, salvo que puede ser rescatado introduciendo mecanismos de soporte hemodinámico temporal (29).

Respecto al tratamiento en un 50% de los casos de miocarditis aguda, no COVID, presentan una mejoría espontánea de la disfunción ventricular. No se ha establecido el tratamiento óptimo, pero las medidas de soporte en la fase aguda, mejoran el pronóstico, como hemos señalado. Se han señalado mejorías de casos aislados con miocarditis COVID-19 y shock cardiogénico tratados con metilprednisolona e inmunoglobulina endovenosa (ev) (30). El tratamiento con corticoides también había sido cuestionado en los enfermos con COVID-19 porque podría producir una reducción en la eliminación del virus y aumentar el riesgo de sepsis. Sin embargo los datos preliminares del estudio RECOVERY, permiten tener la esperanza de que la dexametasona produce beneficios en los pacientes más graves, con afectación neumónica y que precisan ingreso en cuidados intensivos. En estos redujo las muertes en una tercio de los pacientes ventilados y en una quinta parte en pacientes que solo recibieron oxígeno, mientras que no hubo beneficio en aquellos pacientes que no requirieron ayuda respiratoria (31).

A pesar del éxito del caso comentado, el empleo de la inmunoglobulina intravenosa es también cuestionable, debiéndose reservar solo para la miocarditis sin COVID-19. En la actualidad no hay un tratamiento apropiado para la miocarditis por COVID-19 clínicamente sospechada y tampoco se ha comprobado la eficacia de la dexametasona en miocarditis por COVID-19

4 – 4.- Miocardiopatía de estrés

Es una forma de miocardiopatía que se observa predominantemente en mujeres (más del 75% de casos) y se caracteriza por una disfunción aguda y transitoria de la región apical del ventrículo izquierdo, desencadenada en la mayoría de los casos por estrés emocional, pero también se ha asociado con insuficiencia respiratoria e infecciones y se ha descrito de forma anecdótica en relación al COVID. Se presenta como ICC aguda con clínica respiratoria, disnea e hipoxemia y dolor torácico. El dato más distintivo en la Ecocardiografía junto a la disfunción sin gran dilatación del VI, la presencia de hipokinesia de segmentos medios y apicales del VI, sugiriendo miocarditis. Solo el 4% de los pacientes de una serie COVID en los que se realizó Ecocardiograma presentaron este diagnóstico, y además todos fueron varones (32). El estado de las coronarias se verifica por CNG o TAC, que confirma la ausencia de coronariopatía, y también de otras patologías CV que producen el dolor torácico como la disección aórtica, tromboembolismo pulmonar (TEP) o pericarditis. La hipokinesia de segmentos medio y basal o medio y apical de VI con contracción normal del extremo no afecto (apical o basal) sugiere un patrón de miocardiopatía de estrés o Tako-Tsubo apical agudo y transitorio o inverso (hipokinesia basal), siendo otra forma de MINOCA (Myocardial Infarction Non Obstructive Coronary Arteries) en relación al COVID-19 (33).

Los mecanismos de esta lesión miocárdica en los pacientes con COVID-19 siguen siendo poco conocidos, y entre los propuestos, están el daño directo por las citokinas, lesiones isquémicas por microtrombosis o desequilibrio de oferta-demanda de oxígeno, la invasión viral directa del miocardio y también la disfunción microvascular inducida por catecolaminas secundaria a la metabólica, inflamatoria y angustia emocional asociada con COVID-19.

4 – 5.- Trastornos del ritmo

Son otras de las manifestaciones cardiovasculares comunes en los pacientes con COVID. Hasta el 7% presentan palpaciones. La causa más frecuente es la taquicardia sinusal que acompaña a la situación de hipoxemia, fiebre, hipoperfusión, etc. En los pacientes que ingresan aumenta la incidencia al 17%, pero si necesitan ser intensivados, presentan arritmias en el 44%. Rara vez son la causa primaria del ingreso, lo normal es que acompañen a la cardiopatía isquémica aguda o la miocarditis por COVID en cualquiera de sus formas (34).

4 – 6.- Síndromes Coronarios Agudos no relacionados con la infección en tiempos de pandemia por COVID.

Ha sido otro de los problemas cardiológicos de interés en relación a la infección por el COVID 19. Las enfermedades comunes, entre ellas la cardiopatía isquémica, siguen teniendo su incidencia y provocando las complicaciones agudas que llevan

a estos pacientes a los Servicios de Urgencia (SU), precisando en los SCAEST, la realización de una revascularización percutánea precoz para minimizar el daño miocárdico.

Sin embargo durante la pandemia por COVID 19, ha disminuido la frecuentación de los SU, con ello se ha producido una reducción alrededor del 40 % en el volumen de SCAEST atendidos en los Servicios de Urgencia, y con un mayor retraso en acudir al mismo, y niveles de TnT más elevados de inicio en comparación con los datos de la era pre-COVID. El tiempo puerta balón fue sin embargo similar una vez los pacientes acudían a los SU. Sin duda estos cambios han sido motivados por el miedo a frecuentar los hospitales ante la posibilidad de contraer la COVID-19.

Los médicos y las organizaciones de atención médica deben aumentar la conciencia pública de que el mensaje "Quedarse en casa" no debe malinterpretarse de manera que las personas ignoren los síntomas significativos de eventos importantes como los síndromes coronarios agudos y los alienten a que busquen atención médica de manera oportuna (35).

4 – 7.- Síndrome Hiperinflamatorio Multisistémico. Enfermedad de KAWASAKI

El síndrome hiperinflamatorio multisistémico en relación con el COVID-19 se caracteriza por fiebre y manifestaciones mucocutáneas similares a los que se describen en la enfermedad de Kawasaki, una vasculitis rara de la infancia que en el 30 % de los casos puede causar miocarditis y aneurismas de arterias coronarias y que ha sido revisado en otro artículo de este número de Anales de la RANME.

4 – 8.- Hipertensión Arterial pulmonar y COVID

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome que se caracteriza por la elevación de las cifras de presión pulmonar por encima de 30 mm Hg de presión sistólica o de 25 mm Hg de presión arterial pulmonar media. Todas las enfermedades pulmonares y cardíacas pueden verse complicadas por este trastorno que empeora clínicamente a los pacientes por la clínica de fallo ventricular derecho al que pueden llegar y que precisa de tratamientos que no siempre resultan efectivos. De los cinco tipos de HAP establecidos en las clasificaciones de Venezia de 2003 y de Niza en 2013, los tipos más frecuentes son las del tipo 2, que corresponden al 80 % de los pacientes con HAP y es debida a cardiopatías izquierdas. Las del tipo 3, son HAP secundarias a neumopatías e hipóxicas y corresponden al 10% de las mismas, mientras que la HAP de tipo 4, son las secundarias a procesos tromboembólicos crónicos y otras obstrucciones de las arterias pulmonares pero afectan solamente al 0,5% de los pacientes con HAP. El grupo 1 es el de la HAP idiopática y las que corresponden a trastornos genéticos, que alcanza al 4 % de los pacientes con HAP mientras que el grupo 5, son las HAP de mecanismo multifactorial o no bien establecido, y son el 6% de las HAP.

Pues bien, aunque se hace poco hincapié en esta complicación, sin duda está presente en prácticamente todos los pacientes COVID-19, porque el trastorno característico es la bronconeumonía severa, que cursa con severa hipoxemia, y como un continuo puede pasar a presentar fibrosis pulmonar, que difícilmente regresará, y en algunos casos más graves también se complicará con tromboembolismos pulmonares. Si no fuera esto solamente, algunos pacientes desarrollarán las complicaciones cardiovasculares que hemos visto en los apartados anteriores, y todas estas circunstancias se acompañan, como una complicación sobreadida, de hipertensión arterial pulmonar.

Sin embargo los pacientes que han padecido HAP previamente a la enfermedad y se ven afectados por esta, tienen un comportamiento bien distinto. De hecho estos pacientes han producido cambios anatómicos, estructurales de su árbol vascular pulmonar, con desarrollo de tejido linfóide terciario con hipertrofia de la capa íntima y muscular de la arteria, que lleva a que presenten una reducción de los receptores ECA2. Además por las mismas razones de los cambios anatómicos tienen alterados los mecanismos de vasodilatación - vasoconstricción del lecho pulmonar, y por último algunos de los tratamientos que reciben los pacientes con HAP primaria, como son los Bloqueantes de los canales del Calcio, los inhibidores de ECA, los de la fosfodiesterasa 5, como Sildenafil o Tadalafilo, y los Inhibidores de los receptores de la endotelina como el Bosantán, hace que la respuesta a la enfermedad por el COVID-19 sea más benigna en estos pacientes con diagnóstico previo de HAP (36).

4 – 9.- Hipertensión Arterial y COVID

La vía de entrada del virus en las células es el receptor ECA2, que en las arterias es fundamental para controlar la tensión arterial. Se había demostrado que los inhibidores directos de la renina (IDR) disminuyen la actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y también regulan negativamente la ECA2 en modelos animales. Por lo tanto, con IDR, se mantiene el bloqueo del SRAA y la protección cardiopulmonar, pero ECA2 parece estar regulado negativamente.

Con los fármacos Inhibidores del ECA (IECAS) y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARAI) bloqueamos esta vía metabólica para controlar la HTA. Sabemos que la HTA es una de las circunstancias que aumenta el riesgo en los pacientes infectados por el COVID-19, cerca del 50% de los pacientes graves en UCI son hipertensos en la mayoría de las series de COVID-19. En los primeros momentos de la pandemia, se especuló con la necesidad de retirar o no los IECAS y ARA II habituales en el tratamiento de la HTA, y ante la ausencia de evidencias claras todas las sociedades científicas al inicio de la pandemia recomendaron continuar el bloqueo del sistema Renina Angiotensina en sujetos hipertensos en riesgo o que ya estuviera infectados con SARS-CoV-2. Más adelante se especuló que los bloqueadores del SRAA ejercen un efecto favorable sobre la

evolución pulmonar en la neumonía viral, pero la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso del bloqueo SRAA profilácticamente en sujetos en riesgo o terapéuticamente en aquellos infectados con SARS-CoV-2 (37).

En los pacientes de alto riesgo bien compensados, que reciben los inhibidores del SRAA, como son los que padecen ICC, han tenido infarto de miocardio, presentan miocardiopatías o daño renal, la retirada abrupta de los inhibidores presentan problemas por riesgo de descompensarse al retirar esta medicación, por lo que deben continuar con el tratamiento con IECAS y ARAII para mantener su estabilidad clínica.

La respuesta a qué hacer en el caso de los pacientes hipertensos ha estado en estudios en los que se han valorado series de pacientes en tratamiento antihipertensivo con IECAS, ARAII, Beta bloqueantes, Bloqueantes de los canales de calcio o diuréticos tiazídicos. Se estudiaron pacientes con prueba COVID-19 con resultado positivo o negativo, así como con enfermedad grave por COVID-19. Se pudo comprobar que no hubo asociación entre recibir cualquier clase de medicación antihipertensiva y tener mayor probabilidad de prueba positiva para COVID 19. Tampoco, ninguno de los medicamentos examinados se asoció con un aumento sustancial del riesgo de desarrollar enfermedad grave en los COVID positivos.

El empleo de IECAS y ARAII fue más frecuente en los pacientes con COVID-19 que en los controles debido a la mayor prevalencia de ECV en los COVID 19 y como hemos señalado, el empleo de estos fármacos no aumento el riesgo en estos pacientes (38).

4 – 10.- Afectación vascular periférica

El COVID-19 cuando alcanza el sistema vascular, produce daños estructurales en la pared del vaso, la más llamativa, endotelitis, que acelera mecanismos de trombosis y microangiopatía con neoangiogénesis y vasoconstricción (39).

La producción de coágulos generalizados induce obstrucciones y respuestas constrictoras microvasculares también generalizadas afectando no solo a distintos órganos y vísceras, sino también a la circulación distal de las extremidades llegando a producir lesiones necróticas de dedos en manos y pies. Estas lesiones se ven agravadas en pacientes con patologías vasculares previas como son los pacientes diabéticos.

5. AFECTACIÓN HEPÁTICA

Aproximadamente el 15% de los pacientes con infección por el SARS-COV-2, presentan signos de afectación hepática, con daño inflamatorio agudo reflejado en la elevación enzimática característica y otros marcadores inflamatorios como la ferritina, y con disminución de la albúmina plasmática y

las plaquetas. Sin embargo el padecer enfermedad hepática crónica no se correlaciona con la gravedad de COVID-19 (40). De hecho los pacientes con COVID-19 y enfermedad hepática crónica no presentan enfermedad grave ni requirieron ingreso en UCI.

Estas alteraciones pueden indicar un estado de coagulación intravascular diseminada, que favorece no solo trombosis sino el consumo plaquetario y hemorragias en distintos órganos. Pero no ha podido ser demostrado que sea debido directamente a la infección del órgano por el virus, sino que se asocia al síndrome hiperinflamatorio caracterizado por una tormenta de citokinas con fallo multiorgánico que ya hemos mencionado. Esta situación se ve agravada en los pacientes con daño hepático crónico aunque los pacientes con esta patología previa no aumentaron la posibilidad de ingreso en UCI. Tampoco parece que el COVID afecte directamente al páncreas, pero los pacientes con pancreatitis crónica, y diabetes secundaria ven incrementado el riesgo vital asociado a la alteración metabólica. Otra glándula endocrina que no se ha correlacionado con la infección de este virus es el tiroides (40).

6. AFECTACIÓN DEL APARATO DIGESTIVO

En algunos pacientes con clínica de anorexia, diarrea, vómitos y dolor abdominal e incluso melenas se sospechó afectación del aparato digestivo. Los pacientes no respondieron al tratamiento con medidas comunes. En todos los pacientes con síntomas gastrointestinales inusuales que dieron positivo para SARS-CoV-2 tuvieron en el TAC, distintas formas de afectación pulmonar.

Algunos estudios han indicado que los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos tienen peores resultados evolutivos, que los pacientes sin síntomas digestivos, por lo que se enfatiza la importancia de incluir síntomas como diarrea para el diagnóstico temprano del COVID-19. Se ha podido demostrar la existencia de muestras del RNA del virus, tanto en la faringe de los pacientes como en las muestras de heces, aunque no se ha podido demostrar la transmisión por vía fecal. Las endoscopias han mostrado signos de infección gastro intestinal con presencia de coronavirus en las muestras tomadas. Las células del tubo digestivo tienen receptores ECA2, que emplea el virus para invadir y replicarse en su interior, y extenderse a la vecindad, por lo que la afectación intestinal debe sospecharse, e incluso si ocurre antes de la neumonía por COVID-19, adelantar los controles y tratamientos que eviten complicaciones mayores.

En resumen, los pacientes con enfermedad grave de COVID-19, tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas gastrointestinales y daño hepático. Un 10% de pacientes con COVID-19 pueden presentar solo síntomas gastrointestinales sin síntomas respiratorios, motivando un retraso diagnóstico (41).

7. AFECTACIÓN RENAL

La función renal se monitoriza muy de cerca en todos los pacientes con COVID-19, particularmente en pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC) preexistente y / o niveles anormales de creatinina sérica y urea en sangre y entre el 20% y el 33% de los pacientes con COVID-19 presentan IR.

Las descompensaciones por sobrecarga hídrica, hipercalcemia, y acidosis obligan a mantener el equilibrio hidroelectrolítico recurriendo a la hemodiálisis de urgencia en el 13% de los pacientes hospitalizados. Esta cifra es más elevada en las unidades de cuidados intensivos, en los que el fallo renal agudo alcanza al 78% de los pacientes, siendo dializados el 35 % (13).

8. PACIENTES TRASPLANTADOS Y COVID-19

Los pacientes con cualquiera de sus órganos vitales trasplantados, corazón, pulmón, hígado o riñón, y también el páncreas, han podido sufrir la infección por el SARS-CoV2. Como en los demás pacientes, todos pueden llegar a presentar signos de neumonía por COVID en mayor o menor gravedad, y la mortalidad en estos pacientes, como en la serie general depende de las dos variables principales, la gravedad de la infección, a más grave mayor mortalidad y de la edad, a más edad también mayor mortalidad.

La mortalidad parece ser más alta en receptores de trasplante de pulmón y el más bajo en las poblaciones de trasplante de hígado y corazón, aunque existen pocos datos. En los casos hospitalizados con infección por COVID-19, la mayoría presenta diversos grados de afectación respiratoria. Pero hay escasez de datos sobre infecciones leves y asintomáticas que alterarán estas estimaciones.

Los pacientes trasplantados tienen linfopenia debido al tratamiento inmunosupresor, por lo que este dato hace que no pueda ser tenido en cuenta a la hora de descartar la presencia de COVID-19 en los trasplantados, en los que habrá que ser más exigentes realizando pruebas de PCR e ingresos hospitalarios cuando se tenga incluso casos de infección leve.

Otro de los problemas que se han producido en todos los programas, es la restricción en la realización de los trasplantes, tanto por sospecha o infección comprobada por COVID, en posibles donantes o en receptores en lista de espera. Incluso si la transmisión comunitaria del virus es muy importante en una región, puede recomendarse suspender el programa de trasplante (42).

En cualquier caso, tanto los donantes como los receptores deben tener pruebas negativas de PCR, repetidas, si se puede al menos en 10 días, y en cualquier caso, dentro de las últimas 24 h antes del trasplante.

9. TRASTORNOS METABÓLICOS

En la enfermedad del COVID-19 las manifestaciones principales son las complicaciones respiratorias y las cardiovasculares, pero estas aparecen principalmente en pacientes en los que concurren una serie de factores de riesgo o comorbilidades que agravan el curso del COVID-19. Entre ellas las más importantes son la HTA en cerca del 50% de los pacientes, lo mismo que la obesidad. La enfermedad hepática está presente en el 35% de los casos, la diabetes en el 28% y enfermedades cardiovasculares previas también en el 28% (43).

Algunos de estos trastornos como la HTA, la obesidad, aparecen junto a la dislipemia y la resistencia a la insulina entre los componentes del síndrome metabólico que conforma una situación de mayor riesgo para el desarrollo de la ECV y diabetes. Todos estos factores metabólicos aumentan la mortalidad en los pacientes COVID, así los diabéticos de algunas series llegan a mortalidad del 7,3% mientras que la mortalidad de todo el grupo es de 2,3%.

Tras la hipertensión, la diabetes es la segunda comorbilidad más común en los casos de COVID-19 y se han planteado la hipótesis de que está directamente relacionada con la sobre expresión de la ECA2 en sus células, lo que facilita la invasión por SARS-CoV-2 de las células humanas, debido al tratamiento con IECAS y ARAII. Esto aumenta el riesgo de infección y dificulta el control de la enfermedad durante el tratamiento del COVID-19 (44) por lo que los pacientes que presentan trastornos metabólicos deben intensificar sus cuidados preventivos del COVID 19.

10. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otro órgano principal que se ve afectado es el cerebro, el SNC. Uno de los síntomas que se aceptan como marcadores clínicos de esta infección por COVID 19 es la presencia en el paciente de pérdida de gusto y olfato (hipo o ageusia e hiposmia o anosmia). Aunque inicialmente no figuraba entre los síntomas precoces de la enfermedad, se ha visto que en los pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2. La hipogeusia fue reportada por el 24% de los pacientes, la hiposmia por el 20% y ambas simultáneamente por el 17% (45) pasando a ser considerados como síntomas precoces y que persisten en el tiempo después de la fase aguda de la enfermedad.

En los casos más severos de la enfermedad, los que presentan respuesta hiperinflamatoria o tormenta de citokinas, pueden desarrollar una auténtica meningoencefalitis con cefaleas, mareos, estados de confusión, convulsiones y pérdidas ocasionales del conocimiento. Estas manifestaciones las desarrollaron en el 14% de los pacientes al ingreso a la UCI (antes del tratamiento) y el 67% cuando fueron sedados y se empleó un bloqueante neuromuscular. Se detecta en pruebas de imagen como el TAC o la RNM, aunque

los datos de estas encefalopatías no está claro si está relacionada con la gravedad de la enfermedad, la reacción a la hiperinflamación, al efecto o la retirada de la medicación sedante en las UCI, o cuales pueden ser específicas de la infección por SARS-CoV-2 en el SNC. En los pacientes en los que se realizó electroencefalograma, se encontraron solo cambios inespecíficos y solo el 12% tuvo datos de daño bifrontal difuso con ondas lentas compatibles con encefalopatía. Otro dato fue que el examen de muestras de líquido cefalorraquídeo para determinar la presencia del virus por PCR para SARS-CoV-2 fueron negativos en los pacientes en que se analizó (46).

En otra serie también de pacientes en UCI, apareció un Accidente Cerebro Vascular Agudo (ACVA) isquémico en el 74% de los pacientes, un 12% tuvo una hemorragia intracerebral y un 1% una vasculitis del SNC. La presencia de un estado mental alterado ocurrió en el 31% de 125 pacientes de los que nueve (23%) pacientes se etiquetaron de encefalopatía no especificada y siete (18%) pacientes de encefalitis. Los 23 pacientes restantes (59%) tuvieron un estado mental alterado según los criterios establecidos y de ellos 21 (el 92%) eran nuevos diagnósticos. De 37 pacientes con trastorno mental, 18 (49%) tenían menos de 60 años y 19 (51%) tenían más de 60 años, mientras que 13 (18%) de 74 pacientes con trastornos cerebrovasculares tenían menos de 60 años y 61 (82%) de los pacientes eran mayores de 60 años (47).

Respecto a los pacientes con enfermedades neuromusculares, se ha tratado de evitar la contaminación de estos pacientes por su extrema fragilidad, dado que la infección por COVID-19, agrava extremadamente su pronóstico, y aún el hecho de ingresar en intensivos, empeora su pronóstico funcional. El mantenimiento de la rehabilitación y los suplementos vitamínicos y resto de medicación son fundamentales para mantener la supervivencia de estos pacientes.

Este apartado, junto con las enfermedades neurodegenerativas y el daño muscular por el COVID o secundario a la inmovilización será también tratado en más extensión por otros autores en Anales de la RANME.

11. AFECTACIÓN OCULAR

La conjuntiva corneal y mucosa de los ojos puede ser infectada directamente por el virus. Esta mucosa, tiene también receptores ECA2, y recibe el impacto de las gotas espiratorias o la contaminación al tocarse los ojos tras haber entrado la mano en contacto con objetos contaminados produciendo conjuntivitis que se han descrito en un porcentaje bajo, entre el 0,7 y el 3% de pacientes infectados SARS-COV2, habiéndose detectado el virus en las lágrimas de estos pacientes. Otras de las razones para extremar las medidas de higiene de manos. Sin embargo se describen pocos casos quizás porque ocurren en pacientes con síntomas respiratorios en situación muy grave, lo que hace que se tome menos atención por esta manifestación (48).

12. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Se han descrito también múltiples tipos de erupciones cutáneas hasta en cerca del entre el 20 y 50% de los pacientes positivos para el COVID 19, pueden presentar lesiones cutáneas, y se pueden clasificar en seis categorías o grupos mayores: Rash máculo papular, con o sin prurito en el 44% de estos pacientes. Urticaria es el segundo grupo y aparece en el 16% de los pacientes. Sabañones, en el 18%, aparecen en pacientes jóvenes y principalmente mujeres. Lesiones vesiculares en el 13%, a nivel del tronco. Livedo reticularis en el 5% y petequias solo en el 0,4%. No en todos los enfermos se pudo hacer la determinación del test de la PCR por lo que estas lesiones que pueden aparecer precozmente en la enfermedad, han sido escasamente documentadas durante la fase más aguda de la pandemia.

Desde exantemas, vasculitis cutáneas, livedo reticulares, pitiriasis, urticarias agudas, erupciones ampollas tipo varicela, y las ya comentadas lesiones distales en los dedos de manos y pies, que se pueden manifestar primero como molestos sabañones y avanzar a lesiones necróticas por isquemia aguda y severa (49).

13. TRASTORNOS MENTALES

Como manifestaciones colaterales de la enfermedad del COVID-19 están el aumento de trastornos mentales como ansiedad, depresión y conductas dañinas en los últimos meses entre la población general, ancianos, niños, trabajadores, migrantes y profesionales de la salud, además de los pacientes con infección por COVID-19.

La situación de confinamiento, con distanciamiento social y el estrés por poder llegar a padecer la grave enfermedad deben combatirse con apoyo a los pacientes con antecedentes de enfermedades mentales y a todos aquellos a los que esta situación les produzcan síntomas compatibles con estrés como miedo o preocupación exagerada por su salud o la de los suyos sin motivo aparente, cambios en el ritmo del sueño o patrones de ingesta o de bebidas alcohólicas o tabaco. El empeoramiento de las condiciones de salud mental, etc, debe equilibrarse con su propio cuidado pero también con apoyo social manteniendo las conexiones sociales y cuidando su salud mental.

Las nuevas tecnologías de comunicación ayudan a sentirse socialmente conectados, menos solitarios o aislados (50).

Como conclusión, esta infección por COVID 19, no es solo una grave infección respiratoria, ni un daño multiorgánico secundario a la reacción inflamatoria y trombótica, que lo es, sino que la presencia del virus se muestra como una infección universal, que puede afectar en los pacientes graves, prácticamente a todos los órganos y sistemas, acompañándose de una elevada mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhong, NS, Zheng BJ, Li YM et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362: 1353–1358.
2. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367, 1814–1820.
3. Maroto MC, Piédrola G. Los coronavirus. *An RANM* 2019; 136: 235–238.
4. Tikellis, C, Thomas, MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294
5. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1648–1655
6. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; published online March 27. DOI:10.1101/2020.03.20.20039586 (preprint).
7. Moore JB, Carl H. June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Lessons from arthritis and cell therapy in cancer patients point to therapy for severe diseases. *Science* 2020; 368:473–474
8. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 3 : M20-3012. doi: 10.7326/M20-3012.
9. So L, Smith G. In four U.S. state prisons, nearly 3,300 inmates test positive for coronavirus — 96% without symptoms. *Reuters.* 25 April 2020. Accessed at www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-prisons-testing-in-idUSKCN2270RX. on 26 April 2020.
10. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506.
11. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
12. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck Ch et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Published: April 15, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
13. Argenziano MG, Bruce SL, Slater Cl et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Br Med J* 2020; 369: m1996. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1996>
14. Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575.
15. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
16. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294.
17. Chan JW, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax.* 2003; 58:686– 689. doi: 10.1136/thorax.58.8.686
18. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
19. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online February 28, 2020]. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>.
20. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 533–546.
22. Guo T, Fan Y, MD; Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Published online March 27, 2020.
23. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2431–2440.
24. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382:2478–2480
25. Guagliumi G, Sonzogno A, Pescetelli I, Pellegri D, Finn AV. Microthrombi and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in COVID-19. *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049294
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. [published online ahead of print, 2020 Mar 3] *Intensv Care Med* 2020; 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
27. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J.* 2020; 0: 1–2 doi: 10.1093/eurheartj/ehaa396
28. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020. March 11 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633> [Epub ahead of print].
29. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096

30. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*, 16 March 2020. ehaa190, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, *N Engl J Med* 2020.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
32. Giustino G, Croft LB, Oates CP et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Amer Col Cardiol* 2020; 76: 628-635.
33. Sala S, Peretto G, Gramegna M et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020; 41:1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa28
34. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 , 75 2352-2371.
35. Abdelaziz HK, Abdelrahman A, Nabi A et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from a British cardiac center. *Amer Heart J* 2020; 226: 45-48.
36. Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.015>
37. Messerli FH, Siontis , Rexhaj E. COVID-19 and Renin Angiotensin Blockers: Current Evidence and Recommendations. *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047022 UP-DATED 4/17/20
38. Mancía G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. published on May 1, 2020, at *N Engl J Med* 2020.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
39. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. May 21, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432)
40. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
41. Mao R, Qiu Y, He JS et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. Published Online May 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
42. Chung SJ, Tan EK, Kee T, et al. Practical Considerations for Solid Organ Transplantation During the COVID-19 Global Outbreak: The Experience from Singapore. *Transplant International* 2020;6:e554.
43. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; 11:215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
44. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet* 2020 March 11. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
45. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck Ch, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. Published Online April 15, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
46. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummer- len C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. letter at NEJM.org. Letter published on April 15, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
47. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/psychiatry Published online June 25, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
48. Sarma P, Kaur H, Kaur H et al. Ocular Manifestations and Tear or Conjunctival Swab PCR Positivity for 2019-nCoV in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis (3/30/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3566161> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3566161>
49. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 ;34:e306-e307. doi: 10.1111/jdv.16530.
50. Centers for disease control and prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated July 1, 2020.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Berrazueta-Fernández J. R.

Las enfermedades que produce el coronavirus

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 161 – 173

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev08

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN LA GESTANTE Y EN EL RECIEN NACIDO

EFFECT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE PREGNANT AND NEWBORN

José Antonio Clavero Núñez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Obstetricia

Catedrático Emérito de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense. Perteneció al Colegio Libre de Eméritos

Palabras Clave:

Covid-19
en el embarazo;
Neonato.

Keywords:

Covid-19
in pregnancy;
Neonates.

Resumen

Se presenta una revisión de la experiencia existente de los efectos imputados a la infección del coronavirus en las embarazadas y los neonatos, desde su comienzo en el mes de marzo hasta el de junio de 2020.

Aunque la casuística no es numerosa, se puede aceptar lo siguiente:

1º El embarazo no supone una predisposición al contagio de la enfermedad.

2º El embarazo no agrava la evolución de la enfermedad, ya que la proporción de casos asintomáticos, leves, graves y letales, es la misma que en las mujeres no gestantes.

3º Parece tener una acción desfavorable sobre la gestación, notificándose un incremento de ruptura prematura de membranas, partos pretérmino, y pérdida de bienestar fetal, lo que está por confirmar.

4º Las gestantes con enfermedades asociadas, especialmente las diabetes, si que presentan un incremento de esta patología de la gestación, además de la preeclampsia.

5º La terminación del embarazo mediante cesárea oscila entre el 60 y el 90%, atribuyéndose este incremento al mal estado de la madre y la pérdida de bienestar fetal.

6º No se ha demostrado transmisión vertical de la madre al feto.

Abstract

A review of the existing experience of the effects attributed to coronavirus infection in pregnant women and newborns, from its beginning in March to June 2020, is presented.

Although the sample is not big, we so far know:

1º Pregnancy does not imply a predisposition to contagion of this disease.

2º Pregnancy does not aggravate the evolution of the disease; in fact, the proportion of asymptomatic, mild, serious and fatal cases is the same as in non-pregnant women.

3º It seems to have an unfavorable effect on pregnancy. An increase in premature rupture of membranes and preterm deliveries has been reported, as well as a decrease in fetal well-being, which remains to be confirmed.

4º Pregnant women with preexisting diseases, especially diabetes, do present an increase in this pathology, in addition to pre-eclampsia.

5º Pregnancy termination by caesarean section ranges between 60 and 90%, this increase being attributed to the poor general health of the mother and the impaired fetal well-being.

6º Vertical transmission from mother to fetus has not been demonstrated.

INTRODUCCIÓN

El objeto de esta revisión es dar a conocer los efectos de la *pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19)*, sobre las embarazadas y sus hijos. Nos referimos al nuevo virus descubierto en China, tras el brote de neumonía que diciembre de 2019 se inició en Wuhan. Allí se ubica el mayor Instituto de Virología del mundo, que cuenta con el Laboratorio Nacional de Seguridad homologado con el código P4 que representa la máxima seguridad. En teoría la causa de la pandemia no debe atribuirse a una *fuga de los virus* sobre los que investigaban en ese momento.

También vivía entonces un *oftalmólogo* llamado Li Wenliang, que en diciembre de 2019 observó 7 pacientes que padecían unos síntomas similares a los de la epidemia que había sufrido China en 2003, provocada entonces por el coronavirus SARS (ó SARS-COV), siglas en inglés de sus síntomas: *Síndrome Respiratorio Agudo Grave*. Lo comunicó a las autoridades, pero estas le ordenaron taxativamente guardar silencio. En una paciente llegó a aislar el virus, pero al no poder identificar la secuencia genómica, murió contagiado por él, sin saber que *había descubierto un nuevo virus* (1), que obviamente ya acampaba desde hacía meses en China.

Autor para la correspondencia

José Antonio Clavero Núñez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jclavero1@hotmail.es

GENERALIDADES SOBRE LOS CORONAVIRUS

Los Coronavirus constituyen una *extensa familia* de virus ARN, con uno de los genomas más voluminosos dentro de este tipo de virus. En conjunto su tamaño oscila entre 50 y 200 nm de diámetro y está *recubierto por una cápsula con una serie de puntas que le asemejan a una corona, de lo cual toman su nombre*. En total tiene unos 200 nm de diámetro, lo que se considera grande para un virus. Hasta ahora se han descrito 39 especies (2). La *subfamilia orthocoronavirinae* se clasifica en 4 géneros que llevan los nombres del alfabeto griego: los *alfa*, *beta*, *gamma* y *deltacoronavirus*. Nos vamos a referir tan solo a los que pueden infectar al ser humano.

Entre los *alfa* se encuentra el HCoV-229E, uno de los agentes etiológicos del resfriado común humano.

En los *beta* hay dos subgrupos, aunque el OC43, que es otro causante del resfriado, no se incluye en ninguno de los dos. En el *2a*, esta el HKU1, productor de neumonía, y ya en el *2b*, el *coronavirus NL63*, que se descubrió en niños con bronquiolitis. Curiosamente este virus tiene el mismo receptor que el COVID 19 para invadir las células, la angiotensina-2. Nos quedan por presentar los más peligrosos para el hombre: el *MERS* y el *SARS* que con el SARS-CoV-2, nos encontramos con nuestro protagonista. Se está dando mucha importancia al hecho de *que tanto los alfa como los beta coronavirus tienen al murciélago como huésped*, y esto ha dado pie a la hipótesis de que desde estos mamíferos se haya transmitido a los humanos, haciendo *la ginebra* de intermediario.

Dentro de los géneros *gamma* y *delta* no se conocen coronavirus humanos, afectando tan solo a las aves y al ganado porcino (3).

LA INFECCION POR EL COVID-19

La familia de los coronavirus está muy difundida dentro del reino animal, siendo bien conocidas por los veterinarios especialmente las que infectan a las aves y a los mamíferos. En ambos ocasionan enfermedades respiratorias y digestivas, que en ocasiones aparecen súbitamente, al tiempo que se difunden con gran rapidez por amplios territorios, creando *epizootias* que al contagiar las granjas y los criaderos de estos animales, resultan muy perjudiciales tanto para sus propietarios como para la sociedad. Y aunque esos coronavirus *pueden en ocasiones transferirse al ser humano* (las llamadas *zoonosis*), ello es muy poco probable.

Pero hay otros *coronavirus humanos*, que ya hemos referido, que nos contagian muy a menudo, causando síntomas leves o moderados, como es el típico resfriado o también lo que se diagnostica como una gripe, basándonos en ambos casos tan solo en su clínica, y no en la detección de los gérmenes causales. Otras veces los síntomas de los coronavirus son más graves, y aunque elige también en el *aparato respira-*

torio, puede en ocasiones asentar sobre *el sistema digestivo o el neurológico*. También en los casos graves, o en plena fase de recuperación, sobrevienen *accidentes tromboembólicos*, incluyendo el *infarto de miocardio*. Lo más frecuente es, con mucho, que se desarrollen bronquitis, bronquiolitis, neumonías, y sobre todo los dos síndromes por los que el coronavirus ha adquirido la relevancia que ahora mismo tiene: el *Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS)*, y el al ya citado *Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS)*. EL MERS-COV se descubrió en Arabia Saudita en 2.012 y aunque continúan publicándose casos aislados, se admite que se transmite con dificultad de hombre a hombre, y *no plantea riesgo de originar una epidemia y menos una pandemia*. Su huésped parecen ser el camello o el dromedario, y su transmisión es poco conocida aunque se acepta, entre otras causas posibles, la ingestión de su carne.

El SARS-COV-2 (ó simplemente COVID-19) *no siempre provoca el Síndrome Respiratorio Agudo Grave* pudiendo desarrollar *diferentes grados de virulencia*. Aproximadamente un tercio de los procesos llamados resfriados comunes y gripes, son debidos tanto este como a los otros coronavirus humanos que ya hemos descrito. Hay evidencia de que la mayoría de las personas se infectan, en algún momento de su vida, con cualquiera de estos coronavirus (4). Pero además, el COVID-19 como los demás virus, pueden en muchos casos estar infectando a personas que no presentan ningún síntoma (5). En resumen, los coronavirus y el COVID-19 *en concreto, pueden manifestarse en la clínica como casos graves (incluso mortales), cuadros leves, o casos asintomáticos*.

Su diagnóstico suele hacerse cuando comienzan los síntomas, tratando de detectar el virus o parte de su RNA, a través de las secreciones que se obtienen con una torunda de las fosas nasales y de la faringe. Es la *prueba de la PCR*, que es la que tiene mayor sensibilidad y especificidad. Más rápida y económica es la *prueba del antígeno*, que pretende detectar proteínas que pertenecen al virus, también están presentes en las secreciones naso-faríngeas. Esta prueba tiene tanta especificidad como la anterior, no dando resultados falsos positivos, pero tiene menos falta sensibilidad, proporciona algunos falsos negativos.

Por último se pueden detectar *anticuerpos anti COVID-19 en el suero* de las personas que lo han padecido, para en caso de duda, verificar que ha existido la infección, y si han adquirido *inmunidad efectiva o no* frente al virus, aunque *se desconoce la duración*.

TRANSMISIÓN DEL COVID-19 ENTRE SERES HUMANOS

Está muy divulgado a través de los medios de comunicación, que la vía de contagio más frecuente es la *oral y la nasofaríngea*, aunque también se acepta la *ocular* (6). Pero no pueden descartarse otras, como a través de *las aguas residuales*, que transmiten los coronavirus por las *heces*. En las publicaciones donde se han detectado los virus presentes en distintos especímenes de enfermos con COVID-19, se los han

encontrado en casi *la totalidad de las heces*, pero no en la *orina*. Curiosamente ninguno de los pacientes COVID +, publicados en estos estudios, mostraba síntomas clínicos del aparato digestivo (7,8), pese a estar el virus presente allí.

Últimamente se ha aislado COVID-9 en el *semen* del 50% de los pacientes positivos, con viremia e inflamación local de genitales (9). Hay que recordar que el virus no puede replicarse en las células haploides del testículo (con solo 23 cromosomas), aunque pueden persistir en el tejido debido a la inmunidad especial de ese territorio. Estos resultados no se han confirmado en varones sin síntomas locales, aunque en todos ellos empeoró la calidad del semen (10). El importante tema de la *transmisión sexual* esta en debate, y no puede ser excluido. De hecho la incidencia de COVID-19 entre los jóvenes de USA no ha disminuido, con las conocidas medidas generales que se toman en todos los países. Por este motivo se esta aconsejando el uso del preservativo y otros contraceptivos (11)

EL EMBARAZO Y PARTO EN MUJERES CON COVID -19

Ya existe bastante experiencia internacional sobre la repercusión del COVID-19 en las mujeres gestantes, especialmente la que proviene de China. Wu y col (12) han publicado las características clínicas de la casi totalidad de pacientes infectados en China, desde el comienzo de la epidemia, hasta febrero de 2020 (72.213 casos). En esta estadística se incluyen todas las edades, sexos y ocupaciones, por lo que nos puede servir de comparación con los cambios que suceden con el embarazo. Los síntomas principales del coronavirus son bien conocidos: fiebre alta (75%), tos seca (73%) (13) fatiga y a veces anosmia. Pero *el 1% no presentó síntoma alguno*, siendo diagnosticados por los test que hemos descrito. La incidencia de la gravedad desarrollada en la clínica es para Wu del 81% leve, del 14% severa y crítica en el 5%; la mortalidad de los que fue del 2,3%. Cifras similares se describen en las embarazadas (13,14,16) *no representando la gestación un factor de riesgo*.

Se ha creído que incluso el embarazo protege de la infección. En 14 hospitales de New York, durante 4 semanas (marzo y abril 2020) se ingresaron 3.064 gestantes o puerperas (1,14% con COVID+), frente a los 14 días 19.299 no gestantes (1,21% con COVID+). La tasa de mujeres infectadas ascendió mucho más, estadísticamente, entre éstas últimas, (15) pero hay que tener en cuenta que las gestantes eran más jóvenes y sobre todo que ingresaban para ser madres, y no porque se sospechara una infección de Covid.

Con respecto a los efectos la *infección sobre el embarazo*, empezaremos por los cambios observados en la *análisis de sangre*. Recordamos que el colesterol y el fibrinógeno están elevados en la gestación y suele haber una anemia ferropénica. Sobre un hemograma propio del embarazo, el coronavirus imprime unas características particulares. Aparece linfopenia, y se eleva la Proteína C Reactiva (PCR) la Amino-alanino- transferasa (ALT)

y la Aspartato- amino- transferasa (AST). Además del hemograma, en *todas las pacientes sintomáticas* la *Tomografía Computarizada* (TAC) fue anormal.

Los efectos sobre el embarazo son discordes. Parece estar elevada la rotura prematura de membranas del parto pretérmino, y la pérdida de bienestar fetal (16-21). Otros no observan en 19 partos este último síntoma, como tampoco aparece en una de las estadísticas más importantes, la publicada por Yan (17). Se basa en los resultados de 116 gestaciones de mujeres infectadas por el COVID-19, donde el *parto pretérmino* (menos de 37 semanas) ocurrió solo en el 6,6%. Tampoco la tasa de *abortos espontáneos*, ni otra *patología obstétrica* se vio incrementada. Los *recién nacidos* no se vieron afectados y ninguno estaba infectado por la transmisión materna. Probablemente las complicaciones anteriormente descritas se deban a las pequeñas muestras estudiadas (16).

Ya hemos mencionado que en la población hay *casos asintomáticos* que pueden propagar la transmisión del Coronavirus entre la población sana. Su explicación es compleja, (18,19) y es difícil diferenciarlos de los *falsos asintomáticos*.

En las mujeres embarazadas Breslin y col (5) encuentran 43 mujeres que ingresaron en dos hospitales asociados de New York, para dar a luz con infección de COVID-19. El 32,6% eran asintomáticas, pero el 71,7% de ellas desarrolló síntomas durante el parto o poco después. Sutton y col (20) encuentran una tasa similar de pacientes asintomáticas, y de ellas la mayoría también desarrolló síntomas del coronavirus.

La forma de terminar el embarazo suele ser por cesarea entre el 60 y 90% (13,14,22) de los casos, siendo la gravedad de la madre junto a la pérdida de bien estar fetal las causas más frecuentes.

Lo que no parece que sea otra indicación de esta elevada tasa de cesáreas, es el temor a las posibles complicaciones del parto vaginal. Liao (23) no observa diferencia en la evolución de las pacientes COVID + que parieron por vía vaginal, con la de las mujeres sin infección. Tanto su duración como la incidencia de episiotomías, la de hemorragias posparto, el peso de los recién nacidos, y la presencia de asfixia neonatal fueron similares.

LOS ANEJOS FETALES Y EL NEONATO

Ya hemos visto que el COVID-19 no predispone a la asfixia fetal ni se propaga de la madre al feto, en la llamada transmisión vertical (5,13,14,17,21-27) aunque no falte alguna excepción (28)

En el líquido amniótico no se han aislado coronavirus (21,24,27), ni tampoco *en el cordón umbilical* (17), pero Penfield y col (25) si los han encontrado en 3 *placentas* de 11 mujeres positivas, pero ninguno de estos niños nació con COVID-19.

Parece ser que la placenta actuaría como una barrera infranqueable para los COVID-19. Beargen y Heller

(26) han estudiado la patología de dicho órgano en 20 parturientas que eran positivas al coronavirus, y en 10 han observado alteraciones en los vasos fetales, incluyendo trombosis. Estos hallazgos podrían haber ocasionado, en los casos más manifiestos, una interferencia con la oxigenación fetal, y más aun al comenzar las contracciones del parto. Pero hemos visto que la pérdida de bienestar fetal no parece ser más frecuente en estas pacientes, por lo que estos hallazgos no pueden ser bien interpretados por el momento. Otro aspecto que plantean esta patología placentaria, es por que el COVID-19 no puede atravesar la finísima membrana sincitio-endotelial que, llegado el término de la gestación, separa las sangres de la materna y del feto. Es probable que dicha membrana carezca de receptores para el coronavirus, y sea la explicación de que no halla transmisión vertical.

Por último *no se han encontrado coronavirus en la leche materna* (13,27) aunque se ha descrito algún caso de infección tardía en un caso de fiebre alta (29). *La lactancia materna no se aconseja para la Sociedad Española de Neonatología* (30), aunque la madre podría extraerla hasta que su analítica sea negativa, iniciando entonces la alimentación directa de su hijo. En esa misma publicación se dan también los consejos para atender adecuadamente a la madre y a su hijo.

BIBLIOGRAFÍA

- Wenliang L. Coronavirus kills Chinese whistleblower doctor. BBC News 3/6/2020. <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51403795>
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). <http://talk.ictvonline.org/taxonomy>.
- Orthocoronavirinae. <https://es.wikipedia.org/wiki/orthocoronavirinae> 1/6/2020.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282 : 1-23.
- Breslin N, Baptiste C, Gayfami-Bannerman C et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women : Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City Hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 2(2): 100118.
- Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with Covid-19. *Acta Ophthalmol* 2020; Apr 26 doi: 10.1111/aos.14445. Online ahead of print.
- Chen Y, Chen L, Deng Q. *J Med Virol* 2020; Apr 3 doi: 10.1002/jmv.25825. Online ahead of print.
- Long Lo I, Chon Fu Lio, Cheong HH et al. Evaluation of SARS-COV-2 RNA Shedding in Clinical Specimens and Clinical Characteristics of 10 Patients With COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1968-1707.
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen test among men with coronavirus disease 2019. *Jama Netw Open* 2020; 3(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
- Nora H, Philippos E, Marcel A et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen - a cohort study. *Fertil Steril* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstern.2020.05.028>.
- Wilkinson TA, Kottke MJ, Berlan EE. Providing contraception for young people during a pandemic is essential health care. *JAMA Pediatr* 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765829>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the Coronavirus disease (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention *JAMA* 2020;323(13): 1239-1242. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>.
- Chen L, Li Q, Zheng D et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020; 382(25): e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226.
- Qiancheng Xu, Jian S, Lingling P et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis* 2020;95: 376-38. <https://doi.org/doi10.1016/j.ijid.2020.04.065>
- Tekbali A, Grünebaum A, Saraya A, McCullough L, Bornstein E, Chevenak FA. Pregnant vs non-pregnant Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Coronavirus Disease 2019 hospital admissions: The first 4 weeks in New York. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(1):126-127. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.012>
- Muhidin S, Behboodi Moghadam Z, Vizheh M. Analysis of Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with 2019-nCoV: a Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8 (1): e49.
- Yan J, Guo J, Fan C et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(1):111.e1-111.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
- Mizunoto K, Kagaya K, Zarebski A et al. Estimating the asymptomatic proportion of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Cases on board the Diamond Princess Cruise Ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX et al. WITHDRAWN: Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contact of COVID-19 Patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(4):485-488. doi:10.3760/cma.j.cn112338-20200221-00144. Online ahead of print
- Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2163-2164. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009316>
- Liang H, Acharya G. Novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 439-442.
- Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG-Int J Obstet Gy* 2020. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278>

23. Liao J, He X, Gong Q, Yang L, Zhou C, Li J. Analysis of vaginal delivery outcomes among women in Wuhan, China during the COVID-19 pandemic. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 150(1): 53-57. Doi: 10.1002/IJGO.13188
24. Yu N, Lit W, Kang Q, Zeng W, Feng L. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30320-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30320-0/fulltext)
25. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA et al. Detector of SARS-CoV-2 in placental and fetal membranes samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100133. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100133 Online ahead of print
26. Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in Covid-19 positive mothers : Preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol* 2020; 123(3): 177-180.
27. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates to mothers with COVID-19. *Front Med* 2020;14: 193-198. [Hhttps://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y](https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y)
28. Alzamora MC, Paredes T, Caceres T, Web BM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol* 2020; 37(8): 861-865. doi: 10.1055/s-0040-1710050.
29. Gross R, Conzelman C, Müller J et al. Detection of SARS-COV-2 in human breastmilk. *Lancet* 2020; 395(10239): 1757-1758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
30. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección del SARS-CoV-2. Versión 1.0- fecha 06-03-2020

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Clavero-Núñez J. A.

Infección por coronavirus en la gestante y en el recién nacido

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 174–178

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev09

REVISIÓN (E)

LA ENFERMEDAD COVID-19 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

COVID-19 IN PEDIATRICS AND ADOLESCENTS PATIENTS

José Luis Ruibal Francisco¹; María Elena Piñero Martínez²; María Rodríguez Mesa³

¹Jefe del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla. Madrid.

²Pediatra del Centro de Salud Villa de Vallecas. Madrid.

³Pediatra de Urgencias. Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla. Madrid.

Palabras clave:

Covid-19;
Infancia;
Adolescencia.

Keywords:

Covid-19;
Childhood;
Adolescence.

Resumen

La enfermedad Covid-19 es una pandemia viral producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. El contagio en los pacientes pediátricos desde otras personas es fundamentalmente por vía respiratoria. No se ha documentado la transmisión vertical madre a niño ni por la ingestión de leche materna.

Los pacientes pediátricos representan globalmente del 1 al 5% del total de casos Covid-19. La proporción de niños menores de 14 años infectados en España ha sido del 0,6%, lo que supone unos 1.400. Se estima que un 3,8% de menores de 18 años son seroprevalentes.

La Covid-19 se comporta en pediatría en general como una enfermedad leve, aunque en un pequeño número de casos produce cuadros graves, incluso la muerte. Los niños con más riesgo de Covid-19 grave son los menores de 1 año, o los que tienen patologías crónicas subyacentes.

Los síntomas principales son la fiebre y tos, disnea, mialgias, rinorrea, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida del gusto o del olfato. El diagnóstico se basa en los aspectos clínicos junto a la realización de PCR para SARS-CoV-2.

El tratamiento depende de la severidad de la infección. En casos leves o moderados se tratan aplicando medidas de confort y antitérmicos si se precisaran. En casos graves o críticos, se aplicarán las medidas de soporte que se consideren necesarias: apoyo respiratorio, administración de líquidos y electrolitos, soporte cardiocirculatorio etc.

No existe actualmente evidencia científica para recomendar un tratamiento antiviral específico en la infancia. Su uso debe ser estrictamente individualizado, valorando el riesgo-beneficio en cada paciente. Algunos de los empleados han sido el remdesivir y la hidroxicloroquina.

Las normas de prevención de la transmisión del virus son el aislamiento domiciliario durante 15 días, medidas de higiene, distancia social con otras personas y evitar compartir objetos personales, ropa y utensilios de cocina y baño.

Abstract

Covid-19 is a viral pandemic caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Infection in pediatric patients is transmitted by the respiratory route. Vertical transmission from mother to child or during breast feeding has not been documented.

Pediatric patients globally represent 1 to 5% of total Covid-19 cases. The proportion of children under 14 years of age infected in Spain has been 0.6%, which is about 1,400. Seroprevalence has been 3.8%, in persons under 18.

In general, Covid-19 behaves in pediatric patients as a mild disease, although in a small number of cases it produces serious conditions and even death. The children with the highest risk of serious Covid-19 are those under 1 year of age, or those with underlying chronic pathologies.

The main symptoms are fever and cough, shortness of breath, myalgia, runny nose, headache, vomiting, abdominal pain, diarrhea and loss of taste or smell. The diagnosis is based on the clinical aspects combined with molecular diagnosis through RT-qPCR for SARS-CoV2.

Treatment depends on the severity of the infection. Mild or moderate cases are treated on an outpatient basis applying comfort measures and antipyretics if needed. In serious or critical cases the patient are admitted at the hospital, where support measures like respiratory support, administration of liquids and electrolytes, cardiocirculatory support, etc., will be applied if necessary.

There is currently no scientific evidence to recommend specific antiviral treatment in childhood. The use of these drugs should be strictly individualized, assessing the risk-benefit. remdesivir and hydroxychloroquine have been used in some cases.

The measures to prevent the transmission of the virus are home isolation for 15 days, hygiene measures, social distance with other people and avoiding sharing personal objects, clothing and kitchen and bathroom utensils.

Autor para la correspondencia

José Luis Ruibal Francisco

Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla

Avda. 9 de junio, s/n · 28981, Parla · Madrid

Tlf.: +34 649 150 522 | E-Mail: jlruibalf@salud.madrid.org

1. ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICOS

A finales de 2.019 en la ciudad de Wuhan, perteneciente a la provincia china de Hubei, se detectaron varios casos de neumonía cuya etiología era debida a la presencia de un nuevo coronavirus, que fue extendiéndose primero por otros lugares de China y posteriormente, por el resto del mundo. La enfermedad fue denominada por la OMS como Covid-19 y al nuevo virus se le denominó SARS-CoV-2 (1). El día 11 de marzo de 2.020, la OMS declaró la pandemia mundial por esta enfermedad.

Los coronavirus son virus zoonóticos ya que se pueden transmitir de animales a humanos. El reservorio principal son los murciélagos. El SARS-CoV-2 forma parte de ellos y se han aislado en el tracto respiratorio de pacientes con resfriado común. Estos virus del tipo RNA pertenecen a la Subfamilia Orthoviridae dentro a su vez de la Familia Coronaviridae del Orden Nidovirales. La subfamilia Orthoviridae incluye cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Son virus esféricos con envuelta, que contienen ARN monocatenario de polaridad positiva. Este ARN codifica 4 proteínas estructurales (S, E, M y N). La proteína S contiene el territorio de unión al receptor celular. Los coronavirus deben su nombre, al hecho de tener una forma esférica de la que sobresalen unas espículas que les dan la apariencia de una corona solar (1,2).

En la actualidad se conocen siete tipos de coronavirus que infectan humanos, cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) son muy comunes y causan resfriados. Los otros tres virus descubiertos posteriormente son:

- SARS-CoV. Causante de un síndrome respiratorio agudo severo que generó un brote en el sur de China en noviembre del 2002.
- MERS-CoV. Fue descubierto en 2.012 (síndrome respiratorio del Oriente Medio) que causó cuadros de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- SARS-CoV-2. En diciembre de 2019 se comunicó la aparición del más reciente de los coronavirus. Existe la teoría de que el virus pasó de su huésped natural, hoy por hoy desconocido, siendo candidatos los murciélagos, el pangolín y otros mamíferos, al hombre por contacto estrecho y mantenido. Las grandes cantidades de pacientes infectados nos indican que este virus es extraordinariamente eficaz en la transmisión entre humanos, probablemente debido a su tiempo de incubación (14 días), lo que le proporciona transmisión desde pacientes asintomáticos. Se transmite también de persona a persona a través de las gotas respiratorias (> 5 micras-100 micras) cuando los sujetos tosen, hablan o estornudan. El contacto cercano y los fómites también son una fuente de transmisión y no se sabe con certeza si se transmite o no por vía fecal. Otras posibles vías son por accidentes de laboratorio, transfusiones etc. (2,3).

El contagio en los pacientes pediátricos es fundamente por transmisión familiar de pacientes adultos con o sin síntomas, pero también en el colegio, guardería y hospitales. El papel de los niños como transmisores del virus no está bien establecido, pero parecen ser poco contagiosos; sin embargo, se ha documentado la transmisión viral desde niños asintomáticos a adultos. Lo más frecuente es por vía respiratoria, y aunque la oral-fecal es poco probable, no se ha descartado totalmente. Tampoco ha sido documentada la transmisión vertical ni por la leche materna, siendo el contacto directo el modo de contagio en los casos neonatales, pues existe posibilidad de transmisión postnatal por vía respiratoria y/o de contacto. (3, 4, 5, 6).

En las madres con COVID-19 se debe evitar la separación de su recién nacido tras el parto, si bien la decisión de mantener el alojamiento conjunto debe ser individualizada. Se recomienda la lactancia materna, siempre que las condiciones clínicas del neonato y su madre así lo permitan. Los neonatos sintomáticos deben ser ingresados en las unidades neonatales con estrictas medidas de aislamiento, teniendo en cuenta que, si existe la posibilidad de prescribir tratamiento con aerosoles, el personal sanitario debe protegerse de forma especial (4, 5, 6).

Parece ser sensible a la radiación ultravioleta y al calentamiento. Se inactiva a 56 °C durante 30 min y con solventes lipídicos como el etanol al 70%, y desinfectantes que contengan cloro, ácido peroxiacético y cloroformo (7).

Hacia el 12 de Julio de 2.020, los pacientes oficialmente afectados de Covid-19 en el mundo era de más de 12,8 millones de personas, de los cuales habían fallecido cerca de 566.000, lo que supone una mortalidad aproximada del 4,5%. Otras fuentes estiman que su tasa letalidad global sería del 2% (1), en todo caso, mucho menor que la de SARS-CoV y MERS-CoV. El virus parece tener una tasa de mutación más baja que los dos anteriores.

En España, el primer caso registrado ocurrió el 31 de enero y hasta el momento actual se han documentado unos de 254.000 contagios y aunque oficialmente han fallecido más de 28.000 personas, según las cifras totales de mortalidad documentadas entre marzo y mayo, que han excedido en 45.000 a las esperadas, cabe suponer que las cifras de fallecidos hayan sido mayores que las reconocidas oficialmente. La proporción de niños menores de 14 años infectados ha sido del 0,6% lo que supone 1.409 (8,9). (Tabla 1). En la Comunidad de Madrid se han documentado 881 pacientes menores de 19 años, que es el 1,2% del total de casos. (Figura 1).

Los pacientes pediátricos a nivel global representan del 1 al 5% del total de casos Covid-19 y se han documentado casos desde el nacimiento hasta la adolescencia. Por grupos etáreos, el 15% se diagnostica en menores de 1 año, el 10% entre el primer y cuarto año de vida, el 15% entre el quinto y el noveno, el 27% en niños de 10 a 14 años y el 32% entre los 15 y 17 (10).

En los niños y adolescentes, la Covid-19 se comporta en general como una enfermedad leve, aunque en un

Tabla 1.- NÚMERO DE PERSONAS CON COVID-19 EN ESPAÑA ESTRATIFICADO POR EDADES Y SEXOS AL DÍA 29 DE MAYO DE 2.020 - FUENTE RENAVE (RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).

Características	Nº	Total N(%)	Mujeres N(%)	Hombres N(%)	p-valor
Sexo	248329		141571 (56,6)	106758 (42,7)	
Edad Mediana (RIC) ²	248068	60 (46-79)	59 (44-81)	62 (48-77)	<0,001
Grupo de edad (años)					
<2		381 (0,2)	165 (0,1)	216 (0,2)	
2-4		193 (0,1)	98 (0,1)	95 (0,1)	
5-14		835 (0,3)	394 (0,3)	441 (0,4)	
15-29		15481 (6,2)	10265 (7,3)	5216 (4,9)	
30-39		23570 (9,5)	14841 (10,5)	8729 (8,2)	
40-49		36175 (14,6)	21400 (15,1)	14775 (13,9)	
50-59		43869 (17,7)	25046 (17,7)	18822 (17,6)	
60-69		35197 (14,2)	16883 (11,9)	18311 (17,2)	
70-79		33411 (13,5)	15034 (10,6)	18377 (17,2)	
≥80		58956 (23,8)	37286 (26,4)	21669 (20,3)	<0,001

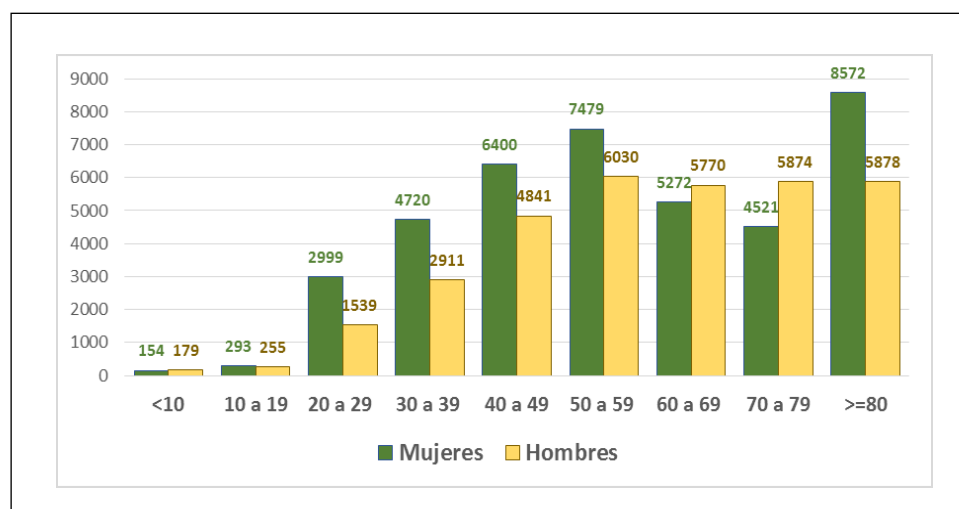


Figura 1. Pacientes diagnosticados de Covid-19 en la Comunidad de Madrid al día 28 de junio de 2.020 por edades y sexos. Fuente Consejería de Sanidad Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública.

pequeño número de casos puede producir cuadros graves con expresión clínica diferente a la que se ve en los pacientes adultos. Se han descrito cuadros parecidos a la enfermedad de Kawasaki y de shock tóxico. Estos cuadros se han denominado genéricamente como **síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS)** (11).

Solo una mínima parte de los niños con Covid-19 requieren hospitalización y muy pocos el ingreso en

cuidados intensivos. De estos, los que tienen mayor posibilidad de ingresar son los menores de 1 año. Los niños hospitalizados se cifran entre el 2,5 y 4%, y de ellos, menos del 1% requiere cuidados intensivos. La mortalidad por el conjunto de coronavirus es pequeña, prácticamente nula (12). No obstante, en una serie americana se ha comunicado tres defunciones pediátricas por Covid-19 (13). En España ingresan el 0,5% del total de pacientes hospitalizados y se han documentado también 3 pacientes fallecidos. (Tabla 2)

Tabla 2.- DATOS DE LOS PACIENTES COVID-19 POR EDADES AL 29 DE MAYO DE 2.020 - FUENTE RENAVE (RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).

Características	No Hospitalizados n (%)	Hospitalizados n (%)	UCI n (%)	Defunción n (%)
Total	147702 (61,6)	92113 (38,4)	7695 (3,9)	20534 (8,2)
Sexo				
Mujer	94499 (64,0)	40585 (44,1)	2340 (30,4)	8913 (43,4)
Hombre	51999 (35,2)	51363 (55,8)	5344 (69,4)	11612 (56,6)
Edad, mediana (RIC) ²	55 (56-81)	69 (41-75)	65 (41-75)	83 (75-89)
Grupo de edad (años)				
<2	195 (0,1)	175 (0,2)	27 (0,4)	2 (0,0)
2-4	135 (0,1)	46 (0,1)	3 (0,0)	0 (0,0)
5-14	639 (0,4)	146 (0,2)	22 (0,3)	1 (0,0)
15-29	13253 (9,1)	1634 (1,8)	92 (1,2)	28 (0,1)
30-39	18767 (12,8)	3825 (4,2)	251 (3,3)	63 (0,3)
40-49	26047 (17,8)	8709 (9,5)	704 (9,2)	217 (1,1)
50-59	27883 (19,1)	14202 (15,4)	1528 (19,9)	658 (3,2)
60-69	16686 (11,4)	17396 (18,9)	2478 (32,3)	1822 (8,9)
70-79	11810 (8,1)	20787 (22,6)	2195 (28,6)	4890 (23,8)
≥80	30886 (21,1)	25007 (27,2)	381 (5,0)	12834 (62,6)
Enfermedades y factores de riesgo (una o más)	40637 (51,0)	60572 (79,4)	5328 (81,0)	16897 (95,4)
Enfermedad cardiovascular (sí)	13204 (17,5)	29798 (41,2)	2621 (43,1)	10133 (60,4)
Enfermedad respiratoria (sí)	5376 (7,1)	10919 (15,1)	938 (15,4)	3567 (21,3)
Diabetes (sí)	7189 (9,6)	16815 (23,2)	1541 (25,3)	5532 (33,0)
Otra (sí)	11940 (15,9)	19437 (26,9)	1154 (19,0)	6179 (36,8)
Neumonía (radiológica o clínica) (sí)	6797 (13,4)	60402 (83,8)	5848 (91,0)	12288 (81,8)
Ventilación mecánica (sí)	0 (0,0)	5756 (12,0)	3867 (77,4)	1943 (18,4)

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El proceso tiene un periodo de incubación de 2 a 14 días, pero se ha hallado RNA viral en muestras de nasofaringe en periodos comprendidos entre 6 a 22 días, con media de 12. Aunque la infección viral puede presentarse desde formas asintomáticas a cuadros de gravedad con insuficiencia respiratoria, las manifestaciones clínicas del Covid-19 son más leves en los niños que en los adultos, con las salvedades ya comentadas. Los niños y las niñas se afectan de forma similar. Los síntomas más frecuentes son fiebre y tos, disnea, mialgias, rinorrea, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea y pérdida del gusto o del olfato. También se han descrito dolor de garganta, astenia, escalofríos y conjuntivitis. En lactantes menores de 12 meses puede cursar con fiebre sin foco o con dificultades para la alimentación. Los síntomas respiratorios pueden ser mínimos, similares a los causados por la gripe, aunque la tos es menos llamativa en estos casos (13,14, 15, 16, 17, 18, 19,20).

En lo que concierne a los hallazgos cutáneos, se han documentado infrecuentemente y no han sido caracterizados completamente. No obstante, incluyen erupciones maculopapulares, urticariales, vesiculares, livedo-reticulares y lesiones parecidas a la perniosis. En el momento actual se debate en la comunidad científica si su origen se debe o no realmente a la Covid-19 (21, 22).

Aunque se han descrito casos de cuadros muy graves, incluso con resultado de muerte, como se ha comentado, la inmensa mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos o tienen afectación leve o moderada con recuperación completa en una o dos semanas desde el inicio de los síntomas. Afortunadamente, el número de niños que fallecen es anecdótico, y globalmente el índice de mortalidad de los ingresados en cuidados intensivos es menor del 5%. La estancia media en la UCI es de cinco días. De los datos publicados por autores chinos, el 55% de los niños fueron asintomáticos o presentaban manifestaciones leves de la enfermedad, el 40% tenían afectación moderada con neumonía, pero sin hipoxemia, el 5% tenían disnea, neumonía e hipoxemia y tan solo el 1% tenían síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y choque. En esta serie, el 11% de los niños menores de 1 año tuvieron manifestaciones graves de la enfermedad, aunque muchos de ellos podrían no haber sido debidas a Covid-19 sino a otras infecciones respiratorias (14). En España, en una serie de 365 niños con sospecha de infección por SARS-CoV-2 de los que 41 fueron positivos, la mediana de edad fue 1 año. El 60% fueron hospitalizados y 4 ingresaron en la UCI pediátrica. Ningún paciente falleció (17). Otra publicación española aporta 7 casos sin enfermedades previas, ingresados en UCI con patología respiratoria grave sin fallecimientos (23).

Estas diferencias de presentación en relación con los adultos no son bien comprendidas. Se han involucrado reacciones inmunológicas menos intensas, competición con otros virus respiratorios, o menor expresión del receptor de la enzima 2 de la convertidora de angiotensina (ECA) (24).

Un aspecto importante es el de analizar qué niños y adolescentes tienen mayores posibilidades de tener una enfermedad severa por Covid-19. Serían aquellos con factores de riesgo como tener menos de 1 año, o patologías crónicas subyacentes como enfermedades pulmonares incluidos casos de asma severo, pacientes con diabetes mellitus, enfermedades cardiopulmonares incluyendo la hipertensión arterial, cuadros de inmunosupresión, o enfermedades neuromusculares que causen discapacidad, u obesidades mórbidas. Otras comorbilidades que favorecerían la severidad de la infección por Covid-19 serían las enfermedades renales crónicas tributarias de diálisis y las enfermedades crónicas hepáticas. Sin embargo, los niños con terapias de inmunosupresión para tumores no parecen tener más riesgo de gravedad. Los pacientes neonatales infectados de sus madres no parecen tener tampoco especial gravedad (25, 26).

El llamado síndrome multisistémico inflamatorio de los niños (MIS-C) es una manifestación grave pero muy poco frecuente y cuyas manifestaciones clínicas recuerdan a las de la enfermedad de Kawasaki y al síndrome del choque séptico. Sus síntomas puede ser dolor abdominal incluyendo cuadros de abdomen agudo, fiebre y choque establecido. Aunque la mayoría de los niños sobreviven, se han publicado fallecimientos. Se ha postulado que podrían ser manifestaciones clínicas tardías de Covid-19, pero su asociación no se sabe si es causal o fortuita (11, 26, 27, 28, 29, 30).

3. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

A. Diagnóstico microbiológico (31).

Hay tres tipos de pruebas para el diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2.

Pruebas de detección de material genético del virus, ácidos nucleicos. (Reacción en cadena de la polimerasa o PCR. Detección del ARN contenido en la nucleocápside). Son pruebas directas.

Detección del virus como entidad individual, mediante la localización de antígenos virales.

Pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM) generados en el organismo huésped infectado (pruebas serológicas).

A. 1. Pruebas de detección de ácidos nucleicos: reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La PCR con transcriptasa inversa en (RT-PCR) es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir, de material genético (ARN del SARS-CoV-2) en distintas muestras biológicas. En la actualidad es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19. Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR para SARS-CoV-2 tanto en muestras respiratorias como no respiratorias: orina, heces, incluso en sangre. Las más utilizadas para el diagnóstico de COVID-19

son las naso y orofaríngeas. En infecciones graves se pueden tomar de vías respiratorias bajas, esputo, o de aspirado endotraqueal o bronquial y mediante lavado broncoalveolar (32).

Los pacientes infectados pueden continuar teniendo RNA detectable del virus semanas después de haberse recuperado sin que ello implique que continúen transmitiendo la enfermedad, o que se hayan reinfectado. En el caso de pacientes sintomáticos con alta sospecha de infección en los que la PCR sea negativa, es aconsejable repetirla pasadas 24 a 48 horas de la inicial. Es una técnica bien establecida, comercializada por multitud de compañías. Tiene elevada especificidad, y sensibilidad.

A. 2. Detección del virus.

En este caso, la detección no es del material genérico contenido en la cápside sino del virus entero a partir de los llamados antígenos virales. Se determinan las proteínas estructurales: la proteína S, en caso de análisis completo del virus, o la proteína N para detección de partes o fragmentos. Una forma de detectarlo es usar las llamadas pruebas rápidas de detección de antígenos (RADTs, rapid antigen detection tests). Esta valoración es sencilla, aunque muy dependiente de la disponibilidad de anticuerpos específicos, de cuya calidad dependerá una mayor especificidad y sensibilidad del análisis (32,33).

A. 3. Técnicas de detección de anticuerpos (IgM/IgG).

Analizan la presencia de anticuerpos IgM o IgG frente SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, suero o plasma. Se realizan por técnicas de aglutinación indirecta o pasiva mediante inmunofluorescencia, enzimoimmunoanálisis, contrainmunolectroforesis, métodos luminométricos e inmunocromatografía. Las hay que detectan los anticuerpos totales y otras que diferencian entre las IgM e IgG, y pueden detectar aisladamente IgG o IgM o ambas en el mismo kit. Se toma una muestra de sangre capilar del dedo del paciente y se interpreta el resultado obtenido de manera instantánea.

Las pruebas serológicas que detectan anticuerpos contra SARS-CoV-2 en sangre sirven para saber qué pacientes han tenido una infección previa o actual. El tiempo medio de detección desde que se inician los síntomas es de 12 días para IgM y de 14 para IgG. La fiabilidad de estas pruebas puede variar según el tipo de técnica empleada. Además, la reactividad cruzada con otros coronavirus puede provocar que las pruebas den resultados falsos positivos (32, 33).

Los estudios de despistaje a gran escala con pruebas válidas pueden proporcionar un conocimiento mejor de la actividad de la enfermedad, identificando personas no diagnosticadas o asintomáticas, y también individuos con inmunidad. La prevalencia estimada de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en España ha sido de un 5,0% en la 1ª ronda, de un 5,2% en la 2ª y de un 5,2% en la 3ª. En todas ellas la prevalencia es similar en hombres y mujeres, siendo menor en bebés y niños. En personas menores de 18 años la prevalencia ha sido del 3.3% (34). Los detalles

de la seroprevalencia por edades y sexos pueden verse en la tabla 3.

En lo que concierne al riesgo de reinfección, parece ser que los anticuerpos son protectores, pero no se sabe el tiempo de duración de la protección. Por otra parte, queda por determinar el papel de la respuesta inmune mediada por células. El Sars-CoV-2 parece inducir inmunidad celular por activación de linfocitos T, CD4 y CD8, independientemente de la respuesta humoral. Se cree que la exposición natural al virus o haber pasado la infección, podría prevenir recurrencias futuras de la enfermedad aún sin presencia de anticuerpos (35).

B. Hallazgos de laboratorio.

Los más frecuentes incluyen linfopenia, elevación de niveles de aminotransferasa, lactato-deshidrogenasa y marcadores inflamatorios (ferritina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación). La linfopenia es especialmente frecuente, aunque la cifra de leucocitos total puede variar. También se han observado alteraciones de la coagulación, revelando un estado de hipercoagulabilidad con elevación de las cifras de dímero D. Los niveles de procalcitonina están elevados con más frecuencia en los pacientes que precisan cuidados intensivos. Los valores de laboratorio que se suelen asociar con la enfermedad más severa y mayor mortalidad son los niveles de dímero D y la linfopenia (36).

C. Diagnóstico por imagen.

C. 1. Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax puede ser normal en las fases precoces de la enfermedad y en los casos más leves. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran consolidaciones, opacidades en cristal esmerilado con distribución bilateral, periférica o en las bases pulmonares. La afectación pulmonar aumenta durante el curso de la enfermedad, alcanzando un pico a los 10 a 12 días del inicio de los síntomas (37).

C. 2. TC (Tomografía Computerizada Torácica).

El TC torácico puede ser más sensible que la radiografía, con algunos hallazgos característicos, aunque no se aconseja su empleo sistemático para el diagnóstico de COVID-19, reservándose para el manejo de pacientes hospitalizados complejos. Las alteraciones encontradas comprenden opacidades en cristal esmerilado con o sin consolidación. Otros hallazgos menos frecuentes son una mezcla anárquica de opacidades con engrosamiento de los septos, bronquiectasias, derrame pleural o pericárdico y linfadenopatías. Las alteraciones con frecuencia son bilaterales, de distribución periférica e involucren a los lóbulos inferiores. Estos hallazgos, aunque frecuentes en COVID-19, no son patognomónicos de esta enfermedad, sino que se pueden encontrar en neumonías virales de cualquier otra etiología (38, 39).

Así como sucede con las radiografías torácicas, el TC puede ser normal también al inicio de la enfermedad,

Tabla 3.- SEROPREVALENCIA EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA POR EDADES Y SEXOS. FUENTE MINISTERIO DE SANIDAD. ESTUDIO ENE-COVID: INFORME FINAL.

Variable	Total		Hombres		Mujeres	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	68296	100,0%	32773	48,0%	7695 (3,9)	52,0%
Edad						
<1	248	0,4%	123	0,4%	125	0,3%
1-4	1913	2,8%	976	3,0%	937	2,6%
5-9	3211	4,7%	1710	5,2%	1501	4,2%
10-14	3799	5,6%	1928	5,9%	1871	5,3%
15-19	3581	5,2%	1771	5,4%	1810	5,1%
20-24	3184	4,7%	1570	4,8%	1614	4,5%
25-29	3000	4,4%	1446	4,4%	1554	4,4%
30-34	3486	5,1%	1641	5,0%	1845	5,2%
35-39	4526	6,6%	2191	6,7%	2335	6,6%
40-44	5742	8,4%	2746	8,4%	1996	8,4%
45-49	6006	8,8%	2906	8,9%	3100	8,7%
50-54	5823	8,5%	2747	8,4%	3076	8,7%
55-59	5738	8,4%	2675	8,2%	3063	8,6%
60-64	5105	7,5%	2496	7,6%	2609	7,3%
65-69	3977	5,8%	1917	5,8%	2060	5,8%
70-74	3320	4,9%	1541	4,7%	1779	5,0%
75-79	2421	3,5%	1122	3,4%	1299	3,7%
80-84	1609	2,4%	660	2,0%	949	2,7%
85-89	1099	1,6%	429	1,3%	670	1,9%
≥90	508	0,7%	178	0,5%	330	0,9%

siendo probable que las alteraciones se vayan manifestando en el curso de la misma. Sin embargo, las halladas en el TC pueden demostrarse en algunos pacientes antes del desarrollo de síntomas, e incluso antes de ser identificado el RNA viral de una muestra obtenida del tracto respiratorio superior. Todas las alteraciones radiológicas pueden tardar varias semanas en resolverse, a pesar de la mejoría clínica del paciente cuando hay ya resolución de la fiebre y la hipoxia.

C. 3. Ecografía torácica.

La ecografía torácica puede ser de utilidad en algunas ocasiones, pues detecta consolidaciones subpleurales y líneas b confluyentes. Los ultrasonidos han demostrado su valía en pacientes pediátricos sintomáticos en los que se han visto áreas de consolidación pulmonar y subpleural. Así se evitan radiaciones y sedaciones innecesarias (40, 41).

4. TRATAMIENTO

- En primer lugar, debe establecerse la severidad de la infección por COVID-19. Si estamos ante un cuadro leve o moderado no se necesita ingreso y solo se harán medidas de confort y administración de antitérmicos si se precisaran. En principio no es necesario suspender los antiinflamatorios no esteroideos si precisaran tomarse, ya que no hay suficiente evidencia científica para ello. Tampoco hay que suspender fármacos inhibidores de la angiotensina, por la misma razón (18, 24).
- En caso de estar ante procesos graves o críticos se ingresará al paciente. Serán los niños o adolescentes que presenten afectación importante de la función pulmonar, así como los que estén en riesgo de sufrirla por tener una enfermedad de base. También, obviamente a quien tenga necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, sepsis, fallo multiorgánico o empeoramiento clínico rápidamente progresivo. Asimismo, se aconseja ingresar a los lactantes febriles menores de 1 año (25).
- Respecto al manejo del tratamiento de enfermedades crónicas, como por ejemplo el caso de los niños con asma, se recomienda evitar la nebulización de fármacos por la dispersión de partículas virales en aerosol al ambiente, debiendo preferirse el uso de dispositivos presurizados con cámara espaciadora. Por otra parte, no debe suspenderse el tratamiento de base del asma, ya que no hay evidencias de que, por ejemplo, los glucocorticoides inhalados afecten a la evolución de la enfermedad.
- En lo que concierne a los fármacos inmunosupresores, se recomienda proceder individualmente calibrando los riesgos beneficios de su retirada o mantenimiento.

4.1. Manejo del niño hospitalizado.

El pilar de la estrategia terapéutica es el tratamiento de soporte.

- Soporte respiratorio: incluye oxígeno suplementario y ventilación invasiva o no invasiva (42). No hay que olvidar que la situación respiratoria del paciente puede empeorar bruscamente unos siete días después del inicio de los síntomas.
- Aporte de líquidos y electrolitos.
- Administración de antibioterapia empírica según los protocolos de neumonía adquirida en la comunidad, que se podrá suspender según sean los resultados de los cultivos y otras pruebas microbiológicas.
- Monitorización para diagnosticar precozmente el síndrome de liberación de citoquinas: tensión arterial (hipotensión), saturación de oxígeno (empeoramiento de la hipoxemia) y biomarcadores (PCR, dímero D, ferritina, LDH e interleuquina 6, etc.)

4.2. Tratamiento antiviral.

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados, para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en niños y adolescentes. Dada la falta de ensayos clínicos en esta población que apoyen la eficacia de los agentes antivirales en el tratamiento del COVID-19, se propone que estos fármacos se consideren de forma individualizada, reservándose para pacientes con enfermedad grave o afecciones de base que aumenten el riesgo de deterioro progresivo de la función pulmonar, y preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica (25, 26, 36, 37). En ese sentido se han propuesto utilizar los siguientes fármacos:

- **Remdesivir.** Aunque no existen estudios clínicos que avalen su uso en niños, sí existen ensayos en adultos que sugieren que es moderadamente beneficioso, siendo además bien tolerado. La pauta de administración en niños es la siguiente (26):
 - 3,5-40 Kg: 5 mg/Kg intravenoso (IV) en el día 1, seguido de 2,5 mg/Kg IV cada 24 horas durante 5 a 10 días (5 días en caso de rápida respuesta clínica).
 - > 40 Kg: 200 mg IV en el día 1, seguido de 100 mg IV cada 24 horas durante 5 a 10 días.
 - No se debe administrar junto con hidroxicloroquina porque disminuye la actividad antiviral del remdesivir.
 - Efectos adversos: náuseas, vómitos y elevación de transaminasas.
- Lopinavir/ritonavir. Cuestionado en el momento actual se debe reservar para casos graves estrictamente individualizados.
- **Hidroxicloroquina o cloroquina.** Su eficacia en el tratamiento del COVID-19 no está clara, dado que los estudios no han dado resultados concluyentes (realizados en pacientes adultos), y además presenta riesgos potenciales por toxicidad cardíaca. Recientemente se ha desautorizado su empleo con esta indicación, por lo que no debería utilizarse. No obstante, si se usa su administración será por vía oral durante 3 a 5 días: el primer día 6,5 mg/kg cada 12 horas con un máximo de 400mg seguido de 3,25 mg/kg cada 12 horas con máximo de 200 mg (26).

4.3. Manejo del paciente ambulatorio.

Todo niño con infección documentada o sospechada por COVID-19 que presente una sintomatología leve puede ser manejado en su domicilio, enfocándose sobre todo a prevenir la transmisión de la infección a otras personas. El tratamiento será similar al de otras enfermedades respiratorias de vías altas o síndromes gastrointestinales, según el tipo de clínica que predomine (43).

Los cuidadores del niño deben ser informados de los síntomas de deterioro clínico para solicitar una nueva valoración del paciente. La duración del aislamiento domiciliario se estima en unos 15 días, que es el tiempo durante el que se considera que es contagioso el paciente.

5. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

- Higiene y distancia social. Esto incluye:
 - Aislamiento en domicilio de las personas enfermas o con sospecha de enfermedad.
 - Uso de mascarilla facial en niños mayores de 2 años.
 - Lavado frecuente de las manos.
 - Mantener una distancia interpersonal de al menos 1,5 metros, especialmente con las personas mayores de 65 años o con enfermedades crónicas de base.
 - Evitar compartir objetos personales, incluyendo ropa de cama, utensilios de cocina y cubiertos.
 - Desinfección de las superficies que se tocan frecuentemente. (43).
 - Se están desarrollando vacunas con SARS-CoV-2 basadas en la proteína S del virus y otras en relación con sus ácidos nucleicos (44).

6. CONCLUSIONES

La pandemia mundial por Covid-19 está teniendo consecuencias devastadoras desde un punto de vista sanitario. Los pacientes pediátricos representan una pequeña proporción del total de casos diagnosticados. La enfermedad se comporta en ellos de forma más leve que en la población adulta. No obstante, una mínima proporción de los niños y adolescentes, como los menores de un año y los que tienen enfermedades crónicas subyacentes, pueden tener manifestaciones clínicas graves, incluso fallecer. Actualmente no existen tratamientos efectivos para la Covid-19, solo medidas de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yan Y, In Shin, W, Xin Pang Y, et al. The first 75 days of novel Coronavirus (SARS-Cov-2) outbreak: recent advances, prevention, and treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17(7): 2323. doi: 10.3390/ijerph17072323.
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 2020; 33(4): e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Viner RM, Mytton OT, Bonell C et al. Susceptibility to and transmission of COVID-19 amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108126>
5. Ministerio de Sanidad.. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19: documento técnico, versión de 17 junio de 2020.
6. Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2, versión 6.0 de 13 abril de 2020.
7. Calvo C, García López-Hortelano M, De Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Grupo de Trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus: Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92 (4): 241.e1-241.e11.
8. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Documento RENAVE. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España: Informe COVID-19 nº 33 de 29 mayo de 2020.
9. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de los excesos de mortalidad por todas las causas, situación a 29 de junio de 2020. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Documents/informesMoMo2020/MoMo_Situacion%20a%2029%20de%20junio_CNE.pdf
10. Dong Y, Mo X, Qi X, Jiang F, Jiang Z. Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702.
11. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1771-1778. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext)
12. Konca C, Korukluoglu G, Tekin M, et al. The first infant death associated with human coronavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(2): 231-233.
13. Bialek S, Gierke R, Hughes M; McNamara LA, Pilishvili T Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children. *United States, February 12-April 2. MMWR* 2020; 69(14): 422-426.
14. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2005073>
15. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; 16(3): 240-246. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
16. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel Coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; 16: 223-231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

17. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020. Published online April 8. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
18. Asociación Española de pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad : actualización, 24 de mayo de 2020. https://www.analesdepediatrica.org/contenidos/pdf/Recomendaciones_pediatricas_Covid1.pdf?2
19. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol* 2020;61(2): 131-132. doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.001
20. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383: 187-190. doi: 10.1056/NEJMc2007617
21. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M L, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020 <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>.
22. Galván Casas CA, Catala D, Carretero Hernandez G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183(1): 71-77. doi: 10.1111/bjd.19163
23. García Salido A, Leoz Gordillo I, Martínez de Azagra Garde A, et al. Children in critical care due to severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: experience in a Spanish Hospital[published online ahead of print, 2020 May 27]. *Pediatr Crit Care Med* 2020. doi:10.1097/PCC.0000000000002475
24. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
25. AEP, SECIP, SEIP. Recomendaciones de tratamiento específico en caso de infección respiratoria por sars-cov2 en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas de alto riesgo y en pacientes hospitalizados. Protocolos SEIP-AP. https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo_seip_aep_secip_tratamiento_especifico_21.03.20.pdf
26. Royal College of Pediatrics and Child Health. COVID-19-research evidence summaries. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-research-evidence-summaries>
27. Viner RM, Whittaker E, Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10239): 1741-1743.
28. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-1608.
29. Tullie L, Ford K, Bisharat M, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Jul; 4(7): e19-e20. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6
30. Eva W, Cheung EW, Zachariah P, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020 Jun 8; e2010374. doi: 10.1001/jama.2020.10374
31. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, et al. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* 2020. <https://www.rbmojournal.com/action/showPdf?pii=S1472-6483%2820%2930318-7>
32. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones. Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíticas (NanoB2A) Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2), CSIC, CIBER-BBN y BIST Bellaterra, Barcelona (España). NanoB2A - ICN2 1 Diagnóstico COVID-19.
33. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 24 de abril de 2020. Versión 2. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf
34. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based sero-epidemiological study. *Lancet* 2020 Published Online July 6, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
35. Sekine T, Pérez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *bioRxiv* 2020. Pre-Print. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.174888>.
36. Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes & Diseases* 2020. Available online 14 April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.03.008>
37. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
38. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5): 355-368. doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
39. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel Coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020, Feb 28. <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa198/5766430>
40. Musolino AM, Supino MC, Buonsenso D, et al. Lung ultrasound in children with covid-19: preliminary findings: on behalf of The Roman Lung Ultrasound Study Team for Pediatric Covid-19 (Romulus Covid Team). *Ultrasound Med Biol* 2020; 46(8): 2094-2098. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.026>.
41. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. *Pediatrics* 2020; 146(1): e20201157. doi: 10.1542/peds.2020-1157

42. Armann JP, Diffloth N, Simon A, et al. Hospital Admission in Children and Adolescents With COVID-19: early results from a national survey conducted by the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI). *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(21): 37 373-374. doi: 10.3238/arztebl.2020.0373
43. Ministerio de Sanidad. Manejo pediátrico en Atención primaria del COVID-19: Documento técnico, versión de 18 junio de 2020.
44. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19: Información científica-técnica: Documento técnico, actualización, de 17 de abril de 2020.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Ruibal-Francisco J.L.

La enfermedad Covid-19 en la infancia y adolescencia

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 179–189

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev10

IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CAMPO DE LA ONCOLOGÍA

IMPACT OF COVID-19 IN THE FIELD OF ONCOLOGY

Ana Collazo-Lorduy²; Virginia Calvo²; Mariano Provencio^{1,2}

¹Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

²Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid.
Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.

Palabras clave:

Infección por SARS-CoV2;
Oncología;
Impacto.

Keywords:

SARS-CoV2 infection;
Oncology;
Impact.

Resumen

El brote de la nueva enfermedad de coronavirus (COVID-19) se ha convertido en la mayor amenaza para la salud pública a nivel mundial. Los pacientes oncológicos presentan un riesgo elevado por su enfermedad de base, que suprime su sistema inmune; y por los efectos mielosupresores de los tratamientos que reciben.

A lo largo de este artículo se desarrolla el impacto de la infección COVID-19 en el campo de la Oncología, centrándonos en el diagnóstico (susceptibilidad, diagnóstico diferencial, retraso diagnóstico en la era post-COVID, sistemas de triaje); tratamiento (de la infección por SARS-CoV2, tratamientos quirúrgicos, tratamientos oncológicos); impacto en mortalidad e impacto emocional.

Mantener la calidad asistencial en pacientes tan vulnerables como los pacientes oncológicos es un reto enorme de cara a posibles rebrotes o a momentos futuros en los que tengamos que seguir conviviendo con la infección pero manteniendo estándares de calidad en la asistencia sanitaria.

Abstract

The outbreak of the new coronavirus disease (COVID-19) has become the greatest threat to public health worldwide. Oncological patients have an increased risk of infection due to their oncological disease, which suppresses the immune system and mielosuppressive effects of anticancer treatments.

Throughout this article, the impact of COVID-19 in the oncological field will be reviewed, centering in diagnosis (susceptibility, differential diagnoses, delays in diagnosis in post-COVID era, triage systems); treatment (treatment of COVID-19 infection, surgeries, oncological treatments); impact in mortality and emotional impact. Maintaining quality of care in patients as vulnerable as cancer patients is a huge challenge in the face of possible outbreaks or future times when we have to face living with the infection but maintaining quality standards in healthcare.

INTRODUCCIÓN

El brote de la nueva enfermedad de coronavirus (COVID-19) se ha convertido en la mayor amenaza para la salud pública a nivel mundial; llegando a causar hasta 9 millones de infectados y alrededor de 475.000 muertes en el mundo hasta la fecha. La enfermedad por SARS-CoV2 se describió por primera vez en Wuhan, China, en Diciembre de 2019 ante un grupo de pacientes que debutaron con neumonías de etiología incierta (1). Posteriormente, y tras la identificación, la propagación del virus a nivel mundial ha sido muy rápida causando cifras desproporcionadas de pacientes infectados y mortalidad en muchos países del mundo. Los sistemas sanitarios han tenido que adaptarse en tiempos récord para poder hacer frente al ingente número de pacientes infectados. Los médicos de distintas especialidades se han convertido en médicos internistas o especia-

listas en enfermedades infecciosas; los hospitales han reconvertido sus quirófanos en unidades temporales de cuidados intensivos; sus pasillos, consultas y gimnasios en plantas de hospitalización; e incluso han tenido que crearse nuevos hospitales de campaña para poder hospitalizar a un número creciente de pacientes infectados (2).

La variabilidad clínica de la enfermedad es enorme; desde pacientes asintomáticos, a enfermedad leve, moderada o severa con distrés respiratorio que precisa de ventilación mecánica e ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos especializados (3). Las principales estrategias han sido los tratamientos de soporte y las medidas preventivas para reducir la transmisión del virus. Al comienzo de la pandemia, no existía ningún tratamiento que hubiera demostrado ser eficaz para el tratamiento de esta enfermedad, la evidencia científica era prácticamente nula a pesar de la enorme carga asistencial de pacientes

Autor para la correspondencia

Mariano Provencio Pulla
Departamento de Oncología Médica
C/ Joaquín Rodrigo, 1 · 28222, Majadahonda · Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: mprovenciop@gmail.com

ingresados y los fármacos tenían que utilizarse sin saber los resultados esperables. Se pusieron varios ensayos clínicos en marcha y actualmente estamos empezando a tener resultados de algunos de ellos. El uso de antivirales como lopinavir-ritonavir, usado para la infección VIH; que había sido ampliamente empleado en nuestro país no ha mostrado beneficio (4). Con remdesivir se ha visto actividad in vitro y beneficio clínico en 68% de pacientes hospitalizados con COVID-19 severo en los que se solicitó por uso compasivo (5). El ensayo clínico randomizado con grupo control (NCT 04257656) ha sido recientemente publicado. A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en beneficio clínico, sí se ha observado una reducción del tiempo a la mejoría en aquellos tratados de forma temprana, que debe confirmarse en sucesivos estudios (6). Los fármacos antimaláricos como el sulfato de hidroxicloroquina y el fosfato de cloroquina han demostrado ser seguros y eficaces (7), incluso con cierto sinergismo de hidroxicloroquina con azitromicina en un estudio francés (8). Pero, al tratarse de series pequeñas y con pocos datos sobre seguridad, su uso no puede recomendarse de manera rutinaria fuera del contexto de ensayos clínicos. Un ensayo clínico con Tocilizumab, un inhibidor de la IL-6, implicada en la cascada de liberación de citoquinas, también ha reportado mejoría en 21 pacientes con infección severa por COVID-19 (9). Investigadores de la Universidad de Oxford han comunicado recientemente que la dexametasona reduce la mortalidad de los pacientes que requieren asistencia respiratoria; ya sea con oxigenoterapia o con ventilación mecánica invasiva. Estudios con otras muchas drogas prometedoras como los inhibidores de tirosin kinasa (ibrutinib), las stem cells mesenquimales o el plasma de pacientes recuperados están en marcha (10).

Los grupos de pacientes con alto riesgo de complicaciones son aquellos que presentan comorbilidades: mayores de 60 años, enfermedades crónicas cardiopulmonares o diabetes, VIH; trasplantes de médula ósea, leucemia o linfoma, otros cánceres en tratamiento con quimioterapia, toma crónica de esteroides, enfermedades autoinmunes, trasplantes de órgano sólido, mujeres embarazadas o en postparto inmediato (< 2 semanas), enfermedad renal crónica avanzada, trastornos neuromusculares, cirrosis o pacientes institucionalizados (11).

Los pacientes oncológicos presentan un riesgo elevado por su enfermedad, que suprime su sistema inmune; y por los efectos mielosupresores de los tratamientos que reciben (11). Se trata de una población especialmente vulnerable, por lo que el manejo de los pacientes con cáncer en estas circunstancias de pandemia y crisis sanitaria supone un reto especial para los oncólogos, no solo por su situación clínica de fragilidad sino también por la naturaleza agresiva de la enfermedad oncológica que padecen. La clave está en poder individualizar cada caso y elegir con sabiduría la mejor actitud para cada paciente (12); evitando la exposición a riesgos innecesarios, pero sin olvidar que algunas enfermedades oncológicas dejadas a su evolución pueden comprometer la vida de los pacientes en pocas semanas.

A continuación desarrollaremos el impacto de la COVID-19 en el campo de la oncología centrándonos en aspectos diversos: impacto en relación al diagnóstico, tratamiento, mortalidad, impacto emocional y algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes oncológicos en situaciones de pandemia. Nos centraremos principalmente en el cáncer de pulmón, una de las neoplasias que más dificultades presenta por la afectación mayoritariamente pulmonar de la infección por coronavirus.

1. IMPACTO DE LA INFECCIÓN COVID-19 EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

1.A. Susceptibilidad.

Los pacientes oncológicos son pacientes más susceptibles a contraer la infección por SARS-CoV2 por dos motivos principalmente. El primer motivo son las alteraciones en su sistema inmune debidas a la enfermedad oncológica y a los tratamientos citotóxicos e inmunoterápicos que reciben (13). Además, pueden tener una respuesta inmune aumentada a infecciones secundarias por la administración de fármacos como los inhibidores de PD-1 o PD-L1 (14). Son, por lo general, pacientes mayores y con comorbilidades. El segundo motivo está relacionado con su mayor frecuencia de visitas al hospital para tratamientos, seguimientos, pruebas diagnósticas y/o investigaciones (12).

Por todo esto, hay que prestar especial atención al screening ante cualquier síntoma sospechoso para iniciar el despistaje de COVID-19 con la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se recomienda una toma con un hisopo de nasofaringe y análisis por PCR. Pueden existir falsos negativos en pacientes con infección reciente o debido a la toma inadecuada de la muestra. En teoría, lo más rentable es el análisis de las dos fosas nasales, y seguir la normativa de la OMS en las medidas de transporte y conservación (15). Lo ideal sería conocer la carga viral y con ello tener una idea del pronóstico pues se ha visto que en casos graves la carga viral es 60 veces más alta que en otros evolutivamente menos graves (16).

1.B. Diagnóstico diferencial.

La mayoría de los pacientes van a ser asintomáticos, un 14-24% van a desarrollar neumonitis y un 5% van a desarrollar distrés respiratorio y requerir ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (17). En todo caso hay un predominio de los síntomas respiratorios, siendo la tos el síntoma más frecuente en el 86% de los casos, asociada o no a fiebre, así como, a sensación de dificultad respiratoria. Estos síntomas son muy similares a los que ya se presenta el paciente oncológico con cáncer de pulmón, por lo que la primera dificultad va a ser diferenciar y diagnosticar entre síntomas de una y otra enfermedad, más aún en los casos sin fiebre. Es cierto que otros síntomas presentes y no habituales en el contexto del cáncer de pulmón (18) pueden ayudar a hacer el diagnós-

tico diferencial como son la diarrea (27%) u otros síntomas digestivos, la cefalea, la anosmia o la ageusia entre otros (19). La astenia también puede ser un síntoma a incluir en el diagnóstico diferencial puesto que es muy habitual en la infección por SARS-CoV2 y es un síntoma muy frecuente con el que conviven un porcentaje elevado de los pacientes oncológicos.

También aparecen dificultades en el diagnóstico diferencial radiológico, principalmente en pacientes con cáncer de pulmón y tratamiento activo; ya que la infección COVID-19 puede simular cuadros de toxicidad por inmunoterapia. De un 3 a un 6% de pacientes que reciben inmunoterapia pueden desarrollar neumonitis inmunorrelacionada, lo que plantea el diagnóstico diferencial con la infección por COVID-19 (20). En general, en la infección COVID-19, la radiografía simple de tórax puede ser normal o mostrar un patrón de opacidades multifocales bilaterales. El rasgo más representativo de esta enfermedad es la distribución bilateral en vidrio deslustrado que está presente entre el 57 y el 98% de los pacientes (21). También pueden existir patrones de consolidación, como primera presentación o como evolución del vidrio deslustrado y esto debe alertar de una peor evolución (22). Estos patrones tienden a ser bilaterales y de distribución periférica (23). Cada vez se reportan más casos con presentaciones diferentes que conviene conocer (24). Por ejemplo el patrón reticular por infiltración linfocítica intersticial, con presencia de innumerables pequeñas opacidades (25) así como otros patrones de "crazy paving", que se presentan como entramados reticulares superpuestos al vidrio deslustrado. Este patrón pueden presentarlo otras múltiples enfermedades como infección por pneumocystis jiroveci, mycoplasma, otras viriasis, linfangitis carcinomatosa pulmonar, adenocarcinoma de pulmón no invasivo, proteinosis alveolar, sarcoidosis o neumonitis por RT. También en la infección COVID-19 pueden aparecer alteraciones pleurales, adenopatías o derrame pericárdico como en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

En las alteraciones pulmonares intersticiales que presentan los pacientes que reciben inhibidores de tirosinquinasa (ITK) también hay que prestar atención al diagnóstico diferencial. La incidencia de afectación pulmonar por ITK varía del 2 al 6% aunque hay publicaciones que sugieren una incidencia mayor, con tasas de mortalidad del 0-19% con variaciones étnicas (26). La incidencia de afectación pulmonar en pacientes con ALK traslocado y tratamiento con ITK, está en torno al 8% en el estudio J-ALEX en pacientes asiáticos, mientras que en el estudio ALEX en pacientes no asiáticos es del 1% (27, 28). La afectación suele ser una neumonía organizada con buena respuesta a corticoides. Puede ocurrir en cualquier momento de la evolución desde el inicio de los inhibidores de tirosinquinasa, lo que no ayuda al diagnóstico diferencial; excepto en el caso de brigatinib en que puede aparecer toxicidad precoz en los primeros 7 días del tratamiento (29, 30). Algunos estudios asocian la toxicidad pulmonar a disminución de la función renal, edad más avanzada o antecedentes de derrame pleural y pacientes fumadores (31). La incidencia global de neumonitis en pacientes con ITK-EGFR es del 1,12%, siendo mayor en la población japonesa. Con osimer-

tinib se ha reportado una incidencia de toxicidad intersticial pulmonar de 1-2,37%. Muchos fármacos pueden presentar la toxicidad en fases tempranas, antes de desarrollar síntomas (32).

1.C. Retraso diagnóstico de enfermedades oncológicas: situación post-COVID-19.

El retraso diagnóstico en pacientes con síntomas de enfermedad oncológica que no consultan por miedo a contraer la infección en sus visitas al hospital puede tener un impacto negativo en el manejo y la supervivencia de pacientes. Éstos se presentan a nuestra consulta con una enfermedad más avanzada; con menos posibilidades de tratamientos quirúrgicos curativos y peor estado general, lo que va a repercutir negativamente en el tratamiento, evolución y consiguiente supervivencia. Según un modelo publicado recientemente (33); en cáncer de pulmón un retraso de 6 meses en una cirugía y en el segmento de edad de presentación habitual, entre 60-69 años, en estadio I provocaría una reducción de supervivencia estimada del 27%, si el enfermo se encontrara en estadio II la reducción es del 33,7% y del 28,9% si se encuentra en estadio III.

1.D. Manejo. Sistemas de triaje.

Es fundamental limitar la exposición de los pacientes infectados a otros pacientes que reciben tratamiento en hospital de día. Por eso se han establecido protocolos de triaje y toma de temperatura antes de que los pacientes entren a salas de tratamiento como el hospital de día (11). De esta manera se intenta garantizar que haya zonas libres de coronavirus para que los pacientes vulnerables sean sometidos al menor riesgo posible de infección.

2. IMPACTO DE LA INFECCIÓN COVID-19 EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

2.A. Tratamiento de la infección por SARS-CoV2.

El tratamiento en pacientes con cáncer no difiere del de la población general o del de otros pacientes inmunocomprometidos. Se recomienda el uso de antibióticos, antivirales, corticoides y fármacos inhibidores de las interleukinas implicadas en la cascada inflamatoria en función de la gravedad, al igual que en la población general. El principal problema de los pacientes oncológicos radica en que pueden presentar cursos clínicos más graves de la infección y su acceso a maniobras agresivas de soporte como la estancia en UCI o la ventilación mecánica está limitada por el pronóstico de la enfermedad oncológica de base. Además, durante la pandemia todos los recursos hospitalarios están centrados en la atención de pacientes infectados por coronavirus, lo que puede repercutir negativamente en la asistencia prioritaria oncológica de los pacientes. Se necesitan más estudios individualizados sobre el tratamiento de la COVID-19 en pacientes con cáncer. Liang y colabo-

radores, en una de las series más grandes de pacientes (1590), describen cómo los resultados de la infección por SARS-CoV2 pueden variar entre pacientes sin y con cáncer (34). Por todo esto, en una situación de pandemia como esta, son los oncólogos los que tienen que evaluar el balance beneficio-riesgo entre el riesgo de morbi-mortalidad por COVID-19 y el beneficio-riesgo esperable de los tratamientos oncológicos.

2.B. Tratamientos quirúrgicos.

Existen datos de pacientes asintomáticos, sometidos a cirugía electiva durante el periodo de incubación de COVID-19, que desarrollaron síntomas después de la cirugía y fueron diagnosticados en ese momento de infección por COVID-19 mediante PCR. Los pacientes fueron sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos en función del nivel de complejidad, estando en nivel 3 aquellos con moderado riesgo y dificultad técnica. En este nivel se encontraban el 58,8% de los pacientes y entre ellos tres toracoscopias con lobectomía. Quince de los 34 pacientes (un 44%) requirieron ingreso en UCI; un porcentaje mucho mayor que aquellos pacientes con infección por COVID-19 no sometidos a cirugía que suele estar alrededor del 26%. Los procedimientos quirúrgicos por tanto pueden acelerar y exacerbar la progresión de la enfermedad por COVID-19. Fallecieron un 20,6% de los pacientes sometidos a cirugías, una mortalidad mucho más alta de lo esperable en estos procedimientos (lobectomías, nivel 3), que suele estar en torno al 2,3% (35). Es fundamental establecer un diagnóstico previo de infección por COVID-19 y en caso de positividad, un periodo de cuarentena antes de proceder a una cirugía electiva de este tipo.

2.C. Tratamientos oncológicos.

Si se confirma el diagnóstico por COVID-19, el tratamiento oncológico debe retrasarse en la medida de lo posible hasta la recuperación de la complicación infecciosa.

A pesar de que las tasas de fatalidad son más altas en pacientes con comorbilidades, entre ellas cáncer (36), en muchos pacientes oncológicos el posible beneficio en supervivencia de los tratamientos citotóxicos/inmunoterápicos/terapias dirigidas aún compensa los riesgos de muerte por COVID-19. Algunas consideraciones a tener en cuenta para minimizar este riesgo en la administración de tratamientos oncológicos son:

- Screening de pacientes y médicos para evitar que los pacientes entren en hospitales de día juntos, para minimizar el riesgo de contacto y de infección
- Convertir tratamientos intravenosos en orales
- Reducir la duración de los esquemas de radioterapia con técnicas de hiperfraccionamiento
- Parar o reducir la frecuencia de los tratamientos de mantenimiento

- Espaciar los tratamientos de consolidación como el Durvalumab de cada 2 semanas a cada 4 semanas (37)

La prioridad del tratamiento oncológico dependerá también de los escenarios de pandemia en que nos encontremos:

- Para sistemas sanitarios con buen funcionamiento, que esperan casos pero sin casos confirmados deben continuarse la mayoría de los tratamientos, postponiendo exclusivamente aquellos en los que el retraso en el tratamiento no afecte en los resultados como los carcinomas de células basales o los tumores de próstata de bajo riesgo.
- Cuando los casos de COVID-19 empiezan a aumentar, hay que priorizar tratamientos beneficiosos; teniendo en cuenta que el retraso en el tratamiento puede afectar negativamente sobre los resultados de supervivencia en cáncer de cabeza y cuello (38), cáncer colorrectal, cáncer de mama (39) y en todas las patologías.
- En escenarios con limitaciones severas de recursos, sólo se podrán tratar las emergencias oncológicas con un alto riesgo de mortalidad (leucemias agudas) o morbilidad (compresión medular). Si el sistema posteriormente lo permite, se ampliará el tratamiento a aquellas enfermedades con intención curativa y altas tasas de éxito (37).

3. IMPACTO DE LA INFECCIÓN COVID-19 EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Según algunos estudios el cáncer se asocia a un riesgo incrementado de muerte o de admisión en unidades de cuidados intensivos; aunque la interpretación de estos resultados está limitada por el pequeño tamaño muestral, por ejemplo, en el estudio de Liang y colaboradores sólo había 18 pacientes con cáncer de 1590 pacientes (34). De estos 18, el cáncer de pulmón fue el más frecuentemente identificado (28%, 5/18). 4 de los dieciséis de los que se conocía su tratamiento (25%) habían recibido tratamiento con quimioterapia o cirugía en el mes previo y los otros doce (75%) estaban en seguimiento rutinario. Los pacientes con cáncer eran más mayores (mediana de edad de 63,1 años vs 48,7), fumadores (22% vs 7%) y tenían una mayor afectación en la TC basal. Tuvieron mayor riesgo de eventos graves, ingresos en UCI y ventilación asistida (39 % vs 8%). Fueron de mayor gravedad los que recibieron quimioterapia. El desarrollo de un patrón radiológico de consolidación y que el último tratamiento fuese antes de los 14 días de su ingreso fueron factores de alto riesgo para el desarrollo de eventos graves amenazantes para la vida (40).

En un estudio español realizado en el Hospital Infanta Leonor, se observó un incremento de mortalidad en los pacientes con COVID-19 y cáncer de pulmón alcanzándose cifras de mortalidad de hasta un 52,3%

(41). Estos datos no concuerdan con los resultados del estudio de Liang et al, y estas diferencias pueden deberse a que en la serie china la mayoría de los pacientes eran supervivientes de cáncer de pulmón y en el estudio español la mayoría de los pacientes tenían enfermedad activa y estaban recibiendo tratamiento. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en nuestro centro se objetivó una mortalidad de un 25% en los pacientes con cáncer de pulmón y COVID-19, similar a la objetivada en otras series como la del Memorial Sloan Group (24%) e inferior a la del registro de pacientes con COVID-19 y enfermedades torácicas (Teravolt) (42).

Además de las neoplasias y los tratamientos citotóxicos, la infección por COVID-19, en sí misma, también produce linfopenia. Por tanto, si los pacientes con cáncer en tratamiento activo con quimioterapia (que produce linfopenia) contraen el coronavirus pueden desarrollar una linfopenia severa que impacte en las altas tasas de mortalidad. Los fármacos mielosupresores que producen linfopenia con más frecuencia son; ciclofosfamida, cisplatino, metotrexate, fludarabina y taxanos. La linfopenia también está descrita con los inhibidores de m-TOR, inhibidores de tirosinquinasa contra el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFR) y con las combinaciones de quimio e inmunoterapia (11).

El mayor factor de riesgo para los pacientes con cáncer durante la pandemia de COVID-19 es su incapacidad para recibir el soporte médico necesario (43) en escenarios de priorización de los recursos sanitarios.

El retraso diagnóstico en enfermedades oncológicas ya mencionado previamente por miedo de los pacientes a acudir al hospital; o por colapso del sistema sanitario en la agilidad de las pruebas que precisan los pacientes oncológicos, también puede suponer un aumento en la mortalidad o un deterioro en la supervivencia.

4. IMPACTO EMOCIONAL DEL COVID-19 EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS Y EN LOS ONCÓLOGOS

La mayoría de los pacientes oncológicos con los que hemos tratado en nuestro Servicio han vivido esta pandemia con un miedo atroz a la infección, lo que ha contribuido a que aplicaran unas estrictas medidas de aislamiento. El principal miedo era contraer la infección y no tener acceso a medidas invasivas de soporte dado el colapso del sistema sanitario al que se ha visto sometido nuestro país; y sobre todo algunas comunidades autónomas, como la Comunidad de Madrid.

Desde el punto de vista de los oncólogos, muchos han tenido que abandonar su labor asistencial habitual para atender a los pacientes infectados por coronavirus en las plantas de hospitalización durante la pandemia. En una entrevista realizada a 1257 profesionales de la salud en China, una proporción considerable reportaba síntomas de

depresión (50,4%); ansiedad (44,6%) e insomnio (34%). Las enfermeras, de sexo femenino y que estaban atendiendo en la línea de batalla en Wuhan reportaron casos más severos que otros profesionales (44).

Aunque aún no tenemos datos concluyentes de nuestro país; en China se hizo un análisis del burnout entre oncólogos que tenían que estar en la "línea de batalla" frente a aquellos que continuaban su labor asistencial; encontrándose una mayor frecuencia de burnout entre los oncólogos que continuaban en Oncología (45). Esto es sorprendente ya que las tasas de burnout entre profesionales de la salud atendiendo a pacientes infectados por coronavirus en primera línea son muy altas; y puede dar una idea de la dificultad del manejo y las tomas de decisiones habituales en el paciente oncológico.

5. GUÍAS O RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS EN SITUACIÓN DE PANDEMIA

Los pacientes con cáncer requieren diagnóstico, evaluación y tratamiento a tiempo incluso durante momentos de pandemia. Hay que considerar que los pacientes con cáncer están inmunocomprometidos y presentan riesgo elevado de complicaciones serias asociadas a COVID-19 (admisión en Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica o muerte). Por todo esto hacen falta enfoques pragmáticos para enfrentar los desafíos del tratamiento de los pacientes con cáncer, sin poner en peligro su atención (10).

Las sociedades de oncología: Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), Sociedad Americana de Oncología Médica (NCCN), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y muchas otras han desarrollado guías clínicas para minimizar los efectos negativos de la pandemia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer (46, 47, 48). La mayoría de estas guías categorizan los pacientes en distintas prioridades (alta, media o baja) según los criterios elaborados por Ontario para planificar el tratamiento (49). En la prioridad A o alta se encuadran los pacientes con tumores rápidamente progresivos con alto riesgo de mortalidad (sistema nervioso central, leucemias, linfomas); las urgencias quirúrgicas o de radioterapia (síndrome de vena cava superior, compresión medular, fracturas...); los tratamientos curativos (cabeza y cuello, canal anal); motivo agudo de hospitalización (disnea, delirio, sepsis, problemas metabólicos). En la prioridad B se encuadran los tumores estables que requieren tratamiento adyuvante o neoadyuvante; evaluaciones de toxicidad y tratamientos paliativos con mejorías en supervivencia. En la prioridad C se encontrarían los tratamientos paliativos sin impacto en la supervivencia, screening o consultas de consejo genético.

Aunque las guías clínicas pueden orientar a los oncólogos en el manejo de los pacientes, también

pueden generar problemas incluso legales debido a la escasez de datos con los que se están elaborando. Muchas de ellas se basan más en el sentido común que en datos objetivos para marcar el modo de actuación. Hay muchos aspectos a tener en cuenta antes de tomar una decisión de tratamiento ante un determinado paciente: no sólo las características clínicas y de la enfermedad sino también la incidencia de infección, estructura sanitaria e incluso características de la población local. Toda esta información difícilmente podrá enmarcarse dentro de un mismo algoritmo de tratamiento. Debemos prestar especial atención a conocer realmente bien la situación de cada paciente así como sus circunstancias de riesgo específico y debe pensarse más en cómo convivir con la infección sin bajar los estándares de calidad de la atención al paciente oncológico. Lo prioritario es la individualización de cada caso teniendo en cuenta todas las características clínicas, de la enfermedad y el riesgo individualizado de infección en casa caso.

Las consultas telefónicas han sido una herramienta de muchísima utilidad durante estos meses de pandemia tanto en pacientes en seguimiento clínico sin evidencia de enfermedad, como en aquellos en los que el riesgo de acudir al hospital sobrepasaba el beneficio obtenido con el tratamiento previsto. No obstante, y ya volviendo a una situación de “relativa normalidad”, debemos tener en cuenta que la atención médico-paciente presencial ha sido y seguirá siendo la clave de una buena atención médica; y, sobre todo, en especialidades como la oncología en la que hay muchas informaciones delicadas que no deberían transmitirse vía telefónica a no ser que fuera estrictamente necesario por el alto riesgo de contagio.

El acceso telefónico a los pacientes tanto en tratamiento activo/seguimiento o cuidados paliativos es fundamental para asegurar la asistencia y limitar las visitas al hospital cuando no sea necesario para limitar el riesgo de infección. Además, permite ayudar a mantener el bienestar emocional de nuestros pacientes, en una situación en la que el funcionamiento de los sistemas de soporte psicosocial son más importantes que nunca. Estos retos han requerido soluciones en tiempo real como la implementación de la tecnología, cambios en la prestación de la asistencia sanitaria y evitar la redundancia para proteger también a los profesionales sanitarios. Por ejemplo, los equipos de Cuidados Paliativos han tenido que adaptarse rápidamente para poder continuar prestando atención sanitaria al colectivo de pacientes en situación de últimos días (50).

6. CONCLUSIÓN

La pandemia por COVID-19 ha colapsado la capacidad de nuestro sistema sanitario y de otros muchos en todo el mundo, produciendo un impacto importante en los pacientes oncológicos en el diagnóstico, tratamiento, mortalidad, e impacto

emocional. En los pacientes oncológicos el balance beneficio-riesgo del posible retraso de tratamientos oncológicos frente al esperable beneficio potencial de los tratamientos debe individualizarse en cada caso. Además, conviene reconocer rápidamente los cambios en el contexto local que pueden ser rápidos e impactar en nuestra toma de decisiones.

No debemos olvidar la importancia de la asistencia sanitaria e intentar minimizar todos los daños colaterales (retrasos diagnósticos, retrasos en cirugías electivas) de cara a la planificación de la vuelta a la normalidad; en la que la calidad asistencial debe mantenerse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92(4):401–402.
2. Griffin KM, Karas MG, Ivascu NS, et al. Hospital Preparedness for COVID-19: A Practical Guide from a Critical Care Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11):1337–1344.
3. 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.
4. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19):1787–1799.
5. Grein J, Ohmagari N, Shin D et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(24):2327–2336.
6. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236):1569–1578.
7. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of. *Biosci Trends* 2020; 14(1):72–73.
8. Gautret P, Lagier J-C, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
9. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(5):269–270.
10. Gosain R, Abdou Y, Singh A et al. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(5):53.
11. Patel R, Park J, Shah A, et al. COVID-19 and Cancer Patients. *Cancer Med J* 2020; 3(1):40–48.
12. Cannizzaro R, Puglisi F. Covid-19 and cancer patients: Choosing wisely is the key. *Dig Liver Dis* 2020; 52(6):595–596.
13. Xia Y, Jin R, Zhao J et al. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21(4):e180.
14. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395(10241):1907–1918.

15. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020. <https://www.who.int/publicaciones>. 20200117 (accessed March 13,2020).
16. Liu Y, Yan L-M, Wan L et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6):656–657.
17. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5):475–481.
18. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(4):461–475.
19. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223):507–513.
20. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest* 2018; 154(6):1416–1423.
21. Li K, Wu J, Wu F et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 2020; 55(6):327–331.
22. Wu J, Wu X, Zeng W et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol* 2020; 55(5):257–261.
23. Zhao W, Zhong Z, Xie X et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214(5):1072–1077.
24. Kay F, Abbata S. The many faces of COVID-19 SPECTRUM OF IMAGING MANIFESTATIONS. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020. Mar 23. 2020.<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
25. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4):425–434.
26. Suh CH, Kim KW, Pyo J et al. The incidence of ALK inhibitor-related pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2019; 132:79–86.
27. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10089):29–39.
28. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9):829–838.
29. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(12):1683–1696.
30. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21):2027–2039.
31. Yoneda KY, Scranton JR, Cadogan MA et al. Interstitial Lung Disease Associated With Crizotinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Independent Review of Four PROFILE Trials. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(5):472–479.
32. Terbuch A, Tiu C, Moreno Candilejo I et al. Radiological patterns of drug induced interstitial lung disease (DILD) in early phase oncology clinical trials. *Clin Cancer Res* 2020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0454.
33. Sud A, Jones M, Broggio J, et al. Collateral damage: the impact on cancer outcomes of the COVID-19 pandemic. *medRxiv*. Doi. org/10.1101/2020.04.21.20073833 .
34. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):335–337.
35. Lei S, Jiang F, Su W et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020; 21:100331.
36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
37. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17(5):268–270.
38. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2008; 87(1):3–16.
39. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(1):17–28.
40. Zhang L, Zhu F, Xie L et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31(7):894–901.
41. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer* 2020; 146:19–22.
42. Garassino MC, Whisenant JG, Huang L-C et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7):914–922.
43. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020; 21(4):e181.
44. Lai J, Ma S, Wang Y et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3(3):e203976.
45. Wu Y, Wang J, Luo C et al. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60(1):e60–e65.
46. ASCO. ASCO coronavirus resources. <https://www.asco.or/asco-coronavirus-information> 2020.

47. NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. <https://www.nccn.org/covid-19> 2020.
48. ESMO. ESMO Covid -19 and cancer. www.esmo.org/covid-19-and-cancer 2020.
49. Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-010 2020.
50. Pahuja M, Wojcikewych D. Systems Barriers to Assessment and Treatment of COVID-19 Positive Patients at the End of Life. *J Palliat Med* 2020. doi:10.1089/jpm.2020.0190.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Provencio-Pulla M.

Impacto del Covid-19 en el campo de la oncología

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 190–197

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev11

INFECCIÓN POR COVID-19 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON CÁNCER EN MADRID

COVID-19 INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENT WITH CANCER IN MADRID

Teresa de Rojas¹; Luis Madero²

¹ Unidad de OncoGenómica, Servicio de Oncología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

² Servicio de Oncología y Trasplante Hematopoyético

Palabras clave:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Niños con cáncer;
Epidemiología;
Madrid.

Keywords:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Children with cancer;
Madrid.

Resumen

Aunque los niños con cáncer se consideran una población de alto riesgo de infección por COVID-19, los datos disponibles siguen siendo escasos.

Presentamos a los 15 pacientes oncológicos pediátricos infectados por COVID-19 en Madrid hasta la fecha, en el centro de la pandemia. Todos los pacientes presentaron enfermedad asintomática o leve a moderada; sólo dos requirieron oxigenoterapia. Todos los pacientes tuvieron evolución favorable.

La prevalencia de la infección por COVID-19 entre los niños con cáncer en Madrid es del 1,3%. Aunque esta población de pacientes se trata como de alto riesgo, las características clínicas parecen más leves y el pronóstico mejor que en la población adulta.

Abstract

Although children with cancer are considered high-risk population for COVID-19 infection, available data continue to be scarce.

We present all 15 pediatric oncology patients infected with COVID-19 in Madrid to date, at the center of the pandemic. All patients presented with either asymptomatic, or mild-moderate disease; only two required oxygen therapy. All patients had favorable outcomes.

The prevalence of COVID-19 infection among children with cancer in Madrid is 1.3%. Although this patient population is managed as high-risk, the clinical features seem milder and the prognosis better than in the adult population.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.
HSCT: Trasplante de células madre hematopoyéticas.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del SARS-CoV-2 (COVID-19) se describió por primera vez en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Desde entonces, se ha expandido por todo el mundo, convirtiéndose en una emergencia sanitaria mundial.

Aunque el conocimiento sobre el impacto de COVID-19 en la población pediátrica sigue siendo escaso, parece claro que la incidencia es notablemente menor que en la población adulta (1, 2). Los niños (≤ 18 años) han representado hasta ahora entre el 1% y el 5% de los casos diagnosticados de COVID-19 (3).

En un estudio inicial realizado en Madrid estimaba que era del 0,8% (4). Aunque los niños y adolescentes con cáncer son considerados como población de alto riesgo, los datos que se refieren específicamente a esta población son todavía muy limitados (3, 5).

Presentamos una serie con todos los niños con cancer infectados con COVID-19 en Madrid hasta el 15 de Abril, con el fin de proporcionar datos epidemiológicos actualizados para esta población, así como describir las características clínicas de los mismos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Todos los pacientes con cancer infantil infectados con COVID-19 en Madrid fueron identificados ,contactando con los cuatro hospitales que trataron a niños con cancer durante la pandemia. Se incluyeron los niños/adolescentes con cáncer de 0 a 18 años, con infección comprobada por COVID-19. Se incluyeron

Autor para la correspondencia

Luis Madero López
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Av. Menéndez Pelayo, 65 · 28009 Madrid
Tlf.: +34 915 035 938 | E-Mail: luis.madero@salud.madrid

los pacientes diagnosticados hasta el 15/Abril/2020; se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes incluidos, recogiendo los datos clínicos, de laboratorio así como las pruebas de imagen. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética.

El número total de pacientes con cáncer infantil en la región de Madrid en el intervalo 2015-2019 fue estimado con datos del REGISTRO DE TUMORES DE MADRID "RTMAD" (6)

Descripción de los casos

Se incluyeron los quince pacientes identificados. Dado que el número total estimado de pacientes de cáncer infantil/adolescencia en la región de Madrid es de 1140, observamos una tasa de infección por COVID-19 del 1,3% en esta población de pacientes durante los dos primeros meses de la pandemia.

Las principales características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media fue de 10,6 años (rango 0,6-18,6), con 1 niña y 14 niños.

Enfermedad de base

El tipo de cáncer incluía neoplasias hematológicas (73%, 11/15) y tumores sólidos (27%, 4). Cuatro pacientes (27%) habían recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), con un intervalo de tiempo medio hasta la infección por COVID-19 de 209 días (rango 113-749).

Entre los pacientes con neoplasias hematológicas, un paciente con leucemia linfoblástica aguda-T (LLA-T), había sufrido una recaída de la enfermedad en el momento de la infección, y un paciente con linfoma no Hodgkin (LNH) estaba sometido a un tratamiento de inducción. Todos los demás pacientes estaban en remisión completa, en terapia de mantenimiento o fuera de tratamiento. Por el contrario, todos los pacientes con tumores sólidos estaban recibiendo tratamiento para la enfermedad refractaria/recidiva.

La mayoría de los pacientes (60%, 9) habían recibido quimioterapia en los 15 días anteriores a la infección por COVID-19. La quimioterapia tuvo que ser interrumpida o retrasada en el 40% (6) de los pacientes.

Infección por COVID-19

Siete (47%) pacientes fueron hospitalizados debido a la infección por COVID-19, 4 (27%) ya estaban hospitalizados (infección nosocomial), y 4 (27%) fueron atendidos de forma ambulatoria.

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (67%, 10) y tos (40%, 6). Dos pacientes estaban asintomáticos (se realizó una PCR según el protocolo del centro de tratamiento).

Se realizó una radiografía de tórax en la mayoría de los pacientes (93%, 14/15), con hallazgos patológicos en el 57% (8/14). Estos hallazgos fueron hetero-

géneos: engrosamiento peribronquial (50%, 4/8) y neumonía (50%, 4/8).

Entre los resultados de laboratorio más notables cabe mencionar: prueba PCR positiva de SARS-CoV-2 en todos los pacientes; la mediana del recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico fue de 3195 (90-10690), la mediana del recuento de linfocitos fue de 580 (0-6310); y la mediana del dímero D fue de 291 ng/mL (0,7-2620).

El tratamiento de la infección fue bastante homogéneo: la mayoría de los pacientes recibieron hidroxiclороquina (73%, 11/15), tres de ellos en diferentes combinaciones (entre ellas azitromicina, tocilizumab, lopinavir-ritonavir, corticoides o remdesivir -véase Tabla 1). Cuatro (29%) pacientes no recibieron ningún tratamiento -uno de ellos debido a la presencia de una arritmia cardíaca, lo que contraindicaba el uso de la hidroxiclороquina. No se identificaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento con COVID-19.

Dos pacientes presentaron hipoxemia, requiriendo terapia de oxígeno (cánula nasal, <2 lpm), uno de ellos se recuperó, y el otro requirió apoyo. Todos los pacientes presentaron resultados clínicos favorables hasta el momento, aunque cuatro de ellos permanecieron hospitalizados. La estancia media en el hospital debido a la infección fue de 8 días (3-26).

DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección por COVID-19 entre los niños con cáncer de la región de Madrid durante los dos primeros meses de la pandemia fue del 1,3%.

Este estudio es particularmente pertinente por varias razones. En primer lugar, incluye a todos los pacientes de oncología pediátrica infectados con COVID-19 en Madrid, es decir, en uno de los epicentros mundiales de la pandemia.

En segundo lugar, proporciona una estimación muy precisa de la incidencia real para esta población de pacientes, ya que tanto el número total de pacientes susceptibles como el número total de pacientes infectados son bien conocidos.

Para la primera argumentación, la solidez del registro local de tumores (RTMAD) es clave; para la segunda, la red de colaboración establecida entre los oncólogos pediátricos de Madrid permite la identificación de todos los pacientes infectados (sin que falte ningún caso).

Además, el hecho de que los niños y adolescentes con cáncer sean considerados pacientes de alto riesgo para la infección por COVID-19, hace que se realicen pruebas exhaustivas y repetidas en esta población, incluso en pacientes asintomáticos.

Este no es el caso de la población pediátrica en general, ya que la mayoría de los niños sanos no se someten a pruebas de detección de COVID-19 a

Tabla 1.- Características principales de los pacientes

Edad (años)	Sexo	Enfermedad de base	Status de la enfermedad	Interrupción de la QT	Síntomas por COVID-19	Radiografía de tórax	Tratamiento para el COVID-19
16,5	M	LNH	Activa	No	Fiebre Hipoxemia	Neumonía	HCQ Tocilizumab Lopinavir- Ritonavir Azitromicina Oxigenoterapia
8	M	LLA-B	RC	No	Fiebre Tos	Neumonía	HCQ
10,6	M	LLA-B	RC	No	Fiebre	Normal	HCQ
0,6	M	NBL-AR	R/R	Sí	Asintomático	-	-
12,9	M	Síndrome mielodisplásico	RC	Sí	Odinofagia	Engrosamiento peribronquial	-
12,7	M	LLA-B	RC	No	Fiebre	Engrosamiento peribronquial	HCQ
9	M	LLA-T	RC	Sí	Fiebre	Engrosamiento peribronquial	HCQ Remdesivir
6,8	M	Melanoma	R/R	Sí	Tos	Engrosamiento peribronquial	-
11,2	M	LMA	RC	No	Fiebre	Normal	HCQ
6,8	F	LLA-B	RC	No	Tos Dolor torácico	Neumonía	HCQ
5,2	M	LLA-B	RC	No	Fiebre	Normal	HCQ
14,6	M	LLA-T	Activa	No	Asintomático	Normal	HCQ
18,6	M	Sarcoma Ewing	R/R	Sí	Fiebre Tos Hipoxemia	Neumonía	HCQ Azitromicina Corticoides Oxigenoterapia
11	M	Tumor de Wilms	R/R	No	Fiebre Tos	Normal	HCQ
3,0	M	LLA-B	RC	Sí	Fiebre Tos	Normal	-

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda; RC: remisión completa; QT: Quimioterapia; HCQ: Hidroxicloroquina; NBL-AR: Neuroblastoma de alto riesgo; LNH: Linfoma No-Hodgkin; RR: Refractario/Recaída.

menos que necesiten ser hospitalizados, lo que rara vez ocurre. Por lo tanto, creemos que la exactitud de la prevalencia de infección calculada entre los pacientes pediátricos de oncología es notablemente fiable, a diferencia de las estimaciones en la población pediátrica general o en otras subpoblaciones.

Se ha informado que la prevalencia de la infección COVID-19 entre los pacientes adultos de cáncer es mayor que en la población general (1% vs 0,29%) (7). Hasta la fecha no existen datos sólidos sobre la prevalencia de la infección en pacientes pediátricos con cáncer. En nuestra serie, el 1,3% estimado es difícil de comparar con la población pediátrica general, estimada en un 0,8% en Madrid (4), ya que es probable que esta última esté subestimada (por las razones mencionadas anteriormente). A pesar de estas limitaciones, la incidencia parece ser mayor en los niños y adolescentes con cáncer.

Es notable cómo en nuestra serie, el 93% eran pacientes varones. Aunque el tamaño de la muestra es pequeño para sacar conclusiones, estas cifras contrastan con las series pediátricas publicadas anteriormente, en las que sólo se observó una ligera diferencia a favor de los pacientes varones (1). Otro aspecto interesante de esta serie es el hecho de que todos los pacientes fueron examinados por PCR, que sigue siendo el patrón oro y, en nuestra opinión, no debería ser sustituido por pruebas basadas en la serología en la población oncológica pediátrica (8).

Un hallazgo preocupante es la alta proporción de pacientes (27%) que tuvieron una infección nosocomial. Las tasas de infección de los profesionales sanitarios en España han sido de las más altas del mundo (9, 10), lo que podría explicar esta alta proporción de infección nosocomial.

Los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio son similares a los datos publicados anteriormente para la población pediátrica general (1, 3). Aunque no hay pruebas sólidas para el tratamiento de la infección por COVID-19 más allá de la terapia de apoyo en niños con cáncer, la hidroxiquina fue el fármaco más utilizado en nuestra serie, con un buen perfil de seguridad. Sorprendentemente, todos los pacientes tuvieron resultados favorables, con enfermedad leve-moderada, y sólo dos de ellos requirieron terapia de oxígeno, en línea con los datos de la población pediátrica general (3).

En conclusión, la prevalencia de la infección por COVID-19 entre los niños con cáncer en Madrid es del 1,3%. Aunque esta población de pacientes se maneja como de alto riesgo, las características clínicas son más leves y el pronóstico mejor que en la población adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China [Internet]. J Pediatr Cit, 2020. [cited 2020 Apr

- 16] Available from: www.aappublications.org/news
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, 2020. <https://doi.org/10.1054/NEJMoa2002032>
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults [Internet]. Acta Paediatr, 2020. [cited 2020 Apr 17] Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.15270>
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. [Internet]. JAMA Pediatr, 2020. [cited 2020 Apr 17] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267485>
5. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences [Internet]. Pediatr Blood Cancer, 2020 e28327. [cited 2020 Apr 17] Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.28327>
6. Garrido Cantarero G, Gravalos Castro C. Memoria del Registro de Tumores de Madrid (RTMAD). Madrid, 2019
7. Liang W, Guan W, Chen R, et al Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol, 2020 21: 335–337.
8. Verdu J, Bautista F, Rubio A, Grasa C, Madero L, Rojas T. Early advice on managing children with cancer during the Covid -19 pandemic and a call for sharing experiences. / Pediatr Blood Cancer 2020 <https://doi.org/10.1002/pbc.28377>
9. España bordea los 10.000 sanitarios infectados por Covid-19. Internet cited 2020 April. Available from: www.acta-sanitaria.com/coronavirus-sanitarios-infectados
10. Situación de COVID-19 o Coronavirus en España. [Internet][cited 2020 Apr 17] Available from: <https://covid19.isciii.es/>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

DECLARACIÓN ÉTICA

La aprobación de este estudio fue obtenida por el Comité de Ética local (en el Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid, España).

Si desea citar nuestro artículo:

Madero-López L.

Covid-19 en niños con cáncer en Madrid

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 198 – 201

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev12

IMPACTO DE LA COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: INFORME DEL REGISTRO COVID-19 DE LA ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA (AMHH)

IMPACT OF COVID-19 IN ADULT PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: REPORT OF THE COVID-19 REGISTRY OF THE MADRID SOCIETY OF HAEMATOLOGY (AMHH).

Julio García-Suárez¹; Javier De La Cruz²; José Luis Díez-Martín³; Joaquín Martínez-López⁴

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

² Instituto de Investigación imas12. Hospital Universitario 12 de Octubre, SAMID-ISCIII. Madrid.

³ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

⁴ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre, imas12, Universidad Complutense, CNIO-ISCIII, CIBERONC, Madrid.

Palabras clave:

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Neoplasias
Hematológicas.

Keywords:

Severe acute
respiratory
syndrome
coronavirus 2
(SARS-CoV-2);
COVID-19;
Hematologic
Neoplasms.

Resumen

Antecedentes: Estudios preliminares muestran que el desarrollo de la COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas (NH) se asocia a una mortalidad elevada. La AMHH ha promovido una recogida prospectiva de información sobre la COVID-19 en pacientes adultos con NH con el fin de evaluar el impacto de la COVID-19 en esta población de riesgo.

Objetivos: Determinar la mortalidad por COVID-19 en pacientes con NH e identificar factores relacionados con la mortalidad por COVID-19.

Métodos: Estudio multicéntrico de registro con recogida de datos de forma prospectiva entre el 28 de febrero y el 25 de mayo de 2020, con la participación de 27 hospitales de la CM (22 públicos y 5 privados) que atienden al 90% de la población de enfermos con NH de la Comunidad de Madrid. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con COVID-19 sintomático y confirmado mediante RT-PCR. Para identificar los factores asociados con la mortalidad se utilizaron modelos multivariantes de regresión de riesgos proporcionales (Cox).

Resultados: De los 833 pacientes notificados, finalmente se incluyeron 697 con una mediana de seguimiento de 43 días (RIC 32-53). La mediana de edad fue de 72 años (RIC 60-79), 413 (60%) pacientes eran varones y 479 (69%) y 218 (31%) tenían neoplasias linfoides y mieloides, respectivamente. La mayoría (87%) de los pacientes fueron manejados en unidades de hospitalización. En total, 230 (33%) pacientes murieron. En comparación con la población general con COVID-19, los pacientes con NH tienen tasas de mortalidad 3 veces más altas (33% frente a 10%). El análisis multivariable mostró que la edad avanzada (HR 5,20; IC del 95%: 2,12 a 12,8), el diagnóstico de leucemia mieloide aguda (2,22, 1,31-3,74), el uso reciente de quimioterapia citotóxica (1,50, 0,99-2,29) o AcMo (2,02, 1,14-3,60) y el diagnóstico de COVID-19 grave o crítico que no recibió terapia antiviral (HR 2,20; IC del 95%: 1,44-3,35) se asociaron con una peor supervivencia global.

Conclusiones: Este estudio confirma la mayor vulnerabilidad de los pacientes con NH y COVID-19. La alta mortalidad entre los pacientes con HM y los factores de riesgo descritos urge a tomar estrategias agresivas de prevención de infecciones, al menos hasta que se disponga de vacunación o tratamiento eficaces.

Abstract

Background: Preliminary studies on patients with COVID-19 and haematological malignancies (HM) show a high mortality in this population. The AMHH aimed to collect data from adult patients with HM.

Objective: The primary outcome was mortality and evaluation of potential predictive parameters of mortality.

Methods: This was a multicentre registry-based study with prospective data collection

Autor para la correspondencia

Julio García Suárez
Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Ctra. Alcalá-Meco s/n. Campus Universitario. Universidad de Alcalá
Alcalá de Henares · 28805 Madrid
Tlf.: +34 91 887 81 00 | E-Mail: jgarciasu.hupa@hotmail.com

IMPACTO DE LA COVID-19
EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Julio García Suárez
An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 202 a 208

admitted to 27 Italian hospitals within the Madrid region between Feb 28 and May 25, 2020, with laboratory-confirmed and symptomatic COVID-19. This case series included consecutive patients with HM aged ≥ 18 years. Multivariable Cox proportional hazards model was used to identify factors associated with mortality.

Results: Of 833 patients reported, 697 were enrolled with a median follow-up of 43 days (IQR 32–53). Median age was 72 years (IQR 60–79), 413 (60%) patients were male, and 479 (69%) and 218 (31%) had lymphoid and myeloid malignancies, respectively. Most (87%) patients were managed as inpatients. Overall, 230 (33%) of 697 patients died. When compared with the general population with COVID-19, the HM patients have 3-fold higher rates of mortality (33% vs 10%). In multivariable analyses, older age (hazard ratio 5.20, 95% CI 2.12–12.8); diagnosis of acute myeloid leukaemia (2.22, 1.31–3.74), recent use of cytotoxic chemotherapy (1.50, 0.99–2.29) or MoAb (2.02, 1.14–3.60), and severe or critical COVID-19 who did not receive antiviral therapy (HR 2.20, 95% CI 1.44–3.35) were associated with worse overall survival.

Conclusion: This study adds to the evidence that patients with HM have worse outcomes than the general population with COVID-19. The high mortality among HM patients with these risk factors highlights the need for aggressive infection prevention strategies, at least until effective vaccination or treatment strategies are available.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AcMo: Anticuerpos monoclonales
AMHH: Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia
CM: Comunidad de Madrid
COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019
NH: Neoplasias Hematológicas
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), ha golpeado fuertemente a España, siendo la Comunidad de Madrid (población: 6.663.394; 47,8% hombres, edad media $41,8 \pm 22,8$ años) la más afectada con 96.947 casos confirmados y 15.271 muertes a 16 de agosto de 2020. (1)

Las neoplasias hematológicas (NH) constituyen el quinto cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por tumores malignos en Europa y Estados Unidos. Los pacientes con NH suelen presentar un grado alto de inmunosupresión causado por la propia enfermedad hematológica y su tratamiento. Los nuevos agentes antineoplásicos, en particular las nuevas terapias dirigidas, han mejorado la supervivencia global, pero estos agentes disminuyen la capacidad de respuesta humoral y celular del sistema inmune, lo que aumenta el riesgo y gravedad de infecciones causadas por virus.

La COVID-19 ha impactado drásticamente el manejo clínico de los pacientes con NH y receptores de

Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). Hasta la fecha, la información disponible sobre el curso evolutivo y los factores pronósticos de la COVID-19 en esta población de pacientes es limitada. Los estudios iniciales de series de casos muestran una elevada mortalidad (37%–62%). (2–6) Sin embargo, estos estudios no están exentos de cierto sesgo al incluir sobre todo pacientes hospitalizados y con COVID-19 sintomático.

Por tanto, está plenamente justificado evaluar las características epidemiológicas, clínicas y, sobre todo, los factores que puedan predecir la evolución de la COVID-19 en estos pacientes vulnerables. La Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH) ha promovido una recogida centralizada de información sobre la infección COVID-19 en pacientes con NH. El objetivo general es evaluar el impacto de la infección en este grupo de pacientes. En particular, se pretende: i) determinar la mortalidad de COVID-19 en la población de pacientes con NH; ii) identificar factores relacionados con la mortalidad por COVID-19 que pudieran respaldar las recomendaciones para el manejo de pacientes con NH en situaciones de emergencia sanitaria como la pandemia de COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio multicéntrico basado en un registro con recogida de datos de forma prospectiva de pacientes con NH diagnosticados de COVID-19 durante la primera ola de la pandemia (28 febrero a 25 de mayo de 2020). Se incluyeron todos los pacientes notificados al registro con NH mayores de 18 años y diagnóstico de COVID-19 confirmada siguiendo

los criterios de la Organización Mundial de la Salud, mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa).

A través de la AMHH se remitió invitación para participar en el estudio a los distintos servicios de Hematología y Hemoterapia de hospitales públicos y privados de la CM. Finalmente, participaron en el estudio 27 de los 32 hospitales, con una cobertura del 90% de la población de la CM.

Plan de trabajo y variables

Los datos se extrajeron de las historias clínicas electrónicas por los investigadores de cada centro. El registro de casos se realizó a través de una aplicación informática segura (HEMATO-MADRID COVID-19) que utiliza la herramienta REDCap, con el apoyo de la AMHH. Los datos fueron anonimizados y debidamente disociados. Posteriormente, se realizó una limpieza y verificación de los datos registrados por los investigadores del estudio. Una vez concluido el proceso de registro y verificación de los datos de los pacientes se procedió a la extracción y análisis estadístico de los mismos. El estudio recoge todas las variables clasificadas como esenciales por la OMS (Tabla 1).

Estadística

Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la mortalidad y los posibles factores pronósticos independientes. Las asociaciones entre la mortalidad y las terapias recibidas para COVID-19 se determinaron según la gravedad clínica (dicotomizadas como leve / moderada o grave / crítica). Los cocientes de riesgo (hazard ratio, HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se estimaron con análisis de regresión de Cox. Las variables incluidas en los modelos fueron preespecificadas y restringidas en número para limitar el sobreajuste del modelo. Los análisis se generaron utilizando el software SAS / STAT, versión 9.4, SAS Institute Inc.

Consideraciones éticas

Se respetaron las normas de la declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario 12 de Octubre (n.º 20/189) y luego por el CEIm de todos los centros participantes. Se desestimó el consentimiento informado por escrito a la luz de la urgente necesidad de recopilar y notificar datos.

Tabla 1.- Variables recogidas a través de la plataforma REDCap

DATOS DEL PACIENTE	DATOS INFECCIÓN
Edad	Fecha COVID 19
Sexo	Escala de gravedad (OMS)*
Enfermedad hematológica (nomenclatura OMS 2016)	Manejo (ingreso o ambulatorio)
Estado de tratamiento (Activo vs no)	Requirió UCI (si/no)
Tipo de tratamiento (QT, hipometilantes, AcMo, inmunomoduladores, terapias moleculares dirigidas, medidas de soporte)	Tratamiento antiviral frente a COVID-19 (hidroxicloroquina, Lopinavir/ritonavir, Azitromicina, Darunavir/cobicistat, Interferon b1, Remdesivir, otro)
TPH (tipo y fecha)	Tratamiento coadyuvante (esteroides sistémicos, Tocilizumab, Ig IV, Ciclosporina)
Comorbilidades (patología cardíaca, pulmonar, diabetes, asma, hipertensión arterial, hepatopatía moderada-grave, ninguna de ellas)	Tratamiento de soporte (antibióticos, antifúngicos)
	Último status (vivo/alta o ingresado, exitus)
	Fecha del último status

* La enfermedad grave se definió como: infiltrados pulmonares bilaterales en las imágenes de tórax que no se explicaban completamente por insuficiencia cardíaca congestiva u otras formas de sobrecarga de volumen; taquipnea (≥ 30 respiraciones / min); saturación de oxígeno $\leq 90\%$ en reposo; y / o relación $PaO_2 / FIO_2 < 300$ mmHg. COVID-19 "crítico" se definió como los pacientes que presentaban sepsis / shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción / fallo multiorgánico.

RESULTADOS

De una población inicial de 833 pacientes, 66 (8%) fueron excluidos por presentar enfermedades hematológicas no malignas y 70 (10%) por tratarse de COVID-19 no confirmado o no concluyente mediante

RT-PCR. Finalmente, se incluyeron en el análisis 697 pacientes con NH y COVID-19 confirmado. La mediana de edad fue de 72 años (RIC 60–79), 60% fueron hombres y el 80% presentaron alguna comorbilidad, siendo hipertensión arterial (40%), cardiopatía (20%) y diabetes mellitus (17%) las más frecuentes (Tabla 2).

Tabla 2.- Características demográficas

VARIABLE	TOTAL (N=697)
Edad, mediana (RIC), años	72 (60–79)
Hombres, n (%)	413 (60)
Nº comorbilidades, mediana (rango)	2 (1-3)
Neoplasia hematológica, n (%)	
Linfoide	479 (69)
Mieloide	218 (31)
Terapia antineoplásica activa (últimas 4 semanas), n (%)	
QT convencional o intensiva	127 (18)
QT de baja intensidad (hydroxiurea, clorambucil, ciclofosfamida)	42 (6)
Hipometilantes (azacitidina, decitabina)	33 (5)
Anticuerpos monoclonales* (anti-CD20, anti-CD38, anti-CD30, etc.)	44 (6)
Inmunomoduladores (Lenalidomida, pomalidomida, talidomida)	45 (7)
Terapia molecular dirigida†	82 (12)
Medidas de soporte (factores crecimiento, transfusión)	12 (2)
No detallado	24 (3)
Ninguna	286 (41)
TPH, n (%)	79 (12)
Autólogo	52 (8)
Alogénico	27 (4)
Tratamiento con agentes antivirales, n (%)	574 (82)
No tratamiento	116 (17)
Hidroxiclороquina solo	86 (12)
Hidroxiclороquina y Azitromicina	148 (21)
Hidroxiclороquina y Antirretrovirales	208 (30)
Hidroxiclороquina, Azitromicina y Antirretrovirales	116 (17)
Terapia adyuvante, n (%)	
Esteroides sistémicos	318 (46)
Tocilizumab	132 (19)
Admitidos en UCI, n (%)	55 (8)
Fallecidos, n (%)	230 (33)

*75% recibieron anti-CD20

† Incluye inhibidores de tirosin-kinasas (imatinib, nilotinib, dasatinib, ibrutinib, etc.), inhibidores de PI3K (idelalisib), inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib) e inhibidores de histona-deacetilasas.

Abreviaturas: QT, quimioterapia.

La mayoría de las NH eran de estirpe linfóide (479/69%) (en la figura 1 se detallan los tipos de NH y su frecuencia).

La COVID-19 se clasificó como grave-crítica en el 62% de los pacientes, moderada en el 23% y leve en el 15%. El 87% de los pacientes requirió hospitalización y el 13% recibió tratamiento ambulatorio. Solo 55 (8%) pacientes ingresaron en UCI. La mediana de edad de estos últimos fue de 63 años (RIC 56-70) y el 51% fallecieron.

En total fallecieron 230 (33%) pacientes con una mediana de tiempo desde la confirmación de la COVID-19 hasta el fallecimiento de 9 días (RIC 5-18). La mediana del tiempo de seguimiento de los supervivientes fue de 43 días (RIC 32-53). En la figura 1 se muestra la tasa de mortalidad según tipo de NH.

La tasa de mortalidad entre los pacientes que habían recibido un TPH fue del 18%.

En total, 574 (82%) pacientes recibieron terapia antiviral, siendo la más común hidroxicloroquina en combinación con antirretrovirales, azitromicina o ambos (Tabla 2). Además, 318 (46%) y 132 (19%) pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y tocilizumab, respectivamente.

Los factores asociados con mayor mortalidad y obtenidos mediante un modelo de regresión de Cox multivariable fueron la edad > 60 años, el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el tratamiento antineoplásico activo con quimioterapia convencional/intensiva o AcMo. Por otro lado, el diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica y el tratamiento activo con hipometilantes se asociaron con una reducción de la mortalidad (Tabla 3).

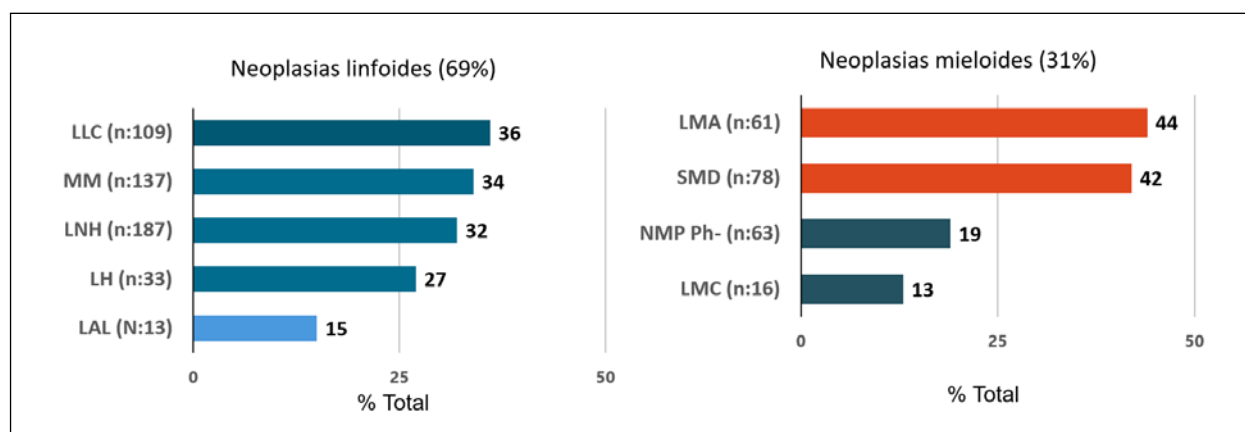


Figura 1. Mortalidad según el tipo de NH.

Abreviaturas: LAL, leucemia aguda linfóide; LLC, leucemia linfóide crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LH, linfoma de Hodgkin; LNH, Linfoma no Hodgkin; MM, mieloma múltiple; NMP, neoplasias mieloproliferativas crónicas; SMD, síndromes mielodisplásicos.

Tabla 3.- Análisis multivariable de los factores asociados con mortalidad

Variable	Hazard ratio, IC 95%	P
Edad		
50-59 años	1.79 (0.66-4.89)	0.25
60-69 años	3.17 (1.25-8.0)	0.015
70-79 años	5.20 (2.12-12.8)	<0.001
≥ 80 años	10.1 (4.03-25.4)	<0.001
Nº Comorbilidades >2	1.51 (0.95-2.40)	0.08
Tipo de NH		
Leucemia mieloide aguda	2.22 (1.31-3.74)	0.003
Neoplasias mieloproliferativas crónicas	0.33 (0.14-0.81)	0.015
Terapia antineoplásica activa		
Quimioterapia convencional o intensiva	1.50 (0.99-2.29)	0.05
Anticuerpos monoclonales	2.02 (1.14-3.60)	0.016
Agentes hipometilantes	0.47 (0.23-0.94)	0.032

Respecto al tratamiento antiviral, los pacientes con COVID-19 grave o crítico que no recibieron terapia antiviral tuvieron un mayor mortalidad que los pacientes que recibieron cualquier combinación de antivirales (HR 2,20; IC del 95%: 1.44-3.35)

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos confirman que los pacientes con NH que desarrollan COVID-19 sintomático tienen 4 veces más riesgo de presentar una enfermedad grave (62% vs. 15%) y 3 veces más riesgo de muerte (33% vs. 10%) que la población general. El riesgo de muerte, también es 1.5 veces mayor que en los pacientes con tumores sólidos (13-28%).

En un análisis multivariable se confirmaron como factores independientes de mortalidad por COVID-19 la edad avanzada (en mayores de 60 años el riesgo de muerte aumentó casi 2 veces por cada década de vida), el diagnóstico de leucemia mieloide aguda y el tratamiento antineoplásico activo (últimas 4 semanas) con quimioterapia convencional-intensiva o AcMo.

En contraste a lo descrito en grandes cohortes de pacientes con tumores sólidos (7), en nuestro estudio se observó que el tratamiento antineoplásico administrado en las últimas 4 semanas puede modificar el pronóstico de la COVID-19. Los pacientes que recibieron quimioterapia citotóxica reciente o AcMo tenían un riesgo de muerte por la COVID-19 entre 1.5-2 veces mayor que los que no recibieron tratamiento antineoplásico. Estos datos son novedosos y suponen un gran impacto en el manejo de los pacientes con NH durante la pandemia.

Además, hemos constatado que el tipo de tratamiento administrado específicamente para la COVID-19 pareció afectar el riesgo de muerte. Así, los pacientes con formas graves de COVID-19 tratados con antivirales (hidroxicloroquina sola o combinada con azitromicina y antirretrovirales) tuvieron un riesgo significativamente menor (-50%) de morir en comparación con los pacientes que no recibieron antivirales. Este hallazgo debe interpretarse con precaución ya que este estudio no es aleatorizado y puede atribuirse a un sesgo por indicación del tratamiento. Es importante señalar que en más de un estudio controlado se observó que el tratamiento combinado de hidroxicloroquina y azitromicina para la COVID-19 se asoció con un aumento del riesgo de muerte.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, que son inherentes al diseño, observacional de cohorte y prospectivo, cuyo fin era la acumulación rápida de pacientes durante la fase de crecimiento no lineal del brote de COVID-19 en la CM. La composición de nuestra cohorte muestra que el 87% eran pacientes hospitalizados, por lo que podría haber un sesgo a favor de casos con enfermedad más grave. Por último, este estudio no incluye otros factores de riesgo conocidos de mortalidad por COVID-19, como el tabaquismo, el estado funcional o factores sociosanitarios.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio cuantifica en que medida los pacientes con NH son un grupo muy vulnerable frente a la infección por SARS-CoV-2. La elevada mortalidad por COVID-19 se asocia con factores específicos como la quimioterapia citotóxica o el tratamiento con AcMo en las 4 semanas previas al diagnóstico de la COVID-19, así como el diagnóstico de leucemia mieloide aguda y el tratamiento administrado para la COVID-19. Este avance en el conocimiento puede ayudar a adecuar los recursos, actualizar las recomendaciones médicas y orientar los ensayos clínicos aleatorizados para el cuidado de los pacientes con NH durante esta pandemia global.

AGRADECIMIENTOS

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (S Valenciano); AMHH (A Cedillo); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (P Llamas, J González Medina); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, (R Duarte, Lucía N Martín-Buitrago); Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz (V Jiménez-Yuste, M Canales); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor (JA Hernández-Rivas, I González-Gascón); Servicio de Hematología, Hospital 12 de Octubre, (R Gil-Manso MD); Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (M Kwon); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Severo Ochoa, (P Sánchez-Godoy, MC Vicente-Ayuso); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, (P Martínez-Barranco, M García Roa); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, (B Colás-Lahuerta, P Estival Monteliu); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal (P Herrera, J López-Jiménez); Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Getafe (L Benito-Parra, C Escolano Escobar); Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Princesa (A Alegre, J Ortiz-Martín); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles (A Velasco); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de la Defensa Gómez Ulla (A. Matilla); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Moncloa (MC Aláez-Usón); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Villalba (R Martos-Martínez); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Quirónsalud, Pozuelo de Alarcón (C Martínez-Chamorro); Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Móstoles (K Susana-Quiroz); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Henares, Coslada (JF del Campo); Servicio de Hematología, MD Anderson Cancer Center Madrid (A de la Fuente); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes (R Herráez); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro (A Pascual); Servicio de Hematología,

Hospital Universitario Sureste, Arganda del Rey, (E Gómez); Servicio de Hematología, Hospital Universitario HM Sanchinarro (J Pérez-Oteyza); Servicio de Hematología, Hospital Universitario Tajo, Aranjuez (E Ruiz); Servicio de Hematología, Hospital Ruber (A Alonso).

BIBLIOGRAFÍA

1. Comunidad de Madrid - Consejería de Sanidad. DATOS COVID-19 COMUNIDAD DE MADRID. 2020. https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/200817_cam_covid19.pdf (Acceso 16 agosto de 2020)
2. He W, Chen L, Chen L, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 2020; 34(6): 1637-1645. Published online April 24. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0836-7>.
3. Malard F, Genthon A, Brissot E, et al. COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. *Bone Marrow Transplant* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0931-4>.
4. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol* 2020; doi: 10.1111/bjh.16935.
5. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multi-centre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020; Published: August 13, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9).
6. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Aug 24. pii: S1470-2045(20)30442-3. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3).
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395(10241): 1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).

FINANCIACIÓN

Fundación Madrileña de Hematología y Hemoterapia. Este proyecto ha recibido una ayuda con una beca "Marcos Fernández-Vistare" de la Fundación Leucemia y Linfoma.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Suárez J.

Impacto del Covid-19 en pacientes adultos con neoplasias hematológicas ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 202–208

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev13

REVISIÓN

LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

NEUROLOGICAL DISORDERS IN COVID-19: CLINICAL INVOLVEMENT AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Juan Carlos García-Moncó

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Palabras clave:COVID-19;
Coronavirus;
Complicaciones
neurológicas;
Pandemia.**Keywords:**COVID-19;
Coronavirus;
Neurological
complications;
Pandemic.**Resumen**

La pandemia reciente de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 condiciona una enfermedad grave pulmonar con afectación multisistémica. Recientemente se han observado una serie de problemas neurológicos asociados a esta infección, que incluyen la falta de olfato (anosmia) y gusto (ageusia), cefalea, mialgias, estados confusionales (encefalopatías), mareo, crisis epilépticas, ictus, y parálisis de nervios craneales y periféricos. Tanto un daño directo viral como diversos por mecanismos inflamatorios e inmunológicos secundarios a la infección pueden ser responsables de dichas alteraciones del sistema nervioso. El acceso del virus al sistema nervioso puede tener lugar tanto desde el torrente sanguíneo como a través de los propios nervios periféricos (mediante transporte retrógrado). No existe una terapia específica para estos problemas, por lo que el tratamiento es sintomático o de apoyo en las diversas condiciones. Con frecuencia se produce una tendencia a la trombosis arterial y venosa, por lo que la anticoagulación ha de ser considerada con frecuencia en estos pacientes.

Abstract

The recent COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has conditioned a severe pulmonary disease with multi-system involvement. Recently, a variety of neurological disorders has been associated with this infection, including lack of smell (anosmia), lack of taste (ageusia), headache, myalgias, confusional states (encephalopathies), dizziness, seizures, strokes, and cranial and peripheral nerve palsies.

A direct damage by the virus as well as secondary inflammatory and immune mechanisms triggered by the viral infection may be responsible for the nervous system abnormalities. The virus can gain access to the nervous system from the bloodstream and/or through the peripheral nerves in a retrograde transport.

There is no specific therapy for these problems, thus treatment is symptomatic and supportive. Oftentimes a prothrombotic state is created during the infection; hence, anticoagulation should be considered in those patients.

INTRODUCCIÓN

El brote de infección por coronavirus originado en diciembre del 2019 en la provincia china de Wuhan representa la tercera epidemia por este tipo de virus en el siglo 21, sobrepasando en el número de afectados a las conocidas como SARS (*severe acute respiratory syndrome*) y MERS (*Middle East respiratory syndrome*), que ocurrieron en el 2012 y el 2002, respectivamente. La enfermedad se conoce como COVID-19 y está causada por un coronavirus denominado SARS-CoV-2.

Desde el principio de la pandemia quedó patente que el coronavirus ataca fundamentalmente a las vías respiratorias bajas y da lugar a una neumonía inters-

ticial bilateral grave que pueda acabar con la vida del paciente. En paralelo con esta afectación se produce una serie de fenómenos sistémicos inflamatorios, en parte mediados por una liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios que acaban produciendo un fallo multiorgánico. El sistema nervioso no escapa a esta afectación y se han descrito un número de complicaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 que describimos a continuación.

Los coronavirus son virus con ARN que se dividen en 3 géneros: alfa-, beta-, y gama-coronavirus. Afectan a diversas especies animales y varios de ellos pueden afectar además al ser humano. Entre los beta-coronavirus se encuentran los responsables del SARS inicial (virus SARS CoV-1), el virus del MERS (MERS-CoV), y el virus SARS-CoV-2.

Autor para la correspondencia

Juan Carlos García-Moncó

Hospital Universitario de Basurto

Avda. Montevideo, 18 · 48013 Bilbao · Bizkaia

E-Mail: hospit05@sarenet.es

MECANISMOS DE ACCESO VIRAL AL SISTEMA NERVIOSO

El virus del SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima conversora de la angiotensina 2 (ECA-2) para penetrar en las células de los mamíferos. Por tanto, el daño será mayor en aquellas células y órganos con mayor expresión del receptor ECA-2, como es el caso de las vías respiratorias inferiores, lo que explica la frecuente neumonía intersticial en esta infección viral. Además, el receptor ECA-2 está presente en el endotelio vascular (incluido el del Sistema Nervioso), el intestino delgado, y el riñón. Dentro del sistema nervioso se ha sugerido una expresión de este receptor en la sustancia negra, los ventrículos, el giro temporal medial, la corteza del cíngulo, y el bulbo olfatorio (1), pero estos hallazgos requieren confirmación. Por el momento, los problemas neurológicos como veremos más adelante no se ajustan a dicha distribución anatómica (por ejemplo, el parkinsonismo no es un cuadro clínico típico como se hubiera esperado de una afectación de la sustancia negra).

Aunque en el momento actual hay dudas sobre el neurotropismo de este virus, existen varios mecanismos posibles para su acceso al sistema nervioso central:

- a La vía trans-sináptica a través de neuronas infectadas. Según esta teoría, el virus infectaría las terminales de los nervios periféricos, propagándose retrógradamente a lo largo de las sinapsis hasta alcanzar el sistema nervioso. Este mecanismo se ha implicado en la disfunción de las neuronas de los centros cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo que daría lugar al fallo respiratorio de estos pacientes.
- b A través del nervio olfatorio. El virus penetraría a través del bulbo olfatorio (el área más precozmente infectada) y se extendería a las áreas cerebrales relacionadas (corteza piriforme e infralímbica, ganglios basales, y rafe medio mesencefálico). Todas estas regiones tienen conexiones de primer o segundo orden con el bulbo olfatorio.
- c Por infección directa del endotelio vascular que compone la barrera hematoencefálica (BHE) y que permitiría su paso hasta el sistema nervioso.
- d Por migración a través de la BHE en el interior de los leucocitos infectados, en un mecanismo conocido como “caballo de Troya”.

MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO

Tanto la infección viral directa en el tejido nervioso como los mecanismos inflamatorios indirectos pueden estar implicados en la patogenia de las manifestaciones neurológicas de esta infección.

La evidencia de infección directa como en otras infecciones virales es escasa hasta el momento. La

detección de genoma viral en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante prueba de PCR (reacción de polimerasa en cadena) ha sido negativa en la mayoría de casos en los que se ha practicado esta prueba, incluyendo pacientes con síndrome de Guillain-Barré, crisis epilépticas y encefalitis (2-4). Por otro lado, los estudios anatomopatológicos de series de autopsias han sido también negativos al respecto, sin encontrar evidencia de encefalitis o vasculitis (5, 6). En un caso aislado de autopsia se encontraron partículas virales en el endotelio capilar y en algunas neuronas del lóbulo frontal (7).

Los mecanismos indirectos parecen más implicados en la génesis de los problemas neurológicos asociados a COVID-19. En los diferentes estadios de la infección se produce una importante liberación de mediadores inflamatorios sistémicos que incluyen citocinas como IL-6, que pueden contribuir a la disfunción neurológica que ocurre a diferentes niveles del sistema nervioso. Así, por ejemplo, la liberación de dímero-D, una proteína pro-trombótica contribuye a la génesis de trombos arteriales que dan lugar a un Ictus isquémico en determinados pacientes. Esta teoría es consistente con el lapso de tiempo (días-semanas) que ocurre entre la infección y la aparición de los síntomas neurológicos.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A COVID-19

A medida que la pandemia se ha desarrollado ha sido evidente que muchos pacientes desarrollaron diversas manifestaciones neurológicas. Inicialmente se comunicaron problemas neurológicos en las series generales de pacientes con problemas respiratorios y posteriormente han ido apareciendo series que específicamente se han focalizado en la descripción de dichas manifestaciones neurológicas. Un estudio realizado en China describió alteraciones neurológicas en un 36.8% de una serie de 214 pacientes ingresados en 3 hospitales de Wuhan (8). Un estudio español en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Albacete detectó algún problema neurológico en un 57,4% y en otro llevado a cabo en Bilbao en un 88% de los pacientes (9).

Es muy importante destacar la dificultad para practicar pruebas complementarias en pacientes con COVID-19 dada su elevada contagiosidad que afecta a los aparatos de exploración y a las personas que realizan las mismas. Estas dificultades justifican que en ocasiones no se disponga de la misma información complementaria de la que se dispone en los pacientes no infecto-contagiosos.

A continuación, describimos por separado cada uno de dichos problemas neurológicos.

a) Alteración del olfato: anosmia

Desde el inicio de la pandemia fue patente que determinados pacientes aquejaban una falta de olfato repentina acompañada en algunos de ellos por falta

de gusto (ageusia). Si bien es cierto que la anosmia ocurre en otras infecciones virales de las vías respiratorias altas, incluyendo la gripe, el contexto en el que se estaba produciendo, así como su frecuencia orientaban claramente al virus SARS-CoV-2 como el responsable. Esto se pudo confirmar en estudios posteriores, tanto europeos como asiáticos (10, 11). La anosmia ha sido descrita entre un 5.6 y un 85.6% de los pacientes. El amplio intervalo está justificado por el método de detección, que ha ido desde la queja espontánea del paciente al uso de cuestionarios específicos de una forma sistematizada. La anosmia es reversible en la mayoría de los pacientes en varias semanas, aunque queda como secuela en un número de ellos.

b) Cefalea

El dolor de cabeza está presente entre un 13 y un 44% (8, 9, 12) de los pacientes con infección COVID-19 y puede ser persistente incluso una vez superada la infección pulmonar. Suele ser un dolor opresivo, de mediana intensidad y holocraneal. En un porcentaje elevado de los pacientes no había antecedentes previos de cefalea, por lo que se puede hablar de una cefalea de reciente comienzo atribuida a la infección.

c) Mialgias

Los dolores musculares difusos son frecuentes en los pacientes con COVID-19 y se describieron como parte del espectro clínico en las series iniciales de pacientes respiratorios en China. Aparecen en un 10-40% de los pacientes (8, 9, 12) y no se asocian a valores elevados de creatin fosfoquinasa (CK), por lo que no parece que su origen sea la necrosis muscular, sino más bien el efecto de los mediadores inflamatorios sistémicos.

d) Mareo inespecífico – inestabilidad

En torno a un tercio de los pacientes presenta una sensación de inestabilidad y mareo sin características vertiginosas y que no responden aparentemente a lesiones estructurales en el aparato vestibular. Esta inestabilidad mejora a lo largo de semanas.

e) Encefalopatía

Se trata de un problema menos frecuente pero que aparece en pacientes con enfermedad grave. El término encefalopatía se refiere a una disfunción cerebral difusa, con desorientación y confusión, y que responde a un origen multifactorial. Puede estar causado por problemas metabólicos tales como fallo renal o hepático, alteraciones de los electrolitos, hipoxemia, y daño mediado por citocinas y otros mediadores inflamatorios. El daño viral directo parece poco probable, y en los pacientes a los que se ha practicado una punción lumbar el LCR ha sido consistentemente normal y con una PCR negativa para el virus. Algunos pacientes presentan crisis epilépticas no convulsivas que pueden contribuir a la encefalopatía y que requieren un tratamiento específico.

f) Ictus

La infección por SARS-CoV-2 se asocia a un daño endotelial difuso y a la producción de marcadores inflamatorios, algunos de los cuales facilita la producción de trombosis venosa y arterial, lo que origina un Ictus cerebral que en algunos pacientes es particularmente grave (13). Un fenómeno peculiar que ha ocurrido durante la pandemia actual es que los pacientes con un Ictus de menor gravedad han sido reticentes a acudir a las Urgencias de los hospitales, por lo que el número de ingresos por esta causa ha disminuido con respecto al año anterior, aunque su gravedad ha sido superior. Aunque la mayoría de los Ictus han sido secundarios a una obstrucción arterial, también han ocurrido Ictus venosos en el contexto de esta infección (14), así como hemorragias cerebrales. La frecuencia del Ictus se sitúa en torno a un 5% de los pacientes con COVID-19 (15).

g) Síncope

Algunos pacientes (< 10%) presentan una pérdida de conciencia de características sincopales en el contexto de la infección (8, 9). Su aparición obliga a descartar una causa cardiológica, dado que estos pacientes pueden presentar problemas cardíacos asociados, tales como miocarditis o arritmias.

h) Crisis epilépticas

La aparición de crisis epilépticas en pacientes con COVID-19 no es frecuente, pero ocurre en pacientes con enfermedad grave (16, 17). En algunos casos se produce un estatus epiléptico, una condición de elevada gravedad en sí misma y que requiere una actuación inmediata. Algunos pacientes diagnosticados de encefalitis por SARS-CoV-2 presentaron crisis epilépticas como parte de su cuadro clínico. En tres de ellos la PCR viral fue positiva en el LCR (2-4). La resonancia magnética cerebral fue normal, excepto en un caso en el que había una hiperintensidad de señal en el lóbulo temporal derecho.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A COVID-19

A falta de tratamientos específicos antivirales, el manejo de los pacientes con las complicaciones mencionadas es sintomático y va dirigido a cada una de las causas que lo producen. Así, los pacientes con encefalopatía han de ser tratados mediante la corrección de las situaciones asociadas subyacentes, en particular cuidando la aparición de hipoxemia.

Los pacientes con Ictus isquémico deben ser valorados en particular con respecto a la necesidad de anticoagulación dada la tendencia hipercoagulable que se establece en esta infección. Pueden ser tratados en su fase aguda mediante el uso de trombolíticos y trombectomía mecánica en una forma similar a los pacientes no infectados, aunque teniendo en cuenta que las precauciones para esta última técnica han de ser extremadas para evitar

contagios. Es importante, y así se ha establecido como protocolo en los hospitales de nuestro país, que cuando se realiza el estudio diagnóstico mediante TAC cerebral a un paciente con ictus se practiquen cortes a nivel torácico para descartar una posible afectación pulmonar que indique enfermedad COVID-19 asociada.

Las crisis epilépticas requieren un tratamiento anticomitial que además debe tener en cuenta otras terapias que el paciente pueda estar recibiendo; en este sentido, el levetiracetam es un fármaco seguro en estos pacientes.

El resto de problemas requiere un manejo sintomático y la tan ansiada vacuna hará que la infección llegue a controlarse, y por ende que estos problemas desaparezcan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv*. 2020;10.1101/2020.04.07.030650:2020.04.07.030650.
2. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 2020;10.1016/j.bbi.2020.04.024.
3. Hung EC, Chim SS, Chan PK, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49(12):2108-2109.
4. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;10.1016/j.ijid.2020.03.062.
5. Schaller T, Hirschtbuhl K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8907.
6. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2019373.
7. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25915.
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;10.1001/jamaneurol.2020.1127.
9. García-Moncó JC, Cabrera Muras A, Erburu-Iriarte M, et al. Neurological Manifestations in a Prospective Unselected Series of Hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Clin Practice*. 2020 DOI: 10.1212/cpj.0000000000000913.
10. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;1(10):28692.
11. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8391.

12. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The AL-BACOVID registry. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.0000000000000937.
13. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385-389.
14. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691.
15. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;10.1136/svn-2020-000431.
16. Karimi N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020;22(3):e102828.
17. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Moncó J.C.

La afectación del sistema nervioso en Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 209-212

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev14

REVISIÓN (E)

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

DERMATOLOGIC MANIFESTATIONS OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Diego Fernández-Nieto, MD^a; Daniel Ortega-Quijano, MD^a; Juan Jiménez-Cauhé, MD^a; Montserrat Fernández-Guarino, MD, PhD^a; Pedro Jaén-Olasolo, MD^a, PhD^a

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares.

Instituto de investigación Sanitaria del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS) ^a

Palabras clave:

Rash cutáneo;
Virus;
Exantema;
Sabañón;
Coronavirus;
Revisión.

Keywords:

Skin rash;
Virus;
Exanthem;
Chilblain;
Coronavirus;
Review.

Resumen

Las manifestaciones cutáneas asociadas a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) son frecuentes y variadas. Conocer estas manifestaciones facilita el diagnóstico de los casos asintomáticos o paucisintomáticos, disminuyendo la propagación del virus.

Existen 5 patrones principales de presentación: lesiones acrales con eritema-edema y vesículas o pústulas (pseudo-perniosis), patrón vesiculoso, patrón urticariforme, patrón maculopapular y lesiones de livedo o necrosis. A su vez la mayoría de patrones se pueden subdividir en diferentes cuadros dermatológicos. El pronóstico depende de la edad del paciente y de la gravedad de la clínica respiratoria, no del tipo de manifestación cutánea en sí. Las lesiones de pseudo-perniosis y el patrón vesiculoso se consideran sugestivas de COVID-19, mientras que el resto de manifestaciones son más inespecíficas y podrían ocurrir en el contexto de otras patologías.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de las lesiones cutáneas están aun por categorizar. Existen 3 hipótesis principales: respuesta inmune hiperactiva, activación de la vía del complemento y alteración de la cascada de la coagulación. Diferentes alteraciones en cada vía justificarían la gran variedad en la forma de presentación de las diferentes manifestaciones cutáneas.

La relación causal entre algunas de las manifestaciones cutáneas y la COVID-19 aún no está demostrada del todo, ya que existen otros factores como los fármacos o la fiebre que podrían ser la causa de las mismas. Se ha demostrado la presencia de partículas virales mediante técnicas de inmunohistoquímica en las lesiones de pseudo-perniosis, exantemas maculopapulares purpúricos y eritema multiforme. No obstante, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) de muestras de piel han sido negativas en los diferentes estudios realizados.

Abstract

The cutaneous manifestations associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are frequent and varied. Knowing these manifestations facilitates the diagnosis of asymptomatic or mildly symptomatic cases, contributing to reduce the spread of the virus.

There are 5 main presentation patterns: acral areas of erythema-oedema with vesicles or pustules (pseudo-perniosis), other vesicular eruptions, urticarial lesions, maculopapular eruptions and livedo or necrosis. Most patterns can be further subdivided. The prognosis depends on the age of the patient and the severity of the respiratory clinic, not on the skin manifestation itself.

Pseudo-chilblain lesions and vesicular eruptions are considered suggestive of COVID-19, while the rest of manifestations are unspecific and could occur in the context of other diseases.

The physiopathological mechanisms involved in the appearance of skin lesions have yet to be categorized. There are 3 main hypotheses: hyperactive immune response, activation of the complement pathway and alterations in the coagulation cascade. Different alterations in each pathway would justify the great variety in the way that the different skin manifestations are presented.

The causal relationship between some of the skin manifestations and COVID-19 is not yet fully demonstrated, since there are other factors such as drugs or fever that could be confounding factors. The presence of viral particles has been demonstrated by immunohistochemical techniques in pseudo-chilblain lesions, purpuric maculopapular exanthema and erythema multiforme. However, polymerase chain reaction (PCR) techniques from the skin samples have been negative in every conducted study.

Autor para la correspondencia

Diego Fernández-Nieto

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. Colmenar Viejo, Km 9.100 · 28034 Madrid

Tlf.: +34 91 336 82 47 | E-Mail: fnietodiego@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La COVID-19 puede presentarse con síntomas parecidos a los de la gripe, como tos seca, fatiga, falta de aliento y anosmia(1), aunque también existen portadores asintomáticos(2). Las complicaciones incluyen neumonía, síndrome respiratorio agudo severo (SARS), trombosis, sepsis e incluso fallo multiorgánico y muerte(3). Se estima que el número básico de reproducción (R0) del SARS-CoV-2 es de entre 1,4 y 6,5, lo que implica una contagiosidad aproximadamente del doble que la gripe común(4).

Al comienzo de la pandemia, entre diciembre de 2019 y febrero de 2020, los trabajos de investigación en la población china no tuvieron en cuenta las manifestaciones cutáneas inducidas por el virus(5). Se describieron distintas dermatosis ocupacionales entre los trabajadores sanitarios(6), secundarias al uso de mascarillas, equipos de protección individual y al lavado de manos. Las patologías encontradas más frecuentes son: dermatitis irritativa de contacto aguda o crónica, heridas por presión, urticaria retardada por presión, xerosis cutánea y agravamiento de dermatosis previas; incluyendo acné vulgar, dermatitis seborreica y rosácea(7).

La primera descripción de manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 se hizo en pacientes hospitalizados italianos, en febrero de 2020(8). De un total de 88 pacientes valorados por dermatólogos, 18(20,5%) desarrollaron manifestaciones cutáneas durante o después de la hospitalización. 14 pacientes (15,9%) desarrollaron un exantema maculopapular, 3 pacientes (3,4%) urticaria aguda y 1 paciente (1,1%) un exantema vesicular variceliforme. Desde entonces, se han realizado multitud de estudios de investigación describiendo las características clínicas e histológicas de las diferentes manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19, especialmente en España e Italia, las dos regiones de Europa que se han visto más afectadas durante esta pandemia (9,10).

La evaluación dermatológica de los pacientes con sospecha clínica de COVID-19 debe hacerse siempre manteniendo las medidas de protección individual, evitando el auto contagio o la propagación a otros pacientes. Se debe utilizar material desechable para transportar los equipos fotográficos y para realizar las biopsias de piel(11). El instrumental utilizado que no sea desechable se puede desinfectar en una solución de etanol al 70%(12).

CUERPO DE LA REVISIÓN

Clasificación de las manifestaciones cutáneas

El SARS-CoV-2 puede producir manifestaciones cutáneas inespecíficas (parecidas a las producidas por otros virus(13)), entre las que se encuentran el exantema maculopapular, la urticaria aguda o las

lesiones de lúcido reticular. También puede producir manifestaciones sugestivas, aunque no diagnósticas, de COVID-19, entre las que se encuentran las lesiones vesiculares “variceliformes” y las lesiones de “acroisquemia” o también llamadas “pseudo-perniosis”. Se ha estimado una incidencia del 20% de manifestaciones cutáneas en pacientes hospitalizados(8). Sin embargo, la incidencia en la población general se desconoce, debido a la falta de datos en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos.

La primera clasificación de las manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 fue realizada por investigadores españoles dentro del estudio COVID-PIEL(14). En este estudio se incluyeron 375 casos de lesiones cutáneas, con diagnóstico de sospecha o confirmado para COVID-19. Se describieron 5 patrones principales de presentación (Tabla 1):

Tabla 1.- PATRONES CLÍNICOS Y FRECUENCIA

1- Lesiones acrales con eritema-edema y vesículas o pústulas (pseudo-perniosis)	19%
2- Patrón vesiculoso	9%
3- Patrón urticariforme	19%
4- Patrón maculopapular	47%
5- Lesiones de lúcido o necrosis	6%

Estos patrones de presentación y su frecuencia estimada fueron confirmados en un estudio de 277 casos en población francesa(15). No obstante, debido a la gran variabilidad existente en las formas de presentación de las lesiones cutáneas, hasta el 15% de las lesiones no pudieron ser clasificadas en ninguno de los grupos anteriores(15).

1. Lesiones acrales con eritema-edema y vesículas o pústulas (pseudo-perniosis)

Se producen en pacientes jóvenes, asintomáticos o paucisintomáticos, y tienden a aparecer en etapas tardías de la infección. Suelen afectar con mayor frecuencia a pies (81,8%) que a manos (31,1%)(16). Se distribuyen de manera asimétrica entre dedos, superficie ventral y dorsal, afectando en ocasiones a otras zonas corporales como tobillos, rodillas, u orejas. Se trata de lesiones rojo-violáceas, que con la evolución pueden derivar en vesículas o pústulas(17) (Figura 1). Son dolorosas en casi la mitad de los casos y se resuelven sin dejar cicatriz en un plazo medio de 2-3 semanas(18). Se han descrito dos subgrupos de lesiones: tipo perniosis y tipo eritema multifforme, en función de si predominan las lesiones nodulares o vesiculares respectivamente. Las lesiones tipo eritema multifforme tienden a aparecer en gente más joven, afectar a más zonas corporales y tener una duración menor(16).



Figura 1. Pseudo-perniosis en paciente COVID-19.

Se debe diferenciar de otras entidades como la acrocianosis, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis séptica, o déficit de proteína C. Al contrario que la perniosis típica, no guarda relación con el frío o traumatismos, tiende a ser más asimétrica y los tratamientos como corticoides o vasodilatadores tópicos no suelen ser efectivos en el curso de la enfermedad(19). También se debe diferenciar de las lesiones acrales isquémicas en pacientes con cuadros graves de COVID-19 y alteraciones de coagulación intravascular diseminada, las cuales se presentan con cianosis y gangrena seca en las zonas acrales, especialmente dedos y talones(20).

Este tipo de lesiones han sido descritas simultáneamente por varios grupos, por lo que se han denominado de diferentes formas, incluyendo acroisquemia, pseudo-perniosis, similar a perniosis, similar a eritema pernio, síntomas vasculares de la COVID-19 o acrosíndromes, y sabañones del confinamiento(21). Se han propuesto factores tanto inmunológicos como de la vía de la coagulación en su etiopatogénesis.

Por un lado, la respuesta inmunitaria viral frente al SARS-CoV-2 estimula el aumento en los niveles de interferón tipo I (IFN-I)(22), al igual que ocurre en el lupus perniosisiforme (chilblain lupus en inglés) y en las interferonopatías monogénicas, como el síndrome de Aicardi-Goutières o la vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia (SAVI, por sus siglas en inglés)(18). Esta respuesta IFN-I mediada podría ser beneficiosa en la respuesta celular frente al virus, evitando la replicación viral en las fases precoces. Aunque tan sólo es una hipótesis, explicaría porque en estos pacientes la COVID-19 suele ser leve o incluso asintomática. Los pacientes de edad avanzada y con formas más severas de la enfermedad no suelen presentar este tipo de lesiones (23). Por otro lado, las alteraciones en la cascada de la coagulación producidas en la COVID-19 pueden generar una oclusión vascular en forma de microangiopatía trombótica(24,25). Probablemente, la combinación de ambos factores etiológicos expliquen la variabilidad existente entre las lesiones de pseudo-perniosis en gente sana, los fenómenos de isquemia acral en hospitalizados graves y los cuadros intermedios entre ambos (26).

Existe controversia entre la relación causal de la COVID-19 y las lesiones de pseudo-perniosis. Debido a que aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad, la PCR nasofaríngea para SARS-CoV-2 suele ser negativa. Incluso los estudios serológicos, tanto por técnica de inmunocromatografía como mediante ELISA, pueden ser negativos para IgM/IgA e incluso para IgG (27). No obstante, un reciente estudio de autores españoles ha detectado la presencia del SARS-CoV-2 en el endotelio y las glándulas eccrinas de pacientes con este tipo de lesiones, mediante técnicas de inmunohistoquímica e incluso microscopía electrónica(28). Esta presencia viral se ha demostrado incluso en pacientes con PCR y serologías negativas con este tipo de lesiones(29).

2. Patrón vesiculoso

Se considera una manifestación cutánea sugestiva de COVID-19, al igual que la pseudo-perniosis(30). El exantema vesicular variceliforme aparece coincidente al resto de síntomas o dentro de las 2 primeras semanas, aunque también puede aparecer antes que las manifestaciones respiratorias de la COVID-19 (14). Se han descrito dos formas de presentación diferentes: difusa y localizada. La forma difusa es la más frecuente, consiste en lesiones polimorfas de pápulas, vesículas e incluso pústulas, con una distribución corporal generalizada, afectando incluso a las palmas y plantas(31) (Figura 2). La forma localizada consiste en lesiones monomorfas más pequeñas, en el mismo estadio evolutivo, que suelen localizarse en el pecho y/o la espalda. No hay que confundir este tipo de lesiones con las reactivaciones de los virus herpes simple o zoster. Estas reactivaciones son relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19 debido al estado de inmunosupresión relativa generado por la infección(32).



Figura 2. Exantema vesicular difuso en paciente COVID-19.

Las lesiones vesiculares en los exantemas virales se producen como consecuencia directa de replicación viral en el endotelio o en el queratinocito, hallándose partículas virales en el contenido de las vesículas. No obstante, las pruebas de PCR para SARS-CoV-2 realizadas del contenido de las vesículas y de las biopsias de piel de estos pacientes son negativas(31). Debido a la falta de estandarización en la realización de los tests diagnósticos en muestras de piel no se puede descartar con seguridad la presencia del virus en estas lesiones. No obstante, de estar presente, la capacidad infectiva a través de las lesiones cutáneas sería baja(24).

3. Patrón urticariforme

La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar episodios de urticaria aguda(33,34). Suele ser coincidente con el inicio de los síntomas o aparecer dentro de las primeras 2 semanas y son muy pruriginosas. También se ha descrito la asociación de urticaria con pirexia como manifestación precoz de la COVID-19, incluso antes del inicio de los síntomas respiratorios(35). Predomina la afectación troncular y de raíz de miembros (Figura 3). Suele durar unos 5-7 días como máximo y responde bien al uso de antihistamínicos H1 no sedantes (11). En ocasiones se puede confundir clínicamente con un cuadro de eritema multiforme. No obstante, son cuadros que aparecen más tardíamente, las lesiones no son evanescentes y tienden a persistir durante más tiempo (36).



Figura 3. Exantema urticariforme en paciente COVID-19.

4. Patrón maculopapular

Son el tipo de manifestación más frecuente (Figura 4). Dentro de este patrón se engloban varios tipos de presentación clínica, incluyendo formas purpúricas, perifoliculares, pseudo-vesiculares, eritema multiforme, pitiriasis rosada y eritema elevatum diutinum(14). Histológicamente se han descrito hallazgos muy variados, entre los que se incluyen vasculitis linfocítica, dilatación vascular, microtrombos, e incluso acantolisis disqueratótica (enfermedad de Grover)(37).



Figura 4. Exantema maculopapular en paciente COVID-19.

El exantema maculopapular purpúrico fue de los primeros en describirse(38,39). Clínicamente se puede confundir con un dengue (Figura 5). Afecta predominantemente al tronco y las zonas periflexurales de manera simétrica. Se ha descrito una vasculopatía trombogénica inflamatoria asociada a este tipo de lesiones, con depósito de complemento y positividad de las técnicas inmunohistoquímicas para SARS-CoV-2(40).



Figura 5. Exantema purpúrico en paciente COVID-19.

El eritema multiforme se puede presentar tanto en niños como en adultos(41,42). Pueden afectar a zonas acrales y la cara, como el eritema multiforme asociado a virus herpes simple, aunque también se han descrito formas con predominio troncular (Figura 6). Suele ocurrir como una manifestación tardía de la enfermedad y tardar en resolverse entre 2-3 semanas. Su presencia se asocia en algunos casos a alteraciones analíticas, incluyendo linfopenia, elevación de la proteína C reactiva y del dímero D(42). Mediante

técnicas de inmunohistoquímica se ha detectado la presencia del virus en el endotelio y las glándulas ecrinas de estas lesiones(41). Los hallazgos histológicos son poco sugestivos de eritema multiforme, mostrando un infiltrado inflamatorio perivascular leve, extravasación hemática, ausencia de alteración vacuolar de la membrana basal y escasos queratinocitos necróticos, siendo estos hallazgos más sugestivos de exantema viral que de eritema multiforme (42).



Figura 6. Eritema multiforme en paciente COVID-19.

También se han descrito cuadros de pitiriasis rosada en pacientes con COVID-19 (Figura 7), incluso presentándose en forma de erupción papuloescamosa digitada(43,44). Debido a la elevada prevalencia de pitiriasis rosada en la población general, solo se debe sospechar una infección por SARS-CoV-2 ante la presencia de otros síntomas compatibles de la enfermedad.

5. Lesiones de lúcido o necrosis

Son el tipo de manifestación más infrecuente. Se incluyen tanto lesiones de lúcido reticular transitorio en pacientes jóvenes paucisintomáticos, como lesiones necróticas en pacientes graves hospitalizados (Figura 8) (45). También se han descrito casos de purpura trombocitopénica inmunológica, síndrome antifosfolípido, vasculitis leucocitoclástica y urticaria vasculitis (24,46).

Las lesiones de lúcido reticular suelen ser transitorias y no están asociadas a complicaciones. No obstante, en su etiopatogenia se relacionan con procesos leves y transitorios de microtrombosis y coagulación intravascular, que generan una microvasculopatía trombótica oclusiva de magnitud variable(47). Varias hipótesis podrían explicar la aparición de lesiones necróticas: daño viral directo sobre el endotelio, inducción de procesos autoinmunes o respuesta inmunológica exagerada en el contexto de la “tormenta de citocinas” inducida por el virus. Estos mecanismos producirían una disfunción microvascular con aumento de la vasoconstricción, isquemia, inflamación y microtrombosis.



Figura 7. Pitiriasis rosada en paciente COVID-19.

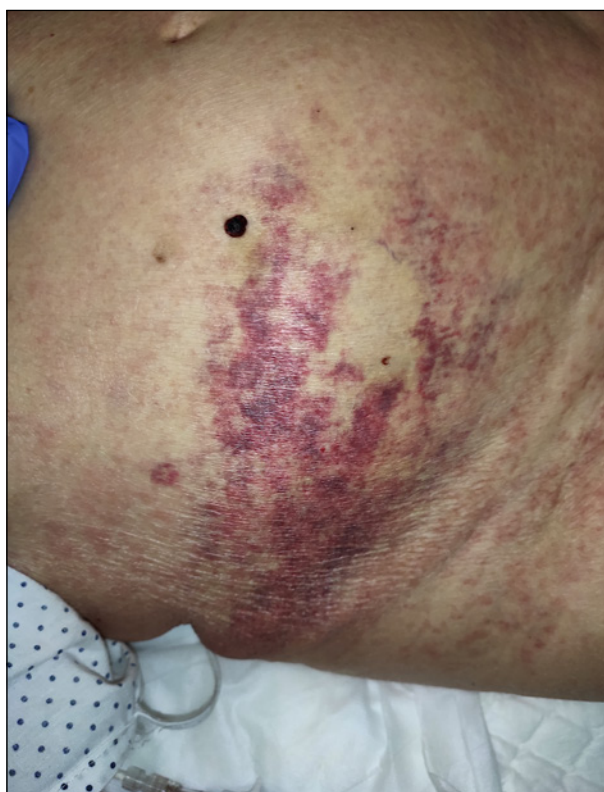


Figura 8. Lesiones necróticas retiformes en paciente COVID-19.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Existen manifestaciones inespecíficas y manifestaciones sugestivas de la COVID-19. Las inespecíficas son las lesiones urticariformes, maculopapulares y de lúvido/necrosis, que se pueden encontrar en diferentes cuadros dermatológicos, incluyendo otras infecciones virales, y que no se pueden diferenciar de la COVID-19. Las sugestivas de COVID-19 son los exantemas vesiculares y las lesiones de pseudo-perniosis.

La gravedad del cuadro clínico depende fundamentalmente de la edad y de la sintomatología extracutánea, principalmente a nivel pulmonar. La gente joven (niños, adolescentes, adultos jóvenes) puede presentar lesiones cutáneas como única manifestación de la enfermedad, haciendo difícil el diagnóstico de COVID-19 debido a la falta de acceso a las pruebas diagnósticas y la variabilidad en la sensibilidad/especificidad de las mismas. La gente con cuadros más severos, que incluso requieren hospitalización, puede asociar lesiones cutáneas dentro del cuadro clínico de la enfermedad, pero que a día de hoy no se ha demostrado que alteren el pronóstico. Es así que los jóvenes asintomáticos pueden presentar lesiones de tipo pseudo-perniosis, auto-resolutivas y sin ninguna trascendencia clínica; mientras que los pacientes graves pueden presentar cuadros de lesiones necróticas o isquémicas como manifestación de un fenómeno de hipercoagulabilidad o trombosis sistémica(47).

Se ha relacionado la sensibilidad a los andrógenos con la severidad de la COVID-19. El receptor de andrógenos regula al alza la transcripción de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2 por sus siglas en inglés), necesaria para la infectividad del SARS-CoV-2 y su replicación en las células infectadas (48). Pacientes con signos clínicos de hiperandrogenismo, como alopecia androgénica, hirsutismo, acné o pubertad precoz, podrían sufrir cuadros más graves de COVID-19. Así mismo, los tratamientos con antiandrógenos como los inhibidores de la 5-alfa-reductasa o los antiandrógenos no esteroideos podrían actuar como factores protectores frente a la COVID-19(48).

No existen guías clínicas para el manejo de las manifestaciones cutáneas de la COVID-19, tan solo recomendaciones de diversos autores. Ante un paciente con lesiones cutáneas inespecíficas, se debe enfocar la anamnesis hacia la sintomatología típica de la COVID-19, preguntando por posibles contactos/casos confirmados. Se manejará de igual manera que si no las presentase. Si las lesiones cutáneas son sugestivas de COVID-19 es aconsejable realizar test diagnóstico (PCR o serología) en función de la duración de los síntomas. Hay que tener en cuenta que un resultado negativo no descarta la COVID-19. Tan sólo un 15-20% de los pacientes con pseudo-perniosis tienen PCR positiva e incluso las pruebas serológicas pueden ser negativas(9).

El manejo sistémico del paciente se basa en el resto de sintomatología COVID-19, las manifestaciones

cutáneas por sí solas no son criterio de iniciar medicación específica para la COVID-19. Los pacientes paucisintomáticos no requieren tratamiento específico. Los pacientes con lesiones de pseudo-perniosis, jóvenes y/o sin comorbilidades no requieren medicación sistémica. Aunque es muy poco frecuente, en los pacientes con factores de riesgo tromboembólico y lesiones acrales, especialmente si clínicamente aparentan lesiones isquémicas, se debe valorar el inicio de anticoagulación oral(25).

El tratamiento de las lesiones cutáneas no está estandarizado y es en general poco efectivo. Los exantemas se manejarán con antihistamínicos no sedantes, emolientes y corticoide tópico. Hay que tener en cuenta la medicación concomitante del paciente. El riesgo de elevación del intervalo QT puede aumentar con la toma de antihistamínicos. Los corticoides orales se pueden utilizar en cuadros muy extensos o que no respondan al tratamiento, aunque son poco efectivos y se deben utilizar en ciclos cortos. Las lesiones de pseudo-perniosis se pueden manejar con corticoides tópicos, vasodilatadores tópicos como nitroglicerina o incluso orales como amlodipino o diltiazem, con escasa respuesta(19).

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la COVID-19 o sus complicaciones también pueden producir manifestaciones cutáneas, que incluyen exantemas maculopapulares, urticaria, eritema multiforme, síndrome de DRESS o síndrome de Steven Johnson. Cabe destacar que la hidroxycloquina se puede asociar con relativa frecuencia a eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda/ pustulosis figurada generalizada (49) y síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica(50). La evaluación farmacológica y el tiempo de latencia es fundamental para tratar de diferenciar entre origen viral o farmacológico. En términos generales, los exantemas farmacológicos suelen aparecer entre 7-15 días después del inicio de los mismos y mejorar tras su suspensión. No obstante, es difícil diferenciar clínica e incluso histológicamente entre uno u otro.

CONCLUSIONES

Se han descrito manifestaciones cutáneas muy variadas en el contexto de la enfermedad por coronavirus-19, tanto en pacientes hospitalizados como en gente asintomática. Los mecanismos etiopatogénicos están aún por definir, aunque existen 3 hipótesis principales: respuesta inmune hiperactiva, activación de la vía del complemento y alteración de la cascada de la coagulación.

Se ha demostrado la presencia del virus en la piel de las lesiones de pseudo-perniosis, eritema multiforme y exantema maculopapular purpúrico mediante técnicas de inmunohistoquímica. No obstante, las pruebas de PCR para SARS-CoV-2 en la piel de los diferentes tipos de lesiones cutáneas asociadas a COVID-19 son negativas.

Se desconoce la incidencia real de manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19. Se han estudiado principalmente las manifestaciones producidas en pacientes hospitalizados. La incidencia y características de estas manifestaciones en pacientes asintomáticos podría variar respecto a los datos publicados.

Si bien no se ha demostrado que las manifestaciones cutáneas alteren el curso de la enfermedad, es importante conocerlas para poder identificar aquellos casos asintomáticos o paucisintomáticos, evitando la propagación del virus. Aún queda por describir si existen factores pronósticos asociados a estas manifestaciones o si existen variaciones en la carga viral de estos pacientes.

En conclusión, las características morfológicas de las manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 han sido exhaustivamente descritas y categorizadas. Sin embargo, aún falta por definir con claridad la fisiopatología de las mismas. Conocer de manera exhaustiva las vías moleculares implicadas en la patogénesis de estas lesiones podría tener aplicaciones tanto pronósticas como terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: what does the current evidence say? *Ecancer*. 2020; 14: ed98.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(14): 1406-1407.
- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*. 2020; 14(2): 126-135.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020; 27(2). doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
- Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(5): 1085-1086.
- Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13310. <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5): e212-e213.
- Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(7):e291-e293.
- Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(6): e250-e251.
- Fernández-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jiménez-Cauhe J. Comment on: cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective: safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(6): e252-e254.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020; 104(3): 246-251.
- Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute hemorrhagic edema of infancy after coronavirus infection with recurrent rash. *Case Rep Pediatr*. 2017. doi:10.1155/2017/5637503
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020; 183: 71-77.
- De Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(2): 667-670.
- Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, Suárez-Valle A et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1): e61-e63.
- Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 pandemic. *Int J Dermatol*. 2020; 59(6):739-743.
- Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(3): 406-411.
- Ruggiero G, Arcangeli F, Lotti T et al. Reply to: Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(3): e237-e239.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020; 41(0): E006. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006
- Fernández-Nieto D, Jiménez-Cauhe J, Suárez-Valle A et al. Comment on: Acral findings during the COVID-19 outbreak: chilblain-like lesions should be preferred to acroischemic lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(3): e233-e234.
- McKechnie JL, Blish CA. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 863-869.
- Kolivras A, Dehavay F, Delplace D et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains:

- a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 489-492.
24. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16774>
25. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7(6): e438-e440.
26. Suárez-Valle A, Fernández-Nieto D, Díaz-Guimaraens B, Domínguez-Santas M, Carretero I, Pérez-García B. Acro-ischemia in hospitalized COVID-19 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(9): e455-e457.
27. Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic [published online, 2020 Jun 25]. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(9): 992-997. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2340
28. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *Br J Dermatol.* 2020. doi:10.1111/bjd.19327
29. Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a PCR-negative patient [published online ahead of print, 2020 Jun 25]. *Br J Dermatol.* 2020. doi:10.1111/bjd.19338
30. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1): 280-285.
31. Fernández-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jiménez-Cauhe J et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45(7): 872-875. doi: 10.1111/ced.14277
32. Fernández-Nieto D, Ortega-Quijano D, Suárez-Valle A et al. Comment on: To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out: characterization of herpetic lesions in hospitalized COVID-19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(3): e257-e259. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.063
33. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e300-e301. doi: 10.1111/jdv.16523
34. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 498-499.
35. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e244-e245. <https://doi.org/10.1111/jdv.16472>
36. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria: a case with clinicopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(9): e459-460. <https://doi.org/10.1111/jdv.16618>
37. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther.* 2020; e13549. doi:10.1111/dth.13549
38. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(5): e177.
39. Jiménez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernández-Nieto D. Reply to COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue: petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):e141-e142. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.016
40. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220: 1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
41. Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37(3): 442-446.
42. Jiménez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol.* 2020. doi:10.1111/ced.14281
43. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(9): e436-e437. <https://doi.org/10.1111/jdv.16579>
44. Sánchez A, Sohler P, Benganem S et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(7): 819-820. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1704
45. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018xxxxx
46. Domínguez-Santas M, Díaz-Guimaraens B, García Abellas P, Moreno-García Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. doi:10.1111/jdv.16663
47. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020; 183(3): 431-442. doi: 10.1111/bjd.19264

48. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020. <https://doi.org/10.1002/ddr.21688>
49. Schwartz RA, Janniger CK. Generalized pustular figurate erythema: a newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther.* 2020; 33(3): e13380. doi: 10.1111/dth.13380 n/a(n/a):e13380
50. Cameron MC, Word AP, Domínguez A. Hydroxychloroquine-induced fatal toxic epidermal necrolysis complicated by angioinvasive rhizopus. *Dermatol Online J.* 2014; 20(11). :13030/qt1q90q0h5

FINANCIACIÓN

Este artículo no tiene fuente de financiación.

Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes de las fotos incluidas en el presente trabajo.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Jaén-Olasolo P.

Manifestaciones cutáneas de la Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 213–221

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev15

COVID-19 Y RESIDENCIAS DE ANCIANO: ALGUNAS REFLEXIONES

NURSING-HOME AND COVID-19: WHAT HAVE WE LEARNT?

José Manuel Ribera Casado

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Gerontología y Geriatria
Catedrático Emérito. Universidad Complutense de Madrid

Palabras clave:

Residencias;
Medicalización;
Coronavirus;
COVID-19;
Pandemia.

Keywords:

Home-care;
Medicalization;
Coronavirus;
COVID-19;
Pandemia.

Resumen

Se presentan cinco materias de reflexión sobre la repercusión del COVID19 en las residencias de ancianos: 1) El problema se detectó mal y tarde, especialmente por parte de los titulares de las mismas y por sus responsables legales, las CCAA, 2) Las residencias no son un mundo unívoco, sino muy heterogéneo desde cualquier perspectiva que se contemple: tamaño, dependencia, personal de que disponen, normas reguladoras, medios materiales o esquemas funcionales. 3) Incorporan una población muy vulnerable, por edad, condiciones físicas y mentales, alto grado de cronicidad y dependencia, características del medio residencial y dificultades de manejo una vez aparecida la enfermedad. La mortalidad, muy elevada, ha sido muy superior a la reportada. 4) La medicalización de estos centros es un punto clave para entender lo ocurrido y prevenir futuros problemas. 5) Debemos extraer lecciones a partir de esta experiencia. Analizar el grado de medicalización necesario en cada caso y situar el problema de la atención residencial en el marco de los llamados "cuidados de larga duración".

Abstract

People living in care-homes has been Covid-19 pandemic's preferential victims. Our aim is to offer some reflexions about it: 1) Nursing-home problems related to Covid-19 were detected to late. Legal supervisors of these centers, CCAA, were, probably, negligent. 2) Residential centers are a very heterogeneous world from any point of view we should take into account: size, institutional dependency, number and qualification of health and non-health workers, resources, functional protocols, etc. We can not consider them as an unitary group, 3) Health vulnerability is the rule. Many reasons help to understand it: high age (mean about 90 y), presence of chronic diseases, rates of physical and mental dependency, need of intensive help for daily living's activities, etc. They live in closed spaces, with many common activities, and difficulties for isolation. Social ageism has added another perverse factor. The result has been a very high rates of mortality. 4) A key point to understand the past and to prevent future similar events, would be to analyze the degree of medicalization each nursing-home needs. 5) We must learn from this experience and we must change many of our previous standard thoughts regarding the functional approach to this sort of setting.

INTRODUCCIÓN

Durante las semanas de pandemia las residencias de ancianos han sido foco de debate. Sus altas tasas de mortalidad, las causas de ello, los eventuales errores de gestión y las posibles enseñanzas de cara al futuro derivadas de esta experiencia son los principales temas recurrentes. Todo ello me lleva a compartir algunas reflexiones.

1ª REFLEXIÓN: EL PROBLEMA SE HA DETECTADO TARDE

Un protocolo del Ministerio de Sanidad del 5 de marzo hablaba ya de las residencias, pero nadie hizo demasiado caso. Incluso cuando el 14 de marzo se declaró el estado

de alarma, la cuestión de las residencias de ancianos no se planteó como problema específico destacado. Algo similar ocurrió en el resto de Europa. Hubo recomendaciones orientadas hacia la ciudadanía para evitar contagios, sugerencias sobre programas de aislamiento, pautas para establecer protocolos en hospitales, en sus servicios de urgencia y en las unidades de cuidados intensivos (UCI). A finales de marzo, cuando los medios empezaban a informar sobre los desastres que estaban teniendo lugar se toma conciencia y se empieza a reflexionar sobre el problema.

Sin embargo, ya el 21 de marzo la OMS había publicado un documento relativamente extenso titulado "Prevención y control de infecciones en los centros de larga estancia en el contexto del Covid-19" (1). El énfasis se ponía en la prevención, el diagnóstico precoz y en la coordinación entre niveles asistenciales. Aparentemente no se le tuvo muy en cuenta.

Autor para la correspondencia

José Manuel Ribera Casado
C/ Joaquín María López, 28 · 28015 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34
E-Mail: jribera.hcsc@salud.madrid.org

2ª REFLEXIÓN:**EL MUNDO RESIDENCIAL ES MUY COMPLEJO Y HETEROGÉNEO**

Ayuda a entender lo sucedido disponer de una visión global de lo que cabría llamar puntos de partida. Las residencias son necesarias. Muchas personas mayores no pueden vivir en un domicilio que, además, no siempre existe. Requieren soluciones alternativas. Ingresar en una residencia es hacerlo en un mundo nuevo y desconocido que requiere una adaptación. El medio residencial es extraordinariamente diverso con una variabilidad enorme y evidente. Nunca puede ser considerado un bloque homogéneo. Las competencias en este campo, el control y supervisión de su funcionamiento están transferidas a las CCAA.

Su heterogeneidad abarca muchísimos aspectos. Un trabajo del CSIC, dirigido por el Prf. Abellán, recoge algunos de ellos (2). En abril de 2019, 372.872 personas mayores de 65 años vivían en las 5417 residencias del país, lo que representa el 4.6% de la población correspondiente a ese grupo etario. La primera gran diferencia se relaciona con el tamaño. Existen 1130 de menos de 25 plazas que engloban al 6.7% de residentes. Un 48.7% vive en alguna de las 1229 con más de 100 plazas. La mayoría son de carácter general, pero las hay centradas en problemas específicos, deterioro cognitivo, rehabilitación tras fracturas de cadera, ictus, etc. Desapareció hace tiempo la distinción entre válidos y asistidos, por la obvia razón de que quienes ingresaban como válidos se convertían en dependientes en plazos, a veces, muy breves.

Son privadas 3844 (71%) y públicas 1573 (29%). Grandes empresas han visto buenas perspectivas de negocio en el sector, de forma que las 13 firmas más importantes de este grupo engloban 575 centros, habitualmente de gran tamaño. El entramado, sobre todo supranacional, de estos grupos empresariales ha sido analizado en relación con el Covid-19 (3). Otro apartado comprende las residencias de empresas privadas sin ánimo de lucro. Es igualmente heterogéneo, pero predomina la titularidad de instituciones religiosas, algunas centenarias, herederas de los antiguos asilos. Por el número de centros adscritos, 110, cabe citar en primer lugar a las dependientes de "Mensajeros de la Paz". También a las de "San Rosendo" con 45. Entre las de menos de 25 plazas la variabilidad es enorme y muchas corresponden a grupos familiares o a personas únicas. Con independencia de su titularidad o su tamaño es muy baja la proporción de plazas residenciales en habitaciones individuales.

Otra diferencia importante es la referida a las normas legales y administrativas por las que se deben regir estos centros. Al tratarse de una competencia transferida a las CCAA la diversidad es enorme y cabría decir que sorprendente. Un trabajo reciente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) presenta un estudio comparativo al respecto (4).

Varían mucho en sus programas de actividades, características físicas y arquitectónicas, oferta de servicios (alimentación, gimnasio, capilla,

mobiliario, biblioteca, jardín, piscina,...), precios, requisitos de admisión, funcionamiento interno o dotación material y de personal. También su nivel de medicalización, algo que comento más adelante. Las de gran tamaño suelen disponer de algún personal de enfermería y de auxiliares clínicas, algunas incluso de médico, pero, oficialmente, la atención de la salud del residente depende del centro de salud más próximo. Al médico de atención primaria corresponde indicar cualquier prueba diagnóstica o decisión terapéutica, enviar al hospital al residente, recetar y administrar fármacos o hacer un seguimiento de cualquier proceso, agudo o crónico. Cuando se dispone de personal de enfermería, su número suele ser bajo, con una ratio de 1 a 5 si se compara con la de un hospital de tamaño equivalente.

3ª REFLEXIÓN: LAS RESIDENCIAS SON LUGARES ÓPTIMOS PARA EL DESARROLLO DEL CORONAVIRUS

El perfil de salud del residente le convierte en candidato idóneo y preferente para sucumbir ante el "coronavirus". Son personas de edad muy avanzada, unos 90 años de media. Muchos centenarios. La patología y la dependencia son la norma. La mayoría presenta varios procesos crónicos mantenidos durante años, que afectan a diferentes órganos y sistemas: respiratorio, cardiovascular, osteoarticular, neurológico, renal, órganos de los sentidos, boca, piel, diabetes, etc. Consumen un gran número de fármacos diarios, más de 10 de media. El deterioro cognitivo en diferentes grados es muy prevalente y puede llegar a cerca del 50%. Casi la mitad de residentes presenta algún tipo de dependencia que requiere ayuda mantenida para una o más actividades básicas de la vida diaria, como vestirse, lavarse, desplazarse, comer, incontinencia, etc. Son características que le hacen especialmente vulnerable y ayudan a entender la rapidez e intensidad de penetración del Covid-19. Además, su entono sociofamiliar suele ser "frágil", con escasas posibilidades de apoyo.

A estos factores de riesgo centrados en la persona se añaden los institucionales. Espacios físicos limitados que obligan a un contacto estrecho casi permanente. Numerosas actividades comunes y compartidas como las comidas, lugares de encuentro, televisión, biblioteca cuando existe, servicios religiosos, gimnasios, etc. El propio personal que trabaja allí, con sus obligadas entradas y salidas, y muy limitado en cuanto a protección personal, puede considerarse otro vector acelerador de la epidemia.

Un elemento adicional ayuda a entender la magnitud del desastre: las dificultades para manejar adecuadamente la enfermedad una vez establecida. El mero hecho de tratarse de una población muy vulnerable, su evidente mal pronóstico y el alto riesgo de convertirse en transmisores, ha hecho que el acceso a eventuales medidas terapéuticas haya sido mucho más pobre que en otros grupos de población. El edadismo social subyacente alentado, voluntariamente o no, desde los medios de comunicación e incluso desde las administraciones ha añadido leña al fuego (5).

La consecuencia es que su acceso a los servicios de urgencia hospitalarios y, sobre todo, a las UCIS ha estado muy condicionada, cuando no prohibida, en numerosos centros. Las normas vergonzantes en este sentido, más o menos camufladas, procedentes de las consejerías correspondientes en muchas CCAA, han sido objeto de controversia en los medios de comunicación. Las dos entidades dominantes en el sector de “mayores”, CEOMA (Confederación Española de Organizaciones de Mayores) y UDP (Unión Democrática de Pensionistas), solicitaron al Defensor del Pueblo “combatir cualquier forma de discriminación contra los ancianos que vivan en residencias” (6).

A todo ello cabe sumar como limitación estructural la incapacidad práctica de la mayor parte de los centros para aislar el residente con Covid-19 y las dificultades para mantener un mínimo tratamiento de soporte por falta de personal sanitario, una pobre dotación material y la práctica ausencia de los elementos de protección más elementales.

El resultado se conoce. Sus versiones más dramáticas las han mostrado los telediarios. Las cifras de contagiados y de muertos son enormes, difíciles de concretar y superan en bastante a las oficiales. La falta de material diagnóstico específico, incluso la resignación, han determinado que muchos residentes enfermaran y murieran sin ser oficialmente contabilizados. Se ha dicho que entre un tercio y la mitad de los fallecidos en España procedían de residencias. De acuerdo con la prensa y con los datos oficiales que se van conociendo es indudable que, en algunos lugares, como en la Comunidad de Madrid, la proporción debe ser superior. Revistas internacionales de primer nivel como el *British Medical Journal* han recogido y comentado esta situación (7).

Las cifras oficiales de Francia a 13 de mayo hablaban de 26.991 muertos de los que procedían de residencias 9988, más de un tercio. Probablemente, como aquí, las proporciones son más altas. Los datos globales estimados para otros países señalan que aproximadamente la mitad de los muertos corresponden al mundo residencial (8). Algunos cálculos aventuran proporciones superiores, hasta del 80% en el caso de Canadá. En los países nórdicos el 45% en Suecia, 60% en Noruega o 33% en Dinamarca (9). En el Reino Unido el 72% (10). Los problemas para conocer cifras reales son evidentes (11), pero parece poco discutible que en todas partes el virus se ha ensañado con las personas que viven en residencias.

Que países con sistemas residenciales distintos muestren siempre datos altos de mortalidad se ha utilizado como argumento para sugerir que el problema es universal, sin evidencias de que haber intervenido antes o de otra forma hubiera paliado los resultados finales. Una hipótesis imposible de contrarstar. En todo caso se reaccionó tarde. La mayor responsabilidad la tienen las CCAA por recaer sobre ellas el deber legal de supervisión directa, vigilancia y control. Muchas empresas titulares de las residencias respondieron tarde, mal y, casi siempre, mirando para otro lado. Es evidente que las cosas se podían haber hecho mejor como demuestra el hecho de que, aunque sean minoría, existen residencias en las que no se ha detectado ni un solo caso.

4ª REFLEXIÓN: EL EQUÍVOCO TÉRMINO DE “MEDICALIZACIÓN”

Se trata de una palabra muy repetida durante estos meses, inespecífica y con diferente significado según quien la utilice. Importa matizar, tanto mirando al presente como para preparar el futuro, en qué medida el nivel de medicalización ha influido durante la pandemia. Existen numerosas preguntas y no demasiadas respuestas, tanto acerca de lo que pudiera haber ocurrido con un mayor grado de medicalización previa, como con las eventuales medidas futuras.

Medicalizar es “dotar a algo de lo necesario para ofrecer asistencia médica” según la RAE. Ese “algo” serían las residencias. El IMSERSO las define como “establecimientos destinados al alojamiento temporal o permanente, con servicios y programas de intervención adecuados a las necesidades de las personas objeto de atención, dirigida a la consecución de una mejor calidad de vida y de promoción de su autonomía personal”. Ni la RAE ni el IMSERSO son muy precisos, aunque lo de “programas de intervención adecuados a las necesidades” abre puertas a la medicalización.

El sentido común sugiere que medicalizar implica personal, así como una mínima dotación de material diagnóstico y terapéutico: oxígeno, vías, sueros, fármacos, etc. Disponer de profesionales formados en sus respectivos campos y valorar las conexiones del centro con la atención primaria, la especializada y la hospitalaria. Aunque no exista un modelo universal definitivo para cuantificar estas dotaciones el tamaño del centro será siempre un elemento esencial de decisión.

Desde el ámbito social se insiste en recordar que las residencias constituyen “una alternativa a la vivienda normal”. Por ello insisten en que cuanto menor medicalización mejor y más acorde con la dignidad del residente (12). Lo de la dignidad no viene a cuento. Se debe mantener en cualquier modelo. Cabe recordar que en los domicilios existen pequeños botiquines (termómetro, alcohol, tiritas, algunos fármacos...). Los hipertensos –dos tercios entre los mayores de 65 años– suelen disponer de un aparato para controlar su tensión y los diabéticos de sistemas para calcular la glucemia. Ejemplos hay infinitos. Si consideramos un hogar-residencia de cuatrocientas personas con múltiples problemas médicos las conclusiones salen solas.

Unas residencias capaces de detectar los casos desde su inicio, de ofrecer una respuesta médica precoz, disponer de sistemas de aislamiento y utilizar criterios profesionales para los traslados al hospital, hubiera reducido la mortalidad. A mi juicio la cuestión no es si se debe medicalizar o no la residencia, sino dónde se pone la frontera.

Una denuncia contra la Comunidad de Madrid ha judicializado el tema y, paradójicamente, contribuido a su definición. La sentencia habla de dotar “del personal sanitario necesario (médicos y enfermeras) y del material preciso para llevar a cabo los tratamientos y pruebas diagnósticas”. Para explicarlo alude a los hoteles medicalizados, ...“un

ejemplo fácil de entender y asumir... atendidos por personal sanitario... no por el personal de hostelería del establecimiento” (13).

En la misma línea el Defensor del Pueblo, previo al Covid-19, ya consideraba necesaria “una profunda revisión al alza de las ratios de personal de atención directa”. También que “se aprueben planes periódicos de inspección con indicadores sobre calidad, trato inadecuado y buenas prácticas”. Pedía que “se refuerce la atención médica y de enfermería en los centros”. Matizaba que “otro modelo de residencias de mayores más propiamente socio-sanitario, que contara con una atención médica y de enfermería más amplia y extensa, o en el que al menos y dado el perfil muy dependiente de los residentes, se aumentarían las exigencias a los centros de contar con más medios sanitarios, sería posible y quizás conveniente” (14). Llevaba la “medicalización” hasta discutir cómo deberían aplicarse a un colectivo humano heterogéneo y a unas residencias con dimensiones y otras características muy diversas.

En plena pandemia otro informe del Defensor habla de quejas muy abundantes desde las residencias, de “carencias de medios y personales”, de “problemas estructurales evidenciados durante esta crisis”, de “medidas insuficientes de prevención y reacción” y de la necesidad de una revisión profunda. Todo ello lo concreta en siete recomendaciones en la línea de solicitar un mayor grado de medicalización (15).

5ª REFLEXIÓN: LA EXPERIENCIA ACTUAL ABRE POSIBILIDADES DE CARA AL FUTURO

Reflexionar sobre el futuro es obligado. Sobre todo, una vez que, superada la crisis, dispongamos de información más completa y de la perspectiva que proporciona el tiempo. Se ha hablado de la “fragilidad del sistema de cuidados de larga duración”. Un segundo rebrote es posible como lo es que aparezcan epidemias similares. Algunas voces piden “humanizar las residencias” y contraponen este concepto al de medicalización. Una disyuntiva sin razón de ser (16).

La pandemia ha evidenciado que no existía previsión alguna para un problema de esta magnitud y que la reacción inicial mayoritaria ha sido ignorarlo en mayor o menor grado por parte de las instituciones implicadas, especialmente por quienes debían asumir su responsabilidad legal, las CCAA. También por muchos de sus titulares.

Una de las primeras entidades en aportar sugerencias fue la SEGG. Muy al inicio elaboró un documento con líneas de trabajo orientadas fuera del ámbito hospitalario (17). La experiencia derivada del mismo facilitó otro posterior más amplio y concreto que abordaba aspectos específicos sobre la forma de actuar en los casos sospechosos o diagnosticados en residencias (18). Hablaba de los test diagnósticos, de sectorizar las residencias, de formación del

profesional, de los mapas de centros, de coordinación entre los circuitos de intervención, del papel de los diferentes niveles asistenciales, de las posibilidades de habilitar tratamientos hospitalarios en residencias y del seguimiento de estos pacientes. En algunos lugares estas recomendaciones constituyeron una guía válida, pero el desbordamiento absoluto ante la magnitud del problema ha limitado su utilización. Queda como documento de trabajo ante posibles rebrotes.

Otra constatación es que el hospital ha mostrado ser un territorio particularmente hostil. El rechazo explícito –a veces expresado de manera muy sutil– para recibir a estos pacientes, mucho más en sus UCIS, ha sido práctica muy extendida. Hubo carteles en algunos hospitales indicando que no aceptaban ancianos de residencias. También normas escritas de los responsables de algunas Consejerías. Incluso documentos planteados específicamente sobre aspectos éticos empujaban en esa dirección (19).

La pandemia contemplada desde las residencias ha evidenciado una vez más el edadismo a cualquier nivel de nuestra estructura social. Se ha llegado a calificar al residente de “colectivo no productivo”, responsabilizándoles del no-salto de fase durante la desescalada (20). La lucha contra esta lacra, más allá del ámbito residencial, debe estar presente también en cualquier programa sobre el futuro de estos cuidados.

Otro documento posterior de la SEGG (21) apunta sugerencias de interés. Entre ellas: “a) conocer y mejorar la dotación de personal sanitario en residencias de acuerdo al porcentaje de residentes con discapacidad y/o demencia, b) mejorar la formación del personal sanitario y no sanitario, c) evaluar los criterios para dar licencia de apertura, d) evaluar el funcionamiento de las inspecciones, los criterios utilizados y su frecuencia, y e) definir competencias, especialmente en residencias de titularidad privada y públicas de gestión privada para que un trabajo de coordinación y colaboración con la geriatría hospitalaria no se acompañe de una reducción del personal sanitario contratado...”. Una visión parcelar y parcial del problema pero que orienta bien sobre algunos de los puntos en discusión. Insiste, y así debe ser, en los aspectos de evaluación y control, y aborda el tema inexcusable de la medicalización y de la colaboración entre los niveles sanitarios.

Quedan abiertas muchas cuestiones. En el mundo sanitario está arraigada la “sectorización”. Algo equivalente debería hacerse en el residencial. Resulta necesario buscar similitudes y puntos de conexión entre los sectores social y sanitario. No sólo en el ámbito geográfico. También delimitar mejor el número más adecuado de plazas por residencia de acuerdo con las características específicas de cada una, ni excesivamente bajo ni muy alto. Fijar puntos como los ya comentados del nivel de “medicalización” y cualificación del personal. Avanzar en lo concerniente a la coordinación y búsqueda de fórmulas eficaces y evaluables de supervisión y control. Todo ello tanto en el sistema público como en el privado. Asegurar formas de trabajo que no faciliten parasitar recursos destinados a lo público.

El documento de la SEGG referido sugiere objetivos asistenciales y enumera una larga lista de ellos. Los que podríamos llamar objetivos sociales deberían ser más explícitos en la agenda futura y constituir un enfoque complementario. Propuestas similares aparecen en el documento enviado al gobierno por la “Mesa estatal por los derechos de las personas mayores” (22).

Además, las residencias son un buen campo para la docencia y la investigación tanto desde su vertiente social como sanitaria, algo de lo que se habla muy poco y se practica aún menos. Junto a todo ello habrá que potenciar y actualizar de manera periódica los diferentes sistemas tecnológicos que van surgiendo, aplicados al beneficio individual del residente, pero también al funcionamiento interno y a los sistemas de coordinación externa del propio centro. Por último, nunca perder el enfoque de que los cuidados residenciales deben ser contemplados desde la perspectiva más amplia de los llamados “cuidados de larga duración” que, incorporan en paralelo cuestiones como los programas de atención a domicilio, los centros de día, la teleasistencia y otros muchos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Prevención y control de instrucciones en los centros de larga estancia en el contexto del Covid-19: orientaciones provisionales. WHO/2019-nCoV/IPC_long_term_care/2020.1 21 Marzo 2020.
2. Abellán García A, Aceituno Nieto MO, Ramiro Farías D. Estadísticas sobre Residencias: distribución de centros y plazas residenciales por provincias. CSIC. Informes envejecimiento en red. 2019, nº 24, Octubre.
3. <https://www.infolibre.es/noticias/politica/2020/04/27/los verdaderos dueños de las Residencias en España 1062 17 1012.html>.
4. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Estudio de normativa de Residencias. Documento. Madrid. 2020, Mayo.
5. Ribera Casado JM. ¡Qué bueno que haya viejos! Newsletter- Adherencia & Cronicidad & Pacientes. 20 de Marzo de 2020.
6. Inforesidencias. Dependencia.info. 21 de Mayo de 2020.
7. García Rada A. Covid-19: the precarious position of Spain's nursing homes. Br Med J 2020; 369:554 doi:10.1136/bmj-m1554 (published 20 April 2020).
8. Revista Entremayores. 12 de Mayo de 2020.
9. De Martí J. Pensemos en el nuevo modelo. Inforresidencias. Dependencia.info. 13 de Mayo de 2020.
10. Gordon AL, Goodman C, Achterberg W et al. Covid in care-homes: challenges and dilemmas in healthcare delivery. Age Ageing 2020; <https://doi.org/10.1093/aging/afaa.113>.
11. Comas-Herrera A, Zalakaín J, Itwin C, Hsu AT, Lane N, Fernández JL. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care-homes: early international evidence. Article in LT Covid.org International Long-Term Care Policy Network. CPEC-LSE, 3 May 2020.
12. Rodríguez P. La dignidad de la persona mayor. Tribuna. El País, 5 Abril 2020, p. 13.
13. Sala de lo Contencioso-Administrativo Sección VIII. Madrid. Auto de 21 de Mayo de 2020.
14. Defensor del Pueblo. Informe 2019 sobre Atención a las personas mayores. Centros residenciales. Madrid, 2019.
15. Defensor del Pueblo. Residencias de mayores, atención sanitaria e información emergida del COVID-19. Mayo 2020.
16. Caro Mourín J. Modelos residenciales: debate en tiempo de pandemia. Dependencia.info. 13 de Mayo de 2020.
17. SEGG. Documento. Colaboración servicios de geriatría hospitalarios-hospitales de media estancia-residencias de mayores y centros sociosanitarios. 20 de Marzo de 2020.
18. SEGG.- Recomendaciones para el manejo de la epidemia de COVID-19 en residencias de mayores. 4 de Mayo de 2020.
19. Universidad de Barcelona. Observatori de Bioètica i Dret (documento de consenso). Recomendaciones para la toma de decisiones éticas sobre el acceso de pacientes a unidades de cuidados especiales en casos de pandemia. Marzo 2020.
20. Confederación Vallisoletana de Empresarios.- El País, 15 de Mayo de 2020, p. 28.
21. SEGG.- Papel de la geriatría en la coordinación del medio residencial. Mayo 2020.
22. Mesa estatal por los derechos de las personas mayores. Inforesidencias. Dependencia.info. 10 de Mayo de 2020.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Ribera-Casado J. M.

Covid-19 y residencias de anciano: algunas reflexiones

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 222 – 226

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev16

REVISIÓN (E)

LA CALIDAD ASISTENCIAL A LOS MAYORES. ¿TAMBIÉN EN TIEMPOS DE CRISIS SANITARIA?

PROVIDING HEALTH CARE TO ELDERLY PEOPLE. ALSO DURING A PANDEMIC CRISIS?

María Castellano Arroyo¹; Carmen Sánchez Castellano²

¹Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Legal

¹Catedrática de Medicina Legal y Forense Universidad Alcalá de Henares de Madrid

²Geriatra

Palabras clave:

COVID-19;
Asistencia a mayores;
Residencias de
ancianos.

Keywords:

COVID-19;
Health care to seniors;
Nursing homes.

Resumen

Las autoras analizan la asistencia sanitaria recibida por las personas mayores en domicilios, residencias y hospitales, en el periodo álgido de la pandemia por COVID-19. Realizan unas consideraciones que permiten hacer unas propuestas de futuro favorables a una mejor organización asistencial, que minimice la improvisación y mantenga los principios científicos, legales y ético-deontológicos, para garantía de todos.

Abstract

The authors analyze the health care provided to elderly people in their own homes, nursing homes and hospitals, during the peak period of the COVID-19 pandemic. They discuss appropriate considerations and proposals aimed to a better organization of this care in the future, while maintaining the requisite scientific, legal, and ethical principles.

INTRODUCCIÓN

En este periodo de pandemia por COVID-19 nuestro sistema sanitario se ha puesto a prueba. Gozaba de reconocimiento nacional e internacional, pero no estaba preparado para esta catástrofe. Ha sido evidente el desequilibrio entre los recursos asistenciales disponibles y las necesidades generalizadas.

Si la situación asistencial ha sido grave para toda la población, quienes más han sufrido este revés han sido las personas mayores y sus familiares y han resultado especialmente vulnerables aquellos que residían en residencias e instituciones sociosanitarias.

En una sociedad envejecida y con una organización familiar y social volcada en horarios laborales con poco margen para la conciliación, los mayores, aún residiendo en la misma ciudad, no pueden ser muchas veces atendidos y cuidados en casa y un destino cada vez más frecuente es la residencia. Estos mayores, según algunos autores (1), son pacientes con procesos crónicos como hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiovasculares o EPOC y hasta el 40% de ellos tienen un grado de discapacidad considerable (2). En estas residencias (cuya capacidad puede ir desde unos 10 residentes a centros de hasta 400 camas) trabajan un número importante de profesionales, la mayoría cualificados y vocacionales, que prestan a quienes allí viven una estancia agradable y entretenida, en la que ahora constituye, para ellos, su casa y su familia. La

asistencia que reciben es básicamente de cuidados, aunque en las de mayor número de residentes suelen trabajar médicos generalistas, siendo la referencia para consultas e indicación de hospitalización la Atención Primaria.

SITUACIÓN ASISTENCIAL

Durante el periodo de pandemia, regulado en España como "Estado de Alerta" (3) se ha establecido el confinamiento como la medida de restricción de libertad que garantizaba los mínimos contactos posibles y, por tanto, la disminución del número de contagios. A partir de ahí, surgieron diversas medidas, unas procedentes del Gobierno, mando único desde el 15 de marzo, y otras desde los Gobiernos autonómicos. Las personas con síntomas no han acudido a los hospitales sino que han solicitado ayuda y seguimiento a través de los teléfonos habilitados para ello, gestionándose los traslados a través de los servicios de urgencias y emergencias (SAMUR, SUMMA 112) tanto desde los domicilios como desde las residencias de mayores.

La epidemia de COVID-19 cayó como un mazazo sobre toda la población, y la infección ha sido generalizada, pero ha tenido más incidencia en los núcleos urbanos de mayor densidad de población o con aeropuertos internacionales. El mayor riesgo estuvo allí donde se concentraba gran número de

Autor para la correspondencia

María Castellano Arroyo

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: maria.castellano@uah.es

personas como era el transporte público, hospitales, centros comerciales,...y, por tanto, en las residencias de mayores de más capacidad, en las que viven un número importante de personas, que comparten las actividades de la vida diaria, con mucha proximidad física, además de recibir cuidados que también implican mucho contacto físico y de tener constantes visitas desde el exterior. La consecuencia en estos centros fue un alto número de infectados entre los residentes y los trabajadores (enfermería, psicología, trabajo social, fisioterapia, terapia ocupacional, auxiliares, médicos, limpieza, cocina, mantenimiento y equipo directivo).

En un espacio corto de tiempo fueron llegando pacientes a los servicios de urgencias hospitalarios, tanto secundarios como terciarios, hasta cuadruplicarse la actividad normal de los mismos, en algunas comunidades autónomas. Desde allí, se indicaron altas de muchos de esos pacientes a sus domicilios, para un seguimiento estrecho por Atención Primaria, telefónico, en principio, ante la previsión de una situación más crítica. Pero también se produjeron muchos ingresos, en plantas de hospitalización y en UCIs, cuando la indicación fue de soporte mecánico respiratorio en los casos más graves. Los hospitales (especialmente los de Madrid y Barcelona) se vieron desbordados, las camas en plantas y en UCIs, así como los respiradores resultaron insuficientes. Ha habido días en los que eran entre 100 y 200 los pacientes instalados en los pasillos a la espera de cama, a pesar de que las camas se habían incrementado entre un 20 y un 30%, en los diferentes hospitales españoles, habilitándose zonas de rehabilitación y otras zonas para hospitalización.

El problema en las residencias aún ha sido más grave, por las características de quienes viven en ellas, en general personas más mayores, frágiles o pre-frágiles y consideradas vulnerables, con menos capacidad de hacer frente a cualquier tipo de agresión externa o acontecimientos adversos. Son frecuentes los residentes con pluripatología y consecutivas complicaciones, que en ocasiones sientan la indicación de ingreso hospitalario, pero con el deber ético-deontológico de valorar de manera muy particular los casos de situación terminal (en cuidados paliativos), graves discapacidades con necesidad de pleno apoyo para todas las actividades o demencias muy avanzadas, en los que, siempre personalizando, el juicio clínico aconseja no entrar en tratamientos extraordinarios de soporte vital. Ha habido contagios colectivos, cuadros graves y complicados (insuficiencias respiratorias y multiorgánicas) que, en muy pocos días, han producido la muerte a un número muy importante de residentes, más de 15.000 personas; en alguna de las residencias españolas, las defunciones han llegado al 80% de los residentes.

A nivel nacional y de forma particular en las comunidades de Madrid y Cataluña, desde el punto de vista asistencial se han planteado algunos problemas relevantes:

1. La atención al cuadro vírico y la derivación de los pacientes de residencias a los hospitales cuando se agravaba su estado.

2. La asistencia que podían recibir estos pacientes en los servicios de urgencias y hospitalarios, si se les derivaba.
3. La priorización de pacientes y adjudicación de recursos a los pacientes ingresados y con necesidad de medidas extraordinarias (ventilación mecánica no invasiva e invasiva).
4. La gestión funeraria, respecto a las personas que fallecían en residencias, domicilios y hospitales.

1.- La atención al cuadro vírico y la derivación de los pacientes de residencias a los hospitales cuando se agravaba su estado.

El proceso viral de fiebre y tos ha sido leve en la mayoría de los casos y se ha podido hacer seguimiento telefónico en domicilio a una gran cantidad de personas de todas las edades, algunas de las cuales debían ser atendidas finalmente en el hospital al empeorar, presentando dificultad respiratoria. El proceso no ha tenido tratamiento específico, como la mayoría de los cuadros virales, motivo por el que lo básico era tratar los síntomas. Antitérmicos, antibióticos, hidratación y sobre todo oxígeno, fármacos para aliviar y para evitar las complicaciones, como ocurre en procesos gripales. La novedad de la enfermedad y el desconocimiento del agente patógeno, unido a la mortalidad tan elevada que estaba produciendo en otras zonas del mundo condujo a manejar, también desde el principio de la epidemia en España, los fármacos cuya eficacia se iba publicando, y que cambiaba en el día a día. Así, la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina se recetaba en hospitales y también en residencias, comenzando posteriormente el uso de lopinavir/ritonavir y los ensayos con interferón, remdesivir, tocilizumab y otros. En todos los casos, se vivieron distintas oleadas de información; lo que al principio parecía inocuo y un posible remedio, posteriormente era denostado por riesgo de arritmias fatales, sobre todo en combinación con los otros fármacos usados y con la medicación previa del paciente. Por otro lado, la OMS alertó sobre el uso de corticoides, aliados habituales en las infecciones respiratorias graves, puesto que, al inicio del cuadro, su efecto inmunosupresor podía agravar la infección vírica. Eso demoró la instauración de los mismos en muchos cuadros severos, en los que después se han demostrado muy eficaces, dada la reacción inflamatoria generalizada (tormenta de citoquinas) que provoca el SARS-CoV2 (4). Para terminar, fue la serie de autopsias realizadas en Italia la que concluyó que otro de los problemas relevantes que conducía al fatal desenlace de esta enfermedad era la producción de trombosis graves en todo el árbol arterial y venoso (por endoteliosis), por lo cual, y a pesar de que no se hicieron las autopsias de todos los fallecimientos súbitos en domicilios y hospitales, con seguridad, pudieron darse muchos casos de ictus, infartos de miocardio y tromboembolismos pulmonares, entre otros. Llegamos tarde también con los protocolos de antitrombóticos, que se establecieron como una parte fundamental del abordaje de la enfermedad en estadios avanzados.

Este fue el escenario global, que simultáneamente también se producía en los pacientes atendidos en su residencia. La derivación hospitalaria podía añadir posibilidades de éxito en los casos que requirieran ventilación mecánica en algún momento de su evolución, siempre que no se vieran más perjudicados por lo que conlleva el propio ingreso hospitalario. También se consideraron aquellos que no pudieran recibir medicación intravenosa en la residencia o no tuvieran vigilancia de enfermería 24 horas. Hay que tener en cuenta que lo que se hacía fundamental era vigilar la evolución y los síntomas, para aliviar las consecuencias de una enfermedad sin tratamiento etiológico establecido. La Resolución de 19 de junio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios estableció un listado de medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria, en virtud de lo dispuesto en el Real Decreto-ley 21/2020, artículo 19.1. Esos medicamentos fundamentales son todos de soporte, no se ofreció un tratamiento distinto en el hospital, que no fuera el soporte vital avanzado, que en muchos casos tampoco significó garantías de sobrevivencia.

La decisión de derivar al hospital, ante una enfermedad que podía suponer el final de la vida del paciente, se debía abordar desde la ciencia médica (juicio clínico), y desde el juicio ético-deontológico, pero teniendo en cuenta que estábamos ante una ética de catástrofes. Los geriatras están habituados a valorar a sus pacientes de una forma integral, como base para sus decisiones asistenciales. Como en otras enfermedades, también en los casos de infección por SARS-CoV-2 se ha demostrado que la valoración de la fragilidad es el mejor predictor de resultados de salud (5). Por eso, en Geriátrica, para la toma de decisiones, se consideran precisas las actuaciones dirigidas a: La valoración funcional, de cara a una recuperación física tras los procesos que merman la autonomía del paciente en las actividades de la vida diaria; este es el *core* de esta especialidad. La valoración mental, teniendo en cuenta aspectos cognitivos y anímicos. La valoración de su entorno social, que tanto influye en el desarrollo de la enfermedad y que se puede ver afectada por procesos agudos; esto ya fue publicado por las autoras en plena pandemia (6).

La valoración científica desde la perspectiva geriátrica (comorbilidad, fragilidad, reserva cognitiva y funcional, pronóstico vital, calidad de vida), junto con la evaluación de la situación aguda, apoyan el tipo de cuidados de los que cada paciente puede beneficiarse, pero estas valoraciones requieren un tiempo no inferior a 50-60 minutos. En Geriátrica, la formación ético-deontológica es muy profunda, empezando por el primer deber ético, “no dañar”, por tanto, no se suelen aplicar tratamientos cruentos que no produzcan beneficio al paciente y sí sufrimientos, molestias o inconvenientes (dejando aparte el deber médico de utilizar los recursos de forma eficiente). Otro principio presente en la medicina geriátrica es aplicar la proporcionalidad entre el remedio y el resultado; teniendo en cuenta (acorde con la no maleficencia) el evitar la obstinación terapéutica actitud médica que se empeña en mantener una vida sin esperanza a costa de alargarla con medios extraordinarios, contraindicada en el Código de Deontología

Médica (7). Y como objetivo de sus tratamientos y cuidados está el proporcionar al paciente, al final de su vida, bienestar psicofísico, evitando el sufrimiento, el dolor y los síntomas indeseados. Parte fundamental de esta asistencia es el acompañamiento afectivo, el apoyo espiritual y los cuidados que son característicos del enfoque paliativo. Esta es un área específica en la que se forman actualmente muchos especialistas, que proceden de especialidades como la geriatría, anestesia, oncología, medicina interna, medicina familiar y comunitaria..., estando estos conocimientos básicos en los programas formativos de todos los médicos residentes. Acorde con estos cuidados y con la deontología médica está la indicación médica de la sedación terapéutica paliativa, proporcionando al paciente la medicación que consiga los objetivos descritos, aún a costa de que produzca un acortamiento de la vida (8). Y todo ello, en el clima más cálido posible y más amistoso y familiar para el paciente, lo cual suele suceder en el ambiente de su residencia (su casa en ese periodo de su vida).

En la Comunidad de Madrid, la coordinación de la asistencia a los pacientes institucionalizados, habitualmente en manos de Atención Primaria, se reforzó con la atención telefónica por parte de geriatras de los hospitales de referencia, como modo de apoyo en proporcionar algunos recursos (fármacos de uso hospitalario, prescripción de oxigenoterapia) y ayuda en la toma de decisiones sobre cada paciente en particular.

Se acordaron criterios comunes, basados en la valoración geriátrica integral en los que el primer objetivo era el mayor beneficio para el paciente. Si por su estado, el traslado al hospital no tenía las garantías clínicas de mejorar el resultado, se proponía administrar, en el ámbito de la residencia, tratamientos básicos, similares a los que se habrían administrado en una primera asistencia en el hospital (oxigenoterapia, antibióticos, antitérmicos,...). No respiración asistida, ni otros medios extraordinarios, a no ser que el juicio clínico indicara alta probabilidad de recuperación en buenas condiciones. Posteriormente, diez sociedades científicas de ámbito nacional se han pronunciado sobre la priorización de la asistencia a los pacientes con COVID-19, para que se conozca cómo se realiza esa toma de decisiones (9).

2.- La asistencia que podían recibir estos pacientes en los servicios de urgencias y hospitalarios, si se les derivaba.

Las imágenes ofrecidas por los medios de comunicación han mostrado a todos la situación, en aquellos días, de los servicios de urgencias y de los hospitales, pasillos y salas saturados de pacientes preferentemente mayores de 60 años, en sillas, sillones y camillas, hasta en el suelo sobre sábanas y rodeados de personas desconocidas y sintomáticas, sin acompañamiento de familiares y a la espera de cama. Si los pacientes de las residencias, permanecían en su medio, al menos podían estar bajo vigilancia, cuidados y tratamiento básico de sus cuidadores habituales. El protocolo asistencial pretendía garantizarla atención sanitaria y, si era el caso, al final de

la vida, con los medicamentos básicos mencionados, incluyendo midazolam u otros en los pacientes en los que la infección evolucionaba de forma irreversible. Es preciso recalcar que los cuadros clínicos por coronavirus no tenían tratamiento específico. Por todas estas razones, consideramos que, en la mayoría de los casos, la conducta médica siguió el concepto de “adecuación del esfuerzo terapéutico”, que indica no hacer más de lo que se debe hacer, ante la situación clínica de un paciente concreto.

La situación bien planificada, se desbordó por las siguientes circunstancias: Carencia de EPIs para el personal sanitario en todos los niveles asistenciales, también en residencias, con el consiguiente riesgo de contagio. Carencia de test de diagnóstico de SARS-CoV-2, lo que no permitió aislar a los residentes infectados de los sanos; sin duda, un aislamiento precoz de los primeros podría haber disminuido el número de contagios en personas que ya eran, en su conjunto, especialmente vulnerables. Se ha denunciado incumplimiento de las leyes en materia de prevención de riesgos laborales y se ha reclamado que los contagios se consideren enfermedad profesional (10, 11). Esto ha dado ya lugar a una primera condena en un Juzgado de lo Social de Teruel, al Gobierno de Aragón, “*por haber vulnerados derechos de los trabajadores y empleados públicos en Teruel en materia de prevención de riesgos laborales, al no proporcionarles los EPIs para protegerse contra el SARS-CoV-2 y ante el riesgo de contagio e infección...*”; la denuncia la interpuso la Federación Aragonesa de Sindicatos y Asociaciones de Médicos Titulares y de Atención Primaria de Aragón, por no disponer de equipos de protección individual los trabajadores (12).

Esta epidemia ha desbordado la capacidad de un sistema sanitario que, aunque reconocido como excelente, se ha visto insuficiente para esta situación sin precedentes, la cual habría necesitado de una red de atención primaria mejor dotada de recursos, pero sobre todo de profesionales sanitarios.

3- La priorización de pacientes y adjudicación de recursos a los pacientes ingresados y con necesidad de medidas extraordinarias (ventilación mecánica no invasiva e invasiva).

Llegados a este punto, hemos de preguntarnos ¿Se ha producido selección de pacientes para el acceso a medidas extraordinarias como una cama de UCI o un respirador? Necesariamente sí. En concreto las camas de UCI y los respiradores adecuados eran muy inferiores, en número, a las posibles situaciones de insuficiencia respiratoria subsidiarias de este recurso extraordinario. Igualmente, en Urgencias, fue preciso establecer unos criterios de priorización de pacientes, lo que en clínica se llama triaje y que es un procedimiento habitual desde hace años en los Servicios de Urgencias; al objeto de identificar la gravedad de los pacientes y adecuar la asistencia a todas las situaciones (13); sin embargo, este procedimiento ha debido adaptarse a la especial situación de sobrecarga asistencial y de diagnosticar los casos positivos de COVID-19 para instaurar su aislamiento

y tratamiento lo más rápidamente posible. Ante pacientes ya hospitalizados, fue preciso decidir la adjudicación de los recursos disponibles para su tratamiento. Estas decisiones, no excepcionales en clínica, deben, como norma general atenerse a los Principios de la Bioética aceptados de forma universal (14). Ha sido este conflicto el que ha favorecido la elaboración de protocolos, a los que nos referiremos más adelante. Ante estas situaciones de verdadera crisis sanitaria, es preciso insistir en que la toma de decisiones ante un conflicto tan grave, debe realizarse por indicación médica, basada en el Juicio clínico de base científica y sin criterios específicos de discriminación, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, probabilidad de obtener mayor beneficio del tratamiento, mejores indicadores de respuesta favorable, resultado esperable en cuanto a secuelas o calidad de vida, etc..

4.- La gestión funeraria, respecto a las personas que fallecían en residencias, domicilios y hospitales.

La gestión funeraria también se vio desbordada por los acontecimientos. En las semanas álgidas de la pandemia, últimas de marzo-primeras de abril, los fallecimientos se produjeron en residencias, domicilios y hospitales, de forma masiva, resultando imposible a los servicios funerarios la recogida de fallecidos, inhumación o cremación al ritmo en que se iban produciendo las muertes. A esto se añadían las medidas especiales previstas por el Gobierno (15), respecto al tratamiento de estos fallecidos por una enfermedad infecto-contagiosa (sin velatorio, duelo y sólo 3 personas en la inhumación). Este problema se ha trasladado a la opinión pública de una forma alarmante, inadecuada y no acorde con la realidad. El gran número de fallecimientos superó a los servicios funerarios, creando un problema general; los tanatorios habituales se hicieron insuficientes y los cuerpos de seguridad del Estado y el ejército, habilitaron en tiempo record un gran tanatorio en Ifema y recintos frigoríficos en el Palacio de Hielo o el Instituto de Medicina Legal de Madrid (aún sin inaugurar). Los crematorios no daban abasto y se derivaron numerosos cuerpos para su incineración a otras ciudades de España. Todo lo referido ha aumentado el dolor y la indignación en muchas familias.

Ante esta situación ¿qué podían hacer los responsables y trabajadores de las residencias? Lo que hicieron en la gran mayoría de los casos, avisar de la defunción, tratar el cadáver con respeto colocándolo en un espacio específico, en el que se fueron acumulando los cuerpos, al no acudir las funerarias a recogerlos con diligencia, por la situación ya comentada. Cuando los miembros del ejército acudieron en apoyo de las residencias, se encontraron en muchas de ellas los cuerpos de los fallecidos a la espera de su traslado al correspondiente tanatorio. De ésta situación no se puede culpabilizar a las residencias y a sus trabajadores. Estas personas han visto contagiarse a sus compañeros y, reducidos a la mitad, han compartido y repartido funciones asistenciales olvidando su puesto y jerarquía, horarios y hasta olvidándose de sí mismos o de sus propias familias.

PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

Es obligada la referencia a los Protocolos asistenciales que se elaboraron en diferentes instancias y desde la perspectiva ética de una “medicina de catástrofes”: comunidades autónomas o consejerías de sanidad (16), sociedades científicas especialmente comprometidas en la asistencia de tercer nivel (cuidados intensivos, anestesia, medicina interna, etc.), (17), el comité de bioética de España (18), la comisión central de deontología del CGCOM (19) y otras.

En este momento los protocolos están en el punto de mira porque, ante las denuncias presentadas, la Fiscalía necesitará conocer dichos protocolos, con el objetivo de comprobar si las decisiones médicas de derivación o no a hospitales, se hicieron con criterios de discriminación o cualquier otra razón anticonstitucional.

Desde una perspectiva realista se puede comprender que un paciente terminal, con demencia avanzada, o gran dependiente, en el ambiente hospitalario de la pandemia, ya descrito, pocos beneficios podía obtener, frente al perjuicio de encontrarse solo, desarrollando un delirium, desatendido, incómodo y con escasísimas probabilidades de sobrevivir, aún con tratamientos hospitalarios, recordemos el principio de no maleficencia: “lo primero, no dañar”. Criterios muy similares se recogían en los protocolos de la Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias, o en la de anestesia y en el del comité de bioética de Cataluña. Ahora bien lo reprochable es que esas situaciones se reflejen ya como discriminación directa a una asistencia hospitalaria. Lo adecuado es basar la decisión médica en esa evaluación clínica integral especializada que propugnan los geriatras, en las que esas situaciones se van a reflejar, pero dentro de un juicio clínico integral.

Como reflexión ante estas situaciones concretas, hemos de recordar los Principios de la bioética, aplicables siempre que sea posible: en el caso de que el paciente carezca de autonomía, se debe aplicar la beneficencia (el mayor bien posible para el paciente) y la justicia (tratar con equidad), siempre desde la personalización y para el mayor y mejor beneficio del paciente. Esto es aplicable a la priorización de pacientes y a la adjudicación o racionalización de recursos: la equidad es básica “tratar a los iguales como iguales”; la proporcionalidad entre la decisión y el resultado; el razonamiento y la decisión deben ser transparentes; y lo que quede en una recomendación generalizable debe haberse discutido y consensuado entre todas las partes afectadas y debe ser público. Algunos autores (20) recomiendan “...la discusión en equipo para sustentar adecuadamente la toma de decisiones y compartir la enorme carga emocional que pueden suponer las decisiones de mayor complejidad ética..”

Todo lo dicho exige una “cultura generalizada de la ética”, “compromisos de participación” en decisiones respecto a la dignidad de las personas y especialmente de los enfermos, y tener previstos “documentos

de recomendaciones” sobre situaciones actuales y de futuro, de manera que se evite la improvisación, siempre indeseable. Este es un espacio en el que los Colegios profesionales y las Asociaciones de pacientes deben jugar un gran papel.

DISCUSIÓN FINAL

El fallecimiento de enfermos de COVID ya haya sido en residencias, domicilios, u hospitales se ha caracterizado por la falta de acompañamiento, a pesar de los esfuerzos del personal sanitario que debía dedicarse a otros actos asistenciales urgentes. Y esto será difícil de cambiar, a pesar de todo lo aprendido. Se tendría que disponer de EPIs en grandes cantidades (para protegerse del contagio que supone la proximidad), y así poder proporcionar, a la propia familia, esos momentos de despedida; no obstante, no en todos los casos se podría prever esto con la suficiente antelación. Decía la hija del señor Vieira Montero, presidente del Banco de Santander en Portugal “*Somos una familia millonaria, pero mi papá murió sólo y sofocado, buscando algo que es gratis, el aire. El dinero se quedó en casa*”. Otro testimonio directo, en redes sociales, es el del político italiano Mario Sberna, atendido en la lavandería del hospital habilitada como sala de hospitalización “*Me he salvado gracias al oxígeno que le quitaron a un hombre de 84 años*”; esto dicho así nos suena a evidente discriminación por edad; sin embargo, queremos pensar, que la decisión médica se tomaría atendiendo a la irreversibilidad cierta del estado clínico del paciente anciano y a las mayores probabilidades de respuesta del señor Sberna.

En un documento difundido como “comunicado” y muy difundido en redes sociales, dice el doctor José A. García Navarro, presidente de la Sociedad española de Geriatria y Gerontología (21): la primera persona mayor fallecida por COVID en Madrid, fue una mujer de 99 años, que procedente de residencia, estuvo ingresada en el Servicio de Geriatria del Hospital Gregorio Marañón, esto nos indica que el ingreso hospitalario, e incluso en UCI, no garantizaba la sobrevivencia de los enfermos. La misma fuente nos dice que en Madrid, entre el 1 de marzo y el 5 de junio, se ingresaron en hospitales 10.300 enfermos procedentes de residencias. Una media de 106/día y un pico de 206 el día 6 de abril. En el Hospital de La Paz, entre el 25 de febrero y el 19 de abril, el 32% (709 pacientes) provenían de residencias. Con estos datos, no se puede decir que no se hayan derivado pacientes mayores desde residencias a hospitales, durante la pandemia.

De estas situaciones, se están derivando las siguientes PROPUESTAS: Es necesaria una formación geriátrica básica de los médicos y sanitarios, ya que la envejecida sociedad española dará lugar a que, cada vez, más personas mayores necesiten cuidados y asistencia de las diversas especialidades médicas. Será necesaria la ampliación de plantillas de geriatras y enfermeras especializadas con más presencia de los mismos y de la Atención Primaria en las residencias y centros

socio-sanitarios. Se deben regular las plantillas de personal asistencial en residencias con criterios más exigentes y habrá que replantearse el modelo actual de residencias y atención sociosanitaria.

SITUACIÓN ACTUAL

La reflexión más inmediata es que hemos de aceptar que todos hemos sufrido y perdido en esta pandemia:

a) Las personas no infectadas, hemos experimentado las consecuencias del “confinamiento” y el recorte de derechos fundamentales como la libertad de deambular, desplazarnos, uso de vehículos, aislamiento de familiares, soledad, sentimientos de tristeza, ansiedad, muchos mayores han perdido habilidades y han retrocedido en su autonomía, etc.; b) Los pacientes con diagnósticos diversos graves (oncológicos, degenerativos, etc.), los enfermos crónicos, los pendientes de cirugías, las revisiones y controles programados, las pruebas diagnósticas y y otras terapias... han sido suspendidas, retrasadas o modificadas, por la organización de Centros de salud y hospitales, y muchos no han acudido a los servicios de urgencias, ante síntomas, por los que en otra situación sí habrían solicitado asistencia (infartos, ictus, etc.). La Telemedicina ha irrumpido en la asistencia sanitaria con consultas telefónicas, informes y citas por correo ordinario, etc.; todo lo cual va en detrimento de la relación médico-paciente presencial y directa; c) Consecuencias en los sanitarios, algunos atendidos en su propio hospital y por sus compañeros y, a pesar de haberse hecho todo lo posible, han fallecido, lo que confirma que la asistencia hospitalaria y los recursos más extraordinarios no eran garantía de supervivencia. El sufrimiento y la tensión emocional de todos los que han estado junto a los enfermos, tomando decisiones rápidas, urgentes y a veces improvisadas han sido importantísimos y están ahora en fase de “recuperación psicológica y emocional”...; d) Las consecuencias económicas en trabajadores por cuenta ajena, autónomos, empresarios, industria; e) Las consecuencias en los enfermos que han sobrevivido, pero con secuelas diversas (neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, osteomusculares, dermatológicas...) y que van a necesitar de tratamientos en el futuro inmediato y a medio y largo plazo.

No cabe duda de que la pérdida principal han sido las personas fallecidas, junto al sufrimiento de sus familias; éstas los han llorado, pero NO los han acompañado, NO se han despedido, NO han sido consolados, NO ha habido funeral, NI entierro. Estas familias están desconsoladas, irritadas y con actitudes de reproche, quejas y reclamaciones, incluso ante los tribunales. En las comunidades autónomas y, en concreto, a nivel nacional, a finales de mayo de 2020, se habían abierto 160 diligencias penales, 211 civiles y al menos 17 causas judiciales, cifras que siguen creciendo semana a semana.

Sin embargo, desde nuestras consideraciones, entendemos que ahora es el tiempo de hacer el gran esfuerzo de la aceptación, la comprensión y la

generosidad. A los sanitarios se les ha tratado como a héroes, con canciones, aplausos diarios, reconocimientos múltiples. No es razonable que ahora pasen de héroes a villanos. El principal culpable ha sido el virus denominado SARS-CoV-2. Quizá se dispuso de información importante y fundamental para que los responsables políticos hubieran previsto necesidades de medidas de confinamiento más precoces, de recursos respecto a espacios, a material sanitario básico, de equipos de protección, de pruebas diagnósticas masivas, de material asistencial (respiradores, tratamientos farmacológicos...), así como de mayor armonía para una mejor gestión autonómica y nacional, lo que habría proporcionado mejor información, que bien transmitida a los ciudadanos les habría dado mayor seguridad y confianza para sobrellevar este desastre. Pero el momento de analizar todo ello está por llegar y todos tendremos responsabilidad en aprovecharlo como una situación de progreso real y objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Monlleó J. Lecciones de la crisis para cuidar mejor a los mayores. <https://andaluciainformacion.es/provincia-de-cadiz/896152/lecciones-de-la-crisis-para-cuidar-mejor-a-los-mayores/>
2. Ribera Casado JM. Covid-19 y el tema de las residencias: algunas reflexiones: Sesión ordinaria de la Real Academia Nacional de Medicina el día 9 de junio de 2020. <https://www.ranm.tv/index.php/video/1271/covid-19-y-el-tema-de-las-residencias-algunas-reflexiones/>
3. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.
4. Callejas Rubio JL, Luna del Castillo JD, De la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)* 2020; S0025-7753(20): 30283-30289. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.018
5. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A et al. On behalf of the COPE study collaborators: the effect of frailty on survival in patients with COVID-19(COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health* 2020. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanpub/PIIS2468-2667\(20\)30146-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanpub/PIIS2468-2667(20)30146-8.pdf)
6. Castellano Arroyo M, Sánchez Castellano C. ¿La asistencia sanitaria a los mayores, en situación de crisis, también una cuestión ético-deontológica? <http://www.medicosypacientes.com/opinion/dra-castellano-y-dra-sanchez-castellano-la-asistencia-sanitaria-los-mayores-en-situacion-de>
7. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Código de ética y deontología médica. Guía de ética médica. Madrid: CGCM, 2011.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (OMC), Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Guía para la sedación paliativa. Madrid: CGCM, 2012.

9. Comunicado sociedades médicas. 19 de junio 2020. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Comunicado-conjunto-10-SS.CC.pdf>
10. **Ley 31/1995, de 8 de noviembre**, de Prevención de Riesgos Laborales. (BOE núm. 269, de 10/11/1995).
11. Protocolo para solicitar la contingencia de Enfermedad Profesional en el personal sanitario contagiado por COVID-19. Comisión de Deontología y Ética del Consejo Andaluz de Colegios Médicos. <http://www.medicosypacientes.com/opinion/dr-angel-hernandez-gil-protocolo-para-solicitar-enfermedad-profesional-en-personal-sanitarioMedicos y pacientes.com>
12. Sentencia del Juzgado de lo Social de Teruel de 4 de junio de 2020, por la que se condena al Servicio Aragonés de Salud por no proporcionar EPIs a los trabajadores sanitarios ante la pandemia por COVID-19. <https://www.elmundo.es/espana/2020/06/04/5ed8c0e521efa0191c8b4764.html>
13. Soler W, Gómez Muñoz M, Bragulat E, Álvarez A. El triaje: herramienta fundamental en urgencias y emergencias. *Anales Sis San Navarra*. 2010; 33(Supl 1): 55-68.
14. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. New York: Oxford University Press, 2013.
15. Orden del Ministerio de Sanidad 272/2020, de 21 de marzo de medidas excepcionales para expedir licencia de enterramiento y destino final de los cadáveres en situación de crisis sanitaria por COVID-19.
16. Comunidad de Madrid. Consejería de Salud y de Asuntos sociales. <https://www.lainformacion.com/asuntos-sociales>
17. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis por pandemia COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos. https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/%C3%89tica_SEMICYUC-COVID-19.pdf
18. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus. <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE-%20Priorizacion%20de%20recursos%20sanitarios-coronavirus%20CBE.pdf>
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España. Informe de la Comisión Central de Deontología en relación a la priorización de las decisiones sobre los enfermos en estado crítico en una catástrofe sanitaria. https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/coronavirus-_n.p._comision_central_de_deontologia_en_relacion_a_la_priorizacion_de_las_decisiones_sobre_los_enfermos_23_03_20.pdf
20. Martín-Fumadó C, Gómez-Durán EL, Morlans Molina M. Consideraciones éticas y médico-legales sobre la limitación de recursos y decisiones clínicas en la pandemia de la COVID-19. *Rev Esp Med Legal* 2020; 46(3): 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.reml.2020.05.004>
21. García Navarro JA. Comunicado del Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, sobre la asistencia a los mayores durante la pandemia por COVID-19. <https://www.segg.es/media/descargas/Carta-geriatria-residencias-Madrid.pdf>

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Castellano-Arroyo M.

La calidad asistencial a los mayores

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 227 – 233

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev17

HACIA LA VACUNA ESPAÑOLA CONTRA EL SARS-COV-2, CAUSANTE DE LA PANDEMIA COVID-19

TOWARDS THE SPANISH VACCINE AGAINST SARS-COV-2, RESPONSIBLE FOR THE PANDEMIC COVID-19

Mariano Esteban¹; Juan García Arriaza²

¹Profesor de Investigación Ad Honorem del CSIC

¹Jefe del Grupo de Poxvirus y Vacunas del Centro Nacional de Biotecnología-CSIC

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF)

²Investigador contratado en el Grupo de Poxvirus y Vacunas del Centro Nacional de Biotecnología-CSIC

Palabras clave:

Coronavirus
SARS-CoV-2;
Pandemia;
COVID-19;
Vacunas;
Respuestas inmunes;
Anticuerpos;
Neutralización;
Células T;
Ensayos clínicos.

Keywords:

Coronavirus
SARS-CoV-2;
Pandemic;
COVID-19;
Vaccines;
Immune responses;
Antibodies;
Neutralizing;
T cell responses;
Clinical trials.

Resumen

Hay un consenso general de que la única manera de parar la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 es a través del desarrollo de una vacuna eficaz y segura. Varios países se han puesto manos a la obra para obtener una vacuna, y ya se han realizado ensayos preclínicos y clínicos fases I/II que demuestran que algunas de las vacunas inducen activación de respuestas inmunes humorales y celulares que se pueden correlacionar con protección, pero aún no se ha demostrado que los candidatos vacunales protejan frente al coronavirus. Nuestro grupo de Poxvirus y Vacunas del CNB-CSIC inició el desarrollo de una vacuna en enero de 2020 tan pronto como se publica la secuencia completa (30.000 nucleótidos) del genoma del SARS-CoV-2. En este artículo se describen los pasos que hemos seguido para desarrollar una vacuna frente al SARS-CoV-2 utilizando como vehículo transportador una variante de la vacuna que se usó para erradicar la viruela, la enfermedad más mortífera que ha padecido la humanidad. Hemos desarrollado un candidato vacunal que expresa en el genoma del virus vaccinia modificado de Ankara (MVA) la proteína completa S (Spike) y demostrado en células en cultivo y en animales, una serie de propiedades que son importantes en protección, como formación de oligómeros, localización en membrana, alta estabilidad, capacidad para inducir una amplia gama de respuestas inmunes, humorales con producción de anticuerpos neutralizantes frente al coronavirus, tipo de respuesta Th1, así como activación de linfocitos T CD4+, CD8+, Tfh, Tregs, y de memoria específicos frente al SARS-CoV-2. Hemos programado ensayos de eficacia en ratones humanizados y en macacos, así como ensayos clínicos fases I/II y III. Una empresa española está produciendo el lote GMP de la vacuna que ya hemos patentado.

Abstract

There is a general consensus that the only way to stop the pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 is through the development of an effective and safe vaccine. Various countries have move forward to develop a vaccine, and currently a number of preclinical and clinical trials phase I/II revealed that some of the vaccines triggered activation of humoral and cellular immune responses that could be relevant in protection against the coronavirus, but it remains yet to demonstrated efficacy in the population of any of the vaccines. Our group of Poxvirus and Vaccines at the CNB-CSIC started with the development of a vaccine immediately after the full genome (30.000 nucleotides) sequence of the SARS-CoV-2 was published in January 10, 2020. In this article we describe the steps that we have follow up to develop a vaccine candidate using as a vector (vehicle) an attenuated strain of modified vaccinia virus strain (MVA) expressing the full-length S (Spike) protein of SARS-CoV-2. We have demonstrated in cultured cells and in animals (mice) that the vaccine fulfills relevant criteria to be considered a candidate against COVID-19, like expression of the entire protein at the cell membrane, formation of oligomers (trimers), high stability and ability to induce neutralizing antibodies, a type of Th1 response and induction of a wide spectrum of SARS-CoV-2 specific T cells, like CD4+, CD8+, Tfh, Tregs and memory cells. We have programmed efficacy studies in animals (humanized mice and macaques) and phase I/II and III clinical trials. The GMP lot is under production by an Spanish company and a patent has been presented.

Autor para la correspondencia

Mariano Esteban
Departamento de Biología Molecular y Celular
Centro Nacional de Biotecnología. CSIC, España
C/ Darwin, 3 · 28049 Madrid
Tlf.: +34 91 585 45 60 | E-Mail: mesteban@cnb.csic.es

INICIO DE LA VACUNA MVA-COVID19(S)

Cuando el 10 de enero de 2020 se publicó por científicos chinos la secuencia completa del genoma de alrededor de 30.000 nucleótidos del SARS-CoV-2 (1,2), y después de haber seguido las noticias en China que indicaban la aparición de un nuevo virus, perteneciente a la familia de los coronavirus, como el causante de un síndrome agudo respiratorio severo (SARS), rápidamente consideramos que deberíamos de dirigir nuestra investigación al desarrollo de una vacuna contra este virus. Como el investigador del laboratorio Juan García Arriaza había desarrollado en los años previos varias vacunas muy prometedoras frente a otros virus emergentes, como chikungunya, ébola y zika, fue la persona ideal para desempeñar dicha labor. Mi grupo lleva más de 30 años trabajando en vacunas contra enfermedades emergentes, por lo que era lógico que el laboratorio de Poxvirus y Vacunas del CNB-CSIC que dirijo se pusiera manos a la obra. Lo primero fue considerar cuál de los antígenos del nuevo coronavirus podría ser el mejor para inducir respuestas inmunes protectoras. Debido a que el SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus, de los que 7 miembros infectan humanos y sólo tres (SARS-CoV-1, MERS y SARS-CoV-2) son altamente patógenos, consideramos que la mejor opción era focalizar como antígeno de elección a la proteína S (Spike) que se proyecta desde la membrana externa del coronavirus y que previamente se la había considerado como antígeno inductor de anticuerpos neutralizantes en otros miembros de la familia (3). La consideración fue si apostar por la proteína completa o bien modificada o utilizar alguna de sus partes, como los dominios S1, S2 o el de unión al receptor (RBD). Pronto se supo que el receptor del SARS-CoV-2 era el mismo que el del SARS-CoV-1, una proteína llamada enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), y cuyo dominio de unión en el virus se encuentra localizado en el RBD, dentro de la región S1 (4). Decidimos apostar por la proteína S completa, la misma que se produce durante la infección por el SARS-CoV-2.

DISEÑO DE LA VACUNA

Así pues, lo primero fue diseñar en enero de 2020 el tipo de vacuna. En el laboratorio trabajamos con la familia de poxvirus, que son virus con material genético de ADN (unos 200.000 nucleótidos) ampliamente distribuidos en la naturaleza, y uno de sus miembros ha sido el causante de la enfermedad más letal que ha padecido el ser humano, la viruela. Gracias a la existencia de una vacuna y con un programa de vacunación masivo coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consiguió erradicar la viruela, y en 1980 la OMS declaró la eliminación completa de esta enfermedad en nuestro planeta. Ello fue posible por la existencia de una vacuna muy potente basada en un virus vaccinia replicativo pero atenuado, que con una sola dosis de administración por escarificación consiguió producir una inmunidad duradera contra la viruela. Esta vacuna ha sido mejorada y hoy en día hay otras vacunas de

tercera generación entre las cuales se encuentra la vacuna atenuada basada en el virus vaccinia modificado de Ankara, más conocido como MVA. De hecho el MVA fue utilizado en la campaña de erradicación de la viruela en Alemania en unas 120.000 personas, sin efectos adversos. Las agencias reguladoras, FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU y la EMA (European Medicinal Agency) han aprobado recientemente el uso de MVA como vacuna contra la viruela (5), en el caso de que esta enfermedad apareciera por acto bioterrorista. Candidatos vacunales basados en MVA se están utilizando en numerosos ensayos clínicos de fases I/II frente a distintos patógenos y otras enfermedades (6, 7). La ventaja fundamental es su alta atenuación, con una replicación limitada en células humanas sin producir progenie viral, una gran seguridad, con la capacidad para incorporar genes de otros agentes, alta estabilidad y altos niveles de expresión de las proteínas recombinantes incorporadas en su genoma. Nuestro grupo lleva muchos años utilizando vectores de poxvirus, particularmente las estirpes MVA y NYVAC (New York vaccinia virus) como candidatos vacunales frente a múltiples patógenos. De hecho hemos demostrado con vectores de MVA que expresan antígenos de los virus emergentes Ébola, chikungunya y zika, que los candidatos vacunales confieren una alta protección (entre el 80 y el 100%) en animales inmunizados con dichos vectores (8-13). También confieren una alta eficacia en modelos animales frente a malaria y leishmania (14, 15). Esta eficacia se debe a que durante la inmunización con estas vacunas se produce la activación de los dos brazos del sistema inmune, el que produce anticuerpos neutralizantes y el que genera activación de linfocitos T CD4+ y CD8+ que actúan destruyendo a la célula infectada.

Basándonos en la generación de otros recombinantes de MVA que habíamos desarrollado en el laboratorio, decidimos seguir una estrategia semejante, para lo cual diseñamos un vector plasmídico pCyA que incorporara el gen completo de la proteína S del SARS-CoV-2, utilizando la secuencia publicada del genoma del SARS-CoV-2. Se realizó el diseño y se envió a la empresa GeneArt (Thermo Fisher Scientific) para que sintetizara el gen S dentro de nuestro vector. Recibimos a mediados de febrero de 2020 el vector plasmídico y Juan rápidamente se puso manos a la obra para amplificarlo, demostrar que la secuencia era correcta, y que expresaba el gen S con un tamaño de proteína de 180 kDa. Esto se hizo en experimentos de infección-transfección, que realizamos para generar la vacuna MVA-COVID19.

GENERACIÓN DE LA VACUNA

En los experimentos de infección-transfección, se infectan células permisivas para MVA, como las células DF-1 de pollo, a baja multiplicidad y luego se transfectan con el plásmido conteniendo el gen S (pCyA-S). Al cabo de 48-72 horas se inicia el proceso de selección de clones recombinantes. La estrategia consistió en utilizar un MVA conteniendo el gen fluorescente GFP, por lo que únicamente las placas

de virus que son seleccionadas son aquellas que son negativas para GFP pero positivas para el marcador β -galactosidasa que lleva el plásmido pCyA-S. Este proceso se repite durante múltiples etapas, al menos 4 a 6, hasta seleccionar la placa de virus recombinante definitiva que no expresa ninguno de los marcadores por un proceso de recombinación homóloga, como venimos realizando en el laboratorio. Así, y tras mucho esfuerzo, Juan pudo conseguir entre finales de marzo y principios de abril la placa de virus correcta. Coincidió que en una visita a mi laboratorio del CNB-CSIC, el Ministro de Ciencia e Innovación, Pedro Duque, quedara impresionado cuando Juan le enseñó una placa de seis pocillos indicándole que ya habíamos obtenido el candidato vacunal MVA-COVID19(S), lo que fue muy bien recogido y anunciado por el Ministro en rueda de prensa, “tuve la vacuna en mis manos”. También Juan aisló otro candidato vacunal MVA expresando la proteína S pero conteniendo 3 delecciones en el genoma viral para incrementar la inmunogenicidad del vector vacunal [al que llamamos MVA- Δ -COVID19(S)].

ENSAYOS PRECLÍNICOS

Había ahora que demostrar que la vacuna cumplía con una serie de requisitos, lo que se llevó a cabo en cultivos celulares. Así pues, lo primero fue producir en grandes cantidades los stocks virales en células DF-1, para lo que se infectaron placas grandes de 150 mm (5 en el caso del P-2; stock de un extracto de células infectadas en fase 2) y 30 placas en el caso del P-3 (stock parcialmente purificado de fase 3). A continuación se demostró en células en cultivo, tanto permisivas (de pollo) como no permisivas (humanas), que la vacuna produce la proteína S completa, sin mutaciones, forma oligómeros (trímeros), está glicosilada, se localiza en la membrana de la célula infectada, y la secuencia del gen S se mantiene integrada de forma estable en el ADN del MVA durante múltiples pases sucesivos a baja multiplicidad de infección. Estos experimentos se llevaron a cabo entre los meses de abril y mayo.

El siguiente paso, entre los meses de mayo y junio, fue demostrar la inmunogenicidad de la vacuna en un modelo experimental animal. Elegimos el ratón C57BL/6 y llevamos a cabo un experimento con grupos de ratones en el que comparamos el efecto de la vacuna basada en el MVA expresando S, con y sin delecciones, administrada en dos dosis separadas por dos semanas; otro grupo inmunizado con ADN expresando S, seguido al cabo de dos semanas de una segunda dosis con MVA-S, con y sin delecciones; y otro grupo control, infectado con el MVA parental sin inserto. Al cabo de 10 días después de la última dosis, se sacrificaron los ratones y se obtuvo sangre y el bazo para analizar la producción de anticuerpos en suero y la respuesta de células T en esplenocitos, respectivamente. Los resultados obtenidos con el suero de los distintos ratones son muy prometedores y demostraron que la vacuna MVA-COVID19(S) produce anticuerpos neutralizantes frente al virus

SARS-CoV-2 y contra seudopartículas basadas en lentivirus que contienen la proteína S, con altos niveles de neutralización. También observamos que en el bazo de los animales se producen células T con capacidad para reconocer a una célula infectada por el coronavirus SARS-CoV-2 y destruirla. Observamos la activación de células T CD4+, CD8+, células T CD4+ foliculares cooperadoras y CD4+ T reguladoras, así como células de memoria, específicas frente al antígeno S. Todos estos resultados son muy prometedores y demuestran que la vacuna produce respuestas inmunes que se consideran muy importantes en protección (manuscrito enviado a publicación).

La eficacia de la vacuna la demostraremos en un modelo de ratón humanizado que recibiremos a finales del mes de julio. Este ratón expresa el receptor ACE2 humano lo que le hace susceptible frente a la infección por el SARS-CoV-2. Inmunizaremos los ratones durante los meses de agosto-septiembre y en septiembre-octubre los infectaremos con el SARS-CoV-2 en el centro de investigación en sanidad animal (CISA), del Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), un centro de alta seguridad con categoría NCB-3. De forma adicional tenemos programado experimentos en hámster y un ensayo en macacos para confirmar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna. En junio se presentó la patente de la vacuna.

ENSAYOS CLÍNICOS

Para llevar a cabo los ensayos clínicos en humanos lo primero que hay que hacer es la producción de la vacuna en condiciones de buenas prácticas (GMP). Con esa finalidad establecimos una colaboración con la empresa gallega CZ Vaccines, a la que transferimos la vacuna en el mes de junio. Actualmente la empresa está desarrollando el plan de producción para obtener dosis suficientes, inicialmente para la realización de los ensayos clínicos de fases I/II. Si todo va bien, se podría iniciar la fase I a finales del año 2020 y continuar en 2021 la fase II en el primer trimestre del año, y la fase III a partir del verano de 2021. La fase III de eficacia requiere de un número considerable de personas sanas pero expuestas al virus, principalmente personal sanitario y en lugares de riesgo, como zonas con rebrotes y residencias de mayores.

DONDE ESTAMOS EN COMPARACIÓN CON OTROS CANDIDATOS VACUNALES

Aunque el proyecto lo iniciamos con recursos previos propios, el Ministerio de Ciencia e Innovación, a través del Instituto de Salud Carlos III lanzó en el mes de marzo una iniciativa con 24 millones de euros para estudiar cómo parar y controlar la pandemia COVID-19. Esta financiación ha ayudado a que se hayan financiado más de 130 proyectos de investigación en España, aunque esta cantidad se

queda reducida si la comparamos con la financiación asignada por otros países. Sólo en vacunas, países como EE.UU, China, Reino Unido, Alemania y Francia han asignado cientos de millones en la consecución de una vacuna, con empresas añadiendo miles de millones. En esta “carrera” por la vacuna, los más avanzados en el mes de julio son dos vacunas, una producida en Oxford basada en un adenovirus de chimpancé que expresa la proteína S, y otra producida por la empresa americana Moderna que expresa S mediante un ARNm sintético. Ambos han demostrado en un número reducido de personas y en fases clínicas I/II que la vacuna es segura y que produce respuestas inmunes, con producción de anticuerpos neutralizantes y activación de linfocitos T. Ambas vacunas ya han iniciado la fase III para demostrar eficacia. Según la OMS hay más de 163 candidatos vacunales actualmente en desarrollo, los cuales utilizan diferentes estrategias, como vacunas basadas en virus completo atenuado o inactivado, en otros vectores virales no relacionados, como MVA o adenovirus, en forma de subunidades (proteína viral o pseudopartículas sin material genético) o basadas en ácidos nucleicos (ARNm y ADN) que han iniciado o están a punto de iniciar las fases clínicas. Cuál de estas vacunas llegará a su fase final se verá en el tiempo de pandemia. De momento no se ha demostrado con ninguna de las vacunas su eficacia clínica contra el SARS-CoV-2.

Es indudable que empresas con gran poder económico conseguirán producir la vacuna para cientos de millones de personas, aunque algunas ya señalan capacidad para producir miles de millones de dosis, a través de consorcios con empresas en distintos países. En Europa se ha creado una asociación de países, entre ellos España, para obtener suficientes dosis de la vacuna que demuestre eficacia, sobre todo para personal expuesto como son los sanitarios y personas mayores. De todos modos, en España no podemos permanecer al margen en el desarrollo de vacunas, pues no sabemos si las vacunas que van más avanzadas serán las más eficaces o si tendremos que esperar la llegada de otras vacunas más potentes. De hecho ya hay una serie de grupos en España involucrados en el desarrollo de vacunas que utilizan distintas aproximaciones. Una limitación importante es que no disponemos de macacos en los dos centros de experimentación animal con nivel de seguridad NCB-3 en España, CISA en Madrid y CReSA en Cataluña, lo que dificulta la rapidez con la que se pueden realizar los experimentos requeridos por las agencias reguladoras para obtener las aprobaciones necesarias para la realización de los ensayos clínicos. La opción de ponerse en lista de espera en otros centros internacionales con macacos, no solo supone un retraso considerable, si no que dificulta la progresión de las vacunas en nuestro país.

Recientemente el gobierno español ha lanzado un plan de choque para avanzar en la Investigación y Ciencia, incluyendo 1.056 millones de financiación en varias categorías, como infraestructuras y mejores facilidades de contratación y estabilidad del personal investigador, lo que se agradece en tiempos de carencias.

CONSIDERACIONES FINALES

Hay que tener en cuenta que la pandemia COVID-19 sigue extendiéndose en todos los continentes con prácticamente todos los países afectados, con una incidencia de infectados a 18 de julio de más de 14 millones y más de 600.000 fallecidos, con la continua aparición de rebrotes, lo que exige medidas de confinamiento y pérdidas económicas enormes.

Indudablemente la vacuna es el remedio más eficaz de control, por lo que los países más avanzados tienen el deber y la obligación de contribuir al desarrollo de medidas de contención de la pandemia. Parece probable que no habrá una sola vacuna, si no varias que se puedan administrar en distintos países, al margen de su riqueza. Por ello, varias organizaciones mundiales, entre ellas GAVI y la Fundación Bill y Melinda Gates, están recaudando fondos para comprar las vacunas necesarias para administrarlas en las zonas más necesitadas y marginadas de nuestro planeta. A la velocidad que se está avanzando en el desarrollo de vacunas (más de 163 candidatos) y su valoración en ensayos preclínicos y clínicos, nos da la confianza como para decir que sí que tendremos una o varias vacunas eficaces contra el SARS-CoV-2. El poder de la “perseverancia”, característica de los científicos y lema de nuestro laboratorio, servirá para seguir en la senda de la consecución “sí o sí” de la ansiada y deseada vacuna. Con esa finalidad pondremos todos los medios y energía, con el deseo de que se produzca una gran apuesta duradera por la ciencia y la sanidad en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579(7798):265-269.
3. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8):523-534.
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483):1260-1263.
5. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, et al. Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. *N Engl J Med.* 2019; 381(20):1897-1908.
6. Volz A, Sutter G. Modified vaccinia virus Ankara: History, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. *Adv Virus Res.* 2017; 97:187-243.
7. Gómez CE, Perdiguero B, García-Arriaza J, Esteban M. Clinical applications of attenuated MVA poxvirus strain. *Expert Rev Vaccines.* 2013; 12(12):1395-1416.

8. García-Arriaza J, Cepeda V, Hallengård D, et al. A novel poxvirus-based vaccine, MVA-CHIKV, is highly immunogenic and protects mice against chikungunya infection. *J Virol*. 2014; 88(6):3527-3547.
9. Hallengård D, Lum FM, Kümmerer BM, et al. Prime-boost immunization strategies against Chikungunya virus. *J Virol*. 2014; 88(22):13333-13343.
10. Roques P, Ljungberg K, Kümmerer BM, et al. Attenuated and vectored vaccines protect nonhuman primates against Chikungunya virus. *JCI Insight*. 2017; 2(6):e83527.
11. Pérez P, Q Marín M, Lázaro-Frías A, et al. A vaccine based on a modified vaccinia virus Ankara vector expressing Zika virus structural proteins controls Zika virus replication in mice. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17385.
12. Lázaro-Frías A, Gómez-Medina S, Sánchez-Sampedro L, et al. Distinct immunogenicity and efficacy of poxvirus-based vaccine candidates against Ebola virus expressing GP and VP40 proteins. *J Virol*. 2018; 92(11):e00363-18.
13. Öhlund P, García-Arriaza J, Zusinaite E, et al. DNA-launched RNA replicon vaccines induce potent anti-Ebolavirus immune responses that can be further improved by a recombinant MVA boost. *Sci Rep*. 2018; 8(1):12459.
14. Pérez-Jiménez E, Kochan G, Gherardi MM, Esteban M. MVA-LACK as a safe and efficient vector for vaccination against leishmaniasis. *Microbes Infect*. 2006; 8(3):810-822.
15. Vijayan A, Mejías-Pérez E, Espinosa DA, et al. A prime/boost PfCS14KM/MVA-sPfCSM vaccination protocol generates robust CD8+ T cell and antibody responses to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein and protects mice against malaria. *Clin Vaccine Immunol*. 2017; 24(5):e00494-16.

FINANCIACIÓN

El trabajo de desarrollo de la vacuna contra SARS-CoV-2 que se está realizando en el laboratorio de Poxvirus y Vacunas del CNB está siendo financiado por el CSIC (202020E84) y el Instituto de Salud Carlos III (COV20_00151).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Esteban-Rodríguez M. y García-Arriaza J.F.

Hacia la vacuna española contra el SARS-CoV-2

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 234–238

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev18

REVISIÓN (E)

REFLEXIONES SOBRE EL EFECTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LOS PAÍSES DE INGRESOS MEDIOS Y BAJOS (PIMB)

REFLECTIONS ON THE COVID-19 PANDEMIC IN LOW AND MIDDLE INCOME COUNTRIES (LMIC)

Jorge Alvar Ezquerro

Académico Electo de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Preventiva y Social

Palabras clave:

Covid-19;
Pandemia;
Países de Ingresos
Medios y Bajos
(PIMB).

Keywords:

Covid-19;
Pandemic;
Low and Middle
Income Countries
(LMIC).

Resumen

La pandemia por la enfermedad Covid-19 se ha propagado con rapidez desde China al resto de continentes siguiendo la actividad económica y viajes internacionales. La toma rápida de decisiones políticas de mitigación o supresión ha sido condicionada por el enorme impacto económico que va a llevar a muchos millones de personas a la extrema pobreza. La incidencia es variable según los países debido a esa actividad económica y a las medidas de control adoptadas pero también a la combinación de factores sociales como la densidad de población en las grandes urbes, el hacinamiento familiar y el sistema productivo. A falta de vacuna, la propagación de la pandemia sólo se puede controlar con una vigilancia epidemiológica adecuada, muy limitada en los países de ingresos medios y bajos (PIMB). Las prioridades estratégicas en ellos se basan en la capacitación de laboratorios, vigilancia, prevención y control en centros médicos, atención de casos, comunicación y logística.

La enfermedad Covid-19 se caracteriza por una endotelitis y reacción inflamatoria que lleva a asociada una sintomatología multiorgánica. Se ignora cómo se comporta en los PIMB donde coincide con otras enfermedades prevalentes que tienen una fisiopatología similar. Además del limitado acceso a la asistencia médica en muchos PIMB, con sus consecuencias en términos de morbi- mortalidad, la capacidad de respuesta depende de la puesta en marcha de medidas no-farmacéuticas individuales y sociales que eviten la propagación del virus. Estas medidas tienen implicaciones –más allá de las económicas– en la salud mental del individuo y de la convivencia, y también estructurales pues la respuesta a la pandemia ha saturado los ya de por sí débiles sistemas de salud en sus niveles primario y hospitalario. Aún más, el hecho que se haya desviado toda la atención y recursos económicos hacia esta pandemia, en detrimento de los programas frente a otras enfermedades transmisibles y no transmisibles prevalentes, puede llevar a un marcado incremento en el número de enfermos, de la pobreza y de la mortalidad.

Finalmente, aun asumiendo que los avances llegarán del Norte, es necesario el diálogo fluido con el Sur en la toma de decisiones sobre el futuro de tratamientos o vacunas a utilizarse, el cómo y el cuándo, y ello sin menoscabo de su capacidad de investigar. El concurso de la OMS y de una serie de plataformas con distintas finalidades, es esencial para conseguir que los PIMB no sean subsidiarios del Norte. Sólo el esfuerzo solidario público-privado puede evitar un desastre aún mayor.

Abstract

The Covid-19 pandemic has rapidly expanded from China to the other continents, following global economic activity and international travels. In LMIC, the rapid political decision process necessary for either its mitigation or suppression is conditioned by the huge economic impact that will lead millions to extreme poverty. The incidence in these countries is variable and depends on the state of the economy and the control measures adopted once the first cases showed up but also on a combination of social factors such as population density, family overcrowding and the productive system. In the absence of a vaccine, control of the pandemic can only be achieved where a strong epidemiological surveillance is present, for which the possibilities are very limited in LMIC. The strategic priorities in these countries are thus based on capacity building of laboratories, surveillance, prevention and control in hospitals, case management, communication and logistics.

Covid-19 infection is characterized by endotheliitis and an inflammatory reaction with a multi-organ symptomatology. It is unknown how it manifests clinically in LMIC where endemic diseases with similar physio-pathological mechanisms are highly prevalent. Beyond the limited medical capacities in many LMIC with its consequences in terms

Autor para la correspondencia

Jorge Alvar Ezquerro

Drugs for Neglected Diseases initiative
15, Chemin Louis Dunant · 1203-Ginebra, Suiza
E-Mail: jalvar@dndi.org

of morbi-mortality, the response capacity depends on the setup of non-pharmaceutical measures at the individual and social level to avoid the spread of the virus. These measures, apart from economic implications, have societal consequences for mental health and coexistence, and also structural ones since the pandemic has caused a collapse of the already weak health systems at the primary and hospital levels. Moreover, the fact that the majority of attention and resources have been diverted to Covid-19, with direct damage to the rest of communicable and non-communicable programs, will lead to an increase of other diseases, poverty and mortality.

Finally, assuming that the advances will come from the North, a fluid dialogue with the South is required in the decision making process regarding the distribution of medicines or vaccines that will be used in the near future, and when and how these will be tested, and this without preventing the LMIC capacities to carry out their own research. The coordination with WHO and a number of ad-hoc platforms is of paramount importance to empower the South to decide about its future. Only solidarity and concerted efforts by the public and private sectors can avert an even bigger disaster.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por la enfermedad Covid-19 causada por el coronavirus SARS-Cov2 se ha propagado con rapidez afectando secuencialmente a China, Europa, Norte América, Iberoamérica y ahora sur de Asia y África, siguiendo una distribución ligada a la actividad económica y a los desplazamientos de viajeros internacionales, algo parecido a lo observado en el 2003 con la epidemia por el SARS-1. La OMS ha calculado que el primer año se podrían contagiar por este virus entre 29 y 44 millones de personas y en en relación con la fecha del trabajo, 19 de junio de 2020, ya se han acumulado 8 457 305 casos confirmados y 453 882 defunciones, cada día con más de 150 000 nuevos casos y 7.000 muertes. Entre el 1 enero y el 25 abril de 2020, la enfermedad Covid-19 causó 200 000 muertes, superando a la malaria para el mismo periodo de tiempo, y 350 000 muertes un mes más tarde. Sin embargo, para el 30 de abril los países con ingresos medios y bajos (PIMB) que representan el 84% población mundial, sólo acumulaban el 14% de la mortalidad total.

El número reproductivo básico instantáneo (R_0) es el número de casos secundarios a partir de un caso índice, y determina la capacidad de infectar del virus. Esa virulencia ha ido cambiando en función de los países, las decisiones políticas –sobre todo el confinamiento más o menos estricto, la densidad de población y el momento en el que se han puesto en marcha las medidas de control, dibujando unos mapas de incidencia con distribución irregular. El impacto directo de la enfermedad Covid-19 en la Salud Pública y en la economía se ha comparado con las consecuencias de las grandes guerras. La capacidad de respuesta para contener la transmisión y de recuperación (resiliencia) de cada país depende de la fortaleza del Estado, sistema de salud, de las estructuras sociales y de la solidez de la economía respectiva. Teniendo en cuenta éstas y muchas otras consideraciones, y reconociendo las limitaciones de hacer un análisis mundial y la disponibilidad de espacio,

también ante un panorama rápidamente cambiante, nos hemos limitado a hacer una serie de reflexiones sobre aquellos elementos que nos parecen de mayor interés de la pandemia en relación con los PIMB.

LA TOMA DE DECISIONES

Las estrategias de control se basan en medidas de mitigación –más conservadoras, como el cierre de aeropuertos o el cribado de sujetos febriles-, o de supresión –más agresivas, como el confinamiento y el cierre de la actividad económica-. La mayor eficacia en la contención de la pandemia es la combinación de las medidas de supresión con el cribado masivo, trazado y aislamiento de casos sospechosos y sus contactos, siempre con el condicionante socioeconómico como telón de fondo. La toma de decisiones no es fácil por la rapidez de propagación de la pandemia y por la dificultad en aplicar dichas medidas, sobre todo en los PIMB. Esa dificultad viene determinada por el enorme impacto económico para el país y para los individuos pues va a condenar a muchos a la extrema pobreza, lo que va a exacerbar el ciclo vicioso pobreza-enfermedad. Además, las medidas de confinamiento siempre son más duras y difíciles de seguir por las poblaciones más pobres o vulnerables, dadas sus condiciones de vivienda, y por su economía informal que les fuerza a romper el confinamiento.

Por otra parte, las decisiones vienen limitadas por los limitados recursos disponibles en los PIMB y la previsible reducción de ayuda internacional por las dificultades propias de los países donantes. Además, la disponibilidad de recursos humanos se ve afectada por la restricción de movimientos, las cuarentenas y las políticas de salud laboral que reducen el número de voluntarios disponibles para trabajar en primera línea. En paralelo, también se ven afectadas las cadenas logísticas de provisión de medicamentos y otros insumos. Por último, el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad crea incertidumbres a la hora de tomar decisiones, y siempre lo son

con un riesgo político. Más que nunca, desde el nivel central a la cabecera del enfermo, los gestores y el personal sanitario deben basar sus decisiones en la equidad y el respeto, tratando de lograr el máximo de beneficios de la decisión tomada para reducir los efectos de la pandemia teniendo en cuenta el sacrificio hecho por la población.

REPERCUSIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El impacto general de la pandemia es de tal magnitud que más allá de su incidencia y mortalidad, va a suponer una recesión económica del 5.2%, la mayor desde la II Gran Guerra según el Banco Mundial, lo que va a implicar que entre 100 y 400 millones de personas van a engrosar el ya abultado grupo de la extrema pobreza (1). Una vez encajado el impacto inmediato de esta primera oleada, se empiezan a alzar voces alertando de la gravedad de la pandemia entre los más pobres (2). Los PIMB y la comunidad internacional, tomando como guía los Objetivos de Desarrollo del Milenio, consiguieron que la proporción de personas que vivía con <1.25 USD/día se redujera a la mitad en el periodo 2000-2015, el doble que en el periodo anterior. Esa reducción se logró 5 años antes de lo previsto gracias a la inversión interna y externa, y por estar los PIMB menos expuestos a los productos tóxicos de la economía mundial, motivo de la recesión occidental de la década anterior (3). Se ha dicho que la recesión provocada por la pandemia puede llegar a suponer un retroceso de 10 años en dichos logros y la recuperación, muy difícil para todos, lo va a ser aún más para los PIMB por el endeudamiento en el que ya están, con monedas en abierta depreciación, y con menos opciones de ser socorridos por la también debilitada economía internacional. Con un panorama así se hace necesario apelar a la solidaridad entre los países y, aunque difícil, las ayudas en cooperación humanitaria no deberían restringirse: la pobreza que se genere repercutirá inexorable en los más desarrollados.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA CON INCIDENCIA MUY VARIABLE

Desde un primer momento ha llamado la atención la distribución dispar en cómo la enfermedad Covid-19 afectaba a los países, incluso en el mismo continente. Así, si tomamos África como ejemplo, con 1 200 millones de habitantes (17% de la población mundial), sólo acumula el 3% de los casos y el 1.5% de los muertos (7400). Aún más, 8 países contribuyen con el 80% de los casos y, de hecho, Sudáfrica reúne la mitad del total continental, con Egipto, Nigeria y países del Magreb a continuación. Es decir, los motores económicos del continente y por tanto con las conexiones internacionales más fuertes que han permitido la entrada del virus de forma reiterada. Hay países, por el contrario, en los que el aislamiento político internacional habría escalonado la entrada masiva del virus, como es el caso de Venezuela, Siria

o Libia. Pero en realidad se trata de una combinación de muchos factores que unas veces juegan a favor y otras en contra de la propagación. A favor de la diseminación hay factores sociales como la densidad de población en las macro urbes y el hacinamiento, y en contra se argumenta que la distancia física ceremoniosa en la relación entre personas propia de los países asiáticos, en los que además se usa la mascarilla con bastante frecuencia por la contaminación atmosférica, explicaría en parte que países como Tailandia, Japón o Corea del Sur tengan un número relativo pequeño de casos ¿o es que tomaron decisiones rápidas al comienzo y es sólo una cuestión de tiempo como ha ocurrido finalmente en la India? En este país de 1.300 millones de habitantes, 1/5 de los casos está sucediendo en Bombay y en particular en el barrio de chabolas de Dharavi, que con un millón de personas y una concentración de habitantes 30 veces mayor que Nueva York, es considerado el semillero de casos que pone a ese país en una situación muy vulnerable al no haberse implantado las medidas de confinamiento desde el principio (4).

Para tratar de explicar que el continente africano tiene menos casos de los esperados, se ha especulado con la menor capacidad de propagación del virus en estaciones o países cálidos, basado en estudios experimentales, brotes epidémicos en ambientes fríos (ej., mataderos) y modelos matemáticos (5). Sin embargo, otros autores desdichan esa posibilidad, indicando que la transmisión se está duplicando en Burkina Faso, el país más cálido de la tierra, o en Indonesia o Brasil, también cálidos aunque húmedos, todos ellos con temperaturas promedio por encima de 25 °C entre el 1 de enero y 31 marzo de 2020, por dar unos ejemplos (6). Aún más, África subsahariana presenta mayor mortalidad por gripe estacional que el Mediterráneo oriental y Asia sudoriental y si la infección por SARS-CoV2 muestra tasas de contagio y de letalidad mayores que la gripe, es de suponer que el solapamiento de ambas puede llegar a tener unas consecuencias imprevisibles, además de bloquear los recursos sanitarios (7).

La toma rápida de decisiones políticas ha sido -y es crucial para entender la epidemiología de la pandemia en cada país. Las decisiones se han situado en un rango de opciones que van desde la negación del problema, como Nicaragua, a la aceptación pasiva de la propagación del virus confiando lograr una inmunidad de grupo rápida y con bajo coste de vidas, como Suecia, el Reino Unido, Estados Unidos o Brasil. No obstante, la mayoría de los países, dudando aún de la magnitud del problema y en aras de salvar la economía, ha optado por medidas de mitigación primero para terminar, finalmente, con medidas de supresión. Las medidas más supresoras, con el confinamiento o aislamiento preventivo obligatorio como más drástica, se establecieron en Grecia y Vietnam todavía con muy pocos casos, lo que puede explicar la contención de la epidemia en ambos países. El objetivo era evitar el colapso hospitalario inmediato, conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad, aprender a tratarla y, con el tiempo, a prevenirla. También en África, con la experiencia dolorosa de otros brotes recientes como el Ébola, se ha optado por una política agresiva de control desde el principio aunque sin

llegar a las medidas supresoras en todos los países. Así, Sierra Leona ha impuesto la toma de temperatura en viajeros internacionales, ha establecido el rastreo de contactos, organizado centros de operaciones en cada distrito y reclutado 14000 trabajadores de salud comunitarios (1500 rastreadores); Senegal y Ruanda han cerrado fronteras e impuesto toque de queda con muy pocos casos; Uganda ha tomado la temperatura de viajeros y examinado unos 1000 camioneros diarios que venían de Tanzania y Kenia, medida protestada por éste último. Todos los países islámicos han prohibido las reuniones religiosas, quizás por la experiencia de la propagación del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) que supuso la muerte de 58 personas en la peregrinación santa a la Meca, el hajj, de 2012. La excepción ha sido Irán que sólo prohibió los actos multitudinarios a partir del 18 marzo una vez celebrada la peregrinación chiita a Qum, considerado ahora epicentro de la epidemia por la enfermedad Covid-19 en ese país.

Del mapa inicial de casos acumulados sobre todo en las grandes ciudades en los PIMB, se irá pasando a uno más homogéneo que incluya las zonas rurales. En efecto, como consecuencia del cierre del sector productivo industrial de las ciudades, se está produciendo un éxodo de ciudadanos a sus poblaciones de origen en el medio rural como mecanismo de supervivencia basada en la agricultura, con la diseminación consiguiente del virus. Sin embargo, tener mapas fidedignos está supeditado a una buena vigilancia epidemiológica que viene determinada por el trazado de casos y la posibilidad de confirmación mediante pruebas de PCR, y serológicas como forma de hacer la fotografía de la situación epidemiológica y su evolución. Y esto sin entrar en el problema de la detección de los portadores asintomáticos. La capacidad de trazado va a depender del número de epidemiólogos, rastreadores e infraestructura de laboratorios. En el caso de África, para tratar de paliar las deficiencias, se ha creado el Africa Task Force for Coronavirus (ATFCOR), una acción multilateral que coordina esfuerzos de agencias de la Unión Africana y los países miembros, la OMS y otros socios, y que en su publicación estratégica pone el foco en 6 pilares: capacidad de laboratorio, vigilancia, prevención y control en centros médicos, atención de casos, comunicación y logística (8). Sin embargo, la capacidad de confirmación de laboratorio sigue siendo muy limitada a pesar del esfuerzo hecho por el CDC-África y el Instituto Pasteur de Dakar formando a una institución de 40 de los 56 países africanos al principio de la epidemia. La única manera de hacer el diagnóstico se basa en la presunción clínica y la serología, mientras que la PCR queda reservada para casos especiales. La Foundation for Innovative New Diagnostics recoge en un inventario más de 200 pruebas serológicas comercializadas para diagnóstico de la enfermedad Covid-19 (9). En el estudio más riguroso realizado hasta la preparación de esta ponencia, hecho en Estados Unidos en marzo de 2020, se compararon las 13 pruebas disponibles en aquel momento en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo. Como es habitual, una mayor sensibilidad se acompaña de una peor especificidad, y viceversa, algo que es aún más relevante en la detección de

portadores asintomáticos con bajos títulos de anticuerpos. Tan sólo tres de esos reactivos reunían una sensibilidad por encima del 80% con una especificidad del 95% cuando se realizaban a partir del día 20 de iniciarse la sintomatología: es decir, de cada 100 muestras analizadas con PCR positiva, 20 quedaban catalogados como falsos negativos y 5 presentaban trazas de anticuerpos en reacciones cruzadas, o sea, falsos positivos. En la mayoría de las pruebas diagnósticas estudiadas, la mayor sensibilidad de la técnica para detectar IgG se conseguía hacia las tres semanas después de la aparición de síntomas, mientras que –por el contrario– si se realizaba la prueba más próxima al inicio de la sintomatología, la sensibilidad decaía marcadamente (10). El cálculo es contundente: para una prevalencia del 7% y una sensibilidad de la técnica del 80% y especificidad del 95%, el valor predictivo positivo es del 55% y el valor predictivo negativo del 98%. En otras palabras, depositar la confirmación positiva de un caso en la serología implica que muchas infecciones se están escapando. Esto vale tanto para la detección de IgM (infección actual) o IgG (infección pasada que confiere protección mientras dure, período que en la actualidad aún se desconoce). Si sólo tres pruebas comercializadas entre esas 13 reúnen esas características de fiabilidad y su disponibilidad comercial es limitada ¿qué está llegando a los PIMB?

El ideal sería confirmar por PCR el 100% de los sospechosos y de los contactos de los casos, pero la realidad es que las diferencias entre países son enormes, por ejemplo, Francia realiza 1 confirmación por PCR de cada 3 serologías positivas, España e Italia 1 de cada 10, o Rusia e India 1 de cada 25 seropositivos (11). La falta de reactivos para PCR, de laboratorios y personal sigue siendo el limitante mayor para confirmar los casos sospechosos.

GRUPOS DE RIESGO

Más allá de la pobreza como factor de riesgo más importante para contraer la enfermedad y contribuir a su propagación –aspectos que tratamos en otros apartados de este trabajo–, ahora nos queremos referir a los aspectos más fisiopatológicos. La capacidad del virus para invadir el organismo viene determinada por los receptores celulares de los distintos tejidos que van a ser reconocidos por los antígenos de superficie del virus SARS-Cov2, sobre todo por los antígenos glicoproteicos tipo 1 presentes en las espículas (S-1), y la consiguiente respuesta inmunitaria. Esta respuesta inmunitaria se establece en dos fases, una de neutralización por anticuerpos innatos entrenados, y otra por la respuesta celular por linfocitos B productores de anticuerpos específicos IgM e IgG que –eventualmente– puede desembocar en una respuesta inflamatoria local en los tejidos donde el virus es reconocido por los receptores, mediada por células de memoria –linfocitos T– en el tejido afectado y luego generalizada, por sobreexpresión de la interleucina IL-6, entre otras descritas (12,13). El proyecto Genotype-Tissue Expression estudia la expresión génica de los

receptores ACE-2 y TMPRSS2 en 49 tejidos de 838 donantes, y ha permitido establecer que el predominio de los receptores está en las células endoteliales del intestino, pulmones, sistema circulatorio, corazón o tejido graso, lo que explica la patología (14).

La información clínica que se va extrayendo de Iberoamérica es similar a la ya conocida: la exposición a la enfermedad Covid-19 viene determinada por la proximidad con los portadores y, en el caso del personal sanitario, por los deficientes equipos de protección individual, EPIs: por otra parte, la gravedad se asocia a la edad avanzada y las comorbilidades con la hipertensión, obesidad y diabetes a la cabeza. El hecho de que en los PIMB no haya residencias de ancianos reduce considerablemente el riesgo de muerte en esta población; en España el 86% de las muertes ocurre en >85 años y de ellos, el 72% en residencias de ancianos (15). Por otra parte, la pirámide poblacional de los PIMB de base juvenil, hace que se esperen menos casos graves.

Se piensa que muchos de los mecanismos inflamatorios asociados con las enfermedades tropicales pueden ser parecidos a los mecanismos del Covid-19, por lo que podrían potenciarse mutuamente. Sin embargo, se ignora si las enfermedades altamente prevalentes en los PIMB como la malaria o las parasitosis intestinales con invasión o daño del endotelio, podrían agravar los cuadros clínicos en caso de co-infección con SARS-Cov2, desviando la severidad a edades aún más tempranas. La edad media de la enfermedad Covid-19 en África es de 19 años. En el caso de la malaria, los eritrocitos parasitados tienden a formar rosetas aumentando su adherencia a los endotelios capilares produciendo extravasación líquida. Varios protozoos intestinales como *Isospora*, *Cyclospora* o *Cryptosporidium* invaden las células endoteliales intestinales aplanando las microvellosidades, causando diarreas acuosas. El último, que es un parásito cosmopolita que causa graves diarreas en enfermos inmunocomprometidos y también brotes en nuestro entorno, está presente en el 2% de las heces de la población subsahariana. Se desconoce si estos protozoos y SARS-Cov2 actúan de manera sinérgica para causar diarrea. Las enfermedades concomitantes podrán agravar las manifestaciones por la enfermedad Covid-19, eso sin olvidar que la malnutrición contribuye con el 45% de la mortalidad en <5 años.

CAPACIDAD DE RESPUESTA

Es admitido por todos que el impacto del Covid-19 va a ser más desproporcionado en África que en otros continentes por su menor capacidad de respuesta. La Comisión de Economía para África de Naciones Unidas calcula que entre 300 000 y 3.3 millones de personas pueden morir en este continente por causa directa por la enfermedad Covid-19 dependiendo de las medidas que se tomen para evitar su propagación. El contexto general no es propicio, así, el 56% de la población urbana en este continente vive en casas muy precarias y sólo el 34% dispone de agua para una higiene básica. Aún más, cerca del 40% de los niños

menores de 5 años tiene malnutrición y el 70% de la población vive de la economía informal (16). El análisis de la capacidad de respuesta a la pandemia se ha establecido en 5 categorías que, de menos a más, tienen los países (17). Así, se considera muy baja cuando la capacidad funcional para prevenir y controlar el riesgo es menor del 20%, grado medio-bajo cuando la capacidad funcional disponible ex-profeso es menor del 40% y depende de la ayuda internacional, capacidad media cuando el país tiene posibilidad de respuesta en torno al 60% a escala nacional pero la eficacia es baja en las escalas administrativas inferiores, grado alto si el país es capaz de responder a varias crisis simultáneas con una capacidad entre el 60 y el 80% en todas sus escalas administrativas y, finalmente, grado muy alto si la capacidad de respuesta es avanzada y sólida en todos los escalones del sistema de salud es superior al 80%. Con estos criterios, el 85% de los países subsaharianos tiene una capacidad de respuesta entre media y muy baja, y ninguno muy buena. Valgan algunos datos: la baja capacidad hospitalaria (8 camas/10 000 habitantes en Bangladés frente a las 64 de la UE), el bajo número de respiradores (<3000 en toda África frente a los 171 000 de EEUU) y la carencia de personal entrenado para su uso (MSF, comunicación personal). Todo ello hace que los enfermos críticos y muchos de los graves no van a poder ser atendidos con éxito, incrementándose la mortalidad considerablemente.

De manera global se acepta que la enfermedad Covid-19 es moderada en el 80% de los infectados los cuales cursan sin neumonía o es leve, el 15% presenta cuadros de disnea e hipoxia y son enfermos que se consideran graves, y el 5% será el grupo de enfermos críticos con fallo respiratorio y shock, con una alta mortalidad a pesar de la asistencia médica (18). Con este panorama los esfuerzos de los PIMB se centran en la posibilidad de incorporar la oxigenoterapia a pacientes con enfermedad moderada en los niveles básicos de salud. Pocos hospitales ofrecen esta posibilidad e incluso en los hospitales de MSF en África, sólo el 11% de los pacientes que requiere soporte de oxígeno lo puede recibir, aunque ese porcentaje sube al 84% en sus hospitales en Iberoamérica (MSF, información personal). A pesar de ello, como mensaje positivo, esta pandemia está haciendo que por vez primera en África se estén poniendo en marcha las unidades de cuidados paliativos.

Más allá de la calidad de la asistencia médica, la capacidad de respuesta de los países depende de la puesta en marcha de medidas no-farmacéuticas individuales y sociales que eviten la propagación del virus. Un meta-análisis de esas medidas publicado en marzo de 2020 que tenía en cuenta tres parámetros (distancia entre personas superior a 1m, mascarilla y protección de ojos) barajó 172 estudios observacionales y 44 estudios comparativos que incluían 25 697 pacientes de 16 países durante las epidemias por Covid-19, SARS y MERS. El estudio concluía que –a falta de una vacuna eficaz– la combinación de medidas no-farmacéuticas era la mejor manera de controlar la propagación de la pandemia, para lo cual la Educación Sanitaria era uno de los ejes de acción más eficaces de los Ministerios de Salud (19). Otro estudio sistemático en Colombia valorando ahora 18

medidas para el control de Covid-19, concluía que el mayor impacto para limitar la propagación del virus se conseguía gracias a una serie de medidas como el aislamiento, la detección temprana de casos, el rastreo de contactos y su cuarentena, la suspensión del transporte público, la cancelación de grandes reuniones y la duración de las medidas de distanciamiento pero, sobre todo y de manera similar al estudio anterior, a la combinación de todas ellas (20). La medida más drástica supresora, el confinamiento, ha sido adoptada por casi todos los países incluso durante varios meses, como Colombia, pero el rigor en su seguimiento depende, indefectiblemente, del tipo de economía familiar. La economía basada en la subsistencia no subsidiada, como la de los vendedores ambulantes, les obliga a romper el confinamiento, concentrarse en mercados y volver a casa no exentos de haber sido contagiados.

La resolución del cuidado del paciente Covid-19 no termina con el alta hospitalaria. Las secuelas que se van describiendo abren un nuevo frente asistencial en rehabilitación de larga duración e implicaciones imprevisibles (incapacidad laboral, trasplantes) y que muchos sistemas de salud de PIMB no estarán en condiciones para afrontarlas.

DAÑOS COLATERALES, EL CÍRCULO VICIOSO DE LA POBREZA

Las Naciones Unidas lanzaron el programa 'Objetivos de Desarrollo del Milenio' (ODM) para el periodo 2000-2015 con el fin de reducir la pobreza en un 50%. Ese programa, razonablemente exitoso, se siguió por otro con una visión más integradora de las necesidades del individuo, las sociales y las del planeta, basado en unos principios de sostenibilidad, equidad y universalidad: los 17 'Objetivos de Desarrollo Sostenible' (ODS) para el periodo 2015-2030. Pues bien, la pandemia por la enfermedad Covid-19 incide negativamente en casi todos ellos pero de manera directa en el 1º Fin de la pobreza, 2º Hambre cero, 3º Salud y bienestar, 4º Educación de calidad, 8º Trabajo decente y crecimiento económico, y 10º Reducción de las desigualdades. En concreto, el 3º que de manera completa se denomina 'Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todas las personas a todas las edades' se desglosa a su vez en otros nueve objetivos de los que dos tienen que ver directamente con el impacto de la pandemia:

- 3.2 Para 2030, poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años, logrando que todos los países intenten reducir la mortalidad neonatal al menos hasta 12 por cada 1000 nacidos vivos, y la mortalidad de niños menores de 5 años al menos hasta 25 por cada 1000 nacidos vivos
- 3.3 Para 2030, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles

La pandemia por la enfermedad Covid-19 incide en tres direcciones: (a) la individual, (b) la estructural y (c) la programática:

- a La individual pues esta pandemia causa miedo y estigma, además de tener efectos directos por el confinamiento en la salud mental y de convivencia (violencia de género). The Lancet en junio acaba de hacer un llamamiento para investigar urgentemente las consecuencias psiquiátricas por el confinamiento y por la 'infodemia' propias de la enfermedad Covid-19 en los grupos vulnerables (21)
- b La estructural pues la respuesta a la pandemia satura los ya de por sí débiles sistemas de salud, tanto en sus niveles primario y hospitalario, y condicionando la consecución de la 'Cobertura Sanitaria Universal' (CSU)*.
- c La programática. El hecho que se haya desviado toda la atención y recursos económicos hacia esta pandemia, ha encendido las alarmas en los programas específicos del objetivo 3.3 (malaria, tuberculosis, Sida, Enfermedades Tropicales Desatendidas) y en los horizontales del objetivo 3.2 (salud materno-infantil, inmunizaciones, enfermedades no transmisibles, salud reproductiva), con lo que ello conlleva en exceso de pobreza, enfermedad y mortalidad (22). Sin querer ser exhaustivos, a continuación detallamos algunos ejemplos.

Tuberculosis. En mayo de 2020 el Programa Stop TB junto con el Imperial College, Avenir Health, Johns Hopkins University y USAID publicó un modelo matemático que predecía un 4% de exceso de mortalidad (unas 340 000 muertes) en el periodo 2020-2035 si el confinamiento durase 2 meses y la re-escalada 1 mes; pero si el confinamiento fuera de 3 meses seguido de 10 meses de recuperación, se llegaría a 1.4 millones de muertes, es decir un aumento de la mortalidad del 16%, equivalente a la situación de 8 años atrás. Así, cada mes que se retrase la vuelta al control rutinario de la TB supondría más de 40 000 muertes en la India en el periodo 2020-2025. En 2018 la Asamblea General de las Naciones Unidas hizo un llamamiento para reforzar las medidas de lucha contra la TB, por lo que el documento citado de Stop TB reclama "tomar de manera inmediata las medidas necesarias para continuar con el diagnóstico, tratamiento y prevención durante el periodo que dure el confinamiento".

*En apoyo a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenibles, la OMS lanzó su nueva estrategia 'Cobertura Sanitaria Universal' con el fin de mejorar la salud física y mental, aumentar el bienestar y alargar la vida media. Es decir, el acceso a la asistencia sanitaria completa y a la salud pública de un país sin que el individuo tenga que pasar penurias financieras: la salud como derecho humano. Para ello los países deben asegurar un sistema de salud sólido y bien financiado, con acceso a medicamentos y tecnologías esenciales y a un personal sanitario bien capacitado

El mayor impacto causado por el control de Covid-19 en TB sería el retardo en el diagnóstico y tratamiento de los casos nuevos, más marcado durante el confinamiento y re-establecimiento de la normalidad (23).

HIV. En el modelo de UNAIDS realizado por Goals, Optima HIV, HIV Synthesis, Imperial College London y el Epidemiological MODELing software valoran varias posibilidades de interrupción en los suministros para el control de HIV. En África subsahariana se localiza el 70% de los 38 millones de personas que viven con HIV, por ello, si se produjera una interrupción durante 6 meses de antirretrovirales (ART) para el 50% de los pacientes infectados, habría un incremento de 1.63 de mortalidad con un exceso de 500 000 muertes en 2020 (24). Aunque la interrupción de suministro de ART tendría la mayor repercusión en el incremento de casos, no es menos desdeñable la interrupción del suministro de cotrimoxazol, pruebas diagnósticas, condones y, sobre todo, por el colapso de los centros sanitarios para dar el seguimiento adecuado a los enfermos Covid-19 durante el confinamiento.

Malaria. El confinamiento y limitación de movimientos han llevado a la interrupción de provisión de medicinas, distribución de telas mosquiteras impregnadas y rociamiento intramural. También se han visto afectados los programas periódicos de detección de casos y tratamiento con combinación de artemisina. Los modelos han previsto cuatro opciones: Covid-19 sin medidas de mitigación pero que se autolimitará al conseguirse la inmunidad de grupo; segunda, las medidas frente a Covid-19 se limitan a reducir el contacto físico pero sigue habiendo una transmisión activa ($R_0 > 1$) y la pandemia será de larga duración; tercera, se adoptan las medidas supresoras consiguiéndose que $R_0 < 1$ y que se continúe con medidas de distanciamiento físico durante un año, con la posible interrupción de los programas de malaria; y, cuarta opción, se sigue el modelo tercero de supresión pero al final se levanta y hay una nueva ola de casos Covid-19. Lo preocupante es que en cualquiera de las cuatro alternativas se conseguiría la reducción de la enfermedad Covid-19 pero aumentaría la mortalidad por malaria. Por ejemplo, si no se proporcionan las telas mosquiteras en la campaña de este año en los 27 países africanos que tienen el 85% de los casos de malaria, y se reduce un 75% el acceso a los antimaláricos, se calcula que para final de 2020 habrá 750 000 muertes en el África subsahariana, el 70% de ellos niños (25). La medida que más puede impactar negativamente es la interrupción en la distribución de telas mosquiteras.

Vacunas y natalidad. Se calcula que unos 80 millones de niños van a dejar de recibir sus vacunas en unos 68 países lo que, unido al aumento de la natalidad por falta de programas de salud reproductiva (acceso a anticonceptivos), el número de embarazos no deseados podría llegar a 15 millones (26). La reducción de los servicios de salud reproductiva, maternal, del recién nacido y del niño va a incrementar seriamente el número de muertes materno infantiles. En un esfuerzo por medirla, se han diseñado tres opciones que reúnen información de 118 países PIMB: el escenario menos grave establece que si las intervenciones se reducen entre 9.8-51.9%

durante 6 meses, la emaciación aumentará entre el 10-50%, y habrá 253 500 muertes infantiles y 12 200 maternas. Esto supone que la mortalidad en menores de 5 años habrá aumentado mensualmente 9.8-44.7% y la materna entre el 8.3-38.6% en esos 118 países. Y esto sin tener en cuenta las muertes fatales (unos 2,6 millones anuales) y perinatales (2.8 millones), muertes que, con una atención materno-infantil adecuada, se podrían reducir en 823 000 entre neonatos, 1 145 000 entre neonatos y 166 000 en las madres durante el parto (27).

Empobrecimiento. Es bien conocido que la enfermedad y pobreza están íntimamente ligadas a través de una compleja red de interconexiones que de manera recíproca se retroalimentan. El Banco Mundial utiliza una herramienta online (PovcalNet) para estimar la pobreza mediante una serie de asunciones sobre el crecimiento de un país y cómo éste impacta en los pobres; al ir evolucionando la economía, los datos existentes en esa base deberían ser actualizados por cada país, tanto los relativos a la pobreza como los de proyección de crecimiento. Al no ocurrir esto, cuando se hacen estimaciones se generan cifras inexactas con un amplio margen de error.

A pesar de esto, todas las predicciones coinciden en que esta pandemia va a ser la causa más importante de pobreza desde la crisis financiera de 1998, de forma que la población mundial que vive con <1.90 USD por día se va a incrementar de un 8.2% en 2019 a 8,6% en 2020 (de 632 millones a 665 millones de personas) cuando, previo a la pandemia, se esperaba una bajada del 8.1% al 7.8%. En otras palabras, Covid-19 va a generar 49 millones de pobres extremos. Sin embargo, la distribución va a ser desigual dependiendo de dos factores, el impacto de la pandemia en la actividad económica y el número de personas que viven en la línea próxima a la extrema pobreza. Así, las economías más avanzadas se contraerán en torno al 5-6% en 2020 (la mayor contracción después de la II Guerra Mundial) mientras que las economías emergentes y las de los países en desarrollo sólo lo harán en el 1%. Sin embargo, en las segundas, al tener mucha más población viviendo en el límite de la pobreza, será mayor el número de personas que pase a engrosar el grupo de extrema pobreza. Por ello, África subsahariana, a pesar de tener menor incidencia por Covid-19 sufrirá sus efectos con mayores consecuencias: se calcula que 23 millones de personas caerán en la extrema pobreza en África y 16 millones en el sur de Asia. Si consideramos el rango de pobreza intermedio, entre 3.0 USD y 5.5 USD por día, serán más de 100 millones –hay quien habla de 400 millones– los que caigan en la pobreza; al menos 10 millones lo harán en cada una de las siguientes regiones, Iberoamérica y Caribe, este de Asia y Pacífico, Oriente Medio y norte de África (28). En términos relativos, el impacto comercial será mayor en África más que en Asia por ser una economía más dependiente del comercio internacional, mientras que el impacto en la producción afectará más a Asia (29). Cada punto de caída en el porcentaje de reducción de la economía global significa que 10 millones de personas son condenadas a la pobreza.

Desde el punto de vista asistencial, una situación de crisis de tal magnitud sólo se puede paliar si hay equidad a la hora de ofrecer asistencia a los grupos sociales sin cobertura social que los hará más vulnerables en esta crisis. Uno de los determinantes de la pobreza es el analfabetismo, con porcentajes muy altos en los PIMB, por lo que deben ser atendidos de manera específica al no ser capaces de procesar la información generada alrededor de la enfermedad. Otros grupos vulnerables que pueden ser terreno abonado para la propagación del virus son las personas que viven en los barrios marginales, las zonas en conflicto crónico, prisiones y campos de refugiados. Por ejemplo, el macro-campamento de rohingyas de Balhukali, en Bangladés, con un millón de personas y un hospital de 500 camas, tiene una densidad de población 3 veces superior a la del cruceo Princess Diamond donde se originó la alarma mundial por Covid-19, con un R_0 5. El apoyo gubernamental no sólo tiene que dirigirse a reducir el impacto de la crisis en la economía, sino también a reducir las inequidades (30).

INVESTIGACIÓN PREVENTIVA, LECCIONES (NO) APRENDIDAS

En el análisis de 335 brotes epidémicos de distinta naturaleza ocurridos en el periodo 1994-2004, se elaboró por primera vez un patrón temporal y espacial comparativo, más allá de los estudios convencionales en los que las patologías emergentes se asociaban exclusivamente a factores socioeconómicos y medioambientales pero sin estudiar el vínculo espacial y temporal con dichos factores. La investigación concluía que de manera sistemática todos esos brotes emergieron en la franja de África ecuatorial y sudeste asiático (31). La recomendación de los autores era concentrar la investigación en los microorganismos circulantes en esas zonas y los factores determinantes en el salto de la barrera animal al humano.

Por otra parte, el documento elaborado en 2016 por la OMS como consecuencia de la epidemia por Ébola “An R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics” establece cuatro pilares: Preparación y respuesta, Cuerpo Mundial de Profesionales Sanitarios para Emergencias, Reglamento Sanitario Internacional, y Plan para acelerar la I+D en respuesta a epidemias (32). El último hace referencia a la concentración de esfuerzos para reducir los tiempos de los ensayos clínicos, y alerta sobre la necesidad de anticipar la investigación en microorganismos que puedan hacerse patógenos emergentes o re-emergentes. Nada de esto se ha aplicado de manera efectiva, aún más, al revisar los estudios clínicos para desarrollar tratamientos para la enfermedad Covid-19 el 24 de marzo de 2020, la concentración casi exclusiva de los 536 estudios registrados (332 relacionados con Covid-19) era en los países del Norte, ignorando a los del Sur, situación no muy diferente a la del 6 de mayo con 819 ensayos clínicos (33).

Aun asumiendo que los avances llegarán del Norte, es necesario el diálogo fluido con el Sur en la toma de decisiones sobre el futuro de tratamientos o vacunas a utilizarse, el cómo y el cuándo, y ello sin menoscabo de su capacidad de investigar, por ejemplo, haciendo

ensayos de vacunas o medicamentos teniendo en cuenta las características étnicas, o el estudio de patógenos silvestres y factores de riesgo como recomendaba el estudio citado de Jones. Para tratar de que el Sur no se descuelgue del ritmo rapidísimo en la investigación de esta pandemia, la OMS ha lanzado una hoja de ruta global (34) y se han creado una serie de plataformas con distintas finalidades como:

- African COVID-19 Research Response. <https://coronavirus.tghn.org/regional-response/africa-ncov/>
- Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). <https://cepi.net/covid-19>
- Global coalition to accelerate COVID-19 clinical research in resource-limited settings
- SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline see <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>

Infodemia. Por último, hemos mencionado la ‘infodemia’ como un elemento perturbador en la gestión de la pandemia. Una vez pasada esta primera oleada, y conociendo mejor la enfermedad, hay quien cuestiona el confinamiento por ser una medida desproporcionada con efectos sobre la salud mental, que genera violencia doméstica y abuso infantil, lleva al desempleo masivo y al incremento de la pobreza para aquellos que tienen una economía de subsistencia necesariamente en la calle. La actitud ‘negacionista’ (término con carga histórica en la Microbiología) de la gravedad y dimensión de esta pandemia, que ha llegado a ser denominada como ‘gran fiasco’ incluso por reputados epidemiólogos, termina teniendo eco en segmentos de la población que cuestionan las medidas de control de la pandemia (35).

Es muy difícil encontrar un equilibrio entre las medidas drásticas de contención de la pandemia y las necesidades individuales cuando los gobiernos de los PIMB no están en condiciones de prestar un subsidio al individuo o a la economía general del país. Y tampoco es fácil explicar esas medidas en medio de una avalancha de información en los medios, muchas veces intoxicando al individuo –incluso al que tiene una educación elevada– con contradicciones, bulos, extremismos encubiertos, intereses partidistas y tertulianos no exentos de ignorancia y sesgo, todo ello llevando al agotamiento psicológico del ciudadano. Las cifras que manejaba Google News en junio eran impactantes: frente a los 69.5 millones de noticias aparecidas por la pandemia HIV/SIDA, o las 66.3 millones por el SARS, los 33.1 millones por el MERS y los 16.2 millones por el Ébola, la pandemia Covid-19 arrasaba con 2 100 millones de noticias, la ‘infodemia’. Inexorablemente esa infodemia tiene un gran impacto, sobre todo –una vez más– en los grupos más vulnerables sin capacidad de análisis de la información. Por vez primera se combate en dos frentes, el sanitario y el de la información. El hartazgo por las medidas estrictas de confinamiento, el empobrecimiento y la plétora de información lleva a la reacción de grupos bien organizados que pueden poner en peligro los avances en el control de la pandemia, en particular movimientos anti-confinamiento, anti-mascarillas y anti-vacunas, estos últimos expandiéndose por el sur de Estados Unidos (36).

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad Covid-19 y en su control, hay muchas incertidumbres pendientes que ni tan siquiera la vacuna resolverá porque ya será tarde. Hemos revisado superficialmente cómo los efectos de la pandemia por la enfermedad Covid-19 van a ser tremendos en todos los países pero mientras que los del Norte van a estar en condiciones de restablecer su sistema sanitario con cierta rapidez y el orden económico volverá a la normalidad con el tiempo, en gran parte por las alianzas regionales, los PIBM tendrán una capacidad de resiliencia más difícil y larga. Sus sistemas de salud con dificultad cubren las demandas rutinarias pero si la respuesta a la pandemia llega a interrumpir los programas específicos de enfermedades transmisibles y los programas horizontales, sobre todo los que tienen que ver con vacunaciones, el impacto en la mortalidad global será irreparable, sobre todo en la infancia. La catástrofe humanitaria en los PIBM será causada por la enfermedad Covid-19 pero sobre todo por sus efectos colaterales en la salud y sólo el esfuerzo solidario público-privado puede evitar tal desastre. Aunque parezca paradójico, en un momento en el que todos los recursos se han dispuesto para paliar los efectos de la pandemia, hay que pensar en la Cobertura Global de Salud: 'nadie debe quedar atrás' es su lema. Los servicios sanitarios básicos tienen que seguir funcionales, adaptando las nuevas

tecnologías a la asistencia rutinaria en aquello que sea posible para descargarlos de demandas presenciales innecesarias. Los programas específicos de enfermedades transmisibles y los horizontales comunitarios, tienen que tener continuidad aunque esté reducida, pero hay que evitar que se paralicen y desmantelen de personal e infraestructuras. La investigación en Tb, HIV, malaria, y comorbilidades con la enfermedad Covid-19 debe ser prioritaria por lo mucho que nos queda por aprender más allá del virus como un agente aislado. En los ambientes de salud deficitaria las comorbilidades son la norma y pueden ser determinantes de la gravedad de la enfermedad Covid-19. Una vez superado el primer envite, y cuando se disponga de la vacuna, esta enfermedad tiene que integrarse en los programas similares que correspondan, como los de inmunización, WASH e higiene de las manos, etc.

Desde nuestro ámbito debe haber también una respuesta de solidaridad. España es un país solidario y aunque la ayuda más sustancial se cristaliza de manera oficial, no menos importante es la filantrópica. Asumiendo las dificultades por las que nuestro país pasa, no será fácil conciliar qué hacer y qué se puede hacer pero más que nunca nos parece obvio que el consenso debe ser la prioridad entre todas las instituciones involucradas en cooperación internacional. Las reflexiones hechas a lo largo de este análisis se sintetizan en la tabla 1 y sin menoscabo de muchas otras posibilidades, extraemos una serie de ideas sobre las reflexiones hechas.

Tabla 1.- Reflexiones y recomendaciones para una participación solidaria española en cooperación internacional.

Reflexión	Conclusión	Recomendación
Repercusión epidemiológica	Los logros de los PIMB y comunidad internacional para reducir la pobreza van a retroceder 10 años	Advertir que la ayuda en Cooperación no debería recortarse: efecto búmeran
Distribución geográfica-vigilancia epidemiológica	Incrementar capacidad de vigilancia y homologar pruebas. Preparación para vacunar	La presencia española internacional podría iniciar una red de centros centinela (como la <i>Red Balmis</i>) para vacunar y vigilancia, con los Ministerios de Salud y coordinación por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Factores de riesgo en PVD	Existe la oportunidad de investigar las co-morbilidades propias de los PIMB	En un marco de I+D+i, los Organismos Públicos de Investigación (con el ISCIII) y la Academia, con ONGs y el respaldo hospitalario, podrían ofrecer al Fondo de Investigaciones Sanitarias y a la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) una plusvalía para sumar en <i>investigación operacional</i> (ciencias sociales, diabetes, hipertensión, enfs. tropicales)
Capacidad de respuesta	La Cooperación internacional, oficial y ONGs, debería reforzar los pilares de los Sistemas de Salud	Revitalizar Programa Hermanamiento Hospitalario. La dispersión de iniciativas filantrópicas debe ser orquestada
Daños colaterales, el círculo vicioso de la pobreza	Pasado el primer impacto, debe mantenerse una visión integradora ('Cobertura Global de Salud') e integrar Covid con otros programas	La Mesa Sectorial de Salud de la AECID debería seguir el concepto de integración y debería abrirse al mundo Académico
Investigación preventiva	El diálogo fluido Norte-Sur evitaría retrasos para incorporar los avances. Potenciar la investigación del Sur (ej., patógenos silvestres, factores riesgo)	Vigilancia de la información veraz que llega a PIMB. Plataformas de investigación Norte-Sur. Co-evolucionar la investigación reactiva y la preventiva

Los PIMB tienen una larga tradición en la gestión de otras crisis sanitarias en colaboración con los organismos internacionales y ONGs. Socialmente están muy concienciados en los temas concernientes a la salud por lo que los ciudadanos son muy colaboradores. Si se tiene en cuenta que uno de los pilares en la lucha contra las enfermedades es la participación comunitaria, la ciudadanía y los escolares deben jugar un papel esencial para pasar los mensajes correctos en el control de esta pandemia y mitigar indirectamente los efectos nocivos de la infodemia.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la información y comentarios muy valiosos proporcionado por las Dras. Carolina Jiménez y María José Sagrado, de Médicos Sin Fronteras.

BIBLIOGRAFÍA

- World Bank. 2020. Global Economic Prospects, June 2020. Washington, DC:World Bank. DOI: 10.1596/978-1-4648-1553-9. License: Creative Commons Attribution CC BY 3.0 IGO
- von Braun J, Zamagni S, Sánchez Sorondo M. The moment to see the poor. *Science* 2020; 368 (6488):214 DOI: 10.1126/science.abc2255
- United Nations. The millennium development goals report 2015. [http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20\(July%201\).pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20(July%201).pdf)
- Agencia AFP. La mitad de habitantes de barriadas de Bombay, en India, tuvieron coronavirus. *El Comercio*, 28 de julio de 2020
- Livadiotis G. Statistical analysis of the impact of environmental temperature on the exponential growth rate of cases infected by COVID-19. *PLoS ONE* 2020 15(5): e0233875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233875>
- Martínez-Alvarez M, Jarde A, Usuf E et al. COVID-19 pandemic in west Africa. *Lancet Glob Health* 2020 May;8(5):e631-e632. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30123-6. Epub 2020 Apr 1
- Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. November 11, 2011 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)
- Africa CDC, African Union Commission. Africa Joint Continental Strategy for COVID-19 OUTBREAK ; 2020
- Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). FIND evaluation update: SARS-CoV-2 immunoassays 2020. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/> (accessed June 29, 2020)
- Whitman JD, Hiatt J, Mowery CT et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. *Br Med J medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856> . May 17, 2020
- MSF EpiSitrep on Covid 19 epidemic, Week 18-2000 Report
- Huang AT, García-Carreras B, Hitchings MDT et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Br Med J* <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1>
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*, 2020, 27, 992–1000, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
- <https://gtexportal.org/home/gene>
- <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%20c%20ba%2028.%20Situaci%20c3%20b3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%20c3%20b1a%20a%2004%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
- Economic Commission for Africa, United Nations. COVID-19 in Africa: Protecting Lives and Economies. April, 2020
- Kandel N, Chungong S, Omaar A, Xing J. Health security capacities in the context of COVID-19 outbreak: an analysis of International Health Regulations annual report data from 182 countries. *Lancet* 2020; 395: 1047–1053
- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ and the SURGE. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Lancet* 2020; 395: 1973–1987
- Universidad de Antioquia. Intervenciones no-farmacéuticas para la contención, mitigación y supresión de la infección por COVID-19, 28 marzo 2020
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. February 26, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Baral SD, Mishra S, Diouf D, Phanuphak N, Dowdy D. The public health response to COVID-19: balancing precaution and unintended consequences. *Ann Epidemiol*. 2020; 46: 12-13
- Stop TB Partnership (2020) We did a rapid assessment: The TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic. Available at: http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html
- Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. *Lancet HIV* 2020; Aug 6. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30211-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30211-3)
- Sherrard-Smith, E., Hogan, A.B., Hamlet, A. et al. The potential public health consequences of COVID-19 on malaria in Africa. *Nat Med*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1025-y>
- Roberton T, Carter ED, Chou VB et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-

- income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8: e901-e908
27. McClure EM, Kinney MV, Leisher SH et al. Impact of COVID-19 on maternal and child health. *Lancet Glob Health* 2020. Published Online August 3, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30326-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30326-0)
 28. Mahler DG, Lakner C, Castañeda-Aguilar RA, Wu H. The impact of Covid-19 (Coronavirus) on global poverty: Why Sub-Saharan Africa might be the region hardest hit. World Bank, April 20, 2020
 29. Vos R, Martin W, Laborde D. How much will global poverty increase because of COVID-19? International Food Policy Research Institute March 20, 2020 <https://www.ifpri.org/blog/how-much-will-global-poverty-increase-because-covid-19>
 30. Ahmed F, AhmedN, Pissarides C, Stiglitz J. Why inequity could spread Covid-19. *Lancet Pub Health*. Vol 5, May 2020. [https://doi.org/10.1016/52468-2667\(20\)30085-2](https://doi.org/10.1016/52468-2667(20)30085-2)
 31. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990-993. doi:10.1038/nature06536
 32. World Health Organization. Being ready for the next epidemic: How to improve R&D funding for preparedness and response to emerging pathogens. An exploration of different funding and coordination models in the framework of the WHO R&D Blueprint for action to prevent epidemics. WHO/EMP/PHI/2016.02. 2016, Geneva
 33. World Health Organization. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. March 2020
 34. Maguire BJ & Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res*. 2020; (published online April 2.) <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15821.1>
 35. Ioannis J & Silva R. The science is becoming clear: lockdowns are no longer the medicine. *The Sunday Times*, 3 mayo 2020
 36. Ball P. Anti-vaccines movement could undermine efforts to end coronavirus pandemic researchers warn. *Nature*, 15 mayo 2020 doi: 10.1038/d41586-020-01423-4

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Álvar-Ezquerro J.

El efecto de la pandemia por Covid-19 en los países de ingresos medios y bajos

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 239 – 249

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev19

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: *An. R. Acad. Nac. Med., Madrid* e igualmente *An. RANM*) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con ISSN 0034-0634 y otra digital on-line registrada con ISSN 2605-2512 (www.analesranm.es).

La revista ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/recommendations/>

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro. Las citaciones seguirán estrictamente las normas de Vancouver** (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías.

Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de

trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por "revisores ciegos" que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de "Declaración de Transparencia" (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en el único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica.

Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el "Artículo de Revisión" pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; También se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones". Si serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado serán 2.500 palabras sin estructurar. Podrá contener, si el autor así lo considera, figuras y/o tablas hasta un máximo de 6. Como máximo se permiten, en el caso de que sean necesarias, 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destaquen los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, ...) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan "introducción" y/o "conclusiones".

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinaria de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista. Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo

de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado

por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar:

- Que contiene la lista de palabras clave
- Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes
- Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía.
- Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color.
- Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical.
- Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa.
- Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet.
- Realizar las declaraciones de conflicto de intereses.
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía.
- Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

Libro:

Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.

Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. Leuk Res 2014; 38(2):149-154.

Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46(7):678-684.

Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1077/s00277-015-2357-4>

Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:

Las citas en el texto han de realizarse mediante "llamadas" con números arábigos entre paréntesis.

Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.

Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)...

Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.

Ejemplo: "...el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente" (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse ...

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina "autor corporativo".

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología...

Anales RANM 2020.

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

