Afectación respiratoria por coronavirus (COVID-19)

RAFAEL MENDOZA E.,[1] RAFAEL SILVA O.[1]

Abstract

In December 2019, an epidemic of cases with unexplained lower respiratory infections detected in Wuhan, China was first reported to the WHO China Office. The respiratory picture presents in various ways, from asymptomatic or paucisymptomatic forms, to clinical conditions characterized by respiratory failure that require mechanical ventilation and support in the ICU, with multi-organ and systemic manifestations in terms of sepsis, septic shock and multiple organ dysfunction syndromes. The etiological agent was identified as a virus belonging to the coronavirus family (CoV) with a high contagion capacity that determined its rapid spread, triggering a pandemic with high morbidity and mortality. This review attempts to address the basics of this disease.

Keywords: *pneumonia, COVID-19, SARS-Cov-2, sepsis, ARDS.*

1. Médico Broncopulmonar. Servicio de Broncopulmonar. Hospital Regional de Talca Dr. Dr. César Garavagno Burotto. Talca. Región del Maule. Chile

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 se informó por primera vez a la Oficina de la OMS en China una epidemia de casos con infecciones respiratorias bajas inexplicables detectadas en Wuhan, la mayor área metropolitana de la provincia china de Hubei. Se rastrearon los primeros individuos sintomáticos a principios de diciembre de 2019, sin embargo, debido a que no se pudo identificar al agente causal, fueron clasificados como "neumonía de etiología desconocida". El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y los CDC locales organizaron un programa intensivo de investigación de brotes. Es entonces cuando la etiología fue atribuida a un virus perteneciente a la familia coronavirus (CoV). [1]

El 11/02/2020, el Director General de la OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunció que la enfermedad causada por este nuevo CoV era un "COVID-19", acrónimo de "enfermedad del coronavirus 2019". En los últimos veinte años, se han producido dos epidemias adicionales de CoVs. El SARS-CoV provocó una epidemia a gran escala a partir de China y en la que participaron dos docenas de países con aproximadamente 8000 casos y 800 muertes, y el MERS-CoV que comenzó en Arabia Saudita y tiene aproximadamente 2.500 casos y 800 muertes.

El COVID19 es muy contagioso y se ha propagado rápidamente a nivel mundial. En una reunión celebrada el 30/01/2020, de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005), el brote fue declarado por la OMS como Una Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (PHEIC) ya que se había extendido a 18 países con cuatro países que informaron de la transmisión de persona a persona.[1]

Inicialmente, el nuevo virus se llamó 2019-nCoV. Posteriormente, la tarea de los expertos del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) lo denominó virus SARS-CoV-2 ya que es muy similar al que causó el brote de SRAS (SARS-CoVs). Los CoVs se han convertido en los principales patógenos de los brotes emergentes de enfermedades respiratorias. Son una gran familia de virus de ARN de una sola cadena (+ssRNA) que pueden ser aislados en diferentes especies animales. Estos virus pueden cruzar las barreras de las especies y pueden causar, en los seres humanos, enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el MERS y el SRAS. Probablemente se han originado a partir de murciélagos y luego se han mudado a otros huéspedes de mamíferos — el civet de palma del Himalaya para SARS-CoV, y el camello dromedario para MERS-CoV — antes de saltar a los seres humanos. La dinámica del SARS-Cov-2 es actualmente desconocida, pero se especula que también tiene un origen animal.[1]

Etiología

Los CoVs son virus de ARN de cadena positiva con una apariencia similar a la corona bajo un microscopio electrónico (coronam es el término latino para corona) debido a la presencia de glicoproteínas de espiga en la superficie. La subfamilia Orthocoronavirinae de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales) se clasifica en cuatro géneros de CoVs: Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) y Gammacoronavirus (gammaCoV). Además, el género betaCoV se divide en cinco sub-géneros o linajes.[2]

La caracterización genómica ha demostrado que probablemente los murciélagos y roedores son las fuentes genéticas de alfaCoVs y betaCoVs. Por el contrario, las especies aviares parecen representar las fuentes genéticas de deltaCoVs y gammaCoVs. Los miembros de esta gran familia de virus pueden causar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas en diferentes especies animales, incluyendo camellos, ganado, gatos y murciélagos. Hasta la fecha, se han identificado siete CoVs humanos (HCoV) capaces de infectar a los seres humanos. Algunos de los HCoV fueron identificados a mediados de la década de 1960, mientras que otros solo fueron detectados en el nuevo milenio. En general, las estimaciones sugieren que el 2% de la población es portadora sana de un CoV y que estos virus son responsables de entre el 5% y el 10% de las infecciones respiratorias agudas.[3]

CoVs humanos comunes: HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (betaCoVs del linaje A); HCoV-229E y HCoV-NL63 (alphaCoVs). Pueden causar resfriados comunes e infecciones autolimitantes de las vías respiratorias superiores en individuos inmunocompetentes. En sujetos inmunocomprometidos y ancianos, pueden ocurrir infecciones del tracto respiratorio inferior. Otros CoV humanos: SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV (betaCoVs del linaje B y C, respectivamente). Estos causan epidemias con gravedad clínica variable con manifestaciones respiratorias y extra-respiratorias. En cuanto al SARS-CoV, MERS-CoV, las tasas de mortalidad son de hasta el 10 % y el 35 %, respectivamente. Por lo tanto, SARS-CoV-2 pertenece a la categoría betaCoVs. Tiene forma redonda o elíptica y a menudo pleomórfica, y un diámetro

de aproximadamente 60-140 nm. Al igual que otros CoVs, es sensible a los rayos ultravioleta y el calor. En este sentido, aunque la alta temperatura disminuye la replicación de cualquier especie de virus. Actualmente, la temperatura de inactivación del SARS-CoV-2 no está bien aclarada. Parece que este virus puede ser inactivado a unos 27°C. Por el contrario, puede resistir el frío incluso por debajo de 0°C. Pueden ser efectivamente inactivados por disolventes lipídicos incluyendo éter (75%), etanol, desinfectante que contiene cloro, ácido peroxicético y cloroformo, excepto la clorhexidina. En términos genéticos, Chan y otros han demostrado que el genoma del nuevo VHC, aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan, tenía un 89% de identidad de nucleótido con murciélago SARS-como-CoVZXC21 y 82% con el de SARS-CoV humano.[4]

Por esta razón, el nuevo virus se llamó SARS-CoV-2. Su genoma de ARN de una sola cadena contiene 29891 nucleótidos, que codifican para 9860 aminoácidos. Probablemente, existen varios SARS-CoV-2. Aunque los orígenes del SARS-CoV-2 no se entienden del todo, los análisis genómicos sugieren que SARS-CoV-2 probablemente evolucionó a partir de una cepa encontrada en los murciélagos. Sin embargo, no se conoce el potencial de amplificar el huésped de mamíferos, intermedio entre murciélagos y humanos. Dado que la mutación en la cepa original podría haber desencadenado directamente la virulencia hacia los seres humanos, no es seguro que exista este intermediario [4]. (Figuras 1 y 2)

Transmisión

Debido a que los primeros casos de la enfermedad COVID-19 estaban relacionados con la exposición directa al mercado mayorista de mariscos de Huanan de Wuhan, se presumía que la transmisión de animales a humanos era el mecanismo principal. Sin embargo, los casos posteriores no se asociaron con este mecanismo de exposición. Por lo tanto, se concluyó que el virus también podría transmitirse de persona a persona, y las personas sintomáticas son la fuente más frecuente de propagación COVID-19. Debido a la posibilidad de transmisión antes de los síntomas, y por lo tanto los individuos que permanecen asintomáticos podrían transmitir el virus, el aislamiento es la mejor manera de contener esta epidemia.[5] (Figura 3)

Al igual que con otros patógenos respiratorios, como la gripe y el rinovirus, se cree que la transmisión se produce a través de gotas respiratorias (partículas >5-10 m de diámetro) de tos y estornudos. La transmisión de aerosol también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas de aerosol en espacios cerrados. El análisis de los datos relacionados con la propagación del SARS-CoV-2 en China parece indicar que es necesario un contacto estrecho entre las personas. Cabe destacar que las personas pre y asintomáticas pueden contribuir a hasta el 80% de la transmisión COVID-19. La propagación, de hecho, se limita principalmente a los miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos (6 pies, 1,8 metros).[5]

En cuanto a la duración de la contaminación en objetos y superficies, un estudio mostró que SARS-CoV-2 se puede encontrar en plástico durante hasta 2-3 días, acero inoxidable hasta 2-3 días, cartón hasta 1 día, cobre por hasta 4 horas. Además, parece que la contaminación es mayor en las unidades de cuidados intensivos (ICO) que las salas generales y SARS-CoV-2 se pueden encontrar en pisos, ratones de computadora, botes de basura y pasamanos de lecho enfermo, así como en aire hasta 4 metros de los pacientes.[5]

Sobre la base de los datos de los primeros casos en Wuhan y las investigaciones llevadas a cabo por los CDC de China y los CDC locales, el tiempo de incubación podría ser gene-

ralmente dentro de 3 a 7 días (mediana de 5,1 días, similar al SARS [6]) y hasta 2 semanas, ya que el tiempo más largo de la infección a los síntomas fue de 12,5 días (95% IC, 9,2 a 18).[7] Estos datos también mostraron que esta nueva epidemia se duplicó aproximadamente cada siete días, mientras que el número de reproducción básica (R0 - R NAUGHT) es 2.2. En otras palabras, en promedio, cada paciente transmite la infección a 2,2 individuos adicionales. Cabe destacar que las estimaciones del R0 de la epidemia de SARS-CoV en 2002-2003 fueron aproximadamente 3. El R NAUGHT es un término matemático que indica cuán contagiosa es una enfermedad infecciosa, también se conoce como el número de reproducción. Cuando una infección se transmite a nuevas personas, se reproduce a sí misma.[8]

Epidemiología

Datos proporcionados por el Panel de Emergencias Sanitarias de la OMS informan de 3.679.499 casos confirmados de COVID-19, 254.199 de ellos mortales. Cabe destacar que 6,90 de los casos han sido mortales (7 de mayo de 2020). Hasta la fecha, hay casos en 215 países. Teniendo en cuenta la comparación de casos, en Europa hay 1.626.037 casos confirmados; América 1.542.829; Mediterráneo oriental 235.398; Pacífico Occidental; Asia sudoriental 82.852; África 35,470. Los casos mortales más elevados se han registrado en los Estados Unidos (65.197), seguidos por el Reino Unido (30.076) e Italia (29.684).[8]

Fisiopatología

Los coV están envueltos, con virus de ARN de cadena positiva con nucleocapsid. Para abordar los mecanismos patógenos del SARS-CoV-2, su estructura viral y el genoma deben ser consideraciones. En CoVs, la estructura genómica está organizada en un ARN + de aproximadamente 30 kb de longitud, los virus de ARN más grandes conocidos, y con una estructura de 5o-cap y una cola de 3o-poli-A. A partir del ARN viral, se realiza la síntesis de poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab) en el huésped. La transcripción funciona a través del complejo de replicación-transcripción (RCT) organizado en vesículas de doble membrana y a través de la síntesis de secuencias de ARN subgenómicos (sgRNAs).[9]

Cabe destacar que la terminación de la transcripción se produce en secuencias reguladoras de transcripción, ubicadas entre los llamados marcos de lectura abiertos (ORF) que funcionan como plantillas para la producción de resonancias mRNAs subgenómicas. En el genoma atípico del CoV, pueden estar presentes al menos seis ORF. Entre ellos, un cambio de marco entre ORF1a y ORF1b guía la producción de polipéptidos pp1a y pp1ab que son procesados por proteasas de tipo quimotripsina codificada viralmente (3CLpro) o proteasa principal (Mpro), así como una o dos proteasas similares a papaínas para producir 16 proteínas no estructurales (nsps). Aparte de ORF1a y ORF1b, otros ORF codifican para proteínas estructurales, incluyendo espiga, membrana, sobre y proteínas nucleócapsidas[1] y cadenas proteicas accesorias. Diferentes CoVs presentan proteínas estructurales y accesorias especiales traducidas por sgRNAs dedicados. [9]

La fisiopatología y los mecanismos de virulencia de los CoVs, y por lo tanto también de SARS-CoV-2 tienen vínculos con la función de los nsps y las proteínas estructurales. Por ejemplo, la investigación subrayó que nsp es capaz de bloquear la respuesta inmune innata del huésped.[9]

Entre las funciones de las proteínas estructurales, la envolvente tiene un papel crucial en la patogenicidad del virus, ya que promueve el montaje y la liberación virales. Sin embargo, muchas de estas características (por ejemplo, las de nsp 2 y 11) aún no se han descrito. [9]

Entre los elementos estructurales de los CoV,

se encuentran las glicoproteínas de pico compuestas por dos subunidades (S1 y S2). Los homotrimosos de las proteínas S componen los picos en la superficie viral, guiando el vínculo con los receptores del huésped.[10]

Cabe destacar que en SARS-CoV-2, la subunidad S2 —que contiene un péptido de fusión, un dominio transmembrano y un dominio citoplasmático— está muy conservada. Por lo tanto, podría ser un objetivo para los compuestos antivirales (anti-S2). Por el contrario, el dominio de unión al receptor de pico presenta solo una identidad de aminoácidos del 40% con otros SARS-CoVs. Otros elementos estructurales en los que la investigación debe centrarse necesariamente son el ORF3b que no tiene homología con la de SARS-CoVs y una proteína secretada (codificada por ORF8), que es estructuralmente diferente de las de SARS-CoV.[10]

En bancos de genes internacionales como GenBank, los investigadores han publicado varias secuencias genéticas Sars-CoV-2. Este mapeo genético es de importancia fundamental que permite a los investigadores rastrear el árbol filogenético del virus y, sobre todo, el reconocimiento de cepas que difieren según las mutaciones. Según investigaciones recientes, una mutación de pico, que probablemente ocurrió a finales de noviembre de 2019, desencadenó el salto a los seres humanos. En particular, Angeletti y otros compararon la secuencia genética SARS-CoV-2 con la de SARS-CoV. Analizaron los segmentos helicoidales transmembrana en el ORF1ab codificado 2 (nsp2) y nsp3 y encontraron que la posición 723 presenta una serina en lugar de un residuo de glicina, mientras que la posición 1010 está ocupada por prolina en lugar de isoleucina.

La cuestión de las mutaciones virales es clave para explicar posibles recaídas de la enfermedad.[11]

Los datos disponibles hasta ahora parecen indicar que la infección viral es capaz de producir una reacción inmune excesiva en el huésped. En algunos casos, se produce una reacción que en su conjunto se denomina "tormenta de citoquinas". El efecto es daño tisular extenso con coagulación disfuncional. Hace poco tiempo, la investigación italiana introdujo el término de MicroCLOTS (microvascular COVID-19 vasos pulmonares síndrome tromboinflamatorio obstructivo) para el subyacente de la lesión viral pulmonar asociada con la reacción inflamatoria y la trombosis pulmonar microvascular.[12]

Mientras que varias citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF-), IL-1, IL-8, IL-12, proteína inducible de interferón-gamma (IP10), proteína inflamatoria macrófago 1A (MIP1A), y monocito quimioatractant proteína 1 (MCP1) están implicados en la cascada patógena de la enfermedad, el protagonista de esta tormenta es la interleucina 6 (IL-6). IL-6 es producido principalmente por leucocitos activados y actúa sobre un gran número de células y tejidos. Es capaz de promover la diferenciación de linfocitos B, promueve el crecimiento de algunas categorías de células, e inhibe el crecimiento de otros. También estimula la producción de proteínas de fase aguda y desempeña un papel importante en la termorregulación, en el mantenimiento óseo y en la funcionalidad del sistema nervioso central. Aunque el papel principal desempeñado por IL-6 es proinflamatorio, también puede tener efectos antiinflamatorios.[13]

A su vez, IL-6 aumenta durante enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, y algunos tipos de cáncer. También está implicado en la patogénesis del síndrome de liberación de citoquinas (SCR) que es un síndrome inflamatorio sistémico agudo caracterizado por fiebre y disfunción orgánica múltiple. IL-6 no es el único protagonista en la escena. Se demostró, por ejemplo, que la unión de SARS-CoV-2 al Receptor de Tipo de Peaje (TLR) induce la liberación de pro-IL-1, que se corta

en la inflamación pulmonar mediante activa de IL-1, hasta que la fibrosis.[13] (Figura 4)

Histopatología

Datos histopatológicos obtenidos en los pulmones de pacientes que se sometieron a lobectectomías pulmonares para el adenocarcinoma y se encontró retrospectivamente que la infección en el momento de la cirugía. Aparte de los tumores, los pulmones de ambos casos 'accidentales' mostraron edema y exudados proteicos importantes como grandes globulos proteicos. Los autores también informaron de congestión vascular combinada con grupos inflamatorios de material fibrinoide y células gigantes multinucleadas e hiperplasia de neumocitos.[14]

Más recientemente, Zhang y otros realizaron una biopsia de pulmón de aguja transtorácica postmortem en un paciente que murió de COVID-19. Se evidenció una lesión alveolar difusa con importante expresión alveolar de antígenos virales.[15]

En las autopsias de los casos COVID-19, los patrones histológicos en los tejidos pulmonares y extrapulmonares se caracterizan por congestión capilar, necrosis de neumocitos, membrana hialina, edema intersticial, hiperplasia de neumocito y atipia reactiva. El trombo de fibrina de plaquetas en vasos arteriales pequeños fue la expresión de coagulopatía intravascular. Además, en el pulmón encontraron infiltrados expresados como macrófagos en lúmenes alveolares y linfocitos en el intersticio.[16]

En resumen, al igual que el SARS y el MERS, el daño pulmonar grave de COVID-19 se manifestó en términos de enfermedad alveolar difusa (DAD) con congestión capilar grave. Una vez más, una gran cantidad de hallazgos fueron sugestivos para la disfunción vascular, en los pulmones y otros tejidos.[16]

Cuadro clínico

El espectro clínico de COVID-19 varía desde formas asintomáticas o paucisintomáticas hasta condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y apoyo en una UCI, hasta manifestaciones multiorgánicas y sistémicas en términos de sepsis, shock séptico y síndromes de disfunción orgánica múltiple (MODS).[17]

En uno de los primeros informes sobre la enfermedad, Huang y otros ilustraron que los pacientes (n. 41) sufrían fiebre, malestar, tos seca y disnea (FIGURA 5). Las tomografías computarizadas de tórax (TC) mostraron neumonía con hallazgos anormales en todos los casos. Alrededor de un tercio de ellos (13, 32%) atención de la UCI, y hubo 6 (15%) casos fatales.[17]

Los estudios de caso de Li et al. publicados en el New England Journal of Medicine (NEJM) el 29 de enero de 2020, encapsulan los primeros 425 casos registrados en Wuhan. Los datos indican que la mediana de edad de los pacientes era de 59 años, con un rango de 15 a 89 años. Por lo tanto, no notificaron casos clínicos en niños menores de 15 años. No hubo diferencias significativas de género (56% masculino). Por el contrario, en otros informes hay una menor prevalencia en el género femenino.[7]

Los datos clínicos y epidemiológicos de los CDC chinos y sobre 72.314 registros de casos (casos confirmados, sospechosos, diagnosticados y asintomáticos) se compartieron en el Journal of the American Medical Association (JAMA), proporcionando una primera ilustración importante de la curva epidemiológica del brote chino. Hubo un 62% de casos confirmados, incluyendo 1% de los casos que fueron asintomáticos, pero fueron positivos en laboratorio (prueba de ácido nucleico viral). Además, la tasa global de letalidad de casos (en casos confirmados) fue del 2,3%. Cabe destacar que los casos mortales fueron princi-

palmente pacientes de edad avanzada, en particular los de 80 años (alrededor del 15%) y de 70 a 79 años (8,0%). Aproximadamente la mitad (49,0%) de los pacientes críticos y afectados por comorbilidades preexistentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y enfermedades oncológicas, murieron. Mientras que el 1% de los pacientes tenían 9 años o menos, no se produjeron casos mortales en este grupo.[18]
Los autores del informe de los CDC chinos dividieron las manifestaciones clínicas de la enfermedad por la gravedad:

- Enfermedad leve: no neumonía y neumonía leve; esto ocurrió en el 81% de los casos.
- Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria de 30/min, saturación de oxígeno en sangre (SpO2) a 93%, relación PaO2/FiO2 o P/F [la relación entre la presión arterial del oxígeno (presión parcial de oxígeno, PaO2) y el porcentaje de oxígeno suministrado (fracción de oxígeno inspirado, FiO2)] < 300, y/o infiltrados pulmonares > 50% dentro de 24 a 48 horas; esto ocurrió en el 14% de los casos.
- Enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple (MOD) o fallo orgánica múltiple (MOF); esto ocurrió en el 5% de los casos.[18]
- Los datos obtenidos de los informes y directivas proporcionados por los organismos de política sanitaria permiten dividir las manifestaciones clínicas de la enfermedad en función de la gravedad de los cuadros clínicos. El COVID-19 puede presentar una enfermedad leve, moderada o grave. Entre las manifestaciones clínicas graves, hay neumonía grave, SRA, sepsis y shock séptico. El curso clínico de la enfermedad parece predecir una tendencia favorable en la mayoría de los pacientes. En un porcentaje aún por definir de los casos, después de aproximadamente una semana se produce un empeoramiento repentino de las condiciones clínicas con un rápido empeoramiento de la insuficiencia respiratoria y MOD/MOF. Como referencia, se pueden utilizar los criterios de la gravedad de la insuficiencia respiratoria y los criterios diagnósticos de sepsis y shock séptico.[19]

Enfermedad sin complicaciones (leve)
Estos pacientes generalmente presentan síntomas de una infección viral del tracto respiratorio superior, incluyendo fiebre leve, tos (seca), dolor de garganta, congestión nasal, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular o malestar general. Por lo general, se observa una nueva pérdida de sabor y/o olor, diarrea y vómitos. Los signos y síntomas de una enfermedad más grave, como la disnea, no están presentes.[19]

Neumonía moderada
Los síntomas respiratorios como la tos y la dificultad para respirar (o taquipnea en niños) están presentes sin signos de neumonía grave.[19]

Neumonía grave
La fiebre se asocia con disnea grave, dificultad respiratoria, taquipnea (> 30 respiraciones/min) e hipoxia (SpO2 < 90% en el aire de la habitación). Sin embargo, el síntoma de la fiebre debe interpretarse cuidadosamente como incluso en formas graves de la enfermedad, puede ser moderada o incluso ausente. La cianosis puede ocurrir en niños. En esta definición, el diagnóstico es clínico, y las imágenes radiológicas se utilizan para excluir complicaciones.[19]

Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS)
El diagnóstico requiere criterios clínicos y ventilatorios. Este síndrome sugiere una insuficiencia respiratoria grave de nueva aparición o para el empeoramiento de un cuadro respi-

ratorio ya identificado. Las diferentes formas de ARDS se distinguen en función del grado de hipoxia. El parámetro de referencia es la relación PaO2/FiO2 o P/F:

- ARDS leves: 200 mmHg < PaO2/FiO2 a 300 mmHg. En pacientes no ventilados o en aquellos que se gestionan a través de ventilación no invasiva (NIV) mediante el uso de presión positiva de extremo (PEEP) o una presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) a 5 cmH2O.
- ARDS moderados: 100 mmHg < PaO2/FiO2 a 200 mmHg.
- ARDS graves: PaO2/FiO2 a 100 mmHg.

Las imágenes torácicas utilizadas incluyen radiografía de tórax, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar que demuestra opacidades bilaterales (infiltrados pulmonares > 50%), no completamente explicados por derrames, lobar o colapso pulmonar. Aunque en algunos casos, el escenario clínico y los datos del respirador podrían ser sugestivos para el edema pulmonar, el origen respiratorio primario del edema se demuestra después de la exclusión de la insuficiencia cardíaca u otras causas como la sobrecarga de líquidos. La ecocardiografía puede ser útil para este propósito.[19]

Sepsis

Según las Definiciones de Consenso Internacional para la Sepsis y el Shock Séptico (Sepsis-3), la sepsis representa una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a una infección sospechosa o probada, con disfunción orgánica.[20] Los cuadros clínicos de pacientes con COVID-19 y con sepsis son particularmente graves, caracterizados por una amplia gama de signos y síntomas de afectación multiorgánica. Estos signos y síntomas incluyen manifestaciones respiratorias como disnea grave e hipoxemia, insuficiencia renal con disminución de la producción de orina, taquicardia, alteración del estado mental y alteraciones funcionales de los órganos expresadas como datos de laboratorio de hiperbilirrubinemia, acidosis, alta lactato, coagulopatía y trombocitopenia. La referencia para la evaluación de los daños multiorgánicos y la importancia de pronóstico relacionada es la puntuación de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA), que predice la mortalidad de la UCI en función de los resultados de laboratorio y los datos clínicos. [21]
Una versión pediátrica también ha recibido validación.[22]

Shock séptico

En este escenario, que se asocia con el aumento de la mortalidad, las anomalías circulatorias y celulares/metabólicas, como el nivel de lactato sérico superior a 2 mmol/L (18 mg/dL). Debido a que los pacientes suelen sufrir hipotensión persistente a pesar de la reanimación de volumen, la administración de vasopresores es necesaria para mantener una presión arterial media (MAP) a 65 mmHg. [21]

Variantes clínicas

En algunos pacientes, la historia clínica de esta enfermedad se produce con características particulares. El paciente manifiesta sobre todo fiebre, que no es muy sensible a los antipiréticos, y un estado de malestar. Frecuentemente tos no productiva. Después de 5-7 días, los pacientes mayores con función pulmonar ya deteriorada comienzan a experimentar dificultad para respirar y aumento de la frecuencia respiratoria. En pacientes más frágiles, sin embargo, la disnea ya puede aparecer al inicio de los síntomas. Por otro lado, en sujetos más jóvenes y en aquellos que no tienen impedimentos respiratorios básicos u otras comorbilidades, la disnea puede aparecer más tarde. En estos pacientes que experimentan un em-

peoramiento de la lesión pulmonar inducida por la inflamación, hay una disminución en la saturación de oxígeno (<93%). Esta parece ser la fase crucial de la enfermedad, a partir de este punto, puede haber un rápido deterioro de las funciones respiratorias.[19]

En los pacientes paucisintomáticos y ligeramente hipóxicos, el primer enfoque terapéutico es la oxigenoterapia. Aunque esta estrategia es eficaz, el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria puede ocurrir en algunos casos, en quienes el siguiente paso, sería la VMNI. No obstante, puede haber empeoramiento repentino e inesperado de las condiciones clínicas. Los pacientes colapsan bajo los ojos del operador y requieren una intubación rápida y ventilación mecánica invasiva. Sin embargo, después de 24-48 horas el paciente puede tener una mejora rápida con un aumento de PaO2/FiO2. Por lo tanto, los operadores están tentados a proceder con el destete. Pero muy a menudo, después de un éxito inicial, hay un nuevo empeoramiento de las afecciones respiratorias, como para requerir una nueva terapia invasiva. Por lo tanto, la ventilación mecánica también se ha sugerido para 1-2 semanas.[19]

Diagnóstico

La mayoría de los países están utilizando algún tipo de información clínica y epidemiológica para determinar quién debe hacerse pruebas. En los Estados Unidos, se han elaborado criterios para las personas objeto de investigación (PUI) para COVID-19. Según los CDC de los Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con COVID-19 confirmado han desarrollado fiebre y/o síntomas de enfermedad respiratoria aguda (p. ej., tos, dificultad para respirar). Si una persona es una PUI, se recomienda que los profesionales pongan inmediatamente en marcha medidas de control y prevención de infecciones. Inicialmente, recomiendan realizar pruebas para todas las demás fuentes de infección respiratoria. Además, recomiendan el uso de factores epidemiológicos para ayudar en la toma de decisiones. Hay factores epidemiológicos que ayudan en la decisión sobre a quién probar. Esto incluye a cualquier persona que haya tenido un contacto cercano con un paciente con COVID-19 confirmado en laboratorio dentro de los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas o de un historial de viajes desde las zonas geográficas afectadas (actualmente China, Italia, Irán, Japón y Corea del Sur) dentro de los 14 días posteriores a la aparición de los síntomas. [21]

Pruebas diagnósticas

Prueba molecular

La OMS recomienda recoger muestras tanto del tracto respiratorio superior (muestras nasofaríngeas) como del tracto respiratorio inferior, como esputo, aspirado endotraqueal o lavado bronquial. La toma de muestras de lavado bronquial solo debe realizarse en pacientes con ventilación mecánica, ya que las muestras del tracto respiratorio inferior parecen permanecer positivas durante un período más prolongado. Las muestras requieren almacenamiento a cuatro grados centígrados. En el laboratorio, la amplificación del material genético extraído de la muestra de saliva o moco es a través de una reacción inversa en cadena de la polimerasa (RT-PCR), que implica la síntesis de una molécula de ADN de doble cadena a partir de un molde de ARN. [21] Las pruebas se basan en la secuencia genética inicial publicada por el Shanghai Public Health Clinical Center & School of Public Health, Fudan University, Shanghai, China on Virological.org, y la posterior evaluación confirmatoria por laboratorios adicionales. Si el resultado de la prueba es positivo, se recomienda que la prueba se repita para su verificación. En pacientes con diagnóstico COVID-19 confirmado, la evaluación de laboratorio debería repetirse para evaluar el aclaramiento viral antes de ser liberado de la observación. La

disponibilidad de las pruebas variará en función del país en el que vive una persona con una disponibilidad creciente que se produce casi a diario.[21]

Serología

A pesar de las numerosas pruebas de anticuerpos diseñadas, hasta la fecha el diagnóstico serológico tiene limitaciones tanto en especificidad como en sensibilidad. Una vez más, los resultados de diferentes pruebas varían. Una investigación de los CDC sobre una prueba desarrollada por el Centro de Investigación de Vacunas de los Estados Unidos en los Institutos Nacionales de Salud está en curso. Cabe destacar que esta prueba parece tener una especificidad superior al 99% con una sensibilidad del 96%. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para esclarecer varios aspectos de la materia. En particular:

- Si los anticuerpos IgG proporcionan inmunidad contra futuras infecciones por SARS-CoV-2.
- En el título protector de los anticuerpos.
- En la duración de la protección.
- Sin embargo, serológico puede desempeñar un papel importante en la vigilancia de base amplia.[21]

Exámenes de laboratorio

En cuanto a los exámenes de laboratorio:

- En la etapa temprana de la enfermedad, se puede demostrar un recuento total de glóbulos blancos (CMB) normal o menor y una disminución del recuento de linfocitos. Curiosamente, la linfopenia parece ser un factor de pronóstico negativo.
- Se puede detectar un aumento de los valores de las enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), las enzimas musculares y la proteína C reactiva.
- A menos que se superponga una superposición bacteriana, se encuentra un valor normal de procalcitonina.
- La relación elevada neutrófilo-linfocito (NLR), la relación derivada de NLR (d-NLR) [recuento de neutrófilos dividido por el resultado del recuento del CMB menos el recuento de neutrófilos], y la relación entre plaquetas y linfocitos, puede ser la expresión de la tormenta inflamatoria. La corrección de estos índices es una expresión de una tendencia favorable.
- Aumento de Dimero-D
- En pacientes críticos, el valor de Dímero-D aumenta, los linfocitos sanguíneos disminuyeron persistentemente y se encuentran alteraciones de laboratorio de desequilibrio multiorgánico (alta amilasa, trastornos de la coagulación, etc.).[23]

Imagen

Rayos x de tórax

Dado que la enfermedad se manifiesta como neumonía, las imágenes radiológicas desempeñan un papel fundamental en el proceso de diagnóstico, el manejo y el seguimiento. El examen radiográfico estándar (rayos X) del tórax tiene una sensibilidad baja para identificar los primeros cambios pulmonares y en las etapas iniciales de la enfermedad. En esta etapa, puede ser completamente negativo. En las etapas más avanzadas de la infección, el examen de rayos X del tórax generalmente muestra opacidades alveolares multifocales bilaterales, que tienden a confluir hasta la opacidad completa del pulmón. Se puede asociar derrame pleural.[24]

Tomografía computarizada de tórax

Dada la alta sensibilidad del método, la tomografía computarizada del tórax (TC), en particular la TC de alta resolución (HRCT), es el método de elección en el estudio de la neumonía COVID-19, incluso en las etapas iniciales. Se pueden encontrar varios hallazgos y

patrones de HRCT no específicos. La mayoría de estos hallazgos también se pueden observar en otras infecciones pulmonares, como la gripe A (H1N1), CMV, SARS, MERS, estreptococo y clamidia, Micoplasma.[24]

Los hallazgos más comunes son áreas bilaterales multifocales de "vidrio esmerilado" asociadas con áreas de consolidación con distribución irregular, principalmente periféricas/subpleurales y con una mayor implicación de las regiones posteriores y los lóbulos inferiores. El patrón de "pavimentación loca" (CRAZY PAVING), también se puede observar. Este último hallazgo se caracteriza por la presencia de áreas de vidrio esmerilado con engrosamiento septal interlobular superpuesta y engrosamiento septal intralobular. Es un hallazgo no específico que se puede detectar en diferentes condiciones. Otros hallazgos son el "signo de halo invertido" que es un área focal de vidrio esmerilado delimitada por un anillo periférico con consolidación, y el hallazgo de cavitaciones, calcificaciones, linfadenopatías y derrame pleural.[24]

Ecografía pulmonar

El enfoque de ultrasonido puede permitir evaluar la evolución de la enfermedad, desde un patrón intersticial focal hasta un "pulmón blanco" con evidencia a menudo de consolidaciones subpleurales. Debe realizarse dentro de las primeras 24 horas en el sospechoso y cada 24/48 horas y puede ser útil para el seguimiento del paciente, la elección del ajuste de la ventilación mecánica, y para la indicación de posicionamiento prono. Las principales características sonográficas son:

- Las líneas pleurales a menudo se engrosan, irregulares y discontinuas hasta que casi parece discontinua; las lesiones subpleurales pueden verse como pequeñas consolidaciones irregulares o nódulos.
- Líneas B. A menudo son inmóviles, coalescentes y en cascada y pueden fluir hasta el cuadrado de "pulmón blanco".
- Engrosamientos. Son más evidentes en los campos posteriores y bilaterales, especialmente en los campos inferiores; el broncograma aéreo dinámico dentro de la consolidación es una manifestación de la evolución de la enfermedad.
- Derrame pleural perilesional
- En resumen, durante el curso de la enfermedad, es posible identificar la primera fase con áreas focales de líneas B fijas, una fase de aumento numérico de las líneas B hasta el pulmón blanco con pequeños engrosamientos subpleurales, y un mayor progreso hasta la evidencia de consolidaciones posteriores.[24]

Tratamiento

No existe un tratamiento antiviral específico recomendado para COVID-19, y actualmente no se dispone de ninguna vacuna. El tratamiento es sintomático, y la oxigenoterapia representa el primer paso para abordar la insuficiencia respiratoria. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y la ventilación mecánica invasiva (VMI) pueden ser necesarias en casos de insuficiencia respiratoria refractaria a la oxigenoterapia. Una vez más, se necesitan cuidados intensivos para hacer frente a formas complicadas de la enfermedad.[24]

La acumulación de conocimientos sobre la fisiopatología del daño pulmonar, han inducido gradualmente a los médicos a revisar estrategias para hacer frente a la insuficiencia respiratoria. Como Gattinoni et al. sugirieron, EL ARDS inducido por COVID-19 (CARDS) no es un ARDS "típico".[24]

O2 Fast Challenge

En un paciente con spO2 < 93-94% (< 88-90% si EPOC) o una frecuencia respiratoria > 28-30 / min, o disnea, se debe realizar la administración de oxígeno por una máscara Venturi 40%. Después de una reevaluación de 5 a 10 minutos, si el cuadro clínico e instrumental ha mejorado el paciente continúa el

tratamiento y se somete a una reevaluación dentro de las 6 horas. En caso de empeoramiento, el paciente se somete a VMNI, si no está contraindicado.[25]

HFNO (cánula nasal de alto flujo) y ventilación no invasiva

En lo que respecta a HFNO o VMNI, el panel de expertos señala que estos enfoques realizados por sistemas con un buen ajuste de interfaz no crean una dispersión generalizada del aire exhalado, y su uso puede considerarse con bajo riesgo de transmisión en el aire.[25]

HFNO

Debido a que este procedimiento tiene un mayor riesgo de aerosolización, debe utilizarse en salas de presión negativas.

Formas sugeridas de manejar HFNO:

- Indicación: cuando es difícil mantener SpO2 > 92% y/o no mejorar la disnea a través del oxígeno estándar.
- Ajuste: 30-40 L / min y FiO2 50-60%; ajustar de acuerdo con la respuesta clínica.
- Cambie a VMNI si la sintomatología no se mejora después de 1 hora con flujo > 50 L / min y FiO2> 70%.
- HFNO también se puede utilizar para roturas CPAP (entre ciclos CPAP) y para intubación traqueal de fibra óptica asistida en pacientes en estado crítico.
- Contraindicación a HFNO: paciente hipercápnico.[26]

Ventilación no invasiva y presión positiva continua de las vías respiratorias

VMNI/CPAP tiene un papel clave en el manejo de la insuficiencia respiratoria asociada al COVID-19.

Formas sugeridas para realizar VMNI/CPAP:

- Interfaz: El casco es preferible para minimizar el riesgo de aerosolización. En el caso de VMNI con mascarilla facial (facial u oronasal), se recomienda el uso de válvulas espiratorias integradas y no tubos con puerto de exhalación, e insertar un filtro antimicrobiano en la válvula espiratoria.
- Ajuste:
- Presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP): comience con 8-10 cmH2O y FiO2 60%
- VMNI (p. ej., Ventilación de soporte de presión, PSV): empezar con PEEP 5 cmH2O comprobando la tolerancia del paciente y llevar a 8-10 cmH2O, FiO2 60%, PS 8-10 cmH2O
- Seguimiento: no hacer muchos cambios en las primeras 24 horas; después de al menos 4-6 horas, si se estabiliza, separar durante un máximo de 1 hora y permitir la ingesta de pequeñas cantidades de líquidos; durante la noche, VMNI continuamente.[26]

Intubación y ventilación mecánica protectora

Se necesitan precauciones especiales durante la intubación. El procedimiento debe ser ejecutado por un operador experto que utilice equipos de protección personal (EPP) como la máscara FFP3 o N95, gafas protectoras, impermeable de manga larga desechable, calcetines dobles desechables y guantes. Si es posible, se debe realizar una intubación de secuencia rápida (RSI). La preoxigenación (100% O2 durante 5 minutos) se debe realizar mediante el método de presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP). El intercambiador de calor y humedad (HME) debe colocarse entre la máscara y el circuito del ventilador o entre la máscara y el globo de ventilación.[26]

La ventilación mecánica debe ser con volúmenes corrientes más bajos (4 a 6 ml/kg de peso corporal previsto, PBW) y presiones inspiratorias más bajas, alcanzando una presión de meseta (Pplat) < 28 a 30 cm H2O.

PEEP debe mantener la presión de conducción (Pplat-PEEP) lo más baja posible (< 14 cmH2O). Además, deben evitarse las desco-

nexiones del ventilador para evitar la pérdida de PEEP y atelectasias. Por último, no se recomienda el uso de bloqueo neuromuscular a menos que PaO2/FiO2 < 150 mmHg. Se enfatiza en el uso conservador del manejo de fluidos para pacientes con ARDS sin hipoperfusión tisular.[26]

Otras terapias

Entre otras estrategias terapéuticas, aunque no se recomiendan corticoesteroides sistémicos de rutina para el tratamiento de la neumonía viral o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), en los casos graves se suelen utilizar estos fármacos (por ejemplo, metilprednisolona 1 mg/Kg dia).[27]
Debe evitarse la administración no selectiva o inapropiada de antibióticos. [27]
Aunque no se han aprobado tratamientos antivirales, se han propuesto varios enfoques como lopinavir/ritonavir (400/100 mg por vía oral cada 12 horas). Sin embargo, un reciente ensayo aleatorizado, controlado no demostró ningún beneficio con el tratamiento con lopinavir/ritonavir en comparación con la atención estándar.[27]
Los estudios preclínicos sugirieron que el remdesivir (GS5734), un inhibidor de la ARN polimerasa con actividad in vitro contra múltiples virus de ARN, incluido el ébola, podría ser eficaz tanto para la profilaxis como para el tratamiento de infecciones por HCoVs.[28]
Este medicamento se probó positivamente en un modelo macaco rhesus con infección por MERS-CoV. También se utilizó alfa-interferón (por ejemplo, 5 millones de unidades por inhalación de aerosol dos veces al día).[29]
La cloroquina (500 mg cada 12 horas) y la hidroxicloroquina (200 mg cada 12 horas) se propusieron como terapia inmunomoduladora. Cabe destacar que, en un ensayo no aleatorio, Gautret et al. mostró que la hidroxicloroquina se asoció significativamente con la reducción de la carga viral hasta la desaparición viral.[30]
Los estudios in vitro e in vivo, han demostrado que los macrólidos pueden mitigar la inflamación y modular el sistema inmunitario. En particular, estos fármacos pueden inducir la regulación descendente de las moléculas de adhesión de la superficie celular, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, estimulando la fagocitosis por macrófagos alveolares, e inhibiendo la activación y movilización de neutrófilos. Sin embargo, se necesitan más estudios para recomendar el uso de azitromicina, solo o asociado con otros medicamentos como la hidroxicloroquina, fuera de cualquier superposición bacteriana.[31]
Una vez más, se debe prestar atención con el uso concomitante de hidroxicloroquina con azitromicina, ya que la asociación puede conducir a un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. La cloroquina también puede inducir la prolongación del intervalo QT.[32]
Debido a que los pacientes con COVID-19 tienen una mayor incidencia de tromboembolismo venoso y la terapia anticoagulante está asociada con una reducción de la mortalidad de la UCI, se sugiere que los pacientes deben recibir tromboprofilaxis. Además, en el caso de trombofilia o trombosis conocidas, se indica la anticoagulación de intensidad terapéutica completa (por ejemplo, enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día).[33]
En Italia, una gran investigación liderada por el Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale di Napoli se centra en el uso de tocilizumab además de las terapias estándar. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido contra el receptor IL-6 y comúnmente utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis de células gigantes, síndrome de Castleman, y para el manejo de la toxicidad debido a inhibidores del punto de control inmune. Además, en los Estados Unidos, un estudio de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sari-

lumab que es otro anticuerpo anti-IL-6R, está en curso.[34]
La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para pacientes con hipoxemia refractaria a pesar de la ventilación de protección pulmonar merece ser considerada después de un análisis caso por caso. Se puede sugerir para aquellos con malos resultados a la ventilación de posición prona.[34]

Prevención

Las medidas preventivas son la estrategia actual para limitar la propagación de casos. Debido a que una epidemia aumentará siempre y cuando el R0 sea mayor que 1 (COVID-19 es 2.2), las medidas de control deben centrarse en reducir el valor a menos de 1.[35]
Las estrategias preventivas se centran en el aislamiento de los pacientes y un control cuidadoso de la infección, incluidas las medidas adecuadas que deben adoptarse durante el diagnóstico y la prestación de atención clínica a un paciente infectado. Por ejemplo, se deben adoptar precauciones de gotas, contactos y aires durante la recolección de muestras, y se debe evitar la inducción del esputo.[35]
La OMS y otras organizaciones han emitido las siguientes recomendaciones generales:

- Evite el contacto cercano con sujetos que sufren de infecciones respiratorias agudas.
- Lávese las manos con frecuencia, especialmente después del contacto con personas infectadas o su entorno.
- Evite el contacto sin protección con animales de granja o salvajes.
- Las personas con síntomas de infección aguda de las vías respiratorias deben mantener su distancia, cubrir la tos o estornudos con tejidos o ropa desechables y lavarse las manos.
- Fortalecer, en particular, en los servicios de medicina de emergencia, la aplicación de estrictas medidas de higiene para la prevención y el control de las infecciones.
- Las personas inmunocomprometidas deben evitar las reuniones públicas.[35]

La estrategia más importante para la población es lavarse las manos con frecuencia y utilizar desinfectante de manos portátil y evitar el contacto con la cara y la boca después de interactuar con un entorno posiblemente contaminado. Los trabajadores sanitarios que a cuidan a personas infectadas deben utilizar precauciones de contacto y en el aire para incluir EPI como máscaras N95 o FFP3, protección para los ojos, batas y guantes para evitar la transmisión del patógeno. [35]
Mientras tanto, la investigación científica está creciendo para desarrollar una vacuna contra el coronavirus. En los últimos días, China ha anunciado las primeras pruebas con animales, y los investigadores de la Universidad de Queensland en Australia también han anunciado que, después de completar el estudio in vitro de tres semanas, están pasando a pruebas con animales. Además, en los Estados Unidos, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus datos) ha anunciado que se ha iniciado un ensayo de fase 1 para una nueva inmunización contra el coronavirus en el estado de Washington.[35]

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de las primeras etapas de la enfermedad son inespecíficos. El diagnóstico diferencial debe incluir la posibilidad de una amplia gama de trastornos respiratorios comunes infecciosos y no infecciosos (por ejemplo, vasculitis, dermatomiositis).

- Adenovirus
- Gripe
- Metaneumovirus humano (HmPV)
- Parainfluenza
- Virus sincitial respiratorio (RSV)
- Rinovirus (frío común)

En el caso de casos sospechosos, se debe adoptar una rápida detección de antígenos y otras investigaciones para evaluar patógenos

respiratorios comunes y enfermedades no infecciosas. La Clínica Mayo propuso una herramienta de autoevaluación COVID-19 diseñada para establecer un candidato potencial para una prueba diagnóstica COVID-19 (https://www.mayoclinic.org/COVID-19-self-assessment-tool).

Estudios pertinentes y ensayos en curso

Múltiples estudios a nivel mundial están investigando el uso de remdesivir, un antiviral de amplio espectro, así como estrategias de inmunomodulación como las terapias dirigidas a IL-6 tocilizumab [NCT04317092], sarilumab [NCT04315298].[34]

Pronóstico

Los datos preliminares sugieren que la tasa de mortalidad reportada oscila entre el 1% y el 2% dependiendo del estudio y del país. La mayoría de las muertes se han producido en pacientes mayores de 50 años. Los niños pequeños parecen estar levemente infectados, pero pueden servir como vector para la transmisión adicional. [35]

Complicaciones

Aún no se dispone de complicaciones a largo plazo entre los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2 que tienen una enfermedad COVID-19 clínicamente significativa. Las tasas de mortalidad de los casos a nivel mundial se mantienen entre el 1% y el 2%. Los estudios de seguimiento aclararán el alcance de las secuelas en las funciones de los órganos, como respiratorios, renales, cardiovasculares, así como psicológicos/psiquiátricos, y relacionados con problemas de dolor crónico.[35]

Educación del paciente

Los pacientes y las familias deben recibir instrucción para:

- Mantener una buena distancia social es obligatorio para prevenir la propagación de la enfermedad.
- Para la prevención y el control de esta infección son necesarias estrictas medidas de higiene personal (lavado de manos).
- Evite el contacto cercano con sujetos que sufren de infecciones respiratorias agudas.
- Las personas con síntomas de infección aguda de las vías respiratorias deben mantener su distancia, cubrir la tos o estornudos con tejidos o ropa desechables, y lavarse las manos.
- Los pacientes inmunocomprometidos deben evitar la exposición y las reuniones públicas. Si un individuo inmunocomprometido debe estar en un espacio cerrado con múltiples individuos presentes, como una reunión en una sala pequeña; máscaras, guantes e higiene personal con jabón antiséptico deben ser llevados a cabo por aquellos en estrecho contacto con el individuo. Además, se debe realizar una limpieza previa de la habitación con agentes antisépticos y realizarla antes de la exposición. Sin embargo, teniendo en cuenta el peligro que implican estas personas, la exposición debe evitarse a menos que una reunión, evento grupal, etc. sea una verdadera emergencia.[36]

EPOC y COVID 19

Hasta la fecha, la relación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y COVID-19 no está clara. EPOC se asocia a un mayor riesgo de desarrollar una forma grave de COVID 19 [37,38], pero su prevalencia entre los sujetos infectados es menor que la de otras enfermedades como son la hipertensión arterial o la diabetes mellitus2– 37-38. Un reciente metaanálisis realizado por Zhao et al.36 determinó que en los pacientes con EPOC el riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19 (definida como necesidad de ingreso

en cuidados intensivos/ventilación mecánica o fallecimiento) se multiplicaba por 4. Sin embargo, a pesar de una mayor tendencia a una evolución clínica desfavorable, la prevalencia de esta enfermedad en el ámbito hospitalario es baja. En un estudio publicado por Guan et al.[39], fueron evaluadas las características de 1.590 casos hospitalarios confirmados y la prevalencia de EPOC era inferior al 2%. Concordante con estos resultados, Grasselli et al.[40] describieron una prevalencia inferior al 5% en pacientes COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos, cifra baja, siendo las principales comorbilidades implicadas la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la dislipidemia y la diabetes mellitus. Este hecho podría explicarse por las variaciones en la prevalencia relativa de dichas enfermedades en la población general [41-42] y por un posible sub diagnóstico de EPOC o por un cumplimiento más estricto de las normas de aislamiento social por parte de los pacientes con EPOC.[43]

Asma bronquial y COVID 19

Hasta la fecha, no hay datos consistentes para sugerir que el asma bien controlada este sobre dimensionada en COVID-19. Por lo tanto, el objetivo del manejo del asma durante la pandemia se centra en optimizar el control del asma y minimizar riesgos de exposición viral. Junto con eso se deben seguir los consejos de salud pública y distanciamiento social. El control adecuado del asma a través de cambios en el estilo de vida y adherencia a la medicación debe permanecer como la primera prioridad. Los pacientes deben recibir asesoramiento adecuado sobre el riesgo, la prevención y una acción detallada del plan de tratamiento del asma, con referencia específica adaptada a la pandemia actual. El uso de terapias biológicas puede ser efectivas para reducir la dosis de corticosteroides sistémicos, y es probable que el beneficio sea permanente. Se necesita investigación urgente para aclarar el beneficio y riesgos de las terapias para el asma durante esta nueva era.[44]

Conclusiones

- La enfermedad no es un síndrome de dificultad respiratoria en adultos "típico".
- La trombosis microvascular en la circulación pulmonar puede conducir a un aumento del espacio muerto. Se ha notificado fibrosis pulmonar temprana después de la enfermedad desde Italia. Esto podría estar relacionado con el oxígeno o la inflamación. La trombosis pulmonar se ha asociado con infartos en forma de cuña en imágenes pulmonares, sin la evidencia de trombosis venosa profunda.
- El posicionamiento prono del paciente puede ser esencial y debe hacerse precozmente. Este procedimiento debe realizarse más de una vez al día. El beneficio del prono dura menos de 4 horas en la fase temprana, pero a medida que la enfermedad avanza, los efectos beneficiosos se vuelven duraderos. El posicionamiento prono en VMNI debe ir seguido de cánula nasal de alto flujo si no se mantiene la saturación.
- Muchos centros utilizan óxido nítrico inhalado y prostaciclina con buen efecto. La taquifilaxia con óxido nítrico generalmente se observa después de 4-5 días.
- Mantener la euvolemia. Existe un alto riesgo de lesión renal aguda con hipovolemia.
- La extubación debe retrasarse más de lo habitual, especialmente si los marcadores inflamatorios permanecen altos. Realice siempre una prueba de fugas antes de la extubación.
- Asma y EPOC no tienen gran prevalencia ente los pacientes hospitalizados por COVID 19

Referencias:

1.Perlman S, Netland J. Coronavirus post-SARS: actualización sobre replicación y patogénesis. Microbiol. 2009 Jun;7(6):439-50. [PubMed: 19430490].
2.Chan JF, A KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Transmisión de especies y aparición de virus novedosos: lecciones de murciélagos y aves. Tendencias Microbiol. 2013 Oct;21(10):544-55.[PubMed: 23770275]
3.Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronavirus emergentes: Estructura del genoma, replicación y patogénesis. J. Med. Virol. 2020 Abr;92(4):418-423. [PubMed: 31967327].
4.Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, A KK, Yuan S, Yuen KY. Caracterización genómica del coronavirus humano-patógeno humano de 2019 aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan. Infecto de microbios emerg. 2020;9(1):221-236. [PubMed: 31987001]
5. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol y Distribución superficial del síndrome respiratorio agudo grave Coronavirus 2 en hospitales, Wuhan, China, 2020. Infecto emergente. 2020 Abr 10;26(7) [PubMed: 32275497]
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados públicamente: estimación y aplicación. Pasante. 2020 mayo 05;172(9):577-582. [PubMed: 32150748]
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao, GF Cow, GF Cow. Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de neumonía infectada por coronavirus novel. N. Engl. J. Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. [PubMed: 31995857]
8. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Modelado dinámicamente del SARS y otras enfermedades respiratorias emergentes: pasado, presente y futuro. Epidemiología. 2005 Nov;16(6):791-801. [PubMed: 16222170]
9. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 de coronavirus: Estructuras y funciones de una gran proteína multidominio. Res. 2018 Ene.149:58-74. [PubMed: 29128390]
10. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Estructura Cryo-EM de la glicoproteína pico coronavirus SARS en complejo con su receptor de células huésped ACE2. PLoS Pathog. 2018 Aug;14(8):e1007236. [PubMed: 30102747]
11. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: El papel de los nsp2 y nsp3 en su patogénesis. J. Med. Virol. 2020 21 de febrero; PubMed: 32083328]
12. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 vasos pulmonares síndrome tromboinomatorio obstructivo (MicroCLOTS). Crit Care Resusc. 2020 Abr 15; [PubMed: 32294809]
13. Inducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) e inflamación pulmonar por Coronavirus-19 (COVI-19 o SARS-CoV-2): estrategias antiinflamatorias. J. Biol. Regul. Homeost. Agentes. 2020 Mar 14;34(2) [PubMed: 32171193]
14. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Patología pulmonar de la neumonía por coronavirus novel (COVID-19) en fase temprana 2019 en dos pacientes con cáncer de pulmón. J Thorac Oncol. 2020 Mayo;15(5):700-704. [PubMed: 32114094]

15. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, Zhang S, Cao T, Yang C, Li M, Guo G, Chen X, Chen Y, Lei M, Liu H, Zhao J, Peng P, Wang CY, Du R. Cambios Histopatológicos y SARS-CoV-2 Inmunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. Pasante. 2020 Mayo 05;172(9):629-632. [PubMed: 32163542]
16. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willi N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Examen post mortem de pacientes COVID-19 revela daño alveolar difuso con congestión capilar grave y hallazgos variados de pulmones y otros órganos que sugieren disfunción vascular. Histopatología. 2020 Mayo 04. [PubMed: 32364264]
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Guo X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Características clínicas de pacientes infectados con 2019 nuevos coronavirus en Wuhan, China. Lanceta. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [PubMed: 31986264]
18. Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: Resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. Jama. 2020 24 de febrero; [PubMed: 32091533]
19. Kogan A, Segel MJ, Ram E, Raanani E, Peled-Potashnik Y, Levin S, Sternik L. Síndrome de dificultad respiratoria aguda después de la cirugía cardíaca: Comparación de la definición de la Conferencia de Consenso Estadounidense-Europea frente a la Definición de Berlín. Respiración. 2019;97(6):518-524. [PubMed: 30650409]
20. Cantante M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall, JC Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL Angus DC. Las Definiciones de Consenso Internacional para la Sepsis y el Shock Séptico (Sepsis-3). Jama. 2016 23 de febrero;315(8):801-10. [PubMed: 26903338]
21.Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, JC, Yealy DM, Yende S Angus, DC. Derivación, validación y posibles implicaciones de tratamiento de nuevos fenotipos clínicos para la sepsis. Jama. 2019 28;321(20):2003-2017. [PubMed: 31104070]
22. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptación y validación de una puntuación de evaluación de insuficiencia orgánica secuencial pediátrica y evaluación de las definiciones de sepsis-3 en niños gravemente enfermos. JAMA Pediatr. 2017 Oct 02;171(10): 172352. [PubMed: 28783810]
23. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. El papel diagnóstico y predictivo de NLR, d-NLR y PLR en pacientes con COVID-19. Int. Inmunofarmacéutico. 2020 Abr 13;84:106504. [PubMed: 32304994]
24. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 no conduce a un síndrome de dificultad respiratoria aguda "típico". Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020 Mayo 15;201(10):1299-1300. [PubMed: 32228035]
25. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV. Dispersión de aire exhalado durante el tratamiento con cánula nasal de alto flujo frente a CPAP a través de diferentes máscaras. Eur. Respir. J. 2019 Abr;53(4). [PubMed: 30705129]
26. Wu CN, Xia LZ, Li KH, Ma WH, Yu DN, Qu B, Li BX, Cao Y. Intubación de traqueal de fibra óptica asistida por oxigenación de alto flujo en pacientes en estado crítico con neumo-

nía COVID-19: un ensayo prospectivo aleatorizado controlado. H. J Anaesth. 2020 Mar 19. [PubMed: 32200994]
27. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T , Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. Un ensayo de Lopinavir-Ritonavir en adultos hospitalizados con COVID-19 grave. N. Engl. J. Med. 2020 Mayo 07;382(19):1787-1799. [PubMed: 32187464]
28.Gordon CJ, Tchesnokov EP, Fen g JY, Porter DP, G.tte M. El compuesto antiviral remdesivir inhibe poderosamente la ARN polimerasa dependiente del ARN del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. J. Biol. Chem. 2020 Abr 10;295(15):4773-4779. [PubMed: 32094225]
29. De Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Tratamiento remdesivir profiláctico y terapéutico (GS-5734) en el modelo de rumiar macaco de la infección por MERS-CoV. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020 Mar 24;117(12):6771-6776.[PubMed: 32054787]
30. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabriére E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hidroxicloroquina y azitromicina como tratamiento de COVID-19: resultados de un ensayo clínico no aleatorio de etiqueta abierta. Int. J. Antimicrob. Agentes. 2020 Mar 20;:105949. [PubMed: 32205204]
31. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: desde propiedades antiinflamatorias in vitro e inmunomoduladoras hasta la práctica clínica en enfermedades respiratorias. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012 Mayo;68(5):479-503. [PubMed: 22105373]
32. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con el uso de hidroxicloroquina con o sin azitromicina concomitante entre pacientes hospitalizados que dan positivo para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Mayo 01; [PubMed: 32356863]
33.Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Riesgo tromboembólico y terapia anticoagulante en pacientes CONEVID-19: evidencia emergente y llamada a la acción. H. J. Haematol. 2020 Abr 18; [PubMed: 32304577]
34. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Función anti-IL6R en el tratamiento del SRAS relacionado con COVID-19. J Transl Med. 2020 Abr 14;18(1):165. [PubMed: 32290847]
35. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, Picardo SG. COVID-19 Pandemic ARDS Survivors: ¿Dolor después de la tormenta? Sí, Anesth. Un analg. 2020 Abr 27; [PubMed: 32345855]
36. Marco Cascella; Michael Rajnik; Arturo Cuomo; Scott C. Dulebohn; Raffaela Di Napoli. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]
37. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPDand smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and metaanalysis.J Med Virol. 2020, http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889.
38. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baselinecharacteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. JAMA. 2020;323:1574–81.
39. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR,

Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55:2000547, pii2000547.
40. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. JAMA. 2020;323:1574–81.
41. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. Lancet. 2012;380:37–43, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
42. Wang HH, Wang JJ, Wong SY, Wong MC, Li FJ, Wang PX, et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the health care system: Crosssectional survey among 162,464 community household residents in southern China. BMC Med. 2014;12:188, http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0188-0.
43. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet LP, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:1130–9, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201804-0621CI
44. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan.

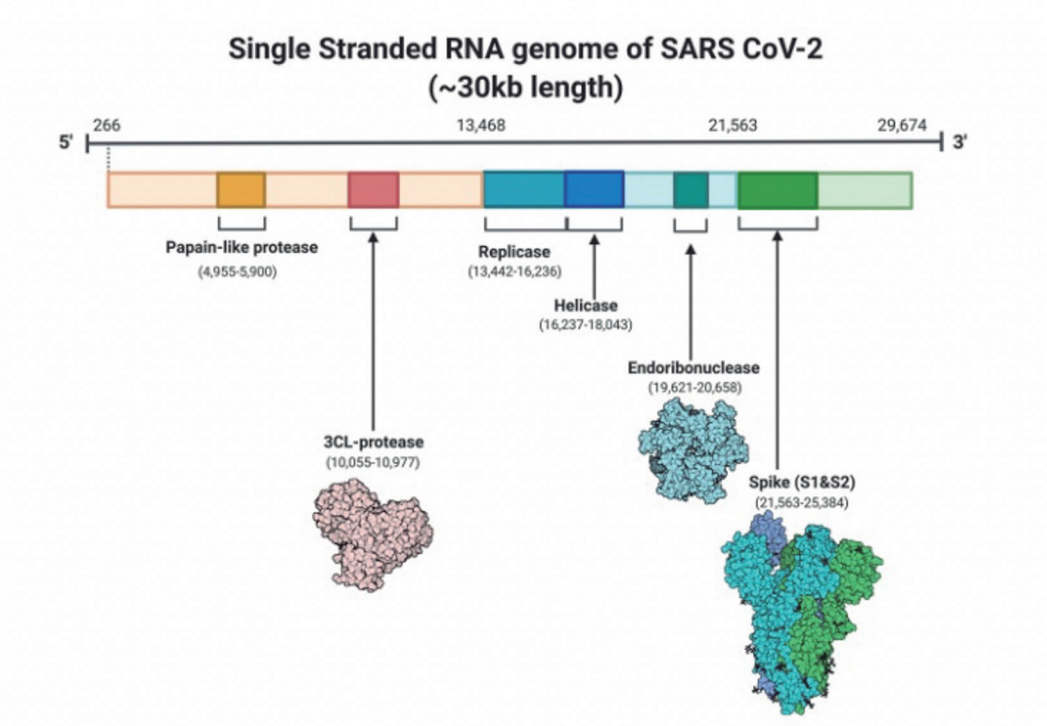

Figura 1. Genoma de ARN de una sola cadena de SARS-CoV-2. Rohan Bir Singh, MD. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]

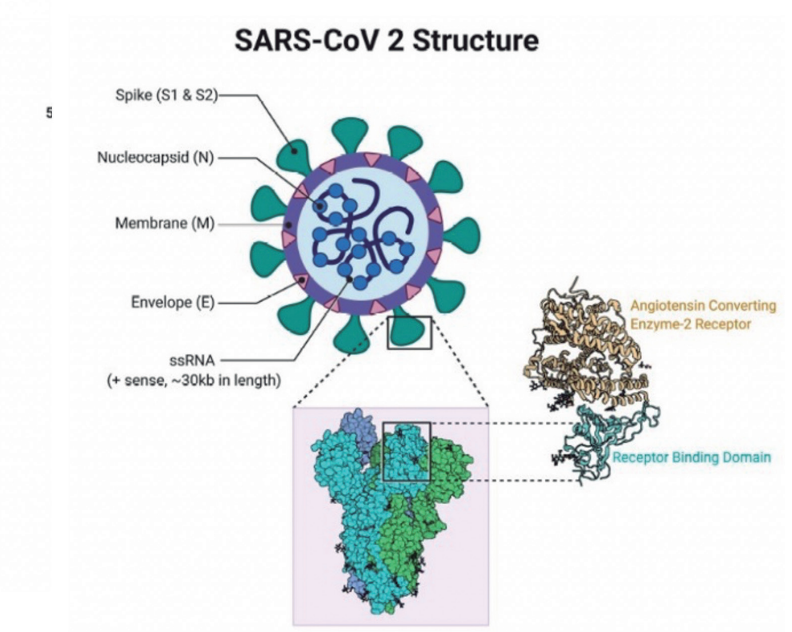

Figura 2. Estructura SARS- CoV-2. Rohan Bir Singh, MD. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]

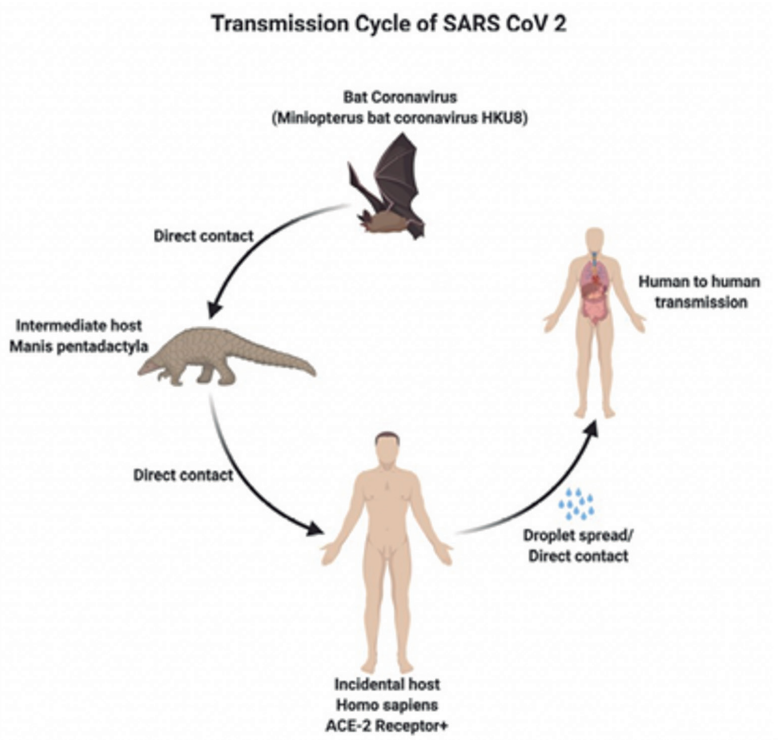

Figura 3. Ciclo de transmisión del SARS CoV-2. Rohan Bir Singh, MD; Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]

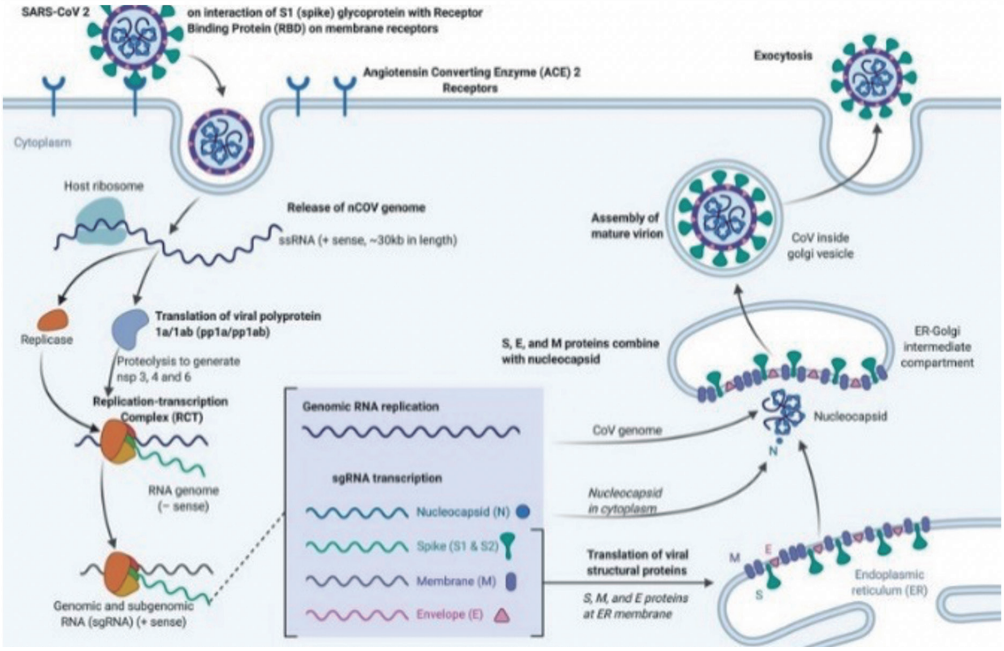

Figura 4. Replicación del corononavirus. Rohan Bir Singh, MD. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]

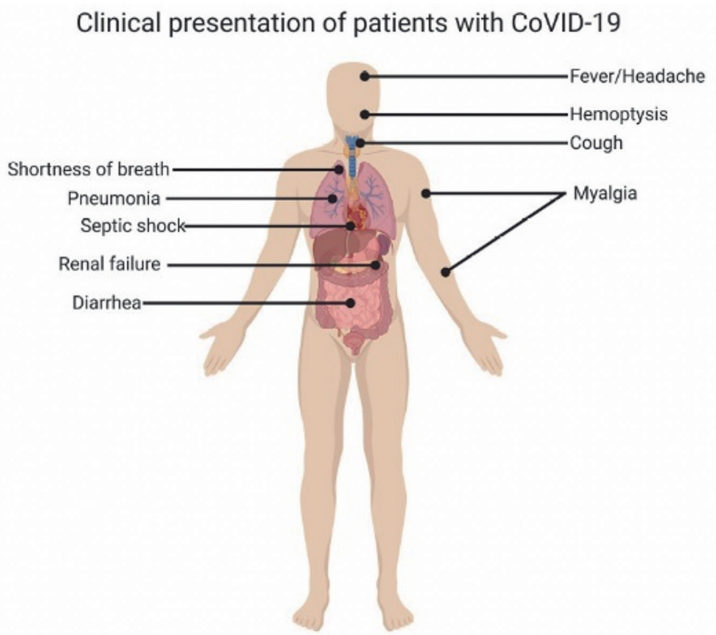

Figura 5. Presentación Clínica de Pacientes con COVID-19. Rohan Bir Singh, MD. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jul 4. [PubMed: 32150360]