

ARTÍCULOS ESPECIALES:

Aproximación a la virología por Coronavirus Humanos (HCoV) y fisiopatología de canales iónicos en las células alveolares tipo II pulmonares en SARS-CoV y MERS-CoV

Dianas terapéuticas en el mecanismo virológico del Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV2)

Dianas terapéuticas en la respuesta hiperinflamatoria en la infección por el Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV2)

Descripción en persona, lugar y tiempo de casos Covid-19 identificados a través del resultado de su Primera prueba diagnóstica (PCR o test de Anticuerpos) en el Área Integrada de Talavera de la Reina entre el 13 de marzo y el 11 de mayo de 2020

Experiencia del Servicio de Medicina Preventiva de la GAI de Talavera de la Reina frente a la epidemia del COVID-19: Capítulo Primero

CARTAS AL EDITOR:

La codificación de los informes hospitalarios en tiempos de la COVID-19

PÍLDORA DE HISTORIA:

La gripe española de 1918 en Talavera de la Reina



En este número...

Editorial

Cartas al Editor

-  La codificación de los informes hospitalarios en tiempos de la COVID-19.

Artículos Especiales

-  Aproximación a la virología por Coronavirus Humanos (HCoV) y fisiopatología de canales iónicos en las células alveolares tipo II pulmonares en SARS-CoV y MERS-CoV.
-  Dianas terapéuticas en el mecanismo virológico del Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV2).
-  Dianas terapéuticas en la respuesta hiperinflamatoria en la infección por el Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV2).
-  Descripción en persona, lugar y tiempo de casos Covid-19 identificados a través del resultado de su primera prueba diagnóstica (PCR o test de Anticuerpos) en el Área Integrada de Talavera de la Reina entre el 13 de marzo y el 11 de mayo de 2020.
-  Experiencia del Servicio de Medicina Preventiva de la GAI de Talavera de la Reina frente a la epidemia del COVID-19: Capítulo Primero.

Píldora Histórica

-  La gripe española de 1918 en Talavera de la Reina.

Unidad de Apoyo a la Investigación

Encuentros y reuniones científicas

Normativa Editorial

¿Quiénes Somos?

Editorial

La nueva "anormalidad"

Puede que, a algunos de ustedes queridos lectores, les haya chocado el título de esta editorial, pero no me veía capaz de expresarlo de ningún otro modo. Porque no sé cuál es su opinión, pero desde luego, yo no me encuentro en una situación "normal", claro está que primero deberíamos consensuar ¿qué es la normalidad? Si entendemos normalidad como llevar nuestro día a día, las relaciones sociales (familia, amigos...), el trabajo y todo lo "cotidiano" igual que antes de la crisis, creo que pocos podríamos contestar que no ha habido cambios significativos, sin embargo, no debemos olvidar que el término crisis deriva del griego <<Krisis>>, que significa <<decisión>>. En eso sí estoy totalmente de acuerdo, creo que durante este tiempo de la COVID 19 todos hemos tenido tiempo para la reflexión y la introspección, y quizá hemos aprendido a ponderar las cosas que realmente tienen valor y otras, más superfluas, banales o superficiales, en su justa medida. Se nos ha brindado, por tanto, la oportunidad de parar por un instante ese ritmo frenético y tomar decisiones, unas valientes, otras que pueden causar cierto vértigo por estar ante algo desconocido, pero sin duda, como ha demostrado la historia en otras situaciones parecidas, se abre un horizonte lleno de oportunidades.

A mí se me ocurre un mundo mejor en el que el grupo, lo colectivo y la solidaridad supera al individualismo, un mundo en el que los pequeños detalles tienen importancia, en el que tenemos más gratitud y empatía hacia el prójimo y en el que todos remamos por el bien común. Nosotros en este aspecto siempre intentamos poner nuestro granito de arena, aportar algo más de conocimiento para que todos y cada uno de nosotros podamos tomar decisiones conscientes, fundamentadas y razonadas. Por todo ello y porque, obviamente, las circunstancias obligan, lanzamos este número de "SALUX Especial COVID 19" en el que podremos leer sobre particularidades de los coronavirus, su fisiopatología y las posibles dianas terapéuticas a nuestra disposición, así como una descripción del magnífico trabajo que los compañeros preventivistas y epidemiólogos han llevado a cabo. En la píldora histórica, el Dr. Juan Atenza, nos hablará de la epidemia de la gripe "mal llamada española" de 1915 y su repercusión en Talavera, al podremos aprender un siglo más tarde.

A su vez añadimos un suplemento especial con un recopilatorio de las medidas y estrategias publicadas por el Ministerio de Sanidad entre los meses de enero y junio de este año 2020 para combatir la pandemia por SARS-COV-2.

Ya tan solo me queda despedirme, esperamos que la lectura sea de su agrado y la encuentren entretenida y didáctica.

Aprovecho la oportunidad de desearles un feliz verano, pero sin olvidar extremar las precauciones, apelando a su responsabilidad individual, por favor, lleven la mascarilla, lávense las manos, eviten las aglomeraciones y tengan especial cuidado en las reuniones familiares, ¡no bajen la guardia!

Un cordial saludo.



Joaquín Álvarez Gregori

Coordinador de Investigador
Editor-Jefe de SALUX
Gerencia de Atención Integrada de
Talavera de la Reina (SESCAM)

Cartas al Editor

LA CODIFICACIÓN DE LOS INFORMES HOSPITALARIOS EN TIEMPOS DE LA COVID-19

Serrano-Núñez I¹, Marín-Guerrero AC², Del Pino-Amor, Y¹

¹ Unidad de Codificación – Servicio de Documentación Clínica y Admisión (UDCA) de la Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).

² Unidad de Apoyo a la Investigación, Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).

Autor de correspondencia: Irene Serrano Núñez. Unidad de Codificación – Servicio de Documentación Clínica y Admisión (UDCA) de la Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (Toledo). Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo). España. Email: iserrano@sescam.jccm.es

Sr. Editor:

La Unidad de codificación depende funcionalmente del Servicio de Documentación Clínica y Admisión UDCA de la Gerencia de Área integrada de Talavera de la Reina.

Nuestra función es la de codificar los diagnósticos y procedimientos de los procesos asistenciales en el hospital. Actualmente utilizamos para nuestro trabajo la CIE-10-ES electrónica (3ª edición) junto con los manuales, cuadernos y notas de la Unidad Técnica nacional (1). Esta herramienta on-line está basada en la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se ocupa a nivel internacional de realizar esta clasificación con fines estadísticos relacionados con morbilidad y mortalidad (2).

Desde el punto de vista de la codificación siempre es un reto adaptarse a las nuevas normativas y reglas que se deben utilizar para traducir a códigos entendibles las enfermedades diagnosticadas por los médicos en la atención a los pacientes, y el caso de la enfermedad COVID-19 no ha sido una excepción.

La infección por SARS-CoV-2 causante de la nueva enfermedad COVID 19, no disponía de un código específico en la CIE-10, pero a partir del 1 de julio de 2020 se estableció por normativa el uso del nuevo código **U07.1 COVID-19**, para aplicar a la codificación de las altas con infección COVID-19.

Según lo especificado, solo deben codificarse como COVID-19 los diagnósticos confirmados que hayan sido constatados por el clínico o por la presencia documental de una prueba con resultado positivo a COVID-19 (3).

Código que ha sido especialmente importante para tener codificado y relacionado todo lo referente al virus y que se ha utilizado en todos los niveles para obtener información que se pueda explotar en términos estadísticos y para la misma gestión de la pandemia.

Antes de la aplicación de la nueva normativa hemos utilizado códigos de adaptación a las diferentes casuísticas de la infección por COVID-19 que aparecían en los informes de alta conforme avanzaba la pandemia. Desafío que nos obligaba a plantearnos nuevas opciones, a la vez que teníamos que adaptar la codificación a los diferentes resultados clínicos que se presentaban.

Antes de la nueva normativa del 1 de julio, para codificar los informes de alta hospitalaria de los casos COVID-19 usábamos los códigos **B34.2** y **B97.29**.

Así, por ejemplo, en el caso de una embarazada con COVID-19 asintomática utilizábamos el código **O98.5** que corresponde a la subcategoría otras enfermedades virales que complican el embarazo, parto y puerperio, seguido del código **B34.2** que corresponde a infección debida a coronavirus no especificada.

Este mismo código **B34.2** también era utilizado para pacientes confirmados como COVID-19, asintomáticos o bien que presentan síntomas característicos de una infección (fiebre, malestar, tos, etc.) pero no manifiestan como consecuencia de dicha infección otra afección clínica susceptible de ser codificada en otro lugar, como por ejemplo una infección respiratoria, neumonía, gastroenteritis, etc.).

El código **B97.29** que se refiere a otros coronavirus como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto, se utilizó como código adicional, para casos diagnosticados de COVID-19 que desarrollaban como consecuencia de la infección, enfermedad, como por ejemplo neumonías, bronquitis, SARS, gastroenteritis, etc.

Afortunadamente en Castilla-La Mancha tenemos un foro de codificación donde podemos preguntar las dudas que nos van surgiendo, y a su vez cuando esas preguntas son de calado, sobrepasan los conocimientos técnicos o son de interés para todos los codificadores, son trasladadas a la Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES del Ministerio de Sanidad.

Las respuestas dadas por el Ministerio crean los cuadernos de codificación, que son fruto del trabajo de sus colaboradores e incorporan los acuerdos y consensos adoptados, en relación con el uso de la clasificación y la resolución de preguntas dirigidas a la Unidad Técnica. Esta unidad es el referente en España para la normalización y unificación de criterios en la codificación de diagnósticos y procedimientos para el CMBD estatal. El objetivo no es otro que el de mejorar el Registro de Atención Especializada RAE-CMBD haciendo más útil la información que resulta del mismo (4).

En estos foros se resuelven dudas diarias, como, por ejemplo, esta pregunta que corresponde a la normativa del primer semestre del 2020 sobre COVID-19 (4).

PREGUNTA FORO: Secuela de infección por COVID-19. Se trata de un paciente ingresado en otro centro hospitalario por neumonía COVID 19 (PCR positiva) desde el 20/03/2020 al 01/04/2020. Alta a domicilio con PCR negativa. Ingresa en nuestro hospital, en cirugía torácica por "hidro-neumotórax como secuela de COVID-19, según especifican en el informe de alta, con PCR negativa. Lo hemos codificado con los siguientes códigos: J94.8 Otros problemas pleurales especificados, y B94.8 Secuelas de otras enfermedades infecciosas y parasitarias especificadas.

RESPUESTA: Una secuela es la afección residual producida después de que haya terminado la fase aguda de una enfermedad o lesión. No hay límite de tiempo para poder utilizar un código de secuela. El efecto residual puede ser evidente en una etapa precoz, como ocurre en un infarto cerebral, o puede aparecer meses o años más tarde, tal como sucede en las que se asocian a una lesión traumática previa. La sección B90-B94 SECUELAS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS, clasifica las secuelas causadas por enfermedades infecciosas y parasitarias de las categorías A00 Cólera - B89 Enfermedad parasitaria, no especificada. El código de la afección residual se secuenciará en primer lugar seguido del código correspondiente de secuela. Estos códigos no se pueden utilizar para codificar infecciones crónicas, solo se deben emplear cuando la infección ha sido tratada y ya no está presente, pero ha dejado un efecto residual en el paciente. Debe confirmar en la documentación clínica que efectivamente se trata de una secuela y que la afección no guarda relación con algún procedimiento realizado en el ingreso anterior o con patología previa del paciente. Si efectivamente se trata de una secuela la codificación que propone es correcta: J94.8 Otros problemas pleurales especificados B94.8 Secuelas de otras enfermedades infecciosas y parasitarias especificadas

Como Unidad de Codificación, no solo contamos para hacer nuestro trabajo con las herramientas antes mencionadas (CIE-10, foros o los cuadernos de codificación). También nos apoyamos en los informes de alta que realizan los clínicos de los cuales transformamos a códigos los diagnósticos. Nos implicamos para extraer la máxima información disponible, exigiéndonos implicación y esfuerzo, para que cada informe se codifique de la mejor manera posible.

En los meses que vivimos la ola de la pandemia, las patologías urgentes convivían con la COVID-19. Por ejemplo, casos de pacientes ingresados urgentemente por síndrome respiratorio asociado a COVID-19, estuvieron al mismo tiempo que casos de pacientes ingresados por patología traumática, que al hacer la prueba PCR al ingreso, nos sorprendían con su positividad. Nos acostumbramos a que la infección apareciese en el informe de una paciente embarazada de un parto sin complicaciones o en un

ingreso de una patología de salud mental. Y esto nos hace super conscientes de lo que esto supone de esfuerzo extra para los profesionales de la salud en su conjunto.

Finalmente comentar, que de alguna manera también percibimos la realidad de la situación a través de los informes. Y tomamos conciencia de lo que estaba suponiendo la pandemia de la COVID-19. El número de éxitos, el aislamiento de los pacientes, la gravedad de los casos, la falta de información sobre la nueva enfermedad. Y sobre todo el esfuerzo de adaptación por parte de todos profesionales de la salud que de alguna manera han estado ahí en un escenario desconocido, cambiante y estresante.

Bibliografía

1. CIE10ES, Edición electrónica de la CIE-10-ES 3a Edición-Enero 2020 © Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria www.mscbs.gob.es. - Buscar con Google [Internet]. [citado 26 de julio de 2020]. Disponible en: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/metabuscadador.html>
2. WHO, ICD-10 Version:2019 [Internet]. [citado 26 de julio de 2020]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
3. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES, Subdirección general de información sanitaria. Anuncio de cambio y nueva normativa para la codificación de la infección por SARS-CoV-2 (COVID_19).1 de Julio de 2020. [citado 26 de julio de 2020] Disponible en: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/documentation/documentation.html>
4. Unidad técnica de codificación CIE-10-ES. Ministerio de Sanidad. Monográfico COVID-19 Actualización procedimientos de reconstrucción mamaria Preguntas a la unidad. Cuadernos de Codificación CIE-10-ES, Número 9. 1er semestre de 2020. [citado 26 de julio de 2020] Disponible en : <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/documentation/documentation.html>

SALUX 

REVISTA DE CIENCIA Y HUMANIDADES

www.revistasalux.com

Un espacio para compartir conocimiento y experiencia entre profesionales

Artículos Especiales

APROXIMACIÓN A LA VIROLOGÍA POR CORONAVIRUS HUMANOS (HCOV) Y FISIOPATOLOGÍA DE CANALES IÓNICOS EN LAS CÉLULAS ALVEOLARES TIPO II PULMONARES EN SARS-COV Y MERS-COV

Jesús Jurado-Palomo^{1,2,3}, Álvaro Moreno-Ancillo¹, Joaquín Álvarez Gregori⁴, Begoña Polonio López², José Luis Martín Conty², Alicia Mohedano², Antonio Viñuela²

¹ Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

² Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Castilla La Mancha (UCLM)

³ Grupo Español de Estudio de Angioedema mediado por Bradicina (GEAB). Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEALC)

⁴ Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

Autor de correspondencia: Jesús Jurado Palomo. Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo). España. Email: h72jupaj@yahoo.es

RESUMEN

Revisión del papel de las moléculas más importantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2) en la fisiopatología del edema alveolar pulmonar. Las viroporinas son proteínas virales con actividad de canal iónico que juegan un papel importante en varios procesos, incluida la replicación del virus y la patogénesis.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV2, COVID-19, ECA2, proteína E.

ABSTRACT

Review of the role of the most important molecules of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov2) in the pathophysiology of pulmonary alveolar edema. Viroporins are viral proteins with ion channel activity that play an important role in various processes, including virus replication and pathogenesis.

KEY WORDS: Peripheral arterial disease, cardiovascular risk, aortic aneurysm, brachial-ankle index, primary care.

Abreviaturas: ARN: ácido ribonucleico; Bcl-xL: proteína anti-apoptótica del linfoma B extra-grande (Bcl-xL - anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-extra-large); CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); COVID19: enfermedad por coronavirus 2019 (coronavirus disease-2019); ECA2: enzima convertidora de angiotensina tipo II; ENaC: canal epitelial de iones Na⁺ sensible al amiloride (amiloride-sensitive sodium channel); ERGI: compartimento intermedio retículo endoplasmático-aparato de Golgi (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment); HCoV: coronavirus humano; PALS: proteína asociada con la proteína 1 de *Caenorhabditis elegans* lin-7 (PALS1 - protein associated with *Caenorhabditis elegans* lin-7 protein 1); PBM: motivo de unión a PDZ (PBM-binding motif); PDZ: (postsynaptic density 95, PSD-85; Disks large, Dlg; Zonula occludens-1, ZO-1); SARS-Cov1: coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1); SARS-Cov2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); TMPRSS2: proteasa transmembrana, serina 2.

Introducción

La familia de los coronavirus humanos (HCoV) puede ocasionar infecciones en seres humanos, siendo una enfermedad zoonótica, ya que se transmite de animales (aves y mamíferos) al ser humano (1). La clínica que muestran los pacientes afectados por HCoV varían entre procesos que se asemejan al resfriado común hasta cuadros graves como los descritos con el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (2) (SARS-CoV1) (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1) y el virus causante del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-Cov) (middle east respiratory syndrome coronavirus (3)). No existe tiempo para el desarrollo de fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) (coronavirus disease-2019) (1). Es fundamental conocer los mecanismos fisiopatológicos y virológicos con fines terapéuticos.

Proteínas estructurales fundamentales

El genoma del HCoV codifica cuatro proteínas estructurales fundamentales⁴, que son necesarias para formar la partícula viral:

- la espiga (spike – S): responsable de la unión del HCoV con los receptores de la célula huésped facilitando la entrada viral (5-7). La unión del virus con la enzima convertidora de angiotensina tipo II (ECA2), constituye el punto de entrada para infectar células humanas, siendo dicha unión cebada por la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) (8, 9).
- la nucleocápside (N): se une al genoma de ácido ribonucleico (ARN) de HCoV formando la nucleocápside (10).
- la de membrana (M): proteína estructural más abundante que interactúa con otras proteínas estructurales para el ensamblaje de la envoltura viral (11).
- la de envoltura (E): durante la replicación se expresa abundantemente en retículo endoplásmico, aparato de Golgi y el compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi (ERGI) (endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment), aunque sólo se expresa en pequeñas cantidades en la envoltura del virión (12, 13). En ausencia de proteína E, se objetivan títulos reducidos de partículas virales, se impide la maduración viral con incompetencia para la propagación. Esto se ha objetivado in vitro con HCoV recombinantes carentes de proteína S (14-18).

Cualquiera de dichas proteínas puede ser la base de futuras vacunas frente al SARS-CoV2. En la carrera por la fabricación de la vacuna anti-SARS-CoV219, existen más de 125 candidatos de vacuna anti-SARS-CoV2 (20).

Proteína de envoltura

La proteína de envoltura E es una proteína transmembrana corta de 76-109 aminoácidos (8,4-12 kDa) (21-23), que consta de: un extremo aminoterminal corto (7-12 aa) hidrófilo, seguido de un dominio transmembrana (25 aa) hidrófobo donde existe una α -hélice anfipática con propiedades de formación de un poro conductor de iones (24-26); y un largo extremo carboxiterminal (27-32). Puede establecer interacciones homotípicas, formando multímeros homo-oligoméricos dependientes del dominio transmembrana (31) y generando una proteína de canal iónico conocida como viroporina (32,33).

Se ha observado que la proteína E interacciona con las siguientes proteínas del huésped:

- Proteína anti-apoptótica del linfoma B extragrande (Bcl-xL - anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-extra-large) (34).
- Proteína asociada con la proteína 1 de *Caenorhabditis elegans* lin-7 (PALS1 - protein associated with *Caenorhabditis elegans* lin-7 protein 1) (35).
- Sintenina: el PDZ (Postsynaptic density 95, PSD-85; Disks large, Dlg; Zonula occludens-1, ZO-1)-binding motif (PBM) del extremo carboxiloterminal de la proteína E del SARS-CoV se une con una proteína PDZ del huésped denominada sintenina, que se reubica en el citoplasma activando la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK - p38 mitogen-activated protein kinase) y activándose la cascada de citocinas proinflamatorias (36).
- subunidad α -1 ATPasa de sodio / potasio (Na⁺/K⁺), que participa en el mantenimiento de la homeostasis iónica, pudiendo explicar la disminución de actividad de canales de sodio epiteliales (13).
- estomatina, que participa en el mantenimiento de la homeostasis iónica, pudiendo explicar la disminución de actividad de canales de sodio epiteliales (13).

Aunque muchos HCoV codifican dos proteínas que homo-oligomerizando pueden formar viroporinas, en el SARS-CoV1 se codifican tres proteínas: 3a, E y 8a. Las proteínas 3a y E contienen un motivo de unión a PDZ

(PBM), que puede unirse a más de 400 proteínas celulares que contienen un dominio PDZ (36, 37).

Fisiopatología del edema en alvéolos pulmonares y posibles dianas terapéuticas

En condiciones fisiológicas, el edema en los alvéolos pulmonares se resuelve por la acción de tres proteínas (Figura 1) (38):

- La bomba de Na⁺/K⁺ ATP-asa, que permite introducir dos iones K⁺ intracelularmente y salir tres iones Na⁺ al exterior celular por transporte activo.
- El canal epitelial de iones Na⁺ sensible al amiloride (ENaC) (amiloride-sensitive sodium channel), que permiten el transporte de Na⁺ por difusión facilitada. Están distribuidos en órganos tales como pulmón, intestino grueso, riñón, endotelio vascular y placenta.
- El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que pertenece a los transportadores ABC ejerciendo su función mediante transporte activo primario.

Como se ha remarcado, se ha descrito que las moléculas de estos transportadores contienen dominio PDZ. Las proteínas que incluyen un dominio estructural (PBM) de los virus SARS-CoV1 y MERS-CoV interaccionan con dichos dominios, dando lugar a edema de alvéolos pulmonares (25, 36).

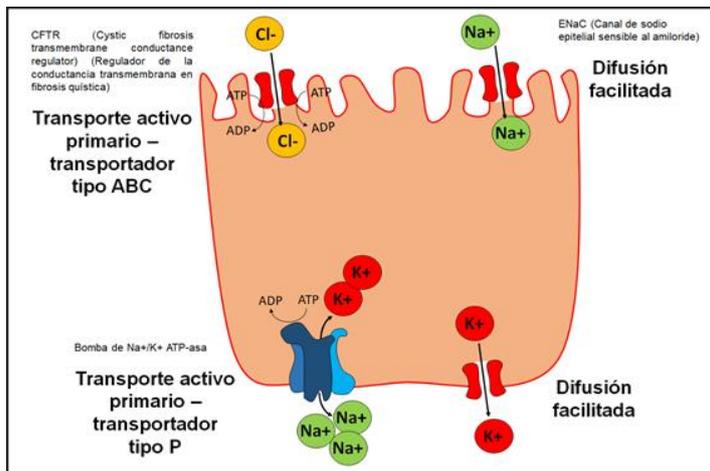


Figura 1: Transportadores fisiológicos que evitan edema en alvéolos pulmonares.

Conclusiones

Ante la epidemia actual por el SARS-CoV2, una posible diana terapéutica de la patología causa-

da por HCoV podría ser la identificación de fármacos que interrumpan las uniones PBM-PDZ ya que dichas vías estarían implicadas en fisiopatología de la infección. La proteína E puede ser origen de la futura vacuna. Las viroporinas son proteínas virales con actividad de canal iónico que juegan un papel importante en varios procesos, incluida la replicación del virus y la patogénesis.

Bibliografía

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res.* 2006;71(2-3):397-403.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815/coronaviruse/situation-reports/20200614-covid-19-sitrep-146.pdf?sfvrsn=5b89bdad_6
4. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
5. Siu Y, Teoh K, Lo J, Chan C, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008;82(22):11318-30.
6. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature.* 2016;531(7592):118-21.
7. Song HC, Seo M-Y, Stadler K, Yoo BJ, Choo Q-L, Coates SR, et al. Synthesis and characterization of a native, oligomeric form of recombinant severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol.* 2004;78(19):10328-35.
8. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18.
9. 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;181:1-10.
10. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2005;64:165-230.
11. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011;174(1):11-22.
12. Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology.* 2015;478:75-85.
13. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Álvarez E, Jiménez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Llorente M, et al. Subcellular location and topology of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology.* 2011;415(2):69-82.
14. De Diego ML, Álvarez E, Almazán F, Rojas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol.* 2007;81(4):1701-13.

15. Kuo L, Masters PS. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol.* 2003;77(8):4597-608.
16. Ortego J, Ceriani JE, Patiño C, Plana J, Enjuanes L. Absence of E protein arrests transmissible gastroenteritis coronavirus maturation in the secretory pathway. *Virology.* 2007;368(2):296-308.
17. Curtis KM, Yount B, Baric RS. Heterologous gene expression from transmissible gastroenteritis virus replicon particles. *J Virol.* 2002;76(3):1422-34.
18. Ortego J, Escors D, Laude H, Enjuanes L. Generation of a replication-competent, propagation-deficient virus vector based on the transmissible gastroenteritis coronavirus genome. *J Virol.* 2002;76(22):11518-29.
19. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020;580(7805):576-7.
20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-6.
21. Kuo L, Hurst KR, Masters PS. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol.* 2007;81(5):2249-62.
22. Arbely E, Khattari Z, Brotons G, Akkawi M, Salditt T, Arkin IT. A highly unusual palindromic transmembrane helical hairpin formed by SARS coronavirus E protein. *J Mol Biol.* 2004;341(3):769-9.
23. Raamsman MJ, Locker JK, de Hooge A, de Vries AA, Griffiths G, Vennema H, et al. Characterization of the coronavirus mouse hepatitis virus strain A59 small membrane protein E. *J Virol.* 2000;74(5):2333-42.
24. Verdiá-Báguena C, Nieto-Torres JL, Alcaraz A, DeDiego ML, Torres J, Aguilera VM, et al. Coronavirus E protein forms ion channels with functionally and structurally-involved membrane lipids. *Virology.* 2012;432(2):485-94.
25. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014;10(5):e1004077.
26. Verdiá-Báguena C, Nieto-Torres JL, Alcaraz A, DeDiego ML, Enjuanes L, Aguilera VM. Analysis of SARS-CoV E protein ion channel activity by tuning the protein and lipid charge. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1828(9):2026-31.
27. Corse E, Machamer CE. Infectious bronchitis virus E protein is targeted to the Golgi complex and directs release of virus-like particles. *J Virol.* 2000;74(9):4319-26.
28. Li Y, Surya W, Claudine S, Torres J. Structure of a conserved Golgi complex-targeting signal in coronavirus envelope proteins. *J Biol Chem.* 2014;289(18):12535-49.
29. Liao Y, Yuan Q, Torres J, Tam J, Liu D. Biochemical and functional characterization of the membrane association and membrane permeabilizing activity of the severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. *Virology.* 2006;349(2):264-75.
30. Torres J, Maheswari U, Parthasarathy K, Ng L, Liu DX, Gong X. Conductance and amantadine binding of a pore formed by a lysine-flanked transmembrane domain of SARS coronavirus envelope protein. *Protein Sci.* 2007;16(9):2065-71.
31. Torres J, Wang J, Parthasarathy K, Liu DX. The transmembrane oligomers of coronavirus protein E. *Biophys J.* 2005;88(2):1283-90.
32. Parthasarathy K, Ng L, Lin X, Liu DX, Pervushin K, Gong X, et al. Structural flexibility of the pentameric SARS coronavirus envelope protein ion channel. *Biophys J.* 2008;95(6):L39-L41.
33. Pervushin K, Tan E, Parthasarathy K, Lin X, Jiang FL, Yu D, et al. Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS Pathog.* 2009;5(7):e1000511.
34. Yang Y, Xiong Z, Zhang S, Yan Y, Nguyen J, Ng B, et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem J.* 2005;392(1):135-43.
35. Teoh K-T, Siu Y-L, Chan W-L, Schlüter MA, Liu C-J, Peiris JM, et al. The SARS coronavirus E protein interacts with PALS1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol Biol Cell.* 2010;21(22):3838-52.
36. Jimenez-Guardeño JM, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodríguez C, et al. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014;10(8):e1004320.
37. Castaño-Rodríguez C, Honrubia JM, Gutiérrez-Álvarez J, DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeño JM et al. 2018. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *mBio* 9:e02325-17.
38. Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. Funciones de los canales iónicos CFTR y ENAC. *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:133-9.

SALUX
REVISTA DE CIENCIA Y HUMANIDADES



www.revistasalux.com

Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales

DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL MECANISMO VIROLÓGICO DEL CORONAVIRUS TIPO 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS-COV2)

Jesús Jurado-Palomo^{1,2,3}, Álvaro Moreno-Ancillo¹, Joaquín Álvarez Gregori⁴

¹ Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

² Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Castilla La Mancha (UCLM)

³ Grupo Español de Estudio de Angioedema mediado por Bradicina (GEAB). Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIIC)

⁴ Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

Autor de correspondencia: Jesús Jurado Palomo. Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo). España. Email: h72jupaj@yahoo.es

RESUMEN

Revisión del mecanismo molecular de la infección por Coronavirus Humanos (HCoV) describiéndose las posibles dianas terapéuticas en la fase de respuesta viral. Existen diferentes estrategias para impedir o dificultar la introducción de la partícula vírica, así como del mecanismo replicativo (inhibidores de proteasa y de la ARN polimerasa-ARN-dependiente (RdRp).

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV2, COVID-19, ECA2, inhibidores de proteasa, inhibidores de RdRp.

ABSTRACT

Review of the molecular mechanism of Human Coronavirus (HCoV) infection, describing possible therapeutic targets in the viral response phase. There are different strategies to prevent the virus introduction as well as the replicative mechanism (protease and RNA polymerase-RNA-dependent inhibitors (RdRp).

KEY WORDS: SARS-CoV2, COVID-19, ECA2, protease inhibitors, RdRp inhibitors.

Abreviaturas: AcMo: anticuerpo monoclonal, ARN: ácido ribonucleico, COVID19: enfermedad por coronavirus 2019 (coronavirus disease-2019), CQ: cloroquina, ECA2: enzima convertidora de angiotensina tipo II, ERG: compartimento intermedio retículo endoplasmático-aparato de Golgi, HCoV: coronavirus humano, HCQ: hidroxicloroquina, IFN: interferón, IL1: interleucina 1 (interleukin 1), IL6: interleucina 6 (interleukin 6), IMPα/β1: importina alfa y beta-1, IP: inhibidor de proteasa, JAK: Janus quinasa (Janus kinase), MERS-Cov: virus causante del síndrome respiratorio de oriente medio (middle east respiratory syndrome coronavirus), NS3: proteína no estructural 3, RdRp: ARN polimerasa-ARN-dependiente, RDV: remdesivir, SARS-Cov1: coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1), SARS-Cov2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), TMPRSS2: proteasa transmembrana, serina 2, VHC: virus de la hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VRS: virus respiratorio sincitial.

Introducción

No existe tiempo para el desarrollo de fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) (coronavirus disease-2019) (1). Existen fármacos con indicaciones en otras patologías que se están probando en la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (2) (SARS-CoV2) (severe acute respiratory syndrome san

coronavirus 2), cobrando especial interés aquellos que se demostraron efectivos en otros coronavirus como el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV1) (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1) y virus causante del síndrome respiratorio de oriente medio (3, 4) (MERS-Cov) (middle east respiratory syndrome coronavirus). Se han diferenciado dos fases principales como son una respuesta viral y una respuesta hiperinflamatoria. En este artículo se revi-

san diferentes estrategias para impedir o dificultar la introducción de la partícula vírica, así como del mecanismo replicativo [(inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de la ARN polimerasa-ARN-dependiente (RdRp) (RNA-dependent RNA polymerase) e inhibidores del transporte intracelular de estructuras víricas].

Mecanismo bioquímico-molecular de la infección por HCoV (coronavirus humanos)

Los datos son presentados en forma de n absoluto y su frecuencia. Se usó el programa estadístico SPSS 24. Finalmente se recogieron 228 encuestas. La media de edad de las participantes fue de 57.8. Las características sociodemográficas de las mismas se recogen en la Figura 1, que muestra el nivel de estudios, y en la Figura 2 que muestran el centro de

De forma análoga a lo que se conocía de la virología de SARS-CoV1 y MERS, el mecanismo planteado (5, 6), se representa en la Figura 1.

1. Unión del virus de la proteína espiga (S) del SARS-CoV2 con la enzima convertidora de angiotensina tipo II (ECA2), constituyendo el punto de entrada para infectar células humanas, siendo dicha unión cebada por la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) (7, 8).
2. Endocitosis de partículas víricas.
3. Traducción temprana del ácido ribonucleico (ARN) positivo del SARS-CoV2 como si fuese ARNm de la célula huésped con la síntesis de proteínas tempranas (reguladoras) entre las que se encuentran las poliproteínas y las proteasas virales esenciales.
4. Proteólisis a través de una proteasa. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) se dividen en 16 proteínas efectoras no estructurales mediante 3CLpro y PLpro.
5. Formación del complejo de replicación junto con la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp).
6. Síntesis de ARN monocatenario negativo a partir del molde de ARN monocatenario positivo por parte de la ARN polimerasa, con la formación del complejo replicativo. El ARN monocatenario negativo no se libera, permaneciendo asociado al complejo replicativo.
7. El complejo replicativo produce síntesis de ARN monocatenario positivo, ARNm y ARN monocatenario negativo.
8. Traducción tardía de ARN monocatenario positivo y ARNm, con síntesis de proteínas tardías (estructurales) en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso.

9. Formación de partículas víricas con el ensamblaje en el compartimento intermedio ERGI (retículo endoplasmático-aparato de Golgi).
10. Liberación de partículas víricas por exocitosis.

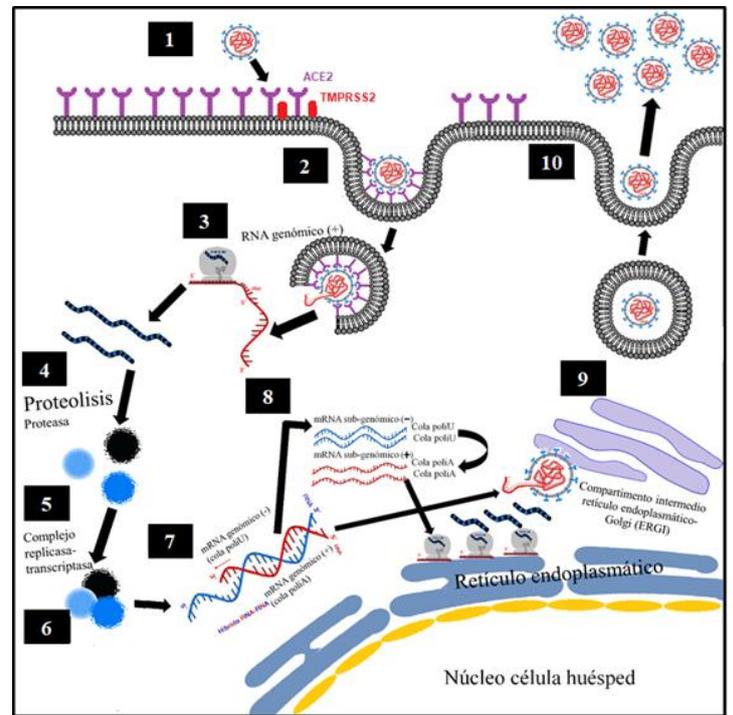


Figura 1: Mecanismo virológico de SARS-Cov1 y MERS-Cov.

Fases etiopatogénicas de la COVID19

En la COVID19 se ha propuesto un modelo etiopatogénico que lo divide en una fase de respuesta frente al SARS-CoV2 y una fase de respuesta inflamatoria del huésped donde se produce una cascada inflamatoria (9).

En la Figura 2 se representan los tres estadios: I de infección temprana (que se corresponde a la fase de respuesta viral), II o fase pulmonar (donde se solapan las dos fases de respuesta) y III o fase hiperinflamatoria. Dependiendo de la fase donde se encuentre el paciente, tendrá un abordaje terapéutico diferente.

De forma didáctica, en la fase de respuesta viral se podría hacer una subdivisión en: a) entrada de la partícula viral; b) proteólisis; c) replicación del ARN del SARS-CoV2 mediante la ARN polimerasa-ARN-dependiente y d) transporte intracelular de estructuras víricas.

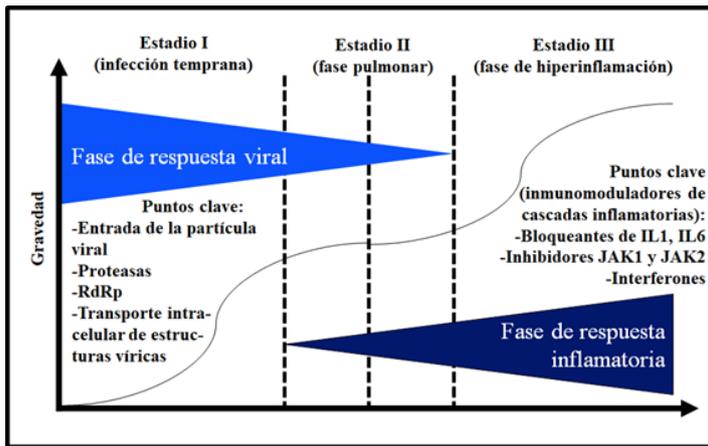


Figura 2: Fases diferenciadas de respuesta viral e hiperinflamatoria. (interleucina 1: IL1; interleucina 6: IL6; Janus quinasa: JAK).

Terapia en la fase de respuesta viral

1. Inhibidores de la entrada de la partícula viral

Inhibidores de la TMPRSS2

La proteína de la espiga (S) del SARS-CoV2 se une a la ECA2, que constituye el punto de entrada para infectar células humanas, siendo necesaria la TMPRSS2 (10, 11). La entrada de SARS-CoV-2 en la célula podría ser bloqueada tanto por los anticuerpos neutralizantes de la proteína S, como por los inhibidores de TMPRSS2. Dentro de estos últimos se encuentra el mesilato de camostat (12) (utilizado como tratamiento de la pancreatitis crónica (13)) y el nafamostat (14).

Arbidol

El umifenovir (Arbidol®) se une a la hemaglutinina del virus influenza (15), habiéndose demostrado su poder inhibitorio en el Virus Zika (16). El análisis tridimensional de la estructura molecular utilizando los servidores HADDOCK2.2 (<https://haddock.science.uu.nl/>) y SwissDock (<http://swissdock.ch/docking>) muestra la unión de arbidol a trímeros de la glicoproteína S del SARS-Cov-2 (17). Se ha probado la utilidad de este fármaco interfiere e inhibe la fusión de membrana con la cubierta viral (18).

Antipalúdicos

Además del efecto inmunomodulador de la cascada inflamatoria que veremos más adelante, los antipalúdicos [hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ)], poseen efecto directo antiviral al interferir con la unión de la partícula viral al ECA2 (alterando la glico-

silación del receptor) (19) o con la endocitosis (al aumentar el pH de dichos orgánulos) (20).

Inhibidores de la quinasa asociada a Janus (JAK – Janus kinase)

El baricitinib (Olumiant®) es un inhibidor de la JAK utilizado en artritis reumatoide (21), que podría inhibir la endocitosis utilizando un modelo virtual tridimensional (22). Además, participa en la inmunomodulación de la cascada inflamatoria (23, 24).

Oseltamivir

El oseltamivir (Tamiflu®) se une a la neuraminidasa del virus influenza (25) que podría ser útil en pacientes con coinfección por SARS-CoV2, aunque dicho virus no requiere neuraminidasa para su entrada en la célula.

Anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos frente a una proteína de cubierta viral.

De forma análoga al palivizumab frente al Virus respiratorio sincitial (VRS), el diseño de un anticuerpo monoclonal (AcMo) dirigido frente al SARS-CoV2 (26, 27) podría ser una opción terapéutica en el futuro.

Receptor soluble de ECA2

Se basa en el diseño de proteína recombinante similar a la ECA2 que contenga sólo la secuencia de aminoácidos a los que se une el SARS-CoV2 (28). El virus competiría por la unión a esta proteína y a la ECA.

Un esquema de los posibles mecanismos de acción farmacológicos en la interferencia de la entrada del SARS-CoV2 está representada en la Figura 3.

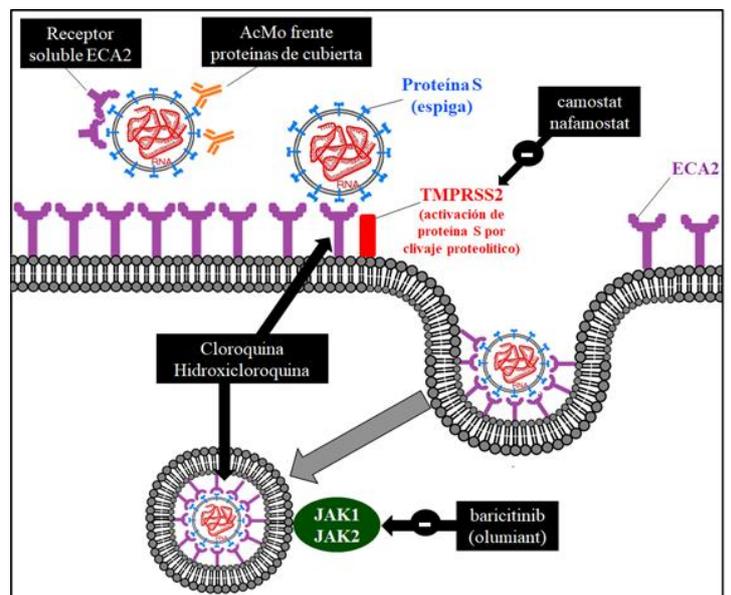


Figura 3: Posibles mecanismos de acción farmacológicos en la interferencia de la entrada del SARS-CoV2.

2. Inhibidores de la RdRp (29)

Su mecanismo de acción es por inhibición de la RdRp estando representados algunos fármacos en la Figura 4.

- Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida, Avigan®), es un profármaco de un nucleótido de purina (favipiravir ribofuranosyl-5-trifosfato) que inhibe la RdRp de virus gripales (30, 31), virus Ébola, Fiebre Hemorrágica (32) y HCoV.
- Remdesivir (RDV) es un profármaco de un análogo de nucleótido (nucleósido de adenosina C) desarrollado como tratamiento de la infección por virus Ébola (33) que mostró poder inhibitorio de SARS-CoV y MERS-CoV in vitro (34). Se ha estudiado en monoterapia (35) y asociado a cloroquina (36) en la COVID19.
- Ribavirina es un análogo de guanosina utilizado para la hepatitis por Virus de la Hepatitis C (VHC), que se utilizó en combinación con lopinavir/ritonavir o interferón (IFN) en el SARS-CoV1 y MERS (37).
- Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico del trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203) que actúa como inhibidor pangénico de la RdRp NS5B del VHC indicado en hepatitis crónica en adultos. Ledipasvir actúa sobre la fosfoproteína no estructural NS5A del VHC esencial para la replicación de ARN y ensamblaje de viriones. La combinación de sofosbuvir con ledipasvir (Harvoni®) o velpatasvir pueden inhibir tanto RdRp como IP (38) del SAR CoV2.
- Galidesivir y Tenofovir han demostrado en estudios moleculares la inhibición de la RdRp (39).

3. Inhibidores de la proteasa (IP)

Su mecanismo de acción es por inhibición de las proteasas representados algunos fármacos en la Figura 4.

- Velpatasvir es un inhibidor pangénico de la proteasa NS3/4A del VHC descrito en el apartado anterior (40).
- Lopinavir es un inhibidor de la proteína similar a la 3-quimotripsina like proteasa del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) reduciendo la maduración de las partículas virales. Se comercializa junto con ritonavir (Kaletra®) que inhi-

be el metabolismo de lopinavir (41). Se ha utilizado en COVID-19 (42).

- Darunavir actúa de forma similar a lopinavir.

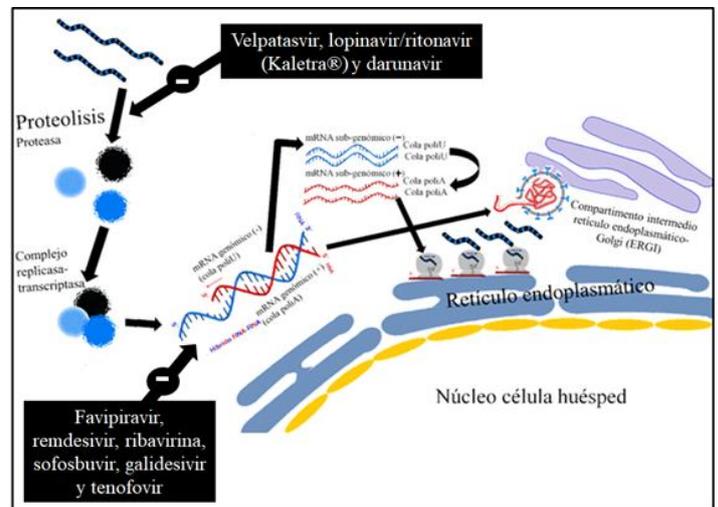


Figura 4: Fármacos en estudio inhibidores de la proteasa y de la RdRp del SARS-CoV2.

4. Inhibidores del transporte intracelular de estructuras víricas

La proteína importina está formada por un heterodímero de dos subunidades (alfa y beta-1) (IMPα/β1) (43) participando en los modelos de transporte nuclear del SARS-CoV2. Se necesitan estudios sobre su eficacia y seguridad en la COVID19. La ivermectina demostró la inhibición del transporte nuclear; ya sea de la Proteína No Estructural 3 (NS3) de flavivirus (44), NS5 del virus del Dengue (45) o del factor MxA del virus Influenza A (46). Se ha demostrado la inhibición in vitro de la replicación del SARS-CoV2 (47).

Conclusiones

Aunque se precisan de estudios de eficacia y seguridad en humanos, se han repasado las posibles dianas terapéuticas en la fase de respuesta viral de la COVID19. No existe evidencia actual para recomendar ningún tratamiento específico. El uso de fármacos en investigación debe realizarse bajo ensayos controlados, aleatorizados y controlados éticamente.

Bibliografía

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200614-covid-19-sitrep-146.pdf?sfvrsn=5b89bdad_6
2. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res.* 2006;71(2-3):397-403.
3. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res* 2013; 100:286-95.
4. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
1. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci.* 2020;6(3):315-31.
2. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18.
3. 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;181:1-10.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
5. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18.
6. 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;181:1-10.
7. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res.* 2015;116:76-84.
8. Su SB, Motoo Y, Iovanna JL, Xie MJ, Sawabu N. Effect of camostat mesilate on the expression of pancreatitis-associated protein (PAP), p8, and cytokines in rat spontaneous chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2001;23(2):134-40.
9. Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, et al. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6532-9.
10. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad USA.* 2017;114(2):206-14.
11. Fink SL, Vijtech L, Wagoner J, Slivinski NSJ, Jackson KJ, Wang R et al. The Antiviral Drug Arbidol Inhibits Zika Virus. *Sci Rep.* 2018;8:8989.
17. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105998. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105998
18. Chen W, Yao M, Fang Z, Lv X, Deng M, Wu Z. A study on clinical effect of Arbidol combined with adjuvant therapy on COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26142.
19. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights of chloroquine. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:67-9.
20. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of into the antiviral effects chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3:722-7.
21. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i17-26.
22. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 30]. *EMBO Mol Med.* 2020;10.15252/emmm.202012697
23. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;17(1):78.
24. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000396.
25. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD008965.
26. Chen X, Li R, Pan Z, Qian C, Yang Y, You R et al. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. *Cell Mol Immunol.* 2020 doi: 10.1038/s41423-020-0426-7.
27. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:2251. doi: 10.1038/s41467-020-16256-y.
28. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
29. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 2020;248:117477.
30. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:981-6.
31. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeets DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100:446-54.
32. De Clercq E. New Nucleoside Analogues for the Treatment of Hemorrhagic Fever Virus Infections. *Chemistry—An Asian Journal.* 2019;14(22):3962-8.
33. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K, Zhang L et al. Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. *J Med Chem.* 2017;60:1648-61.

34. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaal3653.
35. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Díaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEHMoA2007016.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
37. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1837-44.
38. Chen YW, Yiu CP, Wong KY. Prediction of the 2019-nCoV 3C-like protease (3CLpro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res.* 2020;9:129.
39. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir Against SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase (RdRp): A Molecular Docking Study. *Life Sci.* 2020;253:117592.
40. Chen YW, Yiu CP, Wong KY. Prediction of the 2019-nCoV 3C-like protease (3CLpro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res.* 2020;9:129.
41. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: a protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2363-75.
42. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
43. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):23.
44. Mastrangelo E., Pezzullo M., De Burghgraeve T., Kaptein S., Pastorino B., Dallmeier K. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-94.
45. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013;99(3):301-6.
46. Götz V., Magar L., Dornfeld D., Giese S., Pohlmann A., Höper D. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep.* 2016;6:23138.
47. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.

SALUX 
REVISTA DE CIENCIA Y HUMANIDADES

www.revistasalux.com

Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales

DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA RESPUESTA HIPERINFLAMATORIA DEL CORONAVIRUS TIPO 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS-COV2)

Jesús Jurado-Palomo^{1,2,3}, Álvaro Moreno-Ancillo¹, Joaquín Álvarez Gregori⁴

¹ Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

² Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Castilla La Mancha (UCLM)

³ Grupo Español de Estudio de Angioedema mediado por Bradicina (GEAB). Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)

⁴ Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

Autor de correspondencia: Jesús Jurado Palomo. Servicio de Alergología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo). Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo). España. Email: h72jupaj@yahoo.es

RESUMEN

La segunda fase de la infección por el Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV2) cursa con activación de cascada hiperinflamatorias del sistema inmunológico del huésped. Se describen posibles dianas terapéuticas y fármacos en estudio en diferentes vías proinflamatorias (hidroxicloroquina, inhibidores de JAK, inhibidores de interleucinas 1 y 6, interferones).

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV2, COVID-19, ECA2, inhibidores de JAK, inhibidores de interleucina 1, inhibidores de interleucina 6, interferón.

ABSTRACT

Second phase infection by Coronavirus Type 2 of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV2) produce an activation of hyperinflammatory response of the host immune system. Possible therapeutic targets and drugs under study in different proinflammatory pathways are described (hydroxychloroquine, JAK inhibitors, interleukin 1 and 6 inhibitors, interferons).

KEY WORDS: SARS-CoV2, COVID-19, ECA2, JAK inhibitors, interleukin 1 inhibitors, interleukin 6 inhibitors, interferon.

Abreviaturas:

AAK1: proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AP2-associated protein kinase 1), ACG: arteritis de células gigantes, AcMo: anticuerpo monoclonal, AIJp: artritis idiopática juvenil poliarticular, AIJs: artritis idiopática juvenil sistémica, AR: artritis reumatoide, ARN: ácido ribonucleico, CASP: síndromes periódicos asociados a la criopirina, (criopyrin-associated periodic syndrome), CINCA: síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (chronic infantile neurological cutaneous and articular), CMVIG: inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (cytomegalovirus immune globulin), COVID19: enfermedad por coronavirus 2019 (coronavirus disease-2019), CQ: cloroquina, ECA2: enzima convertidora de angiotensina tipo II, ECM: enfermedad de Castleman multicéntrica, FAMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (familial cold autoinflammatory syndrome), FMF: fiebre mediterránea familiar (familial mediterranean fever), FUC: urticaria familiar fría, GC: glucocorticoides, HCoV: coronavirus humano, HCQ: hidroxicloroquina, HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulina D (hyperimmunoglobulin D syndrome), HVH8: herpesvirus humano-8, IFN: interferón, IL1: interleucina 1 (interleukin 1), IL1RI: receptor de la interleucina 1 de tipo I humano (interleukin 1 receptor type I), IL1RAcP: proteína accesoria del receptor IL-1 (interleukin-1 receptor accessory protein), IL6: interleucina 6 (interleukin 6), IL6R: receptor de la interleucina 6 (interleukin 6 receptor), JAK: Janus quinasa (Janus kinase), MAKs: síndrome de Muckle-Wells, MAS: síndrome de activación macrofágica (macrophage activation syndrome), MERS-Cov: virus causante del síndrome respiratorio de oriente medio (middle east respiratory syndrome coronavirus), MKD: deficiencia de mevalonato quinasa (mevalonate kinase deficiency), MTX: metotrexato, NOMID: enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (neonatal-onset multisystem inflammatory disease), NS3: proteína no estructural 3, pHLH: linfocitosis hemofagocítica primaria (primary hemophagocytic lymphohistiocytosis), SARS-Cov1: coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1), SARS-Cov2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), SHLH: hemofagocitosis linfocítica secundaria (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis), TLRs: receptores tipo Toll (Toll-like receptors), TMPRSS2: proteasa transmembrana, serina 2, TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), VHC: virus de la hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VRS: virus respiratorio sincitial.

Introducción

No existe tiempo para el desarrollo de fármacos específicos para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) (coronavirus disease-2019) (1). Existen fármacos con indicaciones en otras patologías que se están probando en la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2) (severe acute respiratory síndrome coronavirus 2), cobrando especial interés aquellos que se demostraron efectivos en otros coronavirus como el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave (2) (SARS-CoV1) (severe acute respiratory síndrome coronavirus 1) y virus causante del síndrome respiratorio de oriente medio (3, 4) (MERS-Cov) (middle east respiratory síndrome coronavirus). Se han diferenciado dos fases principales como son una respuesta viral y una respuesta hiperinflamatoria. En este artículo se revisan diferentes estrategias para impedir o dificultar la respuesta hiperinflamatoria de la célula eucariota del huésped.

Terapia en la fase de respuesta hiperinflamatoria con inmunomoduladores de la cascada inflamatoria inmunológica

1. Glucocorticoesteroides

Los glucocorticoesteroides (GC) regulan la expresión de proteínas antiinflamatorias en el núcleo (transactivación) y reprime la expresión de proteínas proinflamatorias (transrepresión), ejerciendo un potente efecto antiinflamatorio (5, 6).

2. Antipalúdicos

Los antipalúdicos [hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina (CQ)] poseen efecto inmunomodulador al aumentar el pH lisosómico en las células presentadoras de antígeno (APC) (Antigen-presenting cells) interfieren con la señalización de los receptores tipo Toll (TLRs) (Toll-like receptors) a nivel de la respuesta inmune innata. Además disminuye la producción de citocinas proinflamatorias [interleucina 1 (IL1 – Interleukin-1), interleucina 6 (IL6 – Interleukin 6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e Interferón-gamma (IFN γ)] (7) de la tormenta de la COVID-19. Se ha descrito su eficacia en la COVID-19 ya sea en monoterapia (8) o asociado a azitromicina (9, 10). Se debe prestar atención a los efectos cardiovasculares (11).

3. Inhibidor de “Janus kinase” (JAK 1 y 2) (Figura 1)

El efecto antiinflamatorio de baricitinib (Olumiant®) es debido a la inhibición reversible de JAK 1 y 2 a través de una vía de transducción de señales que involucra proteínas STAT (12), que modula la expresión de genes asociados a inflamación en las células inmunológicas e inhibe la producción de IFN. Además, puede tener un posible efecto antiviral al inhibir la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1) (AP2-associated protein kinase 1) (13) interrumpiendo el paso del SARS-CoV2 dentro de la célula e incluso el ensamblaje intracelular de las partículas víricas.

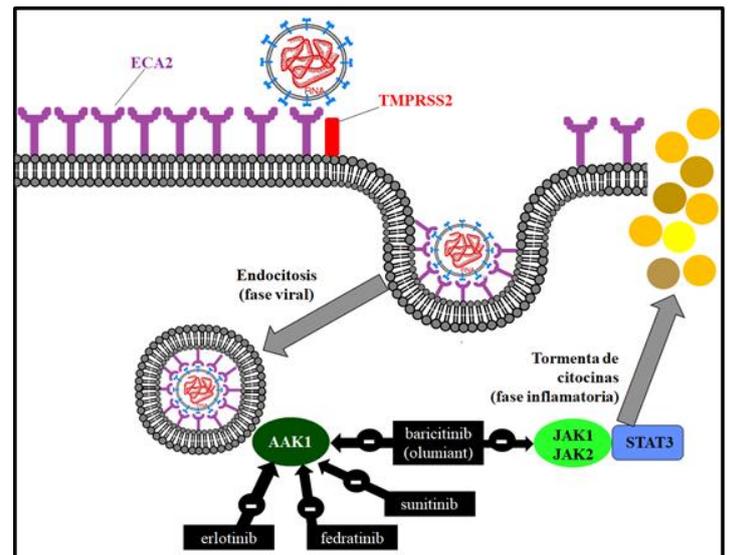


Figura 1: Mecanismo de acción de inhibidores de JAK1/2 y AAK1 en las fases viral e inflamatoria.

4. Bloqueantes de la respuesta inflamatoria mediada por la IL-1

Anakinra (Kineret®)

Anticuerpo monoclonal (AcMo) antagonista del receptor humano de la IL1 (r-metHuIL-1ra) producido en células de Escherichia coli mediante tecnología del ADN recombinante. Está indicado en artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) (criopyrin-associated periodic síndrome) [entre los que se encuentra el síndrome de Muckle-Wells (MWS), la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID) (neonatal-onset multisystem inflammatory disease), el síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA) (chronic infantile neurological cutaneous and articular) y las manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) (familial cold autoinflammatory) y la urticaria familiar fría (FCU) (familial cold autoinflammatory)] y síndrome de Still. Se ha descrito su utilidad en casos clínicos críticos donde existe una tormenta de citocinas como

el síndrome de activación macrofágica (MAS) (macrophage activation syndrome) y la hemofagocitosis linfocitaria secundaria (SHLH) (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis). Su uso en la COVID-19 se ha asociado a un aumento de supervivencia (14).

Canakinumab (Illaris®)

AcMo recombinante humano IgG1k anti-IL1 β (15), indicado en los CAPS (16) (MWS, NOMID, CINCA, FCAS y FCU), el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) (tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome), el síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS) (hyperimmunoglobulin D syndrome), la deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) (mevalonate kinase deficiency), la fiebre mediterránea familiar (FMF) (familial mediterranean fever), la enfermedad de Still y la gota artrítica.

Rilonacept (Arcalyst®)

Proteína de fusión dimérica con dominios de fijación de los ligandos de las porciones extracelulares del receptor de la interleucina 1 de tipo I humano (IL1RI) (interleukin 1 receptor type I) y de la proteína accesoria del receptor IL-1 (IL-1RAcP) (interleukin-1 receptor accessory protein) unidos en línea a la porción Fc de la IgG1 humana (17). Al fijarse a las citocinas proinflamatorias IL-1 α e IL-1 β y antagonizar el receptor IL-1 endógeno (IL-1ra), bloquea la cascada inflamatoria.

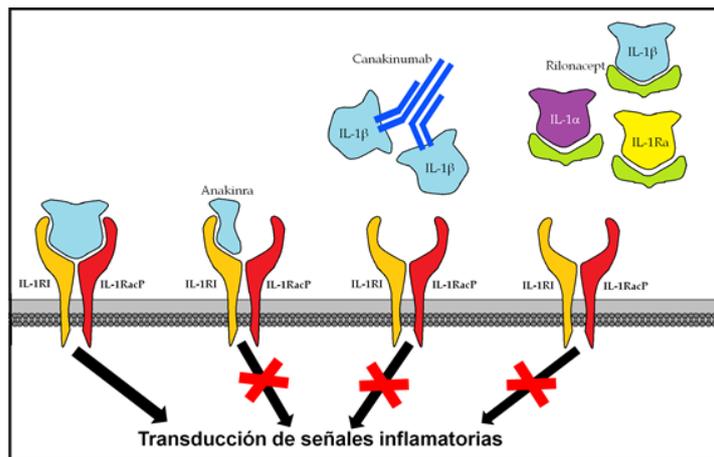


Figura 2: Opciones terapéuticas de bloqueo de la respuesta hiperinflamatoria mediada por la IL1.

5. Bloqueantes de la respuesta inflamatoria mediada por la IL-6

Tocilizumab (Actemra® / RoActemra®) (18)

AcMo recombinante humano IgG1 frente al receptor de la interleucina 6 (IL6R) (interleukin 6 receptor) que une receptores solubles y unidos a membrana. Está indicado en combinación con metotrexato (MTX) en adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva no tratados previamente con MTX; o en AR activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF); artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) y poliarticular (AIJp) y arteritis de células gigantes (ACG).

Sarilumab (Kevzara®)

AcMo recombinante humano IgG1 anti-IL 6R que une receptores tanto solubles como unidos a membrana, inhibiendo la transmisión de señalización celular de IL6 medida como inhibición de STAT-3. Está indicado en la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en adultos que no respondedores adecuadamente, o intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) (19).

Siltuximab (Sylvant®)

AcMo quimérico humano-murino IgG1k anti-IL6 que forma complejos estables de gran afinidad con formas solubles de IL6. Está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en adultos negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (20) y el herpesvirus humano-8 (HHV8).

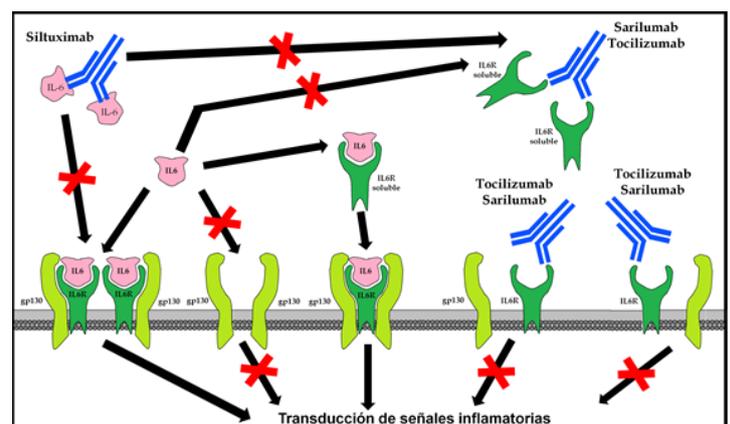


Figura 3: Opciones terapéuticas de bloqueo de la respuesta hiperinflamatoria mediada por la IL6.

6. Interferones

Los IFNs se dividen en: tipo I (IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω) (21), tipo II (IFN γ) y tipo III (λ) presentan efecto antiviral, aunque los tipos I y II inducen la producción de citocinas proinflamatorias (22). IFN α e IFN β podrían ser útiles en estadios iniciales, pero empeorarían la supervivencia en estadios avanzados.

Emapalumab (Gamifan®) es un AcMo anti-IFN γ indicado en la hiperinflamación en la linfocitosis hemofagocítica primaria (pHLH) (primary hemophagocytic lymphohistiocytosis) (23) que se ha probado en pacientes críticos de COVID19, ya que los niveles de IFN γ están elevados en pacientes con COVID19.

El IFN λ posee un potente efecto antiviral sin efecto proinflamatorio, por lo que podría ser una opción terapéutica (24). Se ha estudiado el papel antiviral del IFN λ pegilado frente al VHC. La azitromicina estimula de forma ineficiente la producción de IFN λ , lo que podría explicar su efecto en la COVID19.

7. Colchicina

El mecanismo farmacológico más estudiado es la unión a la tubulina, bloqueando la polimerización de los microtúbulos, consiguiendo un efecto antimitótico (25, 26). Inhibe la quimiotaxis en la fagocitosis en los cristales de urato en la artritis gotosa (27). El ensayo clínico COLCORONA (Colchicine Coronavirus SARS-CoV2) (NCT04322682) estudia el efecto de la colchicina en la inhibición de la producción de IL1 en la COVID19 (28).

8. Inmunidad pasiva

Sueros de pacientes recuperados de la COVID19 (29, 30)

Se utilizó previamente en las epidemias del virus influenza H1N1 (31), del SARS-CoV1 y MERS-CoV (32, 33).

Preparaciones de inmunoglobulinas combinadas

En el futuro, y de forma similar a la inmunoglobulina humana anticitomegalovirus (CMVIG, Megalotect®) (cytomegalovirus immune globulin), una preparación comercial de inmunoglobulinas de diferentes donantes sería una opción terapéutica, aportando mayor concentración que el plasma de sujetos recuperados.

AcMo dirigidos frente a cualquier proteína de SARS-CoV2

De forma análoga al palivizumab frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (34), el diseño de un AcMo dirigido frente al SARS-CoV-2 podría ser una opción terapéutica en el futuro.

9. Inmunidad activa

En la carrera por la fabricación de la vacuna anti-SARS-Cov2 (35), existen más de 125 candidatos de vacuna anti-SARS-CoV2 (36). Se dividen en seis grandes grupos: a) virus vivos atenuados, virus inactivados, ácidos nucleicos, vectores virales replicantes, vectores virales no replicantes y subunidades proteicas recombinantes. Existen estudios sobre la inmunomodulación conseguida con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (37).

Conclusiones

Aunque se precisan de estudios de eficacia y seguridad en humanos, se han repasado las posibles dianas terapéuticas en la fase de respuesta hiperinflamatoria de la COVID19. No existe evidencia actual para recomendar ningún tratamiento específico. El uso de fármacos en investigación debe realizarse bajo ensayos controlados, aleatorizados y controlados éticamente. Se han realizado estudios de inmunidad pasiva a través de la transfusión de plasma de sujetos recuperados, existe una carrera por conseguir una vacuna que genere inmunidad activa.

Bibliografía

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200614-covid-19-sitrep-146.pdf?sfvrsn=5b89bdad_6
2. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res.* 2006;71(2-3):397-403.
3. Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res* 2013; 100:286-95.
4. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
5. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med.* 2019;216(2):384-406.
6. Isidori AM, Amaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency [published online ahead of print, 2020 Apr 25]. *J Endocrinol Invest.* 2020;1-7.

8. van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J. Rheumatol.* 1997;24:55-60.
9. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydrochloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
11. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.
12. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551.*
13. O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* 2012;36:542-50.
14. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e30-e31.
15. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet. Rheumatology.* 2020;2(6):e325-e331.
16. Dubois E.A., Rissmann R., Cohen A.F. Rilonacept and canakinumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:639-641.
17. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378:1908-1919.
18. Dubois E.A., Rissmann R., Cohen A.F. Rilonacept and canakinumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:639-641.
19. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 doi: 10.1073/pnas.2005615117.
20. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1593-603.
21. Deisseroth A, Ko CW, Nie L, Zirkelbach JF, Zhao L, Bullock J et al. FDA approval: siltuximab for the treatment of patients with multicentric Castleman disease. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):950-4.
22. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001;357:1777-89.
23. Hensley LE, Fritz LE, Jahrling PB, Karp CL, Huggins JW, Geisbert TW. Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10:317-319.
24. Prencipe G, Bracaglia C, Caiello I, et al. The interferon-gamma pathway is selectively up-regulated in the liver of patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226043.
25. Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med.* 2020;217(5):e20200653.
26. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Antimitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev.* 2008;28(1):155-83.
27. Massarotti A, Coluccia A, Silvestri R, Sorba G, Brancale A. The tubulin colchicine domain: a molecular modeling perspective. *ChemMedChem.* 2012;7(1):33-42.
28. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;96(2):994-1002.
29. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, Mosca M, Bombardieri S. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):175-80.
30. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:9490-6.
31. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA.* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4940.
32. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447-56.
33. Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. *Br J Haematol.* 2012;159:135-42.
34. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80-90.
35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
36. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020;580(7805):576-7.
37. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-6.
38. O'Neill L., Netea M. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:335-7.

SALUX



REVISTA DE CIENCIA Y HUMANIDADES

www.revistasalux.com

Un espacio para compartir conocimiento y experiencia entre profesionales

DESCRIPCIÓN EN PERSONA, LUGAR Y TIEMPO DE CASOS COVID-19 IDENTIFICADOS A TRAVÉS DEL RESULTADO DE SU PRIMERA PRUEBA DIAGNÓSTICA (PCR O TEST DE ANTICUERPOS) EN EL ÁREA INTEGRADA DE TALAVERA DE LA REINA ENTRE EL 13 DE MARZO Y EL 11 DE MAYO DE 2020

Marín-Guerrero AC¹, González-Morales L², Sánchez-Rodríguez L²,
Ribagorda-González J³, Biurun Larralde A³

¹ *Unidad de Apoyo a la Investigación, Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).*

² *Residente de Medicina Preventiva, Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).*

³ *Servicio de Medicina Preventiva, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).*

Autor de correspondencia: Ana Cecilia Marín Guerrero. Unidad de Apoyo a la Investigación. Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo), España. Email: acmarin@sescam.jccm.es

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves (1). Y a partir de esta fecha se han ido sucediendo diferentes hitos a nivel internacional y nacional, que describen a grandes rasgos la evolución de la pandemia.

El 31 de enero de 2020, la OMS declaró el brote del nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) (2). El 11 de marzo de 2020, este mismo organismo declaró la enfermedad producida por el Coronavirus SARS-CoV-2 como pandemia mundial (3). Para este momento en España existían 2128 casos confirmados, 47 fallecidos (4) y existían evidencias de contagio local (5).

En España, el 14 de marzo de 2020, se declaró el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, a través del RD 463/2020, limitando la libertad de circulación a las personas en todo el territorio nacional, medidas de contención en ámbitos educativos, sociales o medidas

para reforzar el sistema nacional de salud, entre otras. El 21 de julio el estado de alarma llegó a su fin, atravesando por una serie de etapas, denominadas como fases de desescalada, que han llevado a la nueva normalidad.

Durante todo este recorrido, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, publicó una serie de documentos de actuación en relación con los casos de infección por el coronavirus (SARS-COV-2), en los que definía, dependiendo del momento, que era un caso en investigación y su confirmación con prueba diagnóstica. El primer procedimiento de actuación en relación con los casos de infección por coronavirus (SARS-COV-2) se publicó el 24 de enero de 2020 y tras 6 procedimientos más, la última actualización se publicó el 11 de abril de 2020.

En los procedimientos publicados en enero, la clasificación de caso en investigación se basaba en cumplir al menos un criterio epidemiológico y un criterio clínico. En el primer procedimiento del 24 de enero, los criterios epidemiológicos se basaban en viaje a la ciudad Whuan o a la provincia de Huabei o en el contacto estrecho con casos confirmado por laboratorio (6). En el procedimiento del 30 de enero, se amplió la definición epidemiológica de caso, no solo al contacto con caso confirmado, sino también al contacto con caso probable de COVID-19 (6). En

este último procedimiento, como criterio clínico se definió a cualquier persona con síntomas clínicos compatibles con una infección respiratoria aguda, de cualquier gravedad, que presente fiebre y alguno de los siguientes síntomas: disnea, tos o malestar general. La confirmación del caso se realizaba por medio de pruebas de PCR de screening y PCR de confirmación, realizada a quienes cumplieran con la definición de caso en investigación.

En la actualización de febrero 27, la definición de caso en investigación se modificó, no siendo necesario el criterio epidemiológico de viaje o contacto con casos confirmados o probables. Pudiendo ser caso en investigación una persona hospitalizada por una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad (neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico, shock séptico, ingreso en UCI, o fallecimiento) en la que se hubiesen descartado otras posibles etiologías infecciosas que puedan justificar el cuadro (resultados negativos como mínimo para un panel de virus respiratorios, incluyendo gripe).

En marzo, se publicaron 3 actualizaciones del procedimiento de actuación en relación con los casos de infección por coronavirus (SARS-COV-2). La primera actualización del 11 de marzo (REF) realizó entre otros, cambios en la definición de caso y en las indicaciones sobre la pertinencia de pruebas de laboratorio para confirmar el caso. Se consideraba caso en investigación a cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad. Y que en los 14 días previos al inicio de los síntomas hubiese residido o viajado en áreas con evidencia de transmisión comunitaria o con historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.

Y se consideró de manera independiente al criterio epidemiológico, como caso en investigación a cualquier persona atendida en la urgencia hospitalaria o que se encuentre hospitalizada, y presente signos y síntomas de infección respiratoria aguda de vías bajas y con hallazgos radiológicos pulmonares de infección por COVID. Se estableció, además, que en las áreas en las que no se hubiese definido transmisión comunitaria se solicitarán pruebas diagnósticas a todos aquellos casos que cumplan la definición de caso en investigación. En las áreas en las que se hubiese establecido transmisión comunitaria no sería necesario realizar diagnóstico de laboratorio a aquellos casos de infección respiratoria leve, especialmente en atención domiciliaria.

Las dos restantes actualizaciones de marzo, del 14 (6) y del 31(6) y la del 11 de abril (6), se publicaron bajo el escenario de transmisión comunitaria sostenida generalizada. En la actualización del 14 de marzo (6) se precisaba realizar la detección de infección por SARS-CoV-2, en las personas con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encontrasen hospitalizadas o que cumplieran criterios de ingreso hospitalario. O en personas con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que fuese personal sanitario, sociosanitario o perteneciente a otros servicios esenciales. Igualmente se indicaba que se podría considerar la realización del test diagnóstico en personas especialmente vulnerables que presenten un cuadro clínico de infección respiratoria aguda independientemente de su gravedad, tras una valoración clínica individualizada. Exponiendo que no se realizaría el test diagnóstico de rutina a aquellas personas que presenten infección respiratoria aguda leve no incluidas en los supuestos anteriores. Este test de confirmación diagnóstico era la prueba de PCR.

En la actualización del 31 de marzo (6), se incluyó en la consideración para realizar test diagnósticos a las personas residentes en instituciones cerradas (en personas especialmente vulnerables que presenten un cuadro clínico de infección respiratoria aguda independientemente de su gravedad, tras una valoración clínica individualizada).

En la actualización del 11 de abril (6), en la confirmación de caso en investigación, por criterio de laboratorio, se incluyó además de la prueba de PCR, otros test de diagnóstico positivo de antígeno o anticuerpos.

A partir del 6 de mayo de 2020 la definición de caso se especificó en el documento denominado "Estrategia de diagnóstico, vigilancia y control en la fase de transición de la pandemia de covid-19. Indicadores de seguimiento" (6), de la que llevamos 2 actualizaciones, la última el 16 de junio de 2020. Esta estrategia dirige su objetivo a la detección precoz de cualquier caso que pudiese tener infección activa y que, por tanto, pudiese transmitir la enfermedad.

Bajo estas condiciones de transmisión comunitaria sostenida generalizada desde el 14 de marzo hasta el 6 de mayo, cuando la definición de caso cambio para alcanzar otros objetivos, se plantea la realización de este trabajo.

A partir de los procedimientos incluidos entre estas dos fechas se establecieron las vías para comunicar los casos probables y confirmados de forma urgente por los servicios asistenciales a los servicios de salud pública

de cada CCAA, que a su vez lo notifica al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del ISCIII según se establezca en cada momento.

En el Área Sanitaria de Talavera de la Reina, el Servicio de Medicina Preventiva, como servicio asistencial de la cadena, fue el responsable de notificar al Servicio de Epidemiología de Talavera de la Reina, de manera individualizada los casos confirmados con prueba diagnóstica, reportados por el laboratorio diariamente. Cuando se dispuso de las pruebas rápidas de detección de anticuerpos, igualmente se consideraron como casos y eran notificados al Servicio de Epidemiología correspondiente.

Con este trabajo se pretende hacer una descripción desde el punto de vista epidemiológico de los casos confirmados Covid-19 en persona, lugar y tiempo en el Área de Salud de Talavera de la Reina que se presentaron entre el 11 de marzo y el 11 de mayo de 2020, momento en el que se existía una transmisión comunitaria sostenida generalizada y su relación con las indicaciones dadas por el Ministerio de Sanidad a través de los procedimientos de actuación frente a casos.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo realizado en el Área Sanitaria de Talavera de la Reina. Se recogieron datos de pacientes caso Covid-19, con una primera confirmación diagnóstica realizada por prueba positiva por PCR o test de anticuerpos, reportados por el laboratorio y registrados por el Servicio de Medicina Preventiva, desde el 13 de marzo hasta el 11 de mayo de 2020.

Se ha tenido en cuenta la primera prueba positiva (PCR o prueba de anticuerpos) por paciente y no se han tenido en cuenta el resultado de otras pruebas posteriores.

De los registros de estos pacientes se recogieron datos para las siguientes variables sexo, edad, tipo de prueba PCR o test de anticuerpos, fecha del resultado, grupo de procedencia de la muestra (comunidad, sanitarios/sociosanitarios del ámbito sanitario o sociosanitario, residencias de mayores) y lugar de procedencia del caso Zona Básica de Salud (ZBS).

Para describir el término persona, se presentan los datos de sexo, edad y grupo de procedencia de la muestra obtenidos distribuidos por tipo de prueba, en números enteros y sus porcentajes.

Para describir el término lugar, se presenta el número de pruebas y sus porcentajes distribuidas por ZBS en el periodo establecido de estudio. También se presenta el cálculo de la incidencia acumulada de estos casos en el Área, distribuidos por tipo de prueba confirmatoria y grupo de procedencia. Se debe tener en cuenta que cuando se habla de lugar, se relaciona la ZBS donde reside el caso (comunitario, residencia o personal sanitario o sociosanitario).

Finalmente, se realizará una comparación entre la zona urbana y rural de la Incidencia acumulada de casos por semanas epidemiológicas para caracterizar principalmente, el término tiempo.

Los datos fueron recogidos de una base de datos creada en el Servicio de Medicina Preventiva para gestionar la declaración de casos y el seguimiento de estos. En ningún caso se ha utilizado como fuente oficial de registro de casos en el Área.

Para este trabajo en particular, no se recogieron datos que permitiesen identificar individualmente a los pacientes.

Para su análisis se utilizaron los programas estadísticos SPSS 22 ® y EpiInfo TM 7.2.3.1. Y para establecer si existían diferencias significativas entre los grupos se propone una p-valor menor de 0,05.

Resultados

Del total de las 1046 pruebas PCR y test de anticuerpos que se realizaron entre el 13 de marzo y el 11 de mayo de 2020, 981 (93,8%) corresponden a personas con residencia en el Área de Salud. El porcentaje restante se distribuye de la siguiente manera, 12 (1,15%) personas del resto de la provincia, 6 (0,57%) de otros sitios de la comunidad de Castilla-La Mancha, 52 (4,97%) de otras comunidades y en 1 (0,1%) caso no se pudo establecer su procedencia.

En el este mismo periodo, de los 1046 resultados de pruebas diagnósticas positivas para Covid-19, 458 (43,8%) se realizaron como test rápidos o anticuerpos y 588 (56,2%) como pruebas de PCR.

En la tabla 1, se puede observar el número y el porcentaje de pruebas con resultado positivo por sexo, edad, grupo de procedencia del caso y su lugar de residencia, clasificadas por prueba de PCR o test de anticuerpos realizadas en el Área de Salud.

Tabla 1. Características de las personas diagnosticadas por PCR o test de anticuerpos entre el 13 de marzo y el 11 de mayo de 2020 del Área Sanitaria.

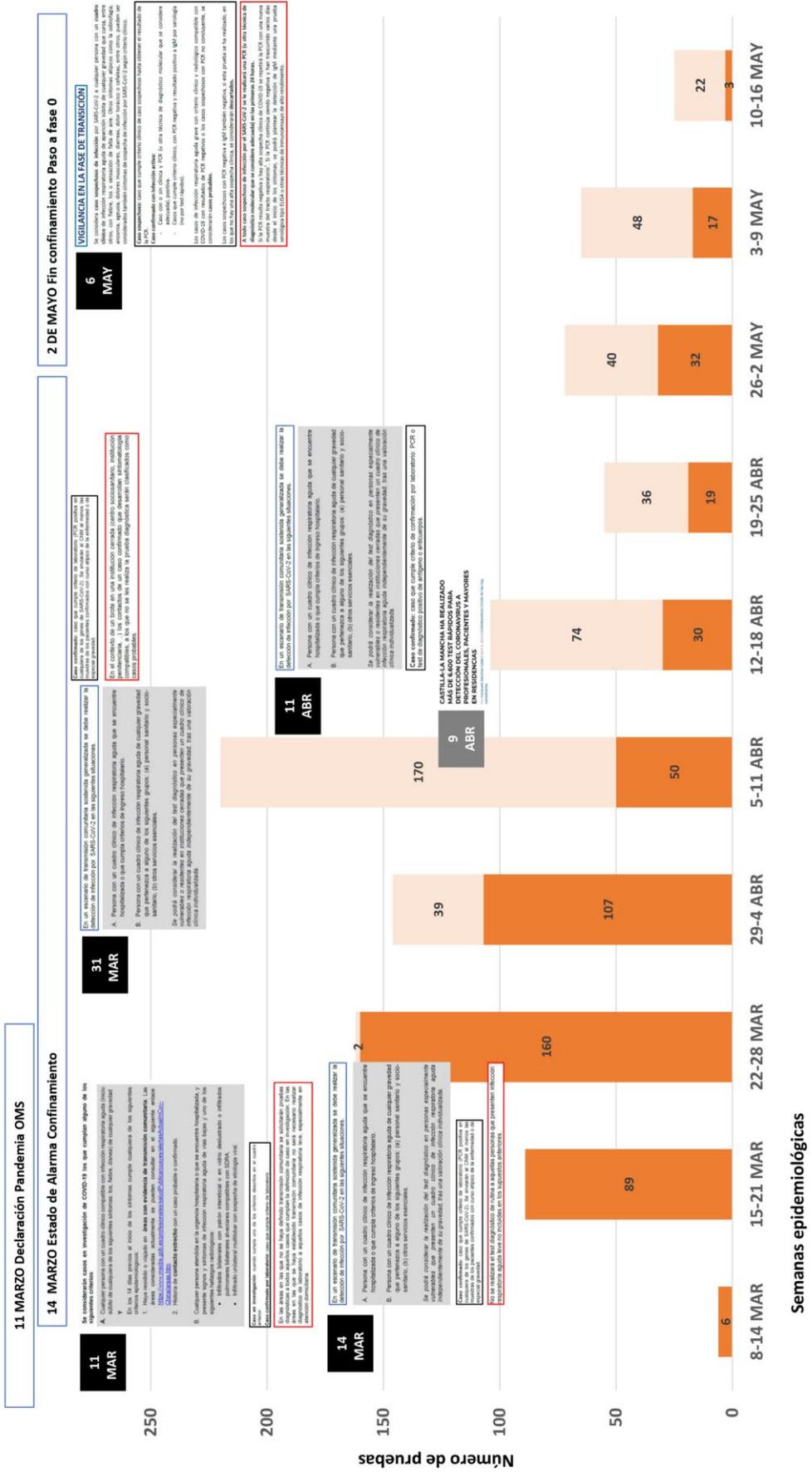
	TEST DE ANTICUERPOS			PCR			p valor
	N	Media	DS	N	Media	DS	
EDAD (años)	436	72,4	19,8	545	63,3	19,03	<0,001 a
	n		Porcentaje		n		e
menor de 18 años	2	0,5	1	0,2			
18 a 64 años	146	33,5	292	53,6			
65 ó más años	288	66,1	252	55,6			<0,001 b
SEXO							
Hombre	164	37,6	247	45,3			
Mujer	272	62,4	298	54,7			0,015 c
GRUPO DE PROCEDENCIA							
Comunitario	117	26,8	238	43,7			
Personal sanitario	96	22,0	202	37,1			
Residencias	223	51,1	105	19,2			<0,001 c
LUGAR DE PROCEDENCIA							
ZBS ^d Rural	208	38,2	216	49,5			
ZBS Urbana	220	61,8	337	50,5			<0,001 c

a T Student para muestras independientes, b Test exacto de Fisher, c Test de Ji-cuadrado, d Zona Básica de Salud

En el gráfico 1, se puede observar la distribución de las pruebas realizadas en pacientes según las recomendaciones a través del tiempo, representado en semanas epidemiológicas. Para este análisis se cuenta con una muestra de 944 pruebas de las 981 iniciales, en las que se tenía el registro de la fecha de su realización. En este gráfico se hace referencia a las diferentes definiciones de caso en investigación o confirmadas dadas por los procedimientos a nivel nacional y su confirmación diagnóstica.

En el gráfico 2 y 3, se presentan la distribución de PCR y test rápidos, distribuidos por semanas epidemiológicas, para todos y para cada grupo o entorno de personas a quienes se les ha realizado la prueba diagnóstica. De la misma manera que en el anterior gráfico, se hace referencia a las diferentes definiciones de caso en investigación o confirmadas de los procedimientos nacionales y su confirmación diagnóstica

Gráfico 2. Distribución de pruebas realizadas (PCR y test rápidos) en el Área Sanitaria, por semanas epidemiológicas para todos los grupos de procedencia de las pruebas.



11 MAR

Se consideran casos de investigación de COVID-19 los que cumplen alguno de los siguientes criterios:

A. Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (sintomas de infección respiratoria aguda) que presente alguno de los siguientes ítems:

- Fiebre, tos o dificultad de respiración.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.

B. Historia de contacto reciente con un caso probado o confirmado.

C. Cualquier persona sana en la siguiente situación:

- Alguien que presente un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda y un resultado positivo a una prueba de diagnóstico de infección respiratoria aguda.
- Alguien que presente un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda y un resultado positivo a una prueba de diagnóstico de infección respiratoria aguda.
- Alguien que presente un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda y un resultado positivo a una prueba de diagnóstico de infección respiratoria aguda.

14 MARZO Estado de Alarma Confinamiento

31 MAR

En un momento de transmisión comunitaria, se recomienda priorizar la realización de pruebas de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones:

A. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.

B. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que presente alguno de los siguientes ítems:

- Fiebre, tos o dificultad de respiración.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.

11 ABR

Se podrá considerar la realización del test diagnóstico de infección respiratoria aguda en personas con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que presente alguno de los siguientes ítems:

- Fiebre, tos o dificultad de respiración.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.

9 ABR

CASTILLA-LA MANCHA HA REALIZADO LA PRUEBA DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA EN RESIDENCIAS Y HOGARES DE PERSONAS DEPENDIENTES.

6 MAY

2 DE MAYO Fin confinamiento Paso a fase 0

VIGILANCIA EN LA FASE DE TRANSICIÓN

Se recomienda priorizar la realización de pruebas de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones:

A. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.

B. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que presente alguno de los siguientes ítems:

- Fiebre, tos o dificultad de respiración.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.

14 MAR

Se recomienda priorizar la realización de pruebas de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones:

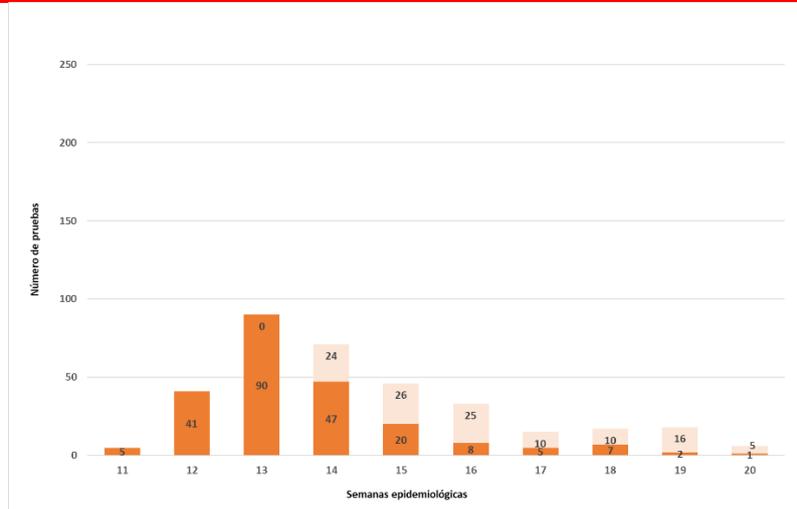
A. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.

B. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que presente alguno de los siguientes ítems:

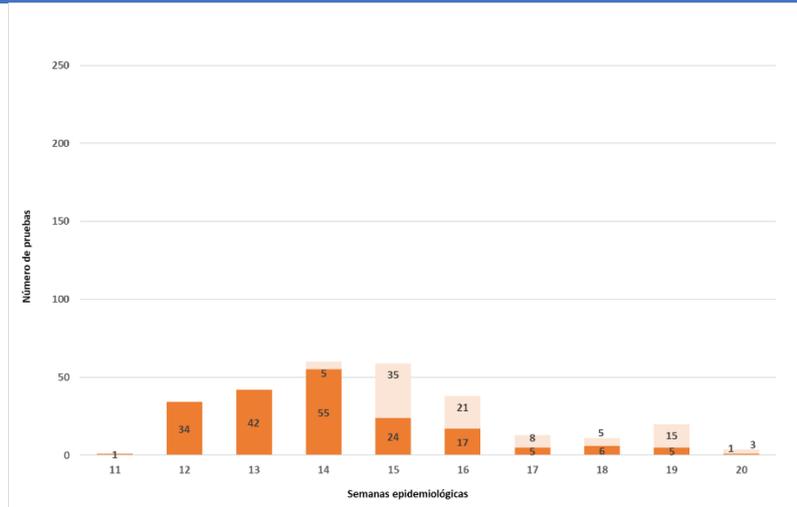
- Fiebre, tos o dificultad de respiración.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y pérdida de olfato o gusto y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.
- Fiebre, tos o dificultad de respiración y presencia de síntomas compatibles con infección respiratoria aguda.

Gráfico 3. Distribución de pruebas realizadas (PCR y test rápidos) en el Área Sanitaria, por semanas epidemiológicas.

Comunitario



Sanitario-Sociosanitarios



Residencias

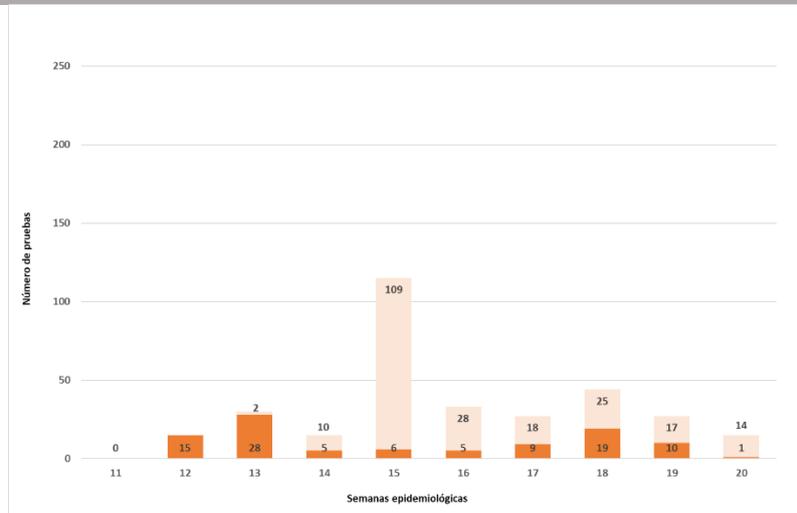
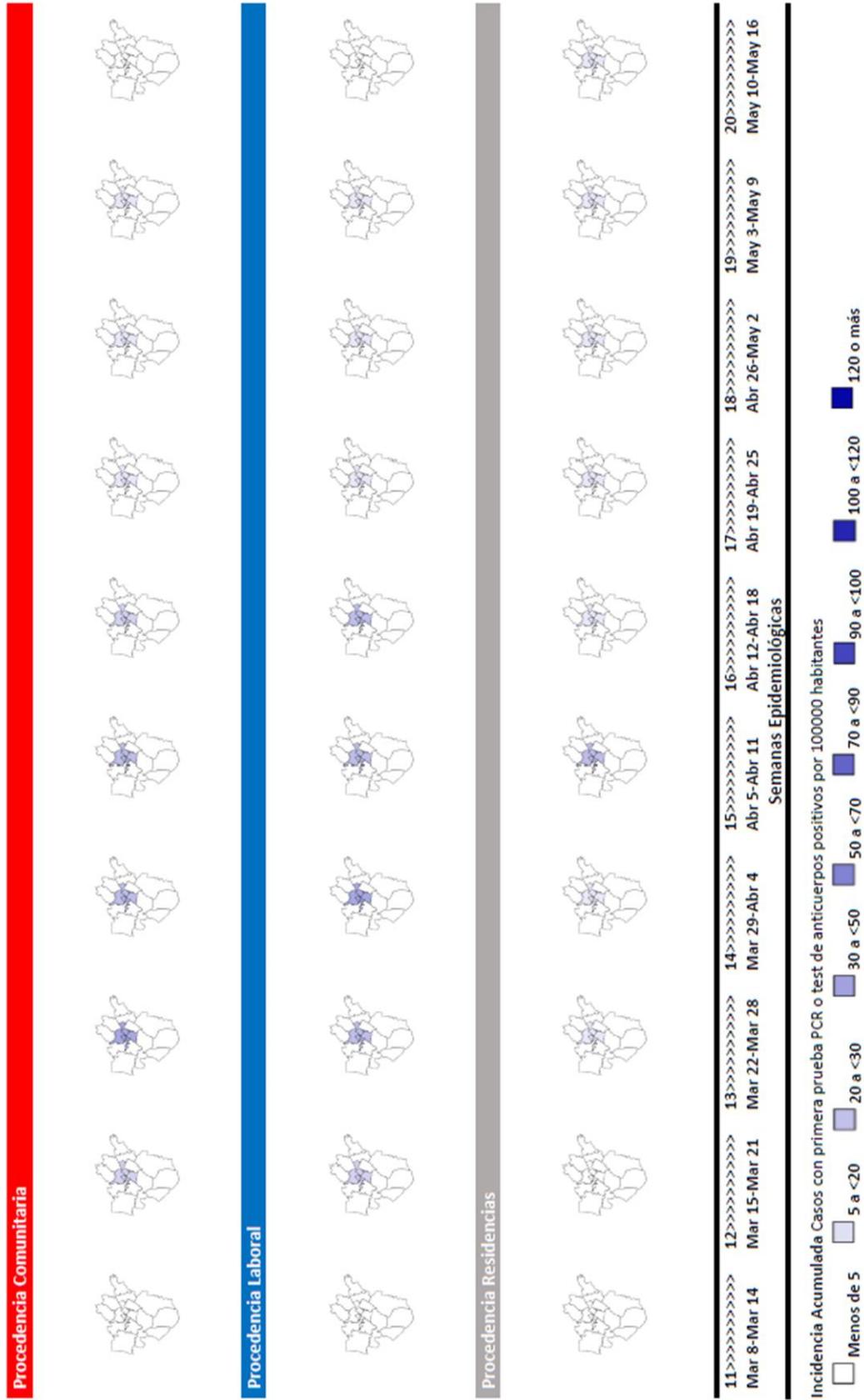


Figura 2. ZONAS BÁSICAS URBANAS (INCIDENCIA ACUMULADA)-CASOS COVID-19, Diagnosticados con PCR o test de anticuerpos.



Discusión y conclusiones

Antes de entrar en la discusión de estos resultados, se deben tener en cuenta diferentes aspectos que ayudaran en su interpretación. Como primer punto, la confirmación diagnóstica del caso en investigación o sospechoso se basaba en el resultado de una prueba PCR, pero en un momento posterior, se estableció en los procedimientos que las pruebas de anticuerpos podían ser usadas como método confirmatorio. Otro punto para tener en cuenta es que al igual que con las pruebas diagnósticas, los procedimientos del Ministerio de Sanidad, definía a quien se debía realizar la prueba confirmatoria. En un primer momento se basaba en criterios clínicos y epidemiológicos de contacto con un caso confirmado y la procedencia de una zona con transmisión comunitaria. En los siguientes procedimientos, independientemente de la gravedad, se decidió incluir grupos especialmente sensibles, como las personas que viven en residencias de ancianos o a los profesionales sanitarios y sociosanitarios, como grupos de riesgo. Para las personas provenientes de la comunidad, con sintomatología leve, no se requería realizar prueba diagnóstica confirmatoria. Como tercer punto de estas consideraciones previas, los resultados que ofrecemos se basan en el primer resultado positivo que se obtuvo de cada paciente incluido en este estudio. Esto puede suponer, que pacientes con test de anticuerpos positivos en un primer momento, fuesen no confirmados por una prueba de PCR y finalmente no considerados como casos. Como una consideración final, estos resultados no son datos oficiales y se recuerda que provienen de un registro de gestión de casos del Servicio de Medicina Preventiva.

A pesar de estas consideraciones, de estos los resultados se pueden destacar algunos aspectos. En general y por edad, el mayor porcentaje de las pruebas entre PCR y test de anticuerpos (55,4%) se realizaron a personas mayores de 65 años. Pero particularmente, en este grupo de edad se realizó un porcentaje superior de test de anticuerpos (66,1%) que de PCR (55,6%). Por el contrario en el grupo de personas entre 18 y 64 años que realizó un porcentaje mayor de PCR (53,6%) que de test de anticuerpos (33,5%) en el proceso de confirmación de casos en investigación o probables, según el procedimiento vigente.

Según el grupo de procedencia se realizó un mayor porcentaje de pruebas a casos provenientes de la comunidad tanto para PCR (43,7%) y en residencias un mayor porcentaje de test de anticuerpos (51,1%).

Según el lugar de procedencia (residencia habitual del caso) un mayor porcentaje de pruebas se realizaron en

casos con residencia en zona urbana, tanto para (PCR 61,8%) como para test de anticuerpos (50,5%).

Las diferencias entre los diferentes grupos deben intentar interpretarse bajo las indicaciones de los procedimientos publicados entre los meses de marzo y mayo, y de los recursos disponibles de diagnóstico que se disponían en cada momento.

Esto puede explicar que el test de anticuerpos fuesen la prueba más realizada en el caso de personas mayores de 65 años y procedentes de residencias. Pues es una prueba fácil de realizar, con resultados casi inmediatos y muy seguramente la más disponible (en ese momento) para hacer la confirmación de los casos y tomar las medidas oportunas.

Cuando vemos que la prueba PCR es la prueba más realizada en casos provenientes de la comunidad, se podría explicar porque los casos graves o muy graves que requirieron ingreso hospitalario estaban dentro de los procedimientos publicados por del Ministerio como un criterio casi invariable, para la realización de este tipo de prueba diagnóstica.

En el gráfico 1 se puede ver la distribución de los casos por número de pruebas totales (PCR y test de anticuerpos) por grupo de procedencia y distribuidas a lo largo del tiempo semanas epidemiológicas).

En los gráficos 1 y 2 se presentan los casos por semanas epidemiológicas, donde se observa su distribución entre el 11 de marzo y el 11 de mayo. En ambos gráficos se marcan las fechas, las definiciones de casos en investigación, probables y las indicaciones de realización de pruebas diagnósticas para hacer la confirmación del caso. El 11 de marzo, la OMS declaró estado de pandemia y tres días después, el 14 de marzo, el Ministerio de Sanidad, publicó el primer procedimiento, en el que se refería a un escenario de transmisión comunitaria sostenida generalizada y se indicaba que no se realizarán test diagnósticos de rutina a personas con infección respiratoria aguda leve, que no fuese personal sanitario, sociosanitario o de otros servicios esenciales. El 31 de marzo se incluyó como consideración para realizar test diagnóstico de confirmación a las personas en instituciones cerradas, el 11 de abril se incluyó el test de anticuerpos, como test diagnóstico. Y finalmente, el 11 de mayo se modificó la definición de caso en donde se indicaba la confirmación por prueba diagnóstica, a todo caso sospechoso, independientemente de la gravedad y procedencia.

En el gráfico 1, que muestra el número total de pruebas por grupos de procedencia. Como resultados destacables, se observa que el punto más alto de la

curva, se encuentra entre el 22 y el 28 de marzo de 2020. En este mismo periodo se encuentra el pico de casos por fecha de diagnóstico (24 de marzo) a nivel nacional (7). Este punto máximo aparece primero en el grupo de procedencia de la comunidad y una semana después (29 de marzo a 4 de abril) en el grupo de procedencia sanitarios y sociosanitarios, manteniéndose casi en los mismos niveles la siguiente semana (5 al 11 de abril). Este posible retraso en el pico del grupo de profesionales sanitarios y sociosanitarios podría deberse por una parte a los criterios, un poco más restrictivos que se manejaban para definir a los profesionales sanitarios como casos probables en protocolos específicos, diferentes a los procedimientos que se refieren en este artículo (REF-guías de actuación). Y por otra, a que los profesionales siguieron exponiéndose al virus durante el periodo de confinamiento, pudiendo ver en el gráfico la disminución de casos más pronunciada en el grupo de nuevos casos de procedencia comunitaria que en el grupo de profesionales sanitarios y/o sociosanitarios.

Una observación para destacar en este gráfico es el número elevado de pruebas para el grupo procedente de residencias en la semana de la 5 al 11 de abril, esto pudo suceder porque se pusieron a disposición pruebas de anticuerpos en los dispositivos sanitarios de la comunidad autónoma, como se destaca en una nota de prensa publicada el 9 de abril (8).

A partir del 11 de abril, un mes después de decretarse el estado de alarma y del confinamiento, se ve como a medida que avanzan las semanas el número de casos va disminuyendo hasta los niveles más bajos en la semana del 10 al 16 de mayo. En esta semana se produjo el cambio de criterios para la confirmación de caso y ya no se consideraba que la transmisión fuese comunitaria, sostenida y generalizada. Se estableció un cambio en la estrategia de actuación y se pasó a la búsqueda activa de contactos.

En el gráfico 2, donde se representa en cada columna el número de PCR en relación con el número de test de anticuerpos, se observa a lo largo de las semanas como se invierte la relación entre estas dos pruebas. En las primeras 4 semanas, los diagnósticos en su mayoría se hacían con PCR, que era la prueba que se indicaba en los procedimientos. A partir de la quinta semana (5 al 11 de abril) esta relación se invierte, posiblemente en relación con la disponibilidad de test de anticuerpos, por su facilidad de realización y prontitud en el diagnóstico. Características importantes, sobre todo en situaciones en las que se tiene que definir el estado infeccioso, en un mismo momento y a un número elevado de personas, como pudo ocurrir en el grupo de personas en residencias. Se observa que, aunque

no fue hasta el 11 de abril que se incluyó en el procedimiento nacional la confirmación de caso por test de anticuerpos, el 9 de abril ya se estaban realizando este tipo de pruebas en la comunidad autónoma (8). Esto se puede ver más claramente en el gráfico 3, en el grupo proveniente de residencias, en la semana 15 (5 al 11 de abril). En el grupo de procedencia sanitarios/sociosanitarios y comunitario, el test de anticuerpos se utilizó en algunos momentos, también como test de screening, realizando posteriormente prueba de PCR para su confirmación. Este hecho podría favorecer que, en los casos dados por positivos inicialmente, fuesen negativos al hacer la prueba de PCR (falsos positivos). Suponemos que, por la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas en un contexto de alta sospecha diagnóstica, estos casos (falsos positivos) serían muy pocos.

Finalmente, en las figuras 1 y 2 se puede ver el paso de la epidemia, a través de la Incidencia Acumulada de casos por cada 100000 habitantes, por las zonas rural y urbana del Área de Salud, por grupo de procedencia.

Esto es solo un reflejo de lo que realmente ocurrió, pues no conocemos la verdadera incidencia que tuvo el virus en la población. El cálculo de la incidencia en este estudio y seguramente también a nivel autonómico y nacional, se ha realizado a partir de los casos en los que los procedimientos o guías indicaban realizar pruebas de confirmación. Por este motivo es posible, que el reflejo más aproximado, pueda ser el que muestra lo ocurrido en los casos provenientes de la comunidad. En los casos comunitarios se realizaba prueba a todos los casos, siempre y cuando tuvieran criterio de gravedad. Pero no tenían que cumplir con otra serie de criterios para realizar cualquiera de las dos pruebas, como ocurrió con los posibles casos en el grupo sanitarios/sociosanitarios o de residencia. En el grupo de procedencia comunitaria, para ambas zonas, urbana y rural, el pico máximo de incidencia de casos positivos se ubicó entre el 22 y el 28 de marzo.

Como conclusiones:

1. Solo hemos visto un reflejo de lo que realmente sucedió al paso de esta epidemia producida por el virus SARS-COV 2 en el Área Sanitaria.
2. Por los datos recogidos en el Área y por los que se muestran en los informes a nivel nacional, se puede inferir que la enfermedad por COVID-19 ha tenido mayor incidencia entre las personas mayores con lugar de vivienda habitual residencias geriátricas y con los trabajadores sanitarios y sociosanitarios. Pero se debe tener en cuenta que eran grupos sensibles en los que se realizaban las pruebas

- diagnósticas, independientemente de su gravedad.
3. El punto máximo de la epidemia se vivió tanto en la zona rural y urbana del Área de Salud un mes después del confinamiento, como sucedió a nivel nacional.
 4. Los niveles más bajos de casos con primera prueba positiva diagnosticada se sucedieron un poco más allá de un mes después del punto máximo de pruebas positivas.
 5. Los resultados se deben interpretar con mucha prudencia y teniendo en cuenta las indicaciones de los procedimientos para confirmación de casos y la disponibilidad de recursos, para realizar un diagnóstico oportuno y fiable.
 6. Aunque no sea el objetivo de este trabajo, para poder gestionar los datos relativos a los casos, se echó en falta una herramienta de gestión de casos a la altura de la situación vivida. Una herramienta, que permitiese gestionar los casos, conocer su situación al momento, realizar informes agrupados por diferentes características o conocer el número de casos de manera fiable, entre otros. Esto hubiese permitido realizar el análisis de la situación y tomar decisiones a los niveles que se estableciesen, con mucha más facilidad.
 7. Como conclusión hay que recordar que, si llegamos nuevamente a una situación definida por el Ministerio como escenario de transmisión comunitaria sostenida generalizada, nos esperan al menos otros dos meses y medio de confinamiento.

5. Informe COVID-19. No 8_11marzo2020_ISCIII.pdf [Internet]. [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%208_11marzo2020_ISCIII.pdf
6. RECOPIULATORIO DE PROCEDIMIENTOS Y ESTRATEGIAS PUBLICADAS POR EL MINISTERIO DE SANIDAD ENTRE EL 24 DE ENERO DE 2020 HASTA EL 16 DE JUNIO DE 2020 RELACIONADAS CON LA PANDEMIA SARS-COV-2. Suplemento SALUX Número 1 (Especial COVID19).pdf [Internet]. [citado 28 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.revistasalux.com/desplegables/hemeroteca/>
7. Informe no 30. Situación de COVID-19 en España a 11 de mayo de 2020.pdf [Internet]. [citado 14 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2030.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2011%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
8. Castilla-La Mancha ha realizado más de 6.600 test rápidos para detección del coronavirus a profesionales, pacientes y mayores en residencias | Gobierno de Castilla-La Mancha [Internet]. [citado 6 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.castillalamancha.es/actualidad/notasdeprensa/castilla-la-mancha-ha-realizado-m%C3%A1s-de-6600-test-r%C3%A1pidos-para-detecci%C3%B3n-del-coronavirus>

BIBLIOGRAFÍA

1. ITCoronavirus.pdf [Internet]. [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
2. Valoración de la declaración del brote de nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). :3.
3. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Actualizacion_41_COVID-19.pdf [Internet]. [citado 28 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_41_COVID-19.pdf

SALUX 
REVISTA DE CIENCIA Y HUMANIDADES

www.revistasalux.com
Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales

EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA DE LA GAI DE TALAVERA DE LA REINA FRENTE A LA EPIDEMIA DEL COVID-19: CAPÍTULO PRIMERO

Biurrun Larralde A¹, Marín-Guerrero AC²

¹ *Servicio de Medicina Preventiva, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).*

² *Unidad de Apoyo a la Investigación, Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina (SESCAM).*

Autor de correspondencia: Amaya Biurrun Larralde. Servicio de Medicina Preventiva. Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Carretera de Madrid Km 114, 45600. Talavera de la Reina (Toledo). España. Email: abiurrun@sescam.org

El Servicio de Medicina Preventiva del Área Sanitaria de Talavera de la Reina depende directamente de la Dirección Médica de la Gerencia del Área. Es un servicio central del Área clínica como por ejemplo lo son los servicios de Análisis Clínicos, Anatomía Patológica o Radiodiagnóstico (1).

Las acciones del Servicio Medicina Preventiva van enfocadas hacia la prevención de la enfermedad, promoción de la salud, salud pública o epidemiología, entre otras. Su objeto de atención difiere de los servicios clínicos que se centran en el manejo de la patología del paciente como individuo, y se centra sobre todo en la atención de todo un colectivo.

Colectivos representados por ejemplo en los pacientes hospitalizados, entre los que diariamente se realiza vigilancia activa de posibles casos de infecciones que requieran algún tipo de control específico para minimizar el riesgo de transmisión a otros pacientes o a los trabajadores sanitarios.

El Servicio de Medicina Preventiva también colabora con los servicios de epidemiología de Talavera de la Reina siendo el eslabón en muchas ocasiones y declarando las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) como tuberculosis, meningitis, enfermedades de transmisión sexual, legionela o las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas, entre otras.

La pandemia producida por el virus SARS-COV-2 también afectó al trabajo del Servicio de Medicina Preventiva y sus recursos humanos y técnicos se pusieron disponibles en su totalidad para la atención de esta situación.

El 31 de diciembre de 2020, China declara a la OMS un conglomerado de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (2).

El 31 de enero de 2020, el Ministerio de Sanidad consideraba la enfermedad como una ESPI Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, siguiendo los criterios de la OMS (3).

Y se puso al sistema en alerta para garantizar la vigilancia del evento, hacer una evaluación rápida del riesgo y comunicar la información necesaria para la toma de decisiones y la coordinación eficaz de las actividades de respuesta.

El 24 de enero el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicó el primer procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (2019-nCoV).

En ese momento se solicitó desde la Gerencia al Servicio de Medicina Preventiva la preparación de

sesiones de información con relación a este nuevo virus.

En la primera semana de febrero, antes de declarar la OMS el SARS-COV-2 como pandemia (4) se compartió la información disponible hasta el momento con los servicios que posiblemente se verían más implicados en la atención de los casos posibles o confirmados como COVID-19, cómo son los servicios hospitalarios de Urgencias, Neumología, Medicina Interna o UVI. Igualmente se dio una sesión general dirigida a todo el personal interesado dentro del Área.

En ese momento, los organismos europeos y nacionales de vigilancia y control de infecciones estaban de acuerdo en que la probabilidad de que se produjese una transmisión sostenida de casos de persona a persona era baja (5).

Y el 11 de marzo de 2020, tras la declaración de 118 000 casos en 114 países y la pérdida de vidas la OMS declara la infección por SARS-COV-2 como pandemia mundial (4).

El Gobierno de España declaró el estado de alarma (6) y a la par Medicina Preventiva recibió instrucciones directas de la Dirección acerca de las tareas a desempeñar y la siguiente asignación temporal de efectivos:

Se coordinaron 2 turnos de trabajo en la semana y los fines de semana se organizaron guardias de 12 horas. El turno de la mañana era atendido por la Facultativa especialista de Área de Medicina Preventiva y al enfermero adscritos al servicio, 1 médico especialista en formación de Medicina Preventiva de 3 años y 2 médicos especialistas en formación de 2º año de familia. Al turno de tarde, se asignó un técnico de Salud Pública especialista de Medicina Preventiva, 1 enfermera, 1 MIR de Medicina Preventiva de 1º año y 2 MIR de 2º año de familia.

Los fines de semana y festivos los grupos de guardia estaban conformados por 1 especialista de Medicina Preventiva o un especialista de Salud Laboral, médicos residentes de 2º año de atención familiar y comunitaria y 1 MIR de Medicina Preventiva.

A continuación, se describen las tareas que se desempeñaron durante el periodo del 11 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2020, que se ajustaron a las directrices dadas por la dirección-gerencia y por los procedimientos y guías publicadas por el Ministerio de Sanidad y la Junta de Comunidades.

Se realizó la detección y actuación ante casos posi-

tivos, inicialmente por resultados de PCR positivos informados por el laboratorio según se tenía establecido en el circuito de información. Se sumaron los resultados positivos de los tests de anticuerpos rápidos realizados por el grupo formado "ad-hoc" y encargado de dar respuesta a las residencias de mayores. Y finalmente cualquier resultado positivo PCR o test de anticuerpos realizado.

Con estos resultados se activaban diferentes dispositivos:

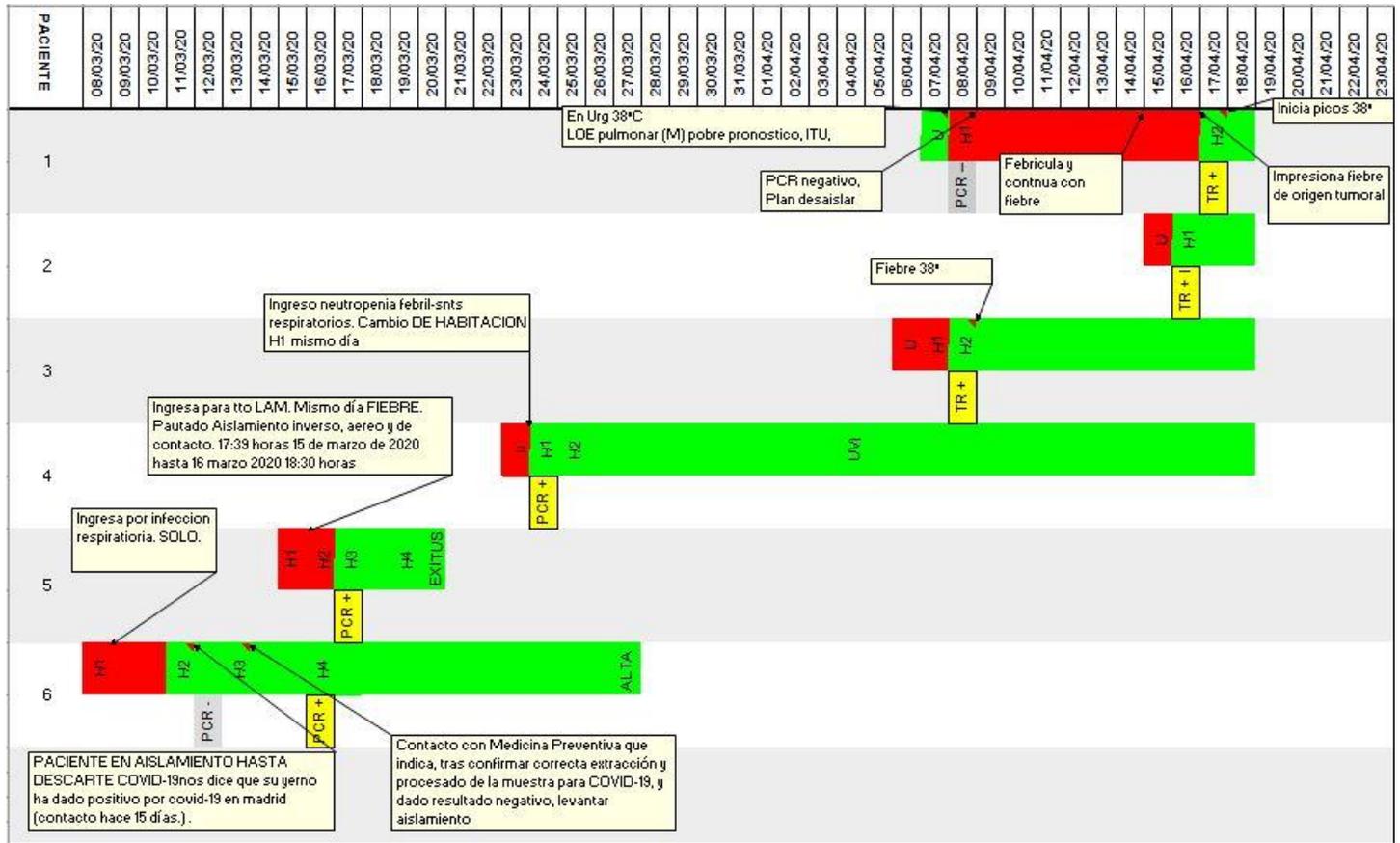
Ante la detección de un caso en el medio hospitalario, se realizó búsqueda activa del personal que tuvo contacto con el paciente antes de la confirmación del paciente como caso COVID-19. Se buscaban de manera activa los posibles contactos, a través de la historia clínica electrónica, verificando el registro nominal del profesional que atendió al paciente e igualmente se utilizaron los registros de los turnos de los trabajadores proporcionados por las supervisoras de la planta. Al contactar con estos profesionales, se posibilitaba la detección de más contactos, al preguntar si sabían de algún compañero que hubiese atendido al paciente caso.

Los profesionales, al detectar que era importante saber quién había tenido contacto con el paciente, comenzaron a registrar en sus notas clínicas los nombres de todos los compañeros que intervenían en la atención, lo que mejoró y facilitó la tarea de búsqueda y detección de contactos.

Al contactar con los profesionales por vía telefónica o en persona, se hacía una valoración del riesgo, según los procedimientos y guías vigentes. Se registraban entre otros datos, el tipo de contacto (presencial, telefónico), la protección utilizada por el trabajador en el momento de la atención, el uso de mascarilla o no por parte del paciente y el procedimiento realizado. Con esto se clasificaba el riesgo del profesional y se comunicaba el resultado al Servicio de Salud Laboral, que llevaba a cabo las actuaciones oportunas ajustadas a los protocolos.

Durante las primeras semanas, surgieron algunos casos de COVID-19 en plantas que se destinaron a pacientes no covid, y fueron los que generaron más alarma y preocupación entre los trabajadores. Se elaboró específicamente para estos casos, un diagrama visual de seguimiento para identificar de manera más sencilla el tiempo que el paciente permaneció sin el tipo de medidas de aislamiento adecuadas y poder establecer en dónde y durante cuánto tiempo estuvo el personal expuesto. En la figura 1, se puede ver un ejemplo de este tipo de casos.

Figura 1. Diagrama de valoración de tiempo de riesgo de exposición a pacientes COVID positivo, sin todas las medidas de protección adecuadas.



En rojo, días considerados de riesgo por no estar con todas las medidas de actuación recomendadas en pacientes COVID-19 positivos. En verde, días con medidas correctas. En amarillo prueba positiva para PCR o anticuerpos, en gris prueba negativa para PCR o anticuerpos.

En el ámbito hospitalario se realizaron más de 690 valoraciones de riesgo, con un mayor número de contactos telefónicos o presenciales en las primeras semanas.

Ante la detección de un caso COVID-19 que hubiese tenido contacto con los profesionales de atención primaria, se buscaba igualmente los contactos de los profesionales con el paciente antes de conocer el resultado positivo de la prueba. Se realizaron llamadas a los compañeros del ámbito de Atención Primaria, en los que se comunicaba el resultado positivo para SARS-COV-2 del paciente atendido y, a la par que se hacía en el medio hospitalario, indagar sobre las características de la atención prestada por el profesional para poder valorar el riesgo de la exposición. En estos contactos se incidía en la importancia de llevar al menos mascarilla quirúrgica,

higiene de manos y guantes, según requerimiento, en la atención de cualquier paciente independientemente de si tenía patología respiratoria y de EPIs más completos en la atención domiciliaria. Se realizaron más de 700 valoraciones de riesgo, a través de contacto telefónico, sobre todo en las primeras semanas.

Con el personal del servicio de Urgencias, se realizó el mismo protocolo que con la atención primaria y con hospitalización, considerando que es un servicio hospitalario que tiene al paciente pocas horas y luego este pasa a Hospitalización o a su casa y no tenían conocimiento oportuno de haber tenido contacto con un caso positivo.

Tras la instauración de los circuitos COVID, estas llamadas dejaron de hacerse, por entender que en todos los procedimientos, se actuaba con los EPI disponibles.

de la infección, como por ejemplo proponer las medidas de aislamiento que se deben seguir. Pues de esta misma manera, se realizó la función con los pacientes sospechosos o positivos para COVID-19, y a partir de los resultados proporcionados por el Servicio de Microbiología y de los casos sospechosos informados por las plantas, se procedía a la actualización de este listado.

Al principio Medicina Preventiva se encargó de la ubicación de pacientes. Cuando la presión del número de ingresados se incrementó, la orden de ubicar a los pacientes en planta COVID/no COVID se dio directamente a UDCA por los médicos responsables del paciente. Y el Servicio se encargó de supervisar posibles inconformidades o solucionar dudas sobre los aislamientos de estos pacientes.

Como dato interesante, durante las semanas de mayor incidencia de COVID-19 prácticamente no ingresaron pacientes con colonización conocida por gérmenes multirresistentes.

En UCI se suspendieron las muestras para detección de este tipo de colonización ante la imposibilidad de tomar medidas en consecuencia. No sabemos a fecha de hoy si la asistencia en plantas COVID positivas habrá generado nuevas transmisiones cruzadas que hayan pasado desapercibidas, seguramente se verá en el futuro próximo.

La comunicación con el Servicio de Epidemiología fue igualmente una actividad básica del servicio y fue durante los meses de marzo a mayo una de las principales vías de declaración de caso confirmados, como lo establecían los protocolos del ministerio y de la comunidad autónoma. La declaración de los casos se realizaba por medio de correo electrónico al Servicio de Epidemiología de Talavera de la Reina, en un cuestionario de Enfermedad de Declaración obligatoria (EDO) específico para la declaración de casos COVID-19 en formato electrónico de texto.

El procedimiento para declaración de los casos desde Medicina Preventiva era el siguiente: Con los resultados positivos de microbiología se procedía a cumplimentar el cuestionario de las EDO, recogiendo los datos solicitados en cada momento por la Consejería/Ministerio. Se declaran los casos de pacientes ingresados, los casos detectados en Residencias (incluidos los asintomáticos con pruebas positivas) los casos de los trabajadores estudiados por el Servicio de Salud Laboral (incluidos los asintomáticos con pruebas positivas), los casos de hospitalización domiciliaria y los casos asintomáticos

con pruebas positivas realizadas por protocolo (pre-cirugía, preprueba diagnóstica, preingreso hospitalario). Los casos que se pedían declarar inicialmente eran aquellos confirmados por PCR y luego se añadieron los detectados por test de anticuerpos positivos.

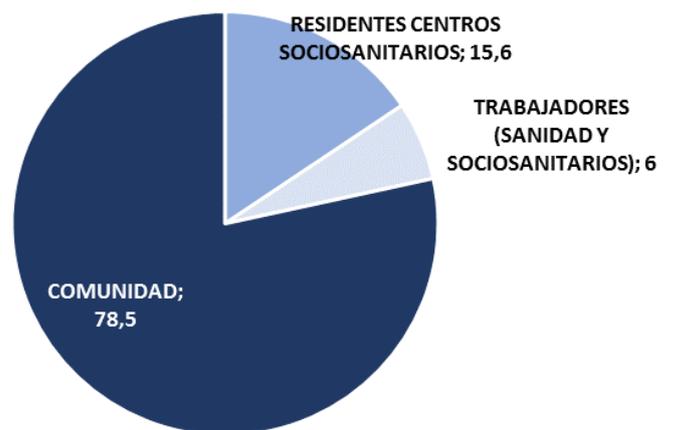
En la tabla 1 se observa el número de pacientes registrados en nuestra base de gestión de casos covid que se han declarado hasta el 24 de mayo, según su procedencia. Estos datos que se presenta son brutos, y podría darse el caso de que en algún caso se diera algún duplicado. Y están incluidos pacientes considerados como casos por primera prueba de anticuerpos positiva.

Tabla 1. Declaraciones enviadas a epidemiología-Casos positivos COVID-19, entre el 11 de marzo y el 24 de mayo de 2020

Declaraciones	n	%
Ingresados	429	42,1
No ingresados	57	5,6
Trabajadores (sanidad y sociosanitarios)	235	23,1
Residentes de centros sociosanitarios	297	29,2
TOTAL	1018	

En el gráfico 1, se presenta la procedencia de los 418 pacientes COVID-19 ingresados hasta el 11 de mayo.

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes COVID-19 positivos (primera prueba PCR o test de anticuerpos) hospitalizados, según grupo de procedencia.



Para el objetivo del control diario de casos y su declaración, se creó otra base de datos para su gestión, que es de donde se obtienen los datos mostrados en la tabla y en el gráfico anterior.

Colaboración con el Servicio de Salud Laboral, en la valoración de riesgo de los profesionales que se ponían en contacto con el servicio de atención telefónica al profesional, atendido por los residentes de tercer año de medicina de familia y por enfermeros(as) y residentes de enfermería. Se tenía la tarea de resolver las dudas de la valoración de riesgo de estos profesionales cuando se tenían dudas a este respecto.

Entre otras tareas se destaca la atención de llamadas de profesionales del Área, respondiendo en la medida de lo posible a dudas respecto a la manera de actuar frente a los casos, resultados de pruebas, formas de aislamiento, procedimientos con los contactos, etc... También se encomendó al servicio participar en algunas sesiones informales para dar información sobre el uso de EPI en las plantas que fueron reconvertidas a la atención exclusiva de pacientes COVID-19 o con sospecha. Se atendió a los requerimientos de la dirección-gerencia, en la generación de protocolos específicos de limpieza, desinfección, circuito de residuos o manejo de pertenencias y su entrega a familiares de pacientes COVID-19. La médica responsable del Servicio de Medicina Preventiva acudió a las reuniones a las que fue citada por la dirección-gerencia y aportó la evidencia que le fue requerida y que existía hasta el momento en apoyo a la toma de decisiones.

Las actividades de vacunación de pacientes con factores de riesgo o necesidades especiales de vacunación, así como las citas del centro de vacunación internacional fueron suspendidas.

Todo esto hasta el 11 de mayo de 2020, cuando el Ministerio cambió de estrategia, al considerar que la transmisión del COVID-19 ya no era comunitaria sostenida y generalizada.

A partir de esta fecha, el trabajo asignado disminuyó considerablemente y los efectivos asignados al servicio, fueron regresando a sus respectivas responsabilidades habituales.

De nuevo agradecemos a los residentes de 2º año de medicina de Atención Familiar y Comunitaria, los residentes de Medicina Preventiva, los enfermeros (as) y los especialistas que pusieron todo de su parte para realizar las tareas encomendadas con esfuerzo, voluntad y dedicación.

A partir del 1 de junio de 2020 el Servicio de Medicina Preventiva continuó con su composición habitual de

1 médico y 1 enfermero y se asignaron nuevas responsabilidades, pero esto es el segundo capítulo de la experiencia COVID-19, en el Servicio de Medicina Preventiva.

Bibliografía

1. *Cartera de Servicios* [Internet]. *areasaludtalavera*. 2020 [citado 24 julio 2020]. Disponible en: <http://www.areasaludtalavera.es/content/cartera-de-servicios>
2. Organización Mundial de la Salud. *Neumonía de causa desconocida – China* [Internet]. *www.who.int*. 2020 [citado 24 julio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/es/>
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad. *Valoración de la declaración del brote de nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII)*. 31 de enero de 2020. [citado 24 julio 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Valoracion_declaracion_emergencia_OMS_2019_nCoV.pdf
4. Organización Mundial de la Salud. *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020* [Internet]. *www.who.int*. 2020 [citado 24 julio 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update, 14 February 2020*. ECDC: Stockholm; 2020. © European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2020
6. *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. BOE núm. 67, de 14 de marzo de 2020, páginas 25390 a 25400 BOE.

Píldora Histórica

LA GRIPE ESPAÑOLA DE 1918 EN TALAVERA DE LA REINA

Juan Atenza Fernández

*Grupo de Estudios Sociales de la Medicina. Facultad de Medicina de Albacete.
Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).*

Autor de correspondencia: Juan Atenza Fernández. Grupo de Estudios Sociales de la Medicina. Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha. Email: atenaza@gmail.com

Hace menos de dos años se conmemoraba el primer centenario de la pandemia conocida como la gripe española de 1918, sin duda la enfermedad que mayor mortalidad ha provocado en el mundo. En este contexto tuve la oportunidad de presentar una ponencia en la VI Jornada de Investigación del Sescam, celebrada en el salón de actos del Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado, celebrada el 10 de mayo de 2019, con el título de "La investigación en Historia de la Medicina: el caso de la gripe de 1918". Su contenido estaba dirigido a describir el impacto que la misma tuvo en Talavera de la Reina y las medidas que se adoptaron para combatirla.

A su término especulaba, siguiendo la certidumbre expresada por diversos organismos internacionales y científicos especializados en esta área del conocimiento, sobre la posible aparición de una nueva pandemia, probablemente de gripe (no se pensaba públicamente en el coronavirus), como algo que pondría a prueba los sistemas sanitarios del mundo. Las medidas no farmacológicas que se apuntaban eran el aislamiento de las personas enfermas, cuidar la diseminación al toser y estornudar, la higiene de manos, que en caso de epidemia se escalarían a la cuarentena domiciliaria de los expuestos, el uso de mascarillas, el cierre de escuelas y de reuniones de masas y la limpieza de superficies que se tocan con frecuencia ¿les suenan estas medidas?

La afectación mundial de la gripe de 1918

La pandemia de gripe de 1918 se desarrolló a escala mundial entre los meses de marzo de 1918 y mayo de 1919, en forma de tres grandes oleadas, aunque algunos investigadores hablan de una cuarta oleada que llegaría hasta marzo de 1920. La debilidad de los

sistemas de información epidemiológica hace cien años, o su inexistencia en muchos de los países afectados, hace que sea imposible determinar con precisión su impacto. Se estima que infectó a unos 500 millones de personas, un tercio de la población mundial, mientras que los cálculos de muertes en el mundo atribuidos a la gripe de 1918 oscilan los 50 y 100 millones de personas. Para poder comparar, se estima que en la I Primera Guerra Mundial murieron 17 millones de personas y en la II Guerra Mundial 60 millones, por lo que la gripe de 1918 provocó mayor mortalidad que ambas juntas.

Excedería con mucho el necesario límite de esta colaboración el ofrecer con detalle la forma en que se desarrolló la pandemia. Baste decir que se vio influida por la circunstancia de estar desarrollándose la I Guerra Mundial, lo que facilitaba el flujo de personas entre diferentes países; que su origen más probable se cifra en un campamento militar de Estados Unidos; que se desconocía su causa (el virus H1N1, identificado en 1931); y que se especulaba que pudiera ser el bacilo de Pfeiffer.

La no participación de España en la guerra hizo que se hablara con libertad de la epidemia, censurada en otros países por la posible desmoralización de las tropas, por lo que se ganó el apelativo de gripe española. Una característica epidemiológica de la gripe de 1918 es que afectó con mayor virulencia a la población joven.

Existen miles de publicaciones sobre la gripe de 1918. Una buena forma de tomar conocimiento certero de la misma -sin agotar una vida- es la lectura de la obra de la periodista científica Laura Spinney, *El jinete pálido* (1).

La gripe de 1918 en España

La enfermedad hizo su aparición en España en mayo de 1918 portada por migrantes portugueses y españoles que venían de Francia donde desarrollaban su actividad laboral. Su rápida difusión y el gracejo y despreocupación propios de nuestro país hizo que fuera bautizada con el nombre local del "Soldadito de Nápoles", inspirado en la popular y pegadiza melodía de "La canción del olvido".

Las estimaciones sobre la mortalidad en España establecen una cifra de 260.000 defunciones, lo que viene a ser un 1% de la población del país, la mayor parte de ellas concentrada en los meses de octubre y noviembre de 1918. La representación gráfica de la evolución de la mortalidad y natalidad a lo largo del período finales del siglo XIX hasta comienzos del siglo XXI muestra con toda crudeza y rotundidad el impacto de la epidemia (Figura 1).

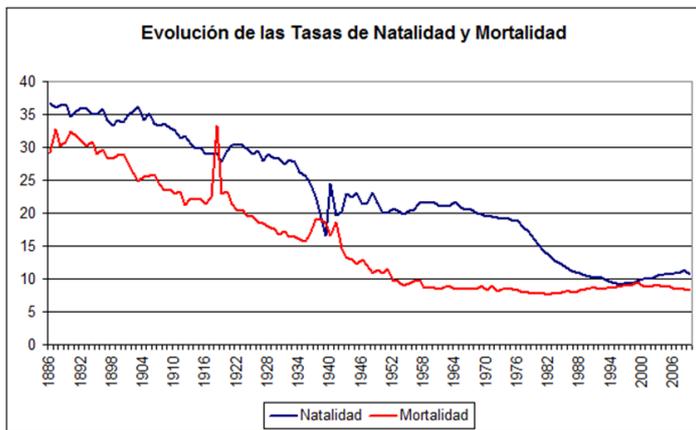


Figura 1: Evolución de las tasas de mortalidad y natalidad en España, 1886-2010. Fuente: <https://www.recursosacademicos.net/movimientos-naturales-de-la-poblacion/>

Como en el caso del estudio de la pandemia a escala mundial, también son muchísimas las publicaciones realizadas al respecto en nuestro país. Igualmente, con el ánimo de simplificar el alcance al conocimiento para el lector interesado recomiendo dos lecturas, de los autores Porrás Gallo y Antoni Trilla (2, 3). En ellas encontrarán las medidas adoptadas en nuestro país para combatir la epidemia, que evitamos mencionar en este momento, puesto que más adelante serán descritas en las actuaciones realizadas en nuestro entorno inmediato.

La gripe de 1918 en Talavera de la Reina y en la provincia de Toledo

Al iniciar el estudio de la gripe de 1918 en Talavera de la Reina no se disponía de casi ningún estudio previo en el que apoyarse, salvo alguna aportación de este mismo autor (4). La información ha sido necesario extraerla de fuentes como los libros de actas del Ayuntamiento de la ciudad, del registro civil, en cuanto a la mortalidad, y de la prensa, fundamentalmente el diario toledano *El Castellano*, para tratar de conocer tanto las medidas adoptadas como el impacto que la epidemia tuvo sobre la población. Sobre estas fuentes se construye el siguiente relato.

En el ámbito provincial, la primera noticia sobre la aparición de casos de gripe se dio en la localidad de Valdeverdeja (5), dentro de la comarca de Talavera. En los días y semanas siguientes *El Castellano* irá informando de las medidas adoptadas por las autoridades sanitarias y administrativas, con las figuras del inspector provincial de sanidad y el gobernador civil al frente de las mismas. La inexistencia de un tratamiento eficaz, el desconocimiento de la etiología de la enfermedad y de lo que sería su impacto en la fase inicial hizo que las primeras actuaciones fueran de carácter genérico y dirigidas a extremar las medidas de limpieza e higiene, tales como la compra de carros para la recogida de basuras, la supresión de traperías en el centro urbano, sacar animales de las ciudades y la puesta en marcha de estaciones de despiojamiento. No se sabe bien qué está pasando, pero por si acaso se trata de mantener las ciudades y pueblos en el mejor estado de limpieza.

Posteriormente se tomó la decisión de cerrar las escuelas y prohibir el desarrollo de espectáculos, pero sin llegar a suspender el desarrollo de actos religiosos, incluidas las misas diarias y la celebración de rogativas. Se procedía a la desinfección de viajeros a la entrada a las ciudades y se prohibió temporalmente la entrada de mendigos.

El impacto que la epidemia provocaba sobre las clases más desfavorecidas hizo que fuera necesario la instauración de sistemas de ayuda basados en gran medida en la recaudación de fondos para la distribución de alimentos, fundamentalmente leche (fresca y condensada) y de huevos, así como de ropa de abrigo (mantas, bufandas o tapabocas y toquillas).

Los médicos y practicantes se vieron afectados por la epidemia, tanto por el incremento de trabajo que conllevaba, como por el hecho de que muchos de ellos caían enfermos, produciéndose algunas muertes en el colectivo. La falta de personal sanitario era evaluada por el inspector provincial de sanidad, quien procuraba aportar nuevos contratos de profesionales o recurría al traslado temporal desde localidades con menores problemas, llegándose a autorizar a que estudiantes de

los últimos cursos de medicina y practicantes actuaran como médicos o auxiliares cualificados. Esta situación dio lugar a la existencia de actos de heroísmo por parte de los sanitarios, pero también a la aparición de timadores que usurparon la titulación de médicos.

La situación social era agobiante, describiéndose en *El Castellano* que algunas familias recurrían a dejar su vivienda abierta o a lanzar la llave por la ventana por si algún vecino o transeúnte quería pasar a auxiliarles. El hecho de que la población joven fuera la más afectada hizo que hubiera un número importante de huérfanos al que había que socorrer. El problema se extendía por la imposibilidad de atender los cultivos agrícolas y al ganado, que era soltado para que pudiera subsistir.

En algunas poblaciones la situación podía ser tan aguda como para que fuera necesario arbitrar medidas extraordinarias para enterrar a los fallecidos, para lo que hubo que recurrir en ocasiones a la colaboración de religiosos, sanitarios y voluntarios.

Ya en el término de Talavera de la Reina, en primer lugar, describiremos sus recursos sanitarios: el Hospital Municipal, ubicado en la plaza del Pan, que disponía solamente de doce camas y era atendido por un médico y por enfermeras religiosas; también se disponía del llamado Hospital de Epidemias desde finales del siglo XIX, situado en el edificio en desuso denominado Fundería, de la antigua Fábrica de Sedas, Oro y Plata. Contaba con unas 20 camas, en una situación muy precaria, puesto que solamente estaba en pleno funcionamiento en presencia de situaciones de epidemia, sin que dispusiera de material sanitario específico. Estaba atendido por 1-2 cuidadores (en ocasiones, un matrimonio). Su función principal era procurar el aislamiento de los enfermos y ser la sede del Parque Sanitario (1909), cuya función principal era la práctica de la desinfección de viviendas y locales de trabajo ante el riesgo de enfermedades infecciosas. Su dotación se reducía a un mozo desinfector, que actuaba a las órdenes del Subdelegado de Medicina. En cuanto a los sanitarios locales la dotación era de cuatro médicos y tres farmacéuticos, veterinarios y practicantes, además de otros profesionales que ejercían la práctica privada.

La organización sanitaria de la ciudad se basaba en la Ordenanza municipal de 1902, en la que se establecían como mecanismos de control la notificación de cualquier caso de interés o brote epidémico, la limpieza de calles, el aislamiento de los enfermos y la desinfección de viviendas, lugares de trabajo o estancias, de carruajes, ropas, mobiliario, etc. Por otra parte, la Junta provincial de Sanidad en 1911 aprobó

una serie de medidas, basadas en el trabajo en equipo de los sanitarios, autoridades (incluidas las eclesiásticas) y el vecindario, así como otras de carácter higiénico en calles, alcantarillado y albañales, escuelas, fábricas, viviendas, industrias, granjas, matadero, ... Igualmente obligaba a la disposición de locales de aislamiento para sospechosos u enfermos, así como la disposición de aparatos de desinfección de ropas y enseres.

En general, eran medidas orientadas más a enfermedades de transmisión hídrica, como el cólera, dados los antecedentes del siglo XIX, sobre todo de la gran epidemia de 1885, y no tanto a la transmisión aérea.

Entrando ya en la situación concreta de Talavera de la Reina, la primera información que se dio en el Pleno municipal fue el 13 de septiembre de 1918, sobre las condiciones higiénicas que se debía exigir para el traslado del ganado de poblaciones vecinas al mercado de la ciudad, sin que se hiciera mención a la gripe. Semanas más tarde, el 2 de octubre, el alcalde informó de la existencia de una "situación epidémica", nuevamente sin citar su nombre, por lo que había dado orden de que se extremase la limpieza en la ciudad. En el mismo Pleno, el concejal Juan Ruiz de Luna solicitó que se visitasen las viviendas de las clases menesterosas y que se requiriera a los propietarios para que tomasen las medidas necesarias. En el Pleno de la siguiente semana (9 de octubre) el alcalde informó de que se habían comprado "unas cuantas carretillas de mano para los barrenderos" y de que se había emitido un Bando para que se cumpliera con las Ordenanzas "ante las circunstancias actuales". De esta manera se repetía el esquema anteriormente citado de "limpia, que seguro que vendrá bien".

El Pleno del 23 de octubre acordó asignar sueldo a los enfermeros del Hospital de Epidemias, el inicio de una suscripción popular para recaudar fondos para dotar a dicho hospital con camas y todo lo necesario (se especificó que se recaudaron "mil setecientas y pico pesetas"). Igualmente se informó de la distribución de medicamentos y leche condensada a personas necesitadas y de la supresión del suministro de leche en cafés y círculos de recreo para que no faltase a los enfermos, así como de la contratación de varios mozos desinfectores (Figura 2). A estas medidas se unió el envío de 1.000 huevos por parte del Gobierno civil.

Estas actuaciones de carácter general sanitario y social se vieron complementadas con la celebración de un Triduo en súplica de gracias y favores a la Patrona los días 28, 29 y 30 de octubre.



Figura 2: Aparatos de desinfección procedentes del Parque Sanitario de Talavera de la Reina. Fuente: Museo de la Sanidad de Castilla-La Mancha – Instituto de Ciencias de la Salud.

El 13 de noviembre, el concejal García Moreno expresó en el Pleno sus dudas sobre la eficacia de la desinfección en ambientes abiertos y reclamó que la inversión se dedicara a otros fines más productivos.

Llegado el 22 de noviembre se declaró el ansiado fin de la epidemia, aunque persistió un lento goteo de casos hasta final de diciembre, con lo que se procedió a la reanudación de los mercados de ganados (Figura 3). Y el día 25 se aprobó la celebración de un Tedeum en acción de gracias a la excelsa patrona de la ciudad, así como el reparto de un donativo anónimo de la nada despreciable cantidad de 1.500 pesetas que se acordó se realizara en la siguiente forma: 250 pesetas para cada uno de los médicos titulares y para el encargado del Hospital de Epidemias, y 75 pesetas para cada uno de los practicantes titulares.

El impacto de la epidemia de gripe de 1918 en Talavera de la Reina

Es conocida la dificultad para conocer exactamente el impacto de una situación epidémica sobre la mor-

talidad de un área determinada, tanto más cuanto más débiles o menos desarrollados sean los sistemas de información. Esto hace que se deba recurrir a procedimientos indirectos para poder realizar una aproximación lo más acertada posible.

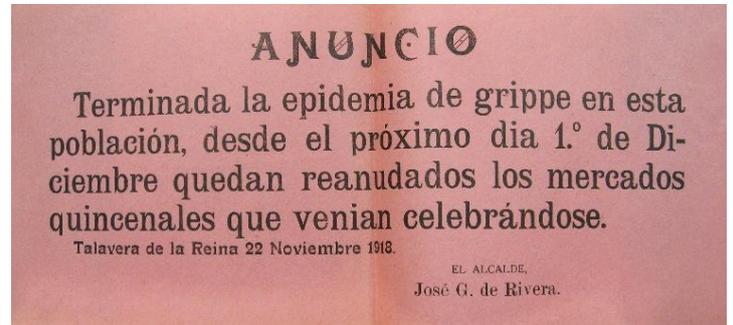


Figura 3: Anuncio de reinicio del Mercado de Ganados de Talavera de la Reina. Fuente: Archivo Municipal de Talavera de la Reina.

Con el fin de dar la máxima estabilidad a las cifras y poder valorar el exceso de mortalidad en 1918, se ha comparado el número total de fallecidos en dicho año (460) con la media del quinquenio anterior (299) y del posterior (311), lo que ofrece una sobremortalidad en el citado año de 155 defunciones. Resulta fácil extrapolar estas cifras a la actualidad, si consideramos los 12.883 habitantes de entonces con los 83.417 de 2019. Podemos considerar que esta cifra que supera ampliamente a las defunciones declaradas bajo la rúbrica de gripe y que se acerca bastante a la que agrupa el conjunto de gripe, neumonías, bronquitis y otras afecciones infecciosas del aparato respiratorio es la que más se acerca a la realidad.

El impacto que supuso la pandemia en nuestra ciudad se ve claramente reflejado en la evolución de la tasa bruta de mortalidad entre 1900 y 1949 (Figura 4).

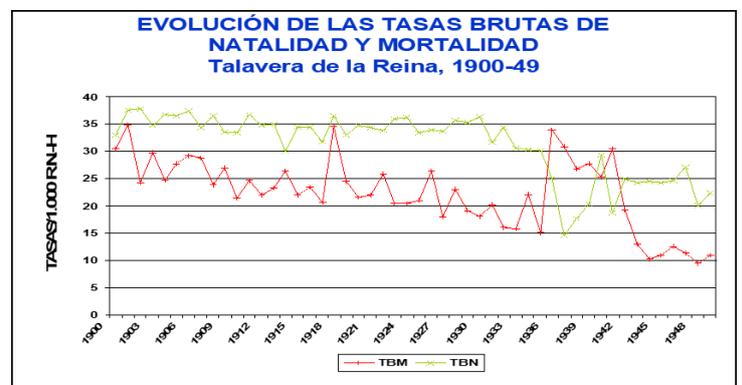


Figura 4: Evolución de las tasas brutas de mortalidad y natalidad en Talavera de la Reina, 1900-1949. Fuente: Registro Civil. Elaboración propia.

En cuanto a la evolución temporal de la epidemia en Talavera de la Reina, puede observarse que la gran mayoría de los casos se concentró en el período de octubre a noviembre de 1918 (Figura 5), así como que el grupo de población que resultó más afectado, como en otros territorios, fueron los jóvenes (Figura 6).

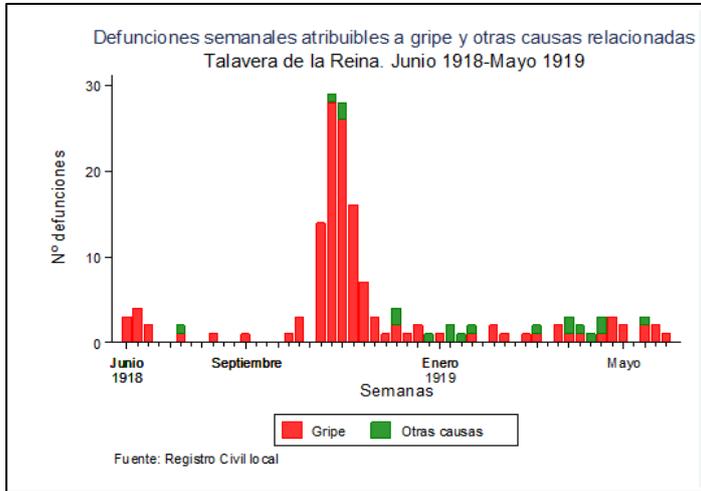


Figura 5: Evolución del número de defunciones semanales por gripe y otras causas relacionadas. Talavera de la Reina, junio 1918 -mayo 1919. Fuente: Registro Civil de Talavera de la Reina.

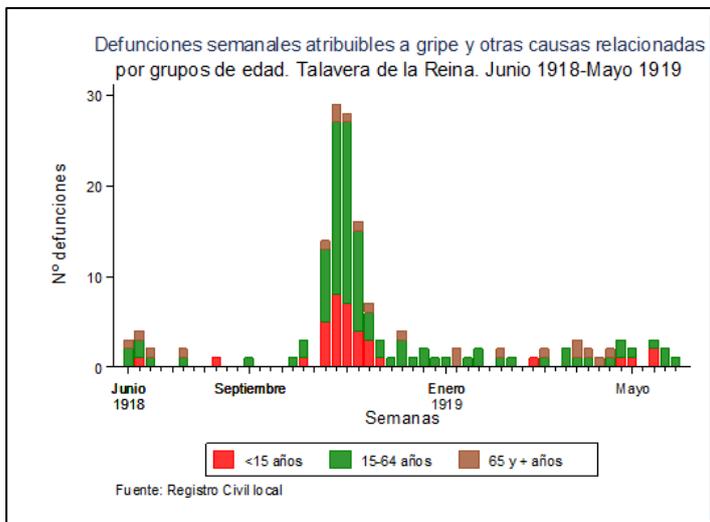


Figura 6: Evolución del número de defunciones atribuibles a gripe y otras causas, relacionadas por grupos de edad. Talavera de la Reina, junio 1918 - mayo 1919. Fuente: Registro Civil de Talavera de la Reina

Aquí finaliza esta breve exposición del impacto de la gripe de 1918 en Talavera de la Reina. Se desconoce con precisión cuál o cuáles fueron las circunstancias para que esta terrible pandemia desapareciera en un corto período de tiempo. La hipótesis más plausible es que fuera debido a que se alcanzaran altos niveles de

inmunidad de grupo; también parece claro que las ciudades o territorios que actuaron más precozmente y con mayor energía para implantar las medidas preventivas sufrieron menos daños. Tampoco habrá pasado desapercibido para el lector, que gran parte de las medidas que ahora utilizamos frente a la Covid-19 son similares a las empleadas hace un siglo contra la gripe española, lo que nos puede hacer reflexionar sobre lo poco que hemos sido capaces de avanzar en cien años.

Por supuesto, no estamos ante un problema similar ni en cuanto a la etiología ni en las características epidemiológicas de la enfermedad, pero sí que podemos extraer conclusiones sobre la necesidad de invertir en sistemas de salud pública que se anticipen en la medida de lo posible a la aparición o repetición de riesgos, puesto que parece indiscutible la aparición cíclica de graves problemas de salud que exigirán el esfuerzo coordinado de la sociedad para minimizar sus daños. Desde luego, el conocimiento detallado de situaciones anteriores, la valoración de los aciertos y fracasos en la lucha contra las enfermedades nos ayudará a afrontar los nuevos retos en las mejores condiciones posibles.

Bibliografía

1. Spinney, Laura (2018). *El jinete pálido*, Barcelona: Crítica.
2. Porras Gallo, María Isabel (1994). *Una ciudad en crisis: la epidemia de gripe de 1918-1919 en Madrid (tesis doctoral)*. Consultable en: <http://webs.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/D/0/AD0052501.pdf>
3. Trilla A, Trilla G y Daer C. The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 1;47(5):668-73. Consultable en: <https://pdfs.semanticscholar.org/62c6/450d2a8f25dc6e2d634395b1bd9ad4c61e9f.pdf?ga=2.29025532.1589618831.1596389485-1675471070.1596389485>
4. Atenza Fernández, Juan (2016). *Entre el deseo y la realidad: Salud Pública y Asistencia Sanitaria en Talavera de la Reina durante la primera mitad del siglo XX*. Talavera de la Reina: Excmo. Ayuntamiento de Talavera de la Reina.
5. *El Castellano*, 25 de septiembre de 1918.

Unidad de Apoyo a la Investigación

¿Quiénes somos?

Joaquín Álvarez Gregori

Coordinador de Investigación

Presidente de la Comisión de
Investigación

Servicio de Urgencias
Hospitalarias

Gerardo Ávila Martín

Investigador

Ana C. Marín Guerrero

Técnico de Salud

(Investigación-Docencia)

Ángel Loarte Soriano

Auxiliar administrativo

¿Cómo encontrarnos?

De 8 a 15 horas estamos en:



5ª Planta del HGNSP

(Dentro de la Biblioteca)

puedes contactar a través de:



925 80 36 00

Extensión 86529

Y a cualquier hora, puedes



investigacion.gaita

@sescam.jccm.es



**No lo dudes,
¡Contacta con
nosotros!**

Si te encuentras en alguna de estas situaciones...

- **Tienes una idea de investigación y no sabes por donde comenzar.**
 - **Tienes un trabajo de investigación y dudas en el diseño, análisis o interpretación de sus resultados.**
- **Deseas supervisión de tu trabajo de investigación.**
- **Tu proyecto necesita financiación y no sabes dónde encontrarla.**
 - **Debes hacer un trabajo de investigación de fin de residencia.**
 - **Quieres publicar y no sabes dónde, ni cómo.**



No lo dudes,
¡Contacta con
nosotros!

Nuestros Servicios son:

SERVICIO DE APOYO METODOLÓGICO

- **Elaboración** de Proyectos de Investigación.
- **Apoyo** metodológico en trabajos de fin de especialidad o tesis.
- **Recomendaciones** de mejora en Proyectos de Investigación presentados.
- **Revisión** de estudios, previa presentación al CEIm.
- **Recomendaciones** para realización de encuestas y recogida de datos en investigación en salud (cuadernos de recogida de datos).
- **Búsqueda** bibliográfica.
- **Creación**, explotación y manejo de bases de datos.
- **Revisión** de artículos y trabajos para su publicación.

EJECUCIÓN DE PROYECTOS

- **Apoyo** a las Líneas Estratégicas de la Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina.

FINANCIACIÓN

- **Difusión** de ayudas de financiación para estudios.
- **Apoyo** en la búsqueda de financiación para estudios.
- **Apoyo** solicitud de proyectos en diferentes convocatorias.

FORMACIÓN

- **Taller práctico** de herramientas para el investigador.
- **Solicitud a demanda** de sesiones de formación para grupos reducidos sobre temas relacionados con la investigación (adaptados a las necesidades del grupo): metodología, creación y uso de bases de datos, análisis estadístico, gestor de referencias, presentación de resultados, etc.
- **Organización** Semana de la Ciencia y Premios de Investigación del Área.

Encuentros y reuniones científicas

33º Congreso Nacional Sociedad Española de Fertilidad

Bilbao
9 al 11 de septiembre de 2020
<https://congresosef.com/>

42º Congreso Nacional de SEMERGEN 2020

Zaragoza
21 al 24 de octubre de 2020
<https://congresonacionalsemergen.com/>

XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Geriátrica y Gerontológica

Sevilla
27 al 29 de septiembre del 2020
<https://www.geriatricarea.com/2019/12/16/sevilla-acogera-el-xxvii-congreso-nacional-de-la-sociedad-espanol-de-enfermeria-geriatrica-y-gerontologica/>

II Jornada Formativa en Enfermería Oncológica

Madrid
1 y 2 de octubre de 2020
<http://jornada.seeo.org/>

XXXVIII Congreso Nacional de Enfermería de Salud Mental

Pamplona
Del 7 al 9 de octubre de 2020
<https://www.congresoaeesme.com/index.php>

XX Congreso Nacional de Matronas

Alicante
Del 22 al 24 de octubre de 2020
<https://aesmatronas.com/congreso/>

41º Congreso Nacional de la Asociación de Enfermería en Cardiología

Palma de Mallorca
Del 29 al 31 de octubre de 2020
<https://www.enfermeriaencardiologia.com/proximo-congreso/>



www.revistasalux.com

**Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales**

Normativa Editorial

Todos los originales aceptados quedan como **propiedad permanente de la Revista de Ciencias y Humanidades: SALUX** y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de esta. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo, si bien se permite al autor la reutilización de su trabajo con fines no comerciales, incluyendo su depósito en repositorios institucionales, temáticos o páginas Web personales.

Es necesario adjuntar la **adecuada autorización para la reproducción de material ya publicado**. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo a otra revista. Los autores deben comunicar en la carta de presentación cualquier asociación comercial que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos, debe indicarse si los métodos seguidos han cumplido las **normas éticas del comité ético de investigación correspondiente**. No han de utilizarse nombres, iniciales o número de historia clínica de pacientes, en especial en el material de ilustraciones.

Cuando se presenten experimentos realizados con animales se debe indicar si se han seguido las **normas del centro o del consejo nacional de investigación**, o las posibles leyes nacionales, respecto al cuidado y uso de animales de laboratorio.

El autor debe asumir la **responsabilidad pública derivada del contenido** de su publicación.

Más información en la web de la revista SALUX: www.revistasalux.com

www.revistasalux.com

**Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales**

¿Quiénes somos?

EDITOR JEFE: Joaquín Álvarez Gregori (Presidente de la Comisión Investigación)

- **Comité Editorial:** Joaquín Álvarez Gregori, Ana C. Marín Guerrero, Gerardo Ávila Martín, Virginia Arroyo Pineda, Jesús Jurado Palomo, Álvaro Moreno Ancillo, Raúl Sánchez Bermejo, Paloma Ferrero Ortega, Javier Aceituno Gómez.
- **Consejo Editorial:** Joaquín Álvarez Gregori, Adolfo Blanco Jaraba, Carlos Asensio Nieto, Ana C. Marín Guerrero, Gerardo Ávila Martín, Virginia Arroyo Pineda, José Juan Carbayo García, Julia Diez Izquierdo, Esther Sánchez Díaz, Jesús Jurado Palomo, Álvaro Moreno Ancillo, Raúl Sánchez Bermejo, Paloma Ferrero Ortega, Javier Aceituno Gómez, Francisco Corral Pérez, Sonia Luengo Solano, M.ª Begoña de la Iglesia López, Maruxa Escribá de la Fuente, Teresa López de Arteaga, Javier Prato Varela, Pedro Rodríguez Ballesteros.
- **Revisores:** Desde el Consejo Editorial de la Revista Salux nos gustaría dar las gracias a todos los revisores que participan de manera altruista y anónima colaborando con nuestra revista para que cada edición salga adelante.
- **Diseño y maquetación:** Diseñado y maquetado por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Área de Gestión Integrada de Talavera de la Reina.
- **Fotografía:** Abel Martínez, fotógrafo de la GAI de Talavera de la Reina (Banco de Imágenes) y la Unidad de Apoyo a la Investigación de la GAI de Talavera de la Reina.
- **ISSN:** 2444-5304
- **E-mail:** contacto@revistasalux.com
- **Edita:** Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina Carretera de Madrid, km 114. Talavera de la Reina (Toledo).
- **Teléfonos:** 925 80 36 00 / 925 80 36 04 Fax: 925 81 54 44.

www.revistasalux.com

**Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales**



Castilla-La Mancha
Consejería de Sanidad



Castilla-La Mancha

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



ÁREA INTEGRADA
Talavera de la Reina

Castilla-La Mancha

www.revistasalux.com

*Un espacio para compartir conocimiento y
experiencia entre profesionales*