

Vol. 29 | N° 105 | Abril - Julio 2021

Artículos originales

Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19

Fernando A. Messina, Emmanuel Marin, Mario Valerga, Roxana Depardo, Viviana Chediak, María de las Mercedes Romero, Andrés Benchetrit, Nicolás Lista, Alejandra Rodríguez, Cecilia Domínguez, Belén Bouzas, Eleonora Cunto, Daniela Vaustat, Gabriela María Santiso

Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM contra COVID-19 en personal municipal esencial en Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina

Adriana Basombrío, Eva Sánchez Sciaini, Lucas Corradi, José Ferro, Gabriela Borré

Creación de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas en Argentina

Yesica Longueira, María Laura Polo, Yanina Ghiglione, Melina Salvatori, Sabrina Azzolina, Horacio Salomón, María Florencia Quiroga, Gabriela Turk, Natalia Laufer



FUNDACIÓN HUÉSPED

sadi

Sociedad Argentina
de Infectología

Comité de Redacción

Directores

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina
de Infectología

Pedro Cahn

Fundación Huésped

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo
Houssay

Héctor Pérez

H. G. A. Dr. Juan
A. Fernández

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Editor responsable

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Coordinación editorial

Laura Efrón

Comité Asesor Científico

Ignacio Aguirre

Javier Altclas

Germán Ambasch

Alicia Arechavala

María Mercedes Ávila

Laura Barcan

Guillermo Benchetrit

Rosa Bologna

Ana Bordenave

Raúl Bortolozzi

Miriam Bruno

Liliana Calanni

Mariana Ceriotto

Bonaventura Clotet,

España

Alejandra Compagnucci,

Francia

Jorge Contarelli

Alejandra Corso

Lucía Daciuk

Daniel David

Marcelo Del Castillo

Carlos Del Rio, Méx/EE. UU.

María Cecilia Dignani

Amado Esposto

Carlos Falistoco

Fabian Fay

Cristina Freuler

Marcelo Galas

Fabiana Garcia

José María Gatell, España

Jorge Gentile

Adriana Giri

Manuel Gómez Carrillo

Silvia González Ayala

Julio González Montaner,

Canadá

Ernesto Illoich

Abel Jasovich

Jaime Kovensky

Héctor Laplumé

Damián Lavarello

Jorge Levalle

Gabriel Levy Hara

María José López Furst

Florencia Luna

Sergio Lupo

Andrea Mangano

Cristina Miglioranza

Claudia Nagel

Liliana Martínez Peralta

Angel Minguez

José Luis Montes

Alejandra Monticelli

Adrián Morales

Jorge Pérez Ávila, Cuba

Mónica Petracci

Raquel Pemoff

Gastón Picchio, EE. UU

Daniel Podzamczer,

España

Teresita Puentes

Jorge Quarleri

Carlos Remondegui

Viviana Rodríguez

Beatriz Ruibal

Jorge San Juan

Mónica Saracco

Vilma Savy

Luisa Sen

Pablo Scapellato

Daniel Stecher

Liliana Stern

Luis Soto Ramirez, México

Ricardo Teijeiro

Alejandra Valledor

Claudia Vujacich

Carlos Zala

Jorge Zirulnik

Comité Editor

Jorge Benetucci

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Ignacio Maglio

Comisión de Ética
y DD.HH. para la
Investigación Biomédica.

Ministerio de Just. Seg.
y DD.HH.

Liliana Clara

Hospital Italiano
de Buenos Aires

Tomás Orduna

Hospital de Infecciosas
F. J. Muñiz

Ricardo Durlach

Hospital Alemán

Daniel Pryluka

H. G. A. Dalmacio
Vélez Sarsfield

Ernesto Efrón

Hospital Británico
de Buenos Aires

Horacio Salomón

INBIRS. Facultad
de Medicina. UBA

Kurt Frieder

Fundación Huésped

Omar Sued

Fundación Huésped

Mar Lucas Gómez

Fundación Huésped

Daniel Stamboulian

FUNCEI

María B. Lasala

Hospital de Clínicas
José de San Martín

SUMARIO

Editoriales

- COVID-19: la pandemia del olvido científico** 4
Ezequiel Córdova

- Redefinir nuestra relación con la naturaleza para evitar futuras pandemias** 6
Marcela María Uhart

Artículos originales

- Infecciones fúngicas en pacientes con COVID-19** 9
Fernando A. Messina, Emmanuel Marin, Mario Valerga, Roxana Depardo, Viviana Chediak, María de las Mercedes Romero, Andrés Benchettit, Nicolás Lista, Alejandra Rodríguez, Cecilia Domínguez, Belén Bouzas, Eleonora Cunto, Daniela Vaustat, Gabriela María Santiso

- Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM contra COVID-19 en personal municipal esencial en Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina** 20
Adriana Basombrío, Eva Sánchez Scianini, Lucas Corradi, José Ferro, Gabriela Borré

- Creación de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas en Argentina** 30
Yesica Longueira, María Laura Polo, Yanina Ghiglione, Melina Salvatori, Sabrina Azzolina, Horacio Salomón, María Florencia Quiroga, Gabriela Turk, Natalia Laufer

Comunicaciones breves

- Pronación consciente como parte del tratamiento de la neumonía por COVID-19** 39
Marcelo Zylberman, Carlos Ruiz, Cristina Estevan, Andrea Odzak, Florencia Arcondo, Leticia Fornasari, Cristhian Armenteros, Cecilia Garbarino, Cecilia Brondo, Noelia Sánchez Ejarque, Daniel Nahmías, Laura Fuertes, Natalia Subat, Marilin Medina, Facundo del Valle, Jéssica Nieto, Analía Corradino, Julián Sahar, Juan Gagliardi

- COVID-19 en terapia intensiva: ¿qué pacientes tienen más riesgo de requerir ventilación mecánica?** 46
Alejandra Rodríguez, Nicolás Lista, Marco Flores Montes, Martín Pombo, Eugenia Artigas, Ignacio Prieto, Mirta Peralta, María Inés Calderón, Lautaro De Vedia, Eleonora Cunto

- Características epidemiológicas y clínicas de pacientes internados con COVID-19 en la Ciudad de Buenos Aires** 54
Gabriela Poblete, William Cox, Alberto Dasso, Sandra Begher

COVID-19: la pandemia del olvido científico

Ya han pasado doce meses (o una eternidad en tiempos del COVID-19) desde que en Wuhan, China, se reportaban los primeros casos de una neumonía atípica grave de etiología no identificada. Un nuevo betacoronavirus de la familia del SARS y del MERS era el agente etiológico de esos casos. Se lo definió inicialmente como 2019-nCoV y luego como SARS-CoV-2 para emparentarlo con su predecesor. A la enfermedad que producía, COVID-19.

Los primeros reportes de China daban cuenta de la verdadera dimensión del problema. Un R₀ mayor a 2 nos obligaba a pensar un crecimiento exponencial y no lineal. La tasa de letalidad fue informada cercana al 3% y la misma aumentaba a medida que aumentaba la edad del paciente.

La discusión inicialmente pasaba por si la letalidad era alta o baja, mayor o menor a la de la gripe estacional, la neumonía aguda de la comunidad o el dengue. Pero el verdadero problema no estaba en el R₀ ni en la letalidad, sino en la combinación de ambos elementos. Y tal vez ayudado por el sesgo del crecimiento exponencial (dificultad para comprender cuán rápido puede ser este crecimiento) y la lejanía de China, el virus llegó como un tsunami al norte de Italia y luego al resto del mal llamado viejo continente. Y casi como la crónica de un final anunciado, en los primeros días de marzo de 2020 se reportó el primer caso de COVID-19 en Argentina. A partir de ese momento es historia conocida. Términos como "distanciamiento social", "aplanar la curva" y "cuarentena" pasaron a formar parte de nuestra cotidianidad.

El *furore curandis* por hallar un tratamiento efectivo causó que el mundo científico entrara casi sin darse cuenta en una especie de insomnio y olvido colectivo. El realismo mágico primó por sobre el método científico. Moléculas sin más sustento científico que alguna efectividad *in vitro* pasaron a ser las falacias irrefutables de ese momento. Fue así como, al comienzo de la pandemia, hidroxicloquina (monoterapia o en combinación con azitromicina), lopinavir/ritonavir y tocilizumab fueron los pilares del tratamiento de COVID-19. Más recientemente, el uso indiscriminado del plasma de convalecientes, ivermectina e ibuprofeno inhalado. Capítulo aparte merece la promoción quasi criminal hasta en TV del uso del dióxido de cloro.

La difusión de *preprints* (versiones de manuscritos antes de la revisión por pares) era más rápida que la del propio virus y marcaba el rumbo científico. Llamativamente o no, muchos de esos *preprints* nunca fueron publicados en ninguna revista científica con revisión de pares.

A tal nivel de vorágine se llegó, que varios artículos científicos publicados tuvieron que ser retractados. Tal vez los casos más paradigmáticos fueron los publicados en dos de las revistas médicas más prestigiosas del mundo, *The Lancet* y *The New England Journal of Medicine*. Ambas se vieron obligadas a eliminar estos artículos ya que se basaban en datos cuestionables y no compartidos con los coautores y editores involucrados.

Es importante no olvidar que el conocimiento médico se construye esencialmente con el método científico, que se sustenta en la experimentación y verificación. Y fue así como los primeros resultados de ensayos clínicos bien diseñados emergieron como un verdadero antídoto para la pandemia de la (des) infodemia científica.

Estudios como el RECOVERY y el SOLIDARITY reportaron que los estandartes hasta ese momento del tratamiento de COVID-19 tenían nula efectividad clínica. Y el jugador menos pensado, dexametasona, reducía la mortalidad en pacientes con requerimiento de O₂. Del mismo modo, dos estudios de investigación realizados en Argentina demostraron en qué pacientes tendría utilidad el plasma de convalecientes.

Hasta el momento se han publicado más de 85.000 artículos científicos sobre COVID-19. Sin embargo, tan solo 180 son ensayos clínicos randomizados y controlados (Fuente: Pubmed).

En lo que respecta a las vacunas, no hubo soluciones mágicas ni rápidas. Solo algunos intentos de utilizar la BCG que no llegaron a concretarse. El desarrollo de las diferentes vacunas se rigió por el método científico. A un año del inicio de la pandemia contamos como nunca en la historia de la medicina con vacunas aprobadas para uso de emergencia (Pfizer, Oxford-AztraZeneca, Moderna, Sputnik V [Instituto Gamaleya], Sinopharm) y otras 20 en fase 3. Sin embargo, el desarrollo de las vacunas no estuvo exento de algunas controversias. Problemas técnicos, así como de comunicación, atentaron en ocasiones contra la credibilidad de las tan anheladas vacunas. Afortunadamente, la buena ciencia siempre le gana a la mala prensa, y el mundo se encamina hacia una campaña de vacunación sin precedente.

Como comunidad científica debemos aprender que la solución a una nueva enfermedad viene de la mano de estudios clínicos pragmáticos y bien diseñados. Con resultados que si bien no son inmediatos, pueden beneficiar o al menos no perjudicar (*primum non nocere*) a millones de personas.

Que el insomnio por querer curar no nos traiga el olvido.

"Abrió la maleta atiborrada de objetos indescifrables, y de entre ellos sacó un maletín con muchos frascos. Le dio a beber a José Arcadio Buendía una sustancia de color apacible, y la luz se hizo en su memoria. Los ojos se le humedecieron de llanto, antes de verse a sí mismo en una sala absurda donde los objetos estaban marcados, y antes de avergonzarse de las solemnes tonterías escritas en las paredes, y aun antes de reconocer al recién llegado en un deslumbrante resplandor de alegría. Era Melquíades... Así Macondo celebraba el fin de la peste".

Fragmento del libro *Cien años de soledad*, de Gabriel García Márquez.

Dr. Ezequiel Córdova, editor invitado

Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Farmacología Clínica
Unidad de Infectología - Hospital Argerich (CABA)
Investigación Clínica - Fundación IDEAA (CABA)
Miembro de la Comisión Directiva SADI



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

COVID-19: The pandemic of scientific oblivion

It has been already twelve months (or an eternity in COVID-19 times) since the first cases of severe atypical pneumonia of unidentified etiology were reported in Wuhan, China. A new betacoronavirus from the SARS and MERS family was the etiologic agent in those cases. It was initially defined as 2019-nCoV and then as SARS-CoV-2 to relate it to its predecessor. The disease produced by it was named COVID-19.

The first reports from China showed the true dimension of the problem. An R₀ greater than 2 forced us to think of exponential rather than linear growth. The case fatality rate was reported to be close to 3% and that rate increased with increasing patient age.

The initial discussion was whether the case fatality was high or low, higher or lower than seasonal influenza, acute community-acquired pneumonia or dengue, but the real problem was neither in the R₀ nor in the fatality, but in the combination of both elements. Perhaps aided by the exponential growth bias (difficulty in understanding how fast this growth can be) and the remoteness of China, the virus arrived like a tsunami to Northern Italy and then to the rest of the poorly named "old continent." And almost like the chronicle of an end foretold, in the first days of March 2020, the first case of COVID-19 was reported in Argentina. From that moment on, it is known history. Terms such as "social distancing", "flattening the curve" and "quarantine" became part of our everyday life.

The *furore curandis* to find an effective treatment caused the scientific world to enter almost without realizing it into a kind of collective insomnia and oblivion. Magical realism prevailed over the scientific method. Molecules with no scientific support other than some *in vitro* effectiveness became the irrefutable fallacies of the moment. Thus, at the beginning of the pandemic, hydroxychloroquine (monotherapy or in combination with azithromycin), lopinavir/ritonavir and tocilizumab were the mainstays of COVID-19 treatment. More recently, the indiscriminate use of convalescent plasma, ivermectin and inhaled ibuprofen. The quasi-criminal promotion,

even on TV, of the use of chlorine dioxide deserves a separate chapter.

The dissemination of *preprints* (versions of manuscripts before peer review) was faster than the virus itself and set the scientific course. Strikingly or not, many of these preprints were never published in any peer-reviewed scientific journal.

The maelstrom reached such a level that several published scientific articles had to be retracted. Perhaps the most paradigmatic cases were those published in two of the world's most prestigious medical journals, *The Lancet* and *The New England Journal of Medicine*. Both were forced to remove these articles as they were based on questionable data and not shared with the co-authors and editors involved.

It is important not to forget that medical knowledge is essentially built with the scientific method, which is based on experimentation and verification. This way, the first results of well-designed clinical trials emerged as a true antidote to the pandemic of scientific (dis)infodemic.

Studies such as RECOVERY and SOLIDARITY reported that the standards up to that time of COVID-19 treatment had zero clinical effectiveness, and the most unlikely player, dexamethasone, reduced mortality in patients with O₂ requirement. Similarly, two research studies conducted in Argentina showed the patients in which convalescent plasma would be useful.

To date, more than 85,000 scientific papers on COVID-19 have been published. However, only 180 are randomized, controlled clinical trials (Source: Pubmed).

With respect to vaccines, there were no magic or quick fixes, only a few attempts to use the BCG vaccine that did not materialize. The development of different vaccines was guided by the scientific method. One year after the start of the pandemic, we have more vaccines approved for emergency use (Pfizer, Oxford-AztraZeneca, Moderna, Sputnik V [Gamaleya Institute], Sinpharm), and 20 others in phase 3, than ever before in the history of medicine. However, the development of vaccines was not without some controversy. Technical and communication problems sometimes undermined the credibility of the long-awaited vaccines. Fortunately, good science always trumps bad press, and the world

is heading towards an unprecedented vaccination campaign.

As a scientific community we must learn that the solution to a new disease comes from pragmatic and well-designed clinical studies, with results that, although not immediate, can benefit or at least not harm (*primum non nocere*) millions of people.

May the insomnia of seeking a cure not bring us oblivion.

"He opened the suitcase crammed with indecipherable objects, and from among them he took out a briefcase with many jars. He gave José Arcadio Buendía a mild-colored substance to drink, and light was made in his memory. His eyes watered with tears, before he saw himself in an absurd room where the objects were marked, and before he was ashamed of the solemn nonsense written on the walls, and even before he recognized the newcomer in a dazzling glow of joy. It was Melquíades... Thus Macondo celebrated the end of the plague." Excerpt from the book "One Hundred Years of Solitude", by Gabriel García Márquez.

Ezequiel Córdova

Medical Specialist in Infectious Diseases and Clinical Pharmacology

Infectious Disease Unit – Hospital Argerich (Autonomous City of Buenos Aires)

Clinical Research – Fundación IDEAA (Autonomous City of Buenos Aires)

Member of the Board of Directors, SADI



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Redefinir nuestra relación con la naturaleza para evitar futuras pandemias

Las enfermedades infecciosas emergentes que derivan en pandemias se están volviendo recurrentes, con graves consecuencias que exceden nuestra salud y bienestar. Aunque de inusitada magnitud, la pandemia de COVID-19 es solo una más en una larga lista de eventos severos que han impactado a la humanidad en las últimas décadas (HIV-SIDA, Ébola, Nipah, Hendra, SARS, Zika, Influenza H1N1, etc.) (1). Lejos de restarle importancia, esto la magnifica, dado que aun con repetidas alertas hemos fallado en reconocer los problemas de base y actuar en consecuencia, anticipándonos.

La mayoría de las enfermedades infecciosas emergentes humanas recientes son de origen animal y en muchos casos provienen de animales silvestres (1, 2). Estas zoonosis emergentes se asocian con cambios en el uso de la tierra (ej. deforestación para agricultura o ganadería), la expansión e intensificación de la producción animal (ej. cerdos y aves a escala industrial) y el uso y consumo de fauna silvestre (ej. mercados asiáticos de especies exóticas) (2). Todas estas actividades son promovidas por nuestro creciente consumo y comparten el factor común de favorecer contactos inéditos y frecuentes entre múltiples especies, permitiéndole a una enorme diversidad de patógenos incursionar en nuevos huéspedes. Por nuestra demografía y globalización, una vez ocurrido el derrame (salto inicial desde un animal a una persona) una infección puede hoy fácilmente transformarse en brote, y en eventual pandemia, expandiéndose hacia y dentro de áreas urbanas mediante redes de comercio y transporte.

Aunque la transmisión de un virus con potencial pandémico es todavía es muy rara, como con toda presión de selección, en la medida que los contextos epidemiológicos que seleccionan en esa dirección sean más comunes, mayor será el riesgo para todos. Esto es clave, porque solemos sobreseñalizar el triángulo epidemiológico agente-huésped-ambiente, pensando los sistemas como reglas de tres. Sin embargo, este reduccionismo desestima que las enfermedades se dan en sistemas complejos cuya comprensión requiere de inteligencia epidemiológica reforzada, es decir, contextualización ecológica y social más allá de la mera comprobación de soñamiento en tiempo y espacio de patógenos y hospederos.

En este sentido, el enfoque Una Salud, que integra la salud humana en su entorno ecológico, es nuestra arma más poderosa porque por definición nos inserta en una matriz dinámica. Nos resulte o no evidente en la vida diaria, nuestra salud está estrechamente vinculada, y depende casi en su totalidad, de la salud del ambiente y de las especies con las que convivimos. La biodiversidad no solo actúa como *buffer* diluyendo o equilibrando el microbioma que nos rodea, sino que es central en la provisión de los servicios ecosistémicos que sostienen la vida (3). Algunas especies, como los murciélagos, son eficientes controladores de insectos vectores de enfermedades y de plagas agrícolas, polinizan cultivos esenciales y dispersan las semillas que regeneran los bosques tropicales necesarios para regular el clima del planeta. Lejos de señalarlos como chivos expiatorios a los que culpamos por incubar los males que nos aquejan, debiéramos valorar su aporte a la regulación ecológica que redundaría en más salud. Esenciales contribuyentes al bienestar humano, los servicios ecosistémicos se valúan en 44 billones de dólares anuales (4) y su degradación o pérdida es un obstáculo para la reducción de la pobreza, el hambre y las enfermedades (3).

Por el contrario, dividir la salud separándola en compartimentos estancos nos ha tornado más vulnerables. Que el peso de la respuesta a emergencias recaiga en los sistemas de salud pública cuando la etiología de base solo roza lo sanitario es una grave deficiencia global evidente por la aparición del SARS-CoV-2 solo 16 años después de lo que debiera haber sido una alerta de magnitudes sísmicas, el SARS-CoV de 2003. Si la raíz de las zoonosis por coronavirus es el contacto estrecho entre especies taxonómicamente distantes y una cadena de valor que suele rayar lo (o ser abiertamente) ilegal, la prevención de futuros eventos depende esencialmente de conciliar intereses contrapuestos (económicos, políticos, sanitarios, ambientales) poniendo en práctica Una Salud.

Aun cuando existen importantes vacíos de información, lo que ya sabemos nos da una clara ventaja: nos permite plantear estrategias de mitigación. Por ejemplo, en la última década, desde proyectos como PREDICT (5) nos hemos abocado a la búsqueda y caracterización de virus zoonóticos con potencial pandémico, en sus reservorios animales, antes de que se conviertan en patógenos humanos. Bajo la premisa Una Salud, PREDICT ahondó en las relaciones dinámicas de sus componentes y, sobre todo, en los contextos socioepidemiológicos ligados a la emergencia de enfermedades. Más allá de los casi mil nuevos virus identificados incluyendo algunos particularmente relevantes como el Ebolavirus Bombali y el virus Marburg en una nueva área geográfica, PREDICT dejó un legado de capacidades sin precedente en 35 países

vulnerables alrededor del mundo. Demostró además los beneficios de la vigilancia simultánea Una Salud, promovió la convivencia armónica y segura con especies silvestres en las comunidades rurales y definió a las cadenas de comercialización de fauna como una de las actividades de mayor riesgo zoonótico pero de escaso o inexistente control sanitario.

Por su parte, el Global Virome Project planea invertir una década para identificar todos los virus de aves y mamíferos silvestres con potencial zoonótico (se estiman en 500 a 700 mil). Aunque no hay certezas de que este atlas viral pueda adelantarse a la “Enfermedad X”, como mínimo ampliaría los horizontes sobre grupos problemáticos como los coronavirus y permitiría anticipar desarrollos diagnósticos y terapéuticos. Prueba de su potencial es que de los 177 coronavirus descriptos por PREDICT en animales y personas, 113 eran nuevos para la ciencia (5). En todos los casos se aspira a alejarnos del modelo tradicional de reacción y control postbrote, en favor de la predicción y prevención.

No obstante, es palpable que falta aún más. Que sin una transformación social profunda y sistémica vamos a quedar atrapados en el actual círculo vicioso que engendra pandemias. Los expertos predicen que sin un cambio de paradigma, “las pandemias surgirán con mayor frecuencia, se propagarán más rápidamente, matarán a más personas y diezmarán repetidamente a la economía mundial” (3). En 2019, otro grupo de especialistas convocados por el mismo panel de Naciones Unidas interpretó que si seguimos en esta trayectoria estaremos “erosionando los cimientos de nuestras economías, medios de vida, seguridad alimentaria, salud y calidad de vida” (3). La buena noticia es que si nos lo proponemos y logramos revertir los daños ambientales generados por la producción y el consumo insostenibles, mitigaríamos al mismo tiempo las tres mayores amenazas para nuestra especie: la pérdida de biodiversidad, el cambio climático y las pandemias.

Con el conocimiento actual debiéramos evitar caer en el facilismo de que como el riesgo de pandemia es incierto, solo nos queda esperar que una nos golpee para reaccionar. Las estimaciones indican que es 100 veces más caro responder para controlar que invertir en prevención (3). Y eso sin considerar que a raíz del impacto dispar del COVID-19, 32 millones de personas de los 47 países menos desarrollados se sumirán en la extrema pobreza (6). ¿Qué capacidad de respuesta futura tendrán países así depauperados? Redefinir nuestra relación con la naturaleza nos permitirá dejar de perseguirle la cola al diablo en los plazos que nos marca el compás de la Era Pandémica.

Agradecimientos: a F. Milano y P. de Diego por su lectura crítica y valiosas sugerencias.

Marcela María Uhart, médico veterinario

Directora Programa Latinoamericano, One Health Institute, Universidad de California, Davis.

Los Alerces 3376, Puerto Madryn, Chubut, Argentina.
muhart@ucdavis.edu

Referencias

1. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451, 990–993
2. Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *Lancet* 2012; 380, 1936-1945, doi:10.1016/S0140-6736(12)61678-X.
3. IPBES. Workshop Report on Biodiversity and Pandemics of the Intergovernmental Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Daszak P, Amuasi J, das Neves CG, Hayman D, Kuiken T, Roche B, et. al.; 2020; Global assessment report on biodiversity and ecosystem services. Brondizio ES, Settele J, Díaz S, Ngo HT (editors) 2019. IPBES secretariat, Bonn, Germany.
4. Holzman DC. Accounting for nature's benefits: the dollar value of ecosystem services. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(4):A152-A157. doi:10.1289/ehp.120-a152
5. PREDICT Consortium. Advancing Global Health Security at the Frontiers of Disease Emergence. One Health Institute, University of California, Davis, December 2020; p 596. <https://p2.predict.global/publications-2020>
6. UNCTAD - United Nations Conference on Trade and Development. The Least Developed Countries Report 2020: Productive Capacities for the New Decade. ISBN: 978-92-1-112998-4. https://unctad.org/system/files/official-document/ldcr2020_en.pdf



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Redefining our relationship with nature to avoid future pandemics

Emerging infectious diseases that progress to pandemics are becoming recurrent, causing serious impacts that exceed our health and well-being. Despite its unheard of magnitude, the COVID-19 pandemic is just one more in a long list of severe events that have stricken humanity in recent decades (HIV-AIDS, Ebola, Nipah, Hendra, SARS, Zika, H1N1 influenza, etc.) (1). Far from downplaying its importance, this magnifies it, given that even with repeated warnings we have failed to recognize the underlying problems and act accordingly, in advance.

Most recent human emerging infectious diseases are of animal origin, and in many cases linked to wildlife (1, 2). These emerging zoonoses are associated with land use change (e.g., deforestation for agriculture), the expansion and intensification of food-animal production (e.g., industrial-scale swine and poultry), and the use and consumption of wildlife (e.g., Asian exotic species markets) (2). All these activities are promoted by our growing consumption and share the common factor of favoring unprecedented and frequent contacts between multiple species, allowing an enormous diversity of pathogens to infect new hosts. Because of our demographics and globalization, once spillover (the initial jump from an animal to a person) has occurred, an infection can easily become an outbreak, and then a pandemic, spreading to and within urban areas through trade and transportation networks.

Although transmission of a virus with pandemic potential is still extremely rare, as with any selection pressure, the more common the epidemiological contexts selecting in that direction become, the greater the risk to all will be. This is a key element because we tend to oversimplify the agent-host-environment epidemiological triangle, thinking of systems as rules of three. However, this reductionism disregards the fact that diseases occur in complex systems. Thus, their understanding requires broader epidemiological intelligence, i.e., ecological and social contextualization, beyond the mere verification of overlap in time and space of pathogens and hosts.

In this sense, the One Health approach, which integrates human health into its ecological environment, is our most powerful tool because, by definition, it places us in a dynamic matrix. Whether or not it is obvious to us in daily life, our health is closely linked to, and depends almost entirely on, the health of the environment and the species with which we coexist. Biodiversity not only acts as a buffer by diluting or balancing the microbiome around us, but is central to the provision of life-sustaining ecosystem services (3). Some species, such as bats, are efficient controllers of disease-vector insects and agricultural pests, pollinate essential crops and disperse seeds that regenerate the tropical forests needed to regulate the planet's climate. Far from blaming them as scapegoats for incubating the ills that afflict us, we should value their contribution to ecological regulation that further enhances health. Essential contributors to human well-being, ecosystem services are valued at 44 trillion dollars annually (4) and their degradation or loss is an obstacle to the reduction of poverty, hunger and disease (3).

Conversely, dividing health into siloed compartments has made us more vulnerable. That the burden of response to disease emergence falls on public health systems, when the underlying etiology only touches on health, is a serious global deficiency. This became self-evident with the appearance of SARS-CoV-2 only 16 years after what should have been an alert of seismic magnitude, the SARS-CoV of 2003. If the root cause of coronavirus zoonoses is the close contact between taxonomically distant species and a value chain that often borders on illegality (or is outright illegal), then the prevention of future events depends essentially on reconciling competing interests (economic, political, health, environmental) by implementing One Health.

Even though there are important information gaps, what we already know gives us a clear advantage: it allows us to propose mitigation strategies. For example, in the last decade and through projects like PREDICT (5), we have focused on searching for and characterizing zoonotic viruses with pandemic potential in their animal reservoirs, before they become human pathogens. Following One Health principles, PREDICT delved into the dynamic relationships of disease emergence factors and, above all, into the socio-ecoepidemiological contexts in which they occur. Beyond the nearly 1,000 new viruses identified, including some particularly relevant ones such as Bombali Ebolavirus and Marburg

virus in a new geographic area, PREDICT left a legacy of unprecedented capabilities in 35 vulnerable countries around the world. It also demonstrated the benefits of One Health concurrent surveillance, promoted harmonious and safe coexistence with wildlife in rural communities and identified wildlife trade as one of the activities with the greatest zoonotic risk but with little or no sanitary control.

Meanwhile, the Global Virome Project plans to spend a decade identifying all wild bird and mammal viruses with zoonotic potential (estimated at 500 to 700 thousand). Although there is no certainty that this viral atlas can anticipate "Disease X", it would at least broaden the horizons on problematic groups such as coronaviruses and allow anticipating diagnostic and therapeutic developments. Proof of its potential is that of the 177 coronaviruses described by PREDICT in animals and humans, 113 were new to science (5). In all cases, the aim is to move away from the traditional model of post-outbreak reaction and control, in favor of prediction and prevention.

However, it is increasingly clear that more is needed, and that without a profound and systemic social transformation we will remain trapped in the current vicious cycle that engenders pandemics. Experts predict that without a paradigm shift, "pandemics will emerge more often, spread more rapidly, kill more people, and repeatedly crash the global economy" (3). In 2019, another group of experts convened by the same UN panel cautioned that if we continue down this path we will be "eroding the foundations of our economies, livelihoods, food security, health and quality of life" (3). The good news is that if we set our minds to it and succeed in reversing the environmental damage caused by unsustainable production and consumption, we would simultaneously be mitigating the three greatest threats to our species: biodiversity loss, climate change and pandemics.

Given current knowledge we should avoid falling into the simplistic acceptance that since the risk of pandemics is uncertain we can only wait for one to strike before reacting. Estimates show that responding to control is 100 times more costly than investing in prevention (3). And that is without considering that, as a result of the disparate impact of COVID-19, 32 million people in the 47 least developed countries will be plunged into extreme poverty (6). What future response capacity

will such impoverished countries have? Redefining our relationship with nature will allow us to stop pulling the devil by the tail within the timeframes set by the Pandemic Era.

Acknowledgments: F. Milano and P. de Diego for their critical reading and valuable suggestions.

Marcela María Uhart

Veterinary Physician

Latin American Program Director, One Health Institute,
University of California, Davis.

Los Alerces 3376, Puerto Madryn, Chubut, Argentina
muhart@ucdavis.edu

References

1. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; 451, 990–993
2. Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, Lubroth J, Dixon MA, Bennett M, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *Lancet* 2012; 380, 1936-1945, doi:10.1016/S0140-6736(12)61678-X.
3. IPBES. Workshop Report on Biodiversity and Pandemics of the Intergovernmental Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Daszak P, Amuasi J, das Neves CG, Hayman D, Kuiken T, Roche B, et. al.; 2020; Global assessment report on biodiversity and ecosystem services. Brondizio ES, Settele J, Díaz S, Ngo HT (editors) 2019. IPBES secretariat, Bonn, Germany.
4. Holzman DC. Accounting for nature's benefits: the dollar value of ecosystem services. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(4):A152-A157. doi:10.1289/ehp.120-a152
5. PREDICT Consortium. Advancing Global Health Security at the Frontiers of Disease Emergence. One Health Institute, University of California, Davis, December 2020; p 596. <https://p2.predict.global/publications-2020>
6. UNCTAD - United Nations Conference on Trade and Development. The Least Developed Countries Report 2020: Productive Capacities for the New Decade. ISBN: 978-92-1-112998-4. https://unctad.org/system/files/official-document/lacr2020_en.pdf



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

ARTÍCULO ORIGINAL

Infecciones fúngicas en pacientes con COVID19

Recibido: 1/11/20 Aceptado: 10/12/20

Fernando A. Messina¹, Emmanuel Marin¹, Mario Valerga², Roxana Depardo¹, Viviana Chediak³, María de las Mercedes Romero¹, Andrés Benchetrit⁴, Nicolás Lista⁵, Alejandra Rodríguez⁶, Cecilia Domínguez⁷, Belén Bouzas⁸, Eleonora Cunto⁹, Daniela Vaustat¹⁰ y Gabriela María Santiso¹.

RESUMEN

En diciembre de 2019 se identificó en Wuhan, China, un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, agente causal de la epidemia de neumonía atípica COVID-2019, que el 11 de marzo de 2020 fue declarada pandemia por la OMS.

Hasta el 30 de septiembre de 2020, en Argentina fueron confirmados 751.001 casos y más de 16.937 muertes. La frecuencia y el impacto de las coinfecciones que afectan a los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se ha estudiado junto con el avance de la pandemia. Entre las debidas a hongos se encuentran las fungemias por *Candida sp*, la aspergilosis invasora, las micosis sistémicas endémicas y la neumocistosis.

Presentamos las distintas coinfecciones micosis-COVID-19 que fueron asistidas en nuestra institución entre abril y septiembre de 2020, y se realiza un análisis de las características de estas infecciones en pacientes con y sin sida. En este período se internaron 2837 pacientes, 2287 tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19. La coinfección de COVID-19 con micosis pulmonares o sistémicas fue menor al 1%.

Dieciocho pacientes presentaron infecciones fúngicas pulmonares o sistémicas. Ocho padecieron candidemias, cinco criptococosis meningeas, dos histoplasmosis, dos aspergilosis invasoras agudas probables y una aspergilosis pulmonar crónica.

La estadía prolongada en terapia intensiva facilitó las fungemias por *Candida sp*, los casos de histoplasmosis y criptococosis parecen relacionarse con la enfermedad avanzada por VIH y no con COVID-19.

¹ Unidad Micología Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, Centro de Referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Sala 35 Pabellón Koch/internación COVID-19. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

³ Sala 3, Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Sala 21 y Pabellón Koch/COVID-19. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Sala 2, Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Sala 1, Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Sala 32, Unidad de Cuidados Intensivos (internación COVID-19). Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁸ División Análisis Clínicos, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

⁹ Departamento Atención Intensiva del Paciente Infeccioso Crítico (DAIPIC). Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Unidad de Bacteriología. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: Fernando Messina.
Uspallata 2272, C1282 CABA.
Email: fmessina35@gmail.com

No se recibió ninguna fuente de apoyo ni financiación. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los enfermos con un componente inflamatorio basal alto con neumonía grave por coronavirus se relacionan más con micosis invasoras que los enfermos VIH positivos con niveles bajos de LTCD4+.

Palabras clave: micosis y COVID-19, candidemia y COVID-19, SARS-CoV-2 y micosis y aspergilosis invasora.

Introducción

Los coronavirus son virus envueltos cuyo genoma es RNA de simple cadena. Pertenecen a una gran familia de virus (Coronaviridae) que infectan aves y varios mamíferos, incluyendo camélidos, murciélagos, ratas, ratones, perros, gatos y humanos (1). En estos últimos, algunos miembros de esta familia son conocidos desde hace décadas por provocar síntomas de resfriado común. Los coronavirus han sido reconocidos como causantes de graves infecciones respiratorias e intestinales. En 2002, en la provincia de Guangdong, China (2), se inició un brote de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) cuyo agente etiológico se extendió a cinco continentes, infectando 8098 personas y causando 774 muertes. En 2012, en la península arábiga emergió otro coronavirus (MERS-CoV) que fue exportado a 27 países, causando 2494 infecciones y 88 muertes (3).

En diciembre de 2019 se identificó por primera vez en Wuhan, China un nuevo coronavirus previamente desconocido, denominado SARS-CoV-2, que es el agente causal de la epidemia de neumonía atípica (COVID-2019; CoronaVirus Disease 2019) (4). Debido a su velocidad de expansión y gravedad, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia.

Desde diciembre de 2019, la pandemia de COVID-19 se ha propagado desde su epicentro en Wuhan, China, para infectar a más de 32 millones de personas, con más de 991.224 muertes asociadas con la enfermedad en todo el mundo (5).

En Argentina, el primer caso confirmado fue el 3 de marzo de 2020. Hasta el 30 de septiembre de 2020 en Argentina fueron confirmados 751.001 casos con más de 16.937 muertes (6).

Los síntomas más comunes son fiebre, tos, odinofagia y anosmia (7). Si bien el 81% de los pacientes presentan formas leves, un 14% serán graves y el 5% restante presentará cuadros críticos (insuficiencia respiratoria, choque séptico, y/o falla multiorgánica) (8). Los factores de riesgos relacionados a una mala evolución son la hipertensión, la diabetes, la obesidad y ser mayor de 75 años de edad (7).

Entre varias causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, la frecuencia y el impacto de las coinfecciones se ha estudiado a medida que avanza la pandemia en los distintos países.

Las micosis no son consideradas en la actualidad infecciones infrecuentes que solo afectan a un número reducido de pacientes. En general estas se dividen entre las endémicas y las oportunistas. Las primeras pueden afectar tanto a huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos. Las segundas afectan a un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes tipos y grados de inmunocompromiso.

Entre las coinfecciones debidas a hongos que afectan a los pacientes infectados por SARS-CoV-2 podemos mencionar a las fungemias por *Candida sp*, la aspergilosis invasora, las micosis sistémicas endémicas y la neumocistosis.

La infección fungica invasora puede ser subdiagnosticada si no se piensa en ella y no se normatiza la metodología diagnóstica. Todavía no se conoce exactamente cómo la coinfección micótica impacta en la evolución y por consecuencia en la mortalidad de estos pacientes en nuestro país. Solo se conocen datos de series europeas (9), asiáticas (10) o de Estados Unidos (11). El impacto de coinfección por influenza y aspergilosis invasora ha sido previamente descripto (12) y en algunos centros europeos alcanzó una mortalidad del 23%. En el estudio de Schauwvlieghe (13), la tasa de mortalidad a tres meses de la influenza es del 51% cuando se asocia con AI y 28% sin AI. Además, la fisiopatología particular de COVID-19 también puede representar una comorbilidad con infección fungica invasora (IFI). Las características agresivas del virus SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar y las grandes lesiones alveolo-intersticiales bilaterales hacen que estos pacientes sean susceptibles de sufrir una IFI (14).

No existe evidencia en la actualidad de que personas con enfermedad VIH/sida tengan un mayor riesgo de contagio de COVID-19. Pero en el brote epidémico ocurrido en España se ha demostrado que los pacientes con sida evolucionaban a formas graves cuando el recuento de linfocitos TCD4+ era menor a 200 células/ μ L o cuando la edad de los individuos superaba los 75 años, ya que en estas circunstancias se agregaban otras comorbilidades (15).

Objetivos

El objetivo de este trabajo es presentar las distintas coinfecciones micosis-COVID19 que fueron asistidas en nuestra institución desde el comienzo de esta pandemia hasta la fecha. También, describir la metodología

diagnóstica, el tratamiento y la evolución de dichas micosis en el contexto de la infección por COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo donde se analizaron las historias clínicas de enfermos con micosis pulmonares o sistémicas que padecieron coronavirus, asistidos en el Hospital de Infectos F. J. Muñiz entre el 1 de abril y el 30 de septiembre de 2020. Además, se analizaron las diferencias entre los pacientes VIH positivos y negativos.

Criterios de inclusión

Todos los enfermos adultos (mayores de 18 años de edad) internados con micosis pulmonares o sistémicas diagnosticados en la unidad Micología del Hospital F. J. Muñiz con diagnóstico de coronavirus por PCR de hisopado nasofaríngeo.

Criterios de exclusión

Enfermos con diagnóstico de micosis pulmonares o sistémicas realizados en la unidad Micología del Hospital F. J. Muñiz con COVID-19 pero internados en otras instituciones.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de aspergilosis invasora relacionada a COVID-19 (CAPA) se utilizaron los criterios de VerweijPE, y col. (16).

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar crónica se realizó mediante examen micológico del material respiratorio (esputo), detección de anticuerpos para *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus* por la técnica de inmunodifusión en gel de agar y contrainmunolectroforesis en agarosa. Para dichas técnicas se utilizaron antígenos comerciales (IMMY®) y/o preparados en la Unidad Micología (17). Además se realizó la valoración de las imágenes de tórax, teniendo en cuenta los criterios de Denning y col. (18).

Para el diagnóstico de candidemia se utilizaron métodos de hemocultivos automatizados (BACTEC) y hemocultivos por lisis centrifugación. Posteriormente se realizó la tipificación de las levaduras aisladas por métodos fenotípicos convencionales (17) y por espectrometría de

masas (MaldiTof).

En los casos de criptococosis e histoplasmosis se emplearon las metodologías habituales de la Unidad Micología del Hospital F. J. Muñiz (17,19, 20, 21).

Análisis estadístico

Se analizó la normalidad de las variables con el test de Shapiro-Wilks modificado, y la homogeneidad de varianzas con la Prueba F. Para objetivar la asociación entre las factores de mal pronóstico relacionados a COVID-19, las características demográficas y epidemiológicas más relevantes en los grupos de pacientes VIH+ y VIH- se calculó el estadístico T de student para comparar medias y el Chi cuadrado de Pearson utilizando el programas InfoStat versión 2018 (22) y considerando un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el período de estudio se internaron en esta institución 2837 pacientes. De ellos, 2287 tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19. De estos últimos, 18 presentaron infecciones fúngicas pulmonares o sistémicas, ocho padecieron candidemias, cinco criptococosis meningeas, dos histoplasmosis, dos aspergilosis invasoras agudas probables (API) y una aspergilosis pulmonar crónica (APcr).

Doce eran del género masculino. La mediana para la edad fue 45 años (rango 22-70). Nueve eran pacientes VIH positivos, cinco hipertensos, cinco diabéticos y cuatro obesos. Catorce enfermos requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos durante la internación y siete fallecieron.

Las características más relevantes según el agente fúngico implicado se observan en la Tabla 1.

En relación a las candidemias, en cuatro ocasiones se aisló *C. parapsilosis*, en tres *C. albicans* y en una *C. pelliculosa*; dos enfermos fueron diagnosticados el mismo día que fallecieron, cinco fueron tratados con anidulafungina 200mg el primer día y luego 100mg/día y uno fue tratado con caspofungina 70mg el primer día y luego 50mg/día durante 14 días. Los seis evolucionaron favorablemente.

Respecto a las histoplasmosis, uno de los casos fue diagnosticado por visualización de levaduras de *Histoplasma capsulatum* (Hc) en el examen directo con tinción de

Tabla 1. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes según la micosis padecida

	APcr ¹ N: 1	APIp ² N: 2	Candidemia N: 8	Cryptococosis N: 5	Histoplasmosis N: 2
Edad mediana	44	58	57	35	33
HIV	0	0	2	5	2
HTA	0	1	4	0	0
DBT	0	1	4	0	0
Obesidad	0	1	3	0	0
LTCD4+ Mediana	nr	nr	nr#	22	6
Neumonía asociada a COVID-19	0	2	6	1	0
Fallecidos	0	2	2	3	0

¹ APcr: aspergilosis pulmonar crónica

² APIp: aspergilosis pulmonar invasora probable

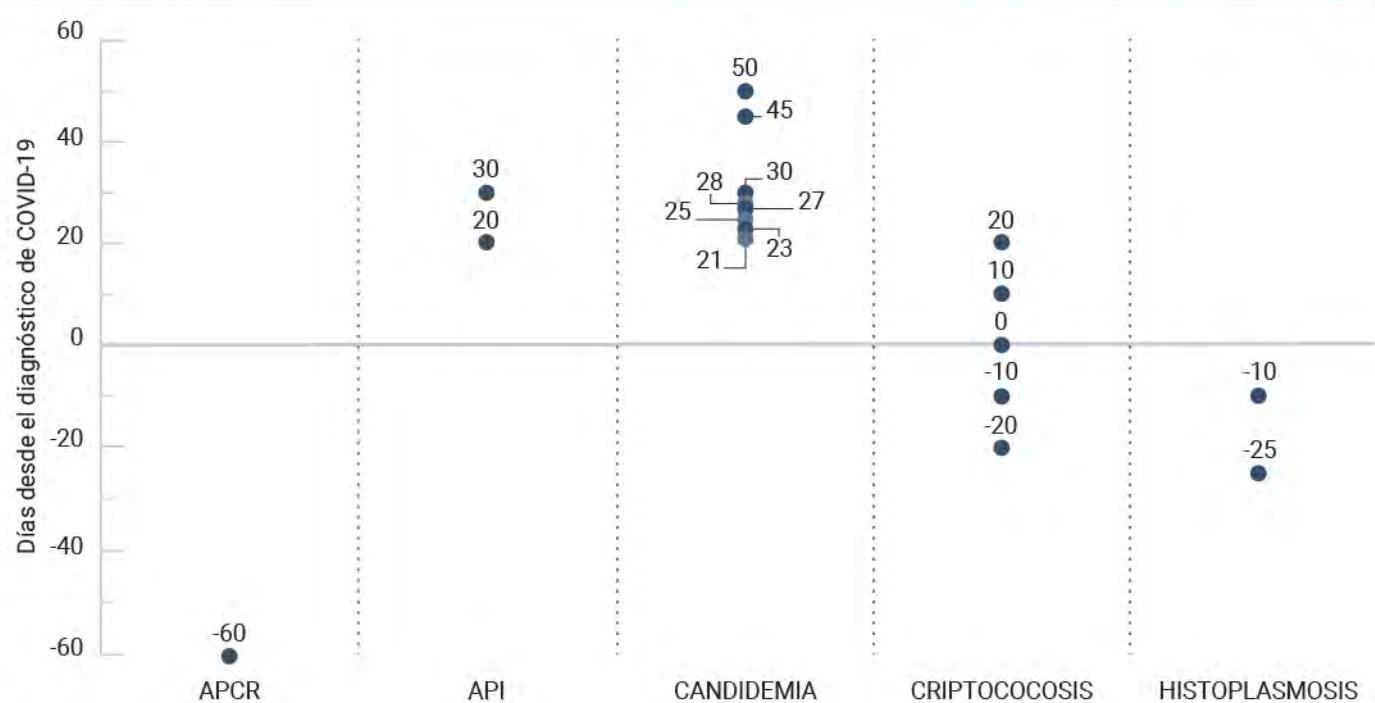
se realizó LTCD4+ a dos pacientes por ser VIH positivos, tenían 13 y 350 células/ μ l

Giema del esputo y además presentó el antígeno urinario de galactomanano de histoplasma positivo (IMMY®) (21). El otro caso fue diagnosticado por detección de anticuerpos de *Histoplasma capsulatum* (conrínmunoelectroforesis) y además tuvo PCR específica positiva en sangre (PCR anidada: gen HcP 100 de Hc que codifica una proteína implicada en la infección y supervivencia de Hc) (17), también tuvo antígeno urinario positivo. El primer caso mencionado recibió amfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/

día durante una semana y luego continuó con itraconazol 400mg/día (cápsulas). El segundo caso, por presentar insuficiencia renal asociada a compromiso del tubo digestivo con intolerancia digestiva, recibió amfotericina B complejo lipídico 5mg/kg/día durante tres semanas, y luego al alta continuó con itraconazol 400mg/día (cápsulas).

Las aspergilosis invasoras probables se diagnosticaron por detección de antígeno galactomananos de *Aspergillus* en

Figura 1. Relación entre los días transcurridos entre el diagnóstico de COVID-19 y el diagnóstico de las micosis



suero por la técnica de EIA (Platelia Aspergillus Bio Rad®), ambos con curva ascendente en dos determinaciones con un índice mayor a 0,5 (16); en uno de los casos el índice fue 0,15 en la primera muestra y 0,97 en la segunda, en el otro enfermo los valores fueron de 0,62 y 1,10. En ambos casos entre la primera y la segunda muestra transcurrieron 48hs. Estos enfermos padecían neumonías bilaterales graves y se encontraban en asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Ninguno de los dos llegó a recibir antifúngicos ya que fallecieron el día del diagnóstico. Tanto las candidemias como las aspergilosis invasoras agudas fueron diagnosticadas cursando la infección por coronavirus con estadía prolongada en terapia intensiva, en cambio la aspergilosis crónica fue diagnosticada previo a la infección viral. En las criptococosis e histoplasmosis el diagnóstico de coronavirus se realizó antes, durante o después de la infección fungica (Figura 1).

De los nueve enfermos VIH positivos, cinco padecieron criptococosis, dos histoplasmosis y dos presentaron fungemias por *Candida sp.* La mediana para la edad de los pacientes VIH positivos fue de 35 años (rango 22-56), con una mediana para los linfocitos TCD4+ de 13 células/ μ l. Solo dos de estos pacientes presentaron neumonía compatible con COVID-19. Ocho enfermos ya conocían su inmunodeficiencia, pero ninguno se encontraba realizando tratamiento antirretroviral.

Los cinco enfermos con meningitis por *Cryptococcus* tuvieron antigenorraquias muy elevadas, evaluadas por aglutinación de partículas de látex (IMMY®), tres tuvieron un título mayor o igual a 1/10000 y dos presentaron títulos de 1/5000. Tres de estos enfermos fallecieron.

En la Tabla 2 se comparan las características de los enfermos VIH positivos y negativos.

Discusión

Las características clínicas de los enfermos con COVID-19 son muy variables. Se han observado desde formas asintomáticas o leves hasta cuadros moderados o graves, requiriendo estos últimos oxigenoterapia o intubación orotraqueal con asistencia respiratoria mecánica. Los enfermos con comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad y pacientes mayores de edad tienen mayor probabilidad de padecer estas formas graves (7, 8). Desde el inicio de la pandemia, y teniendo en cuenta todas estas características particulares, la evolución de los enfermos con VIH y COVID-19 generó un interrogante. También es desconocida su relación con las enfermedades fungicas. La pandemia debida a gripe A (Influenza H1N1), transcurrida entre 2009 y 2010, se vinculó fuertemente a casos de aspergilosis pulmonar invasora aguda (12,

Tabla 2. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 y micosis según infección por VIH

	Pacientes VIH + N: 9	Pacientes no VIH N: 9	p-valor	Estadístico T o Chi cuadrado de Pearson
Obesidad	0	4	0,023	5,14
DBT	0	5	0,0085	6,92
HTA	0	5	0,0085	6,92
Neumonía asociada a COVID-19 (#)	2	7	0,018	5,56
AVM ¹	4	6	0,342	0,9
UCI ²	6	7	0,598	0,28
Mortalidad	3	4	0,628	0,23
Valor promedio de VSG ³ (mm/h)	59	75,11	0,283	1,12
Valor promedio de PCR ⁴ (mg/l)	30,8	178,5	0,1507	1,92
Valor promedio de ferritina (ng/ml)	1022,57	1495	0,1453	1,54
Valor promedio de D-D ⁵ (ng/ml)	1967,83	2561,4	0,5773	0,58

¹ AVM: asistencia ventilatoria mecánica

² UCI: unidad de cuidados intensivos

³ VSG: eritosedimentación

⁴ PCR: proteína C reactiva

⁵ D-D: dímero

Fueron evaluados por tomografía de tórax y/o radiografía simple de tórax

13). Este antecedente generó preocupación en la actual pandemia por SARS-CoV-2.

Los casos de aspergilosis pulmonar invasora relacionada a COVID-19 fueron descriptos en varios países, en algunos lugares como en Italia (23) y Francia (24) con alta prevalencia y en otros como en España (25) con baja cantidad de casos.

Alrededor del 5 al 30% de los pacientes con COVID-19 se enferman críticamente y requieren una unidad de cuidados intensivos (UCI). Como es bien sabido, los pacientes de la UCI, especialmente los sometidos a ventilación mecánica, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas o fúngicas. El COVID-19 grave está asociado con la desregulación inmune, que afecta tanto a las respuestas de células Th2 como a las de Th1, incluido el síndrome de liberación de citocinas, que contribuyen a la patología pulmonar y promueven proliferación microbiana pulmonar y una infección subsiguiente (26). Pacientes gravemente enfermos con COVID-19 tienen niveles más altos de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL4, IL-10), menos expresión de interferón gamma CD4 y menos células CD4 y CD89 (26). Esta grave situación clínica aumenta el riesgo de infecciones fúngicas invasoras (IFI), como aspergilosis pulmonar invasora (IPA), candidiasis invasora (IC) o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (25). En nuestra serie no tuvimos casos de PJP, probablemente debido a que el diagnóstico de esta enfermedad se realiza con muestras de lavadobroncoalveolares y dichos estudios se realizaron en bajas proporciones debido a que expone a mayor probabilidad de contagio al personal médico.

La respuesta inmune de los pacientes con COVID-19 se ha estudiado ampliamente (14). Sin embargo, la evolución y la respuesta inmune en los enfermos VIH con COVID-19 aún es desconocida y los estudios al respecto son contradictorios y han tenido limitaciones metodológicas. Por un lado, varios informes postulan que la inmunosupresión y los recuentos bajos de células CD4+ podrían actuar como un factor de protección debido a que se atenúa la posibilidad de desarrollar la tormenta de citocinas observada en pacientes con COVID-19 (28). Mientras que otros autores han demostrado que los pacientes VIH positivos tuvieron peor evolución que los pacientes VIH negativos (29), o no se han demostrado diferencias significativas entre ambos grupos (30). En nuestra serie pudimos observar que los factores de riesgo para COVID-19 grave, como la diabetes, la obesidad y la hipertensión, fueron estadísticamente más

frecuentes en enfermos VIH negativos (Tabla 2). De la misma manera, los enfermos VIH negativos tuvieron mayor frecuencia de neumonías relacionadas a coronavirus. Asimismo, esto podría relacionarse con la teoría que una respuesta inmunológica exagerada parece ser perjudicial en muchos casos. Aunque para llegar a esa conclusión deben realizarse más estudios sobre este tema.

Con respecto al tratamiento específico para COVID-19, en los primeros meses de la pandemia se utilizaba lopinavir-ritonavir en relación al efecto *in vitro* demostrado en otros coronavirus (31, 32). Esta evidencia hacía pensar que los enfermos VIH positivos en tratamiento antirretroviral podían tener "cierta protección" contra el coronavirus, pero luego ese tratamiento fue desestimado por el ensayo SOLIDARITY (33).

Si bien la Organización Mundial de la Salud ha expresado que no existe evidencia para recomendar algún tratamiento antiviral específico, incluidos los ensayos con lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir, se ha propuesto que la combinación emtricitabina/tenofovir podría tener algún efecto inmunomodulador (34).

En este análisis observamos que todos los pacientes VIH+ tenían una respuesta inmunológica celular deficiente debido al bajo recuento de células T CD4+. No obstante esto, solo dos enfermos presentaron una neumonía compatible con SARS-CoV-2. Esto acompaña la teoría relacionada a que una fuerte respuesta inmunológica provocaría peor evolución de la neumonía por este virus. De todas formas, al valorar los parámetros inflamatorios inespecíficos no observamos diferencias significativas en las variables de laboratorio como la proteína C reactiva, ferritina, dímero D o VSG. Lamentablemente no contamos en nuestro hospital con la posibilidad de cuantificar niveles de citoquinas para valorar mejor a estos dos grupos de enfermos. Por otro lado, la cantidad de pacientes evaluados no permite obtener resultados determinantes o con mayor peso estadístico, y para ello deberían realizarse estudios con una población más grande de enfermos VIH.

Existe una clara relación entre la estadía prolongada en terapia intensiva, los catéteres venosos, la diabetes y la obesidad con las fungemias por *Candida sp*. De esta manera, y por lo observado en nuestros enfermos, tenemos a la vista que en algunos casos el coronavirus ocasionó una internación prolongada y esta constituyó un factor de riesgo para desencadenar las fungemias. Otro factor de riesgo a considerar es el uso de pulsos de

glucocorticoides. Estas drogas se utilizan en el síndrome de liberación de citocinas (SLC), una complicación grave del COVID-19, observado en el estado de hiperinflamación (35). En 2020 Lozada demostró que en el SLC, también llamado tormenta de citocinas, el aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral α y algunas citocinas como las interleuquinas 1, 1B y 17 se asocian con edema alveolar, edema intersticial y fiebre y, a largo plazo, fibrosis pulmonar (36). Todo esto podría facilitar la progresión de la mayoría de las infecciones fúngicas debido a que muchas de estas ingresan por la vía respiratoria. Por otra parte, el desarrollo de la enfermedad aguda en COVID-19 se relaciona con la seroconversión de IgG antiviral, hecho que ocurre entre el séptimo y el décimo día de enfermedad, en el 80% de los casos (37).

Los pacientes VIH positivos no tenían los criterios que suelen ser de gravedad para coronavirus, pero se encontraban sin tratamiento antirretroviral con muy bajos LTCD4+, lo cual condujo a padecer las micosis oportunistas habituales en estos enfermos. Se suma a esto el retraso en la consulta debido a la pandemia. El diagnóstico de infección por coronavirus en algunos casos se observó antes, en otros después y otros en forma concomitante con el diagnóstico de las micosis (Figura 1).

A pesar de tener todos ellos una deficiente respuesta inmunológica celular, por lo que se observa en el recuento de células T CD4+, solo dos enfermos presentaron una neumonía compatible con SARS-CoV-2. Si bien no podemos aseverarlo por el número bajo de pacientes estudiados, esto acompañaría la teoría relacionada a fuerte respuesta inmunológica, peor evolución de la neumonía por este virus.

Los tres enfermos fallecidos con criptococosis meníngea tenían títulos de antigenorraquia muy elevados. En general esto se observa en pacientes que retrasan la consulta. Creemos que estos enfermos no asistieron a tiempo por temor a concurrir al hospital durante la pandemia dado el riesgo de contagio de este nuevo flagelo. Esta consulta tardía se relaciona directamente con alta carga fúngica en líquido cefalorraquídeo (Figura 2) y frecuentemente hipertensión endocraneana, lo que determina un muy mal pronóstico. Los tres enfermos fallecidos de este grupo tenían títulos superiores a 1/5000 de antigenorraquia por aglutinación de partículas de látex (IMMY®). Aunque no lo podemos aseverar, por las características descriptas, es muy probable que el deceso de estos enfermos se vincule a la criptococosis meníngea con enfermedad avanzada y no al coronavirus.

La mortalidad observada en pacientes con candidemias y COVID-19 es muy similar a la observada en candidemias no asociadas a coronavirus en Chile (25,8%) (38) y menor a la descripta por el grupo latinoamericano de micosis invasoras (39).

Respecto a las aspergilosis, el enfermo con la forma crónica intracavitaria a pesar de padecer COVID-19 presentó una evolución favorable (Figura 3a), ni siquiera requirió oxígeno. En cambio, las formas invasoras probables (Figura 3b) tuvieron evolución fatal. De estos dos últimos casos mencionados, una paciente era obesa, hipertensa y diabética; pero el otro caso no tenía enfermedades preexistentes, solo internación prolongada en terapia intensiva.

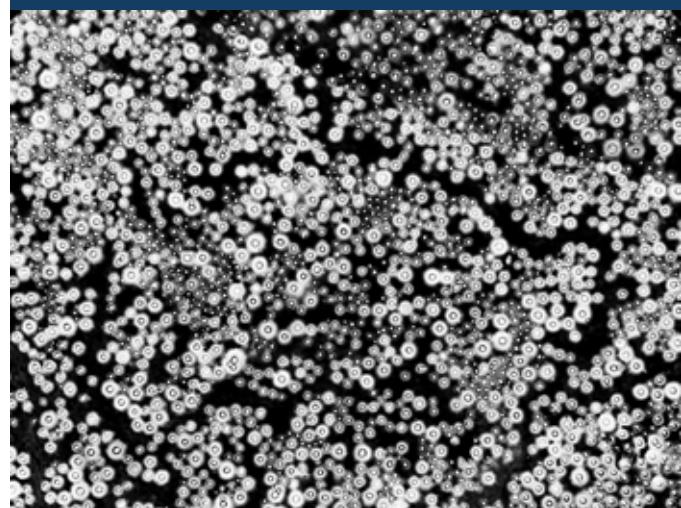
Conclusiones

La coinfección de COVID-19 con micosis pulmonares o sistémicas fue menor al 1% en nuestra institución. A pesar de que el número de pacientes de esta serie no nos permite asegurarla con valor estadístico, pudimos realizar las siguientes observaciones.

La estadía prolongada en terapia intensiva y los factores de riesgo asociados a esta facilitó las fungemias por *Candida sp*, que finalmente fue la micosis más frecuente.

Los casos que presentamos de histoplasmosis y criptococosis parecen relacionarse principalmente con la enfermedad avanzada por VIH y no con el COVID-19.

Figura 2



Tinta china con gran cantidad de levaduras capsuladas

Figura 3

- A.** Tomografía de tórax, corte coronal con cavidad en lóbulo superior derecho con contenido sólido radiopaco.
B. Radiografía de tórax frente con opacidades alveolares multifocales bilaterale.

El componente inflamatorio y la respuesta inmunológica de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasora probablemente tengan relación con la neumonía por coronavirus.

Los enfermos con factores de riesgo como diabetes, obesidad e hipertensión arterial con neumonía grave por coronavirus se relacionan más con micosis invasoras como aspergilosis o candidiasis que los enfermos VIH positivos con niveles bajos de LTCD4+.

Bibliografía

1. Informe SARSCOV2, Marzo 2020. Sociedad Argentina de virología – AAM. Available from: https://aam.org.ar/src/img_up/22032020.0.pdf
2. Guan Y, Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003; 302:276–278.
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. opens in new tab).
4. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 13 May 2020
5. Weekly epidemiological update - 28 September 2020 Data as received by WHO from national authorities, as of 27 September 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--28-september-2020>
6. Ministerio de salud de la nación. Informe del 30-09-20-reporte-vespertino-covid-19. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/septiembre2020>
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2:10.
9. Gangneux JP, Bougnoux ME, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med*. 2020 Jun;30(2):100971. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100971. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32307254; PMCID: PMC7136887.
10. Song, G., Liang, G. & Liu, W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia* 185, 599–606 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
11. Menon AA, Berg DD, Brea EJ, Deutsch AJ, Kidia KK, Thurber EG, et al. A Case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* Coinfection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):136-8.
12. Vanderbeke L, Spiert I, Breynaert C, Rijnders BJA, Verweij PE, Wauters J. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):471-480. doi:10.1097/QCO.0000000000000504
13. Schauvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Oct;6(10):782-792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1
14. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441. PMID: 32612615; PMCID: PMC7308593.
15. Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas J, et al. Incidencia y gravedad de COVID19 en personas VIH positivas con terapia antirretroviral. *Ann Intern Med* 2020. doi: 10.7326/M20-3689. PMID: 32589451
16. Verweij, P.E., Rijnders, B.J.A., Brüggemann, R.J.M. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 46, 1524–1535 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06091-6>
17. Manual de procedimientos Unidad Micología Hospital de Infectos Francisco J. Muñiz, centro de referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, versión 2020.
18. Denning DW, Cadarrel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, Ullmann AJ, Dimopoulos G, Lange C; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan;47(1):45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015. PMID: 26699723.
19. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, Marín E, Depardo R, Walker L, Santiso G. Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Jan-Mar;35(1):1-10. doi: 10.1016/j.riam.2017.04.003. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129578.
20. Messina FA, Corti M, Negroni R, Arechavala A, Bianchi M, Santiso G. Histoplasmosis en pacientes con SIDA sin manifestaciones cutáneo-mucosas [Histoplasmosis in AIDS patients without tegumentary manifestations]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(5):560-565. Spanish. doi: 10.4067/s0716-

10182018000500560. PMID: 30725004.
21. Messina FA, Marin E, Caceres DH, Romero M, Depardo R, Priarone MM, Rey L, Vázquez M, Verweij PE, Chiller TM, Santiso G. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Patient with Disseminated Histoplasmosis and HIV-A Case Report from Argentina and Literature Review. *J Fungi (Basel)*. 2020 Nov 10;6(4):E275. doi: 10.3390/jof6040275. PMID: 33182836.
 22. Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W. InfoStat versión 2020. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
 23. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020.
 24. Gangneux JP, Reizine F, Guegan H, Pinceaux K, Le Balch P, Prat E, et al. Is the COVID-19 Pandemic a Good Time to Include Aspergillus Molecular Detection to Categorize Aspergillosis in ICU Patients? A Monocentric Experience. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3).
 25. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020 Sep 14:S1130-1406(20)30031-0. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
 26. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. agosto de 2020;7(8):e554-64.
 27. Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Yasar KK. HIV/SARS-CoV-2 coinfectados pacientes en Istanbul, Turquía. *J Med Virol*. 2020;92(11):2288-90.
 28. de la Rica R, Borges M, Gonzalez-Freire M. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:558898. doi: 10.3389/fimmu.2020.558898. PMID: 33072097; PMCID: PMC7541915.
 29. Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, et al. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus: A Case Series. *Clin Infect Dis*. 27 de mayo de 2020;ciaa657.
 30. Gudipati S, Brar I, Murray S, McKinnon JE, Yared N, Markowitz N. Descriptive Analysis of Patients Living with HIV Affected By COVID-19. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]*. 13 de julio de 2020 [citado 4 de octubre de 2020];Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/QAI.0000000000002450>
 31. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252-256.
 32. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004 Sep;31(1):69-75. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.003. PMID: 15288617; PMCID: PMC7128415.
 33. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarashia Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García et al. medRxiv 2020.10.15.20209817; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
 34. Randomized Clinical Trial for the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Healthcare Personnel (EPICOS) Consultado en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334928?cond=Randomized+clinical+trial+for+the+prevention+of+SARS-CoV-2+infection+%28COVID>
 35. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in pacientes with coronavirus disease. *JAMA Intern Med* 2020; 180 (7): 934-943
 36. Lozada I, Nuñez C. COVID 19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev perú Med Exp Salud Pública*. 2020; 27(4):312-9
 37. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS – CoV2 mediated inflammatory responses: From mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020; doi 10.1007/s12250-020-00207-4
 38. Santolaya ME, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Cortés C, et al. (2019) A prospective, multi-center study of Candida bloodstream infections in Chile. *PLoS ONE* 14(3): e0212924. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212924>
 39. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J et al. Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23527176; PMCID: PMC3601956.

Fungal infections in patients with COVID-19

On December 2019 a new coronavirus (SARS-CoV2) resulted in atypical pneumonia epidemic, it was identified in Wuhan China and it was called COVID-19. Then on March 11 was declared pandemic by the WHO.

Until September 30, 2020 in Argentina 751,001 cases and more than 16,937 deaths have been confirmed. The frequency and impact of co-infections affecting SARS-CoV2 infected patients has been studied with the advance of the pandemic. Among those due to fungi are *Candida* sp fungemias, invasive aspergillosis, endemic systemic mycoses, and pneumocystosis.

We present the different mycosis-COVID-19 co-infections that were assisted in F. J. Muñiz Hospital between April and September of this year and review the characteristics of these infections in patients with and without AIDS is carried out.

In this period, 2,837 patients were admitted in the Muñiz hospital, 2,287 had a confirmed diagnosis of COVID-19.

Co-infection of COVID-19 with pulmonary or systemic mycoses was less than 1%.

Eighteen patients had pulmonary or systemic fungal infections. Eight suffered from candidemia, five meningeal cryptococcosis, two histoplasmosis, two probable acute invasive aspergillosis, and one chronic pulmonary aspergillosis.

Prolonged stay in intensive care facilitated fungemia due to *Candida* sp. Histoplasmosis and cryptococcosis cases seem to be related to advanced HIV disease and not to COVID-19.

Patients with a high baseline inflammatory component with severe coronavirus pneumonia are more associated with invasive mycoses than HIV-positive patients with low levels of LTCD4 +.

Keywords: Mycosis and COVID-19, Candidemia and COVID-19, SARS-CoV-2 and mycosis. Invasive aspergillosis.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG e IgM contra COVID-19 en personal municipal esencial en Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina

Recibido: 31/10/20 Aceptado: 28/12/20

Adriana Basombrío¹, Eva Sánchez Sciaini², Lucas Corradi³, José Ferro⁴, Gabriela Borré⁵.

RESUMEN

Con el propósito de ampliar el conocimiento epidemiológico sobre la circulación del SARS-CoV-2 en la ciudad de Ushuaia durante el brote ocurrido de marzo a mayo de 2020, nos planteamos realizar un estudio observacional, de corte transversal, de mayo a julio, buscando la respuesta serológica al contacto con el virus en trabajadores esenciales municipales. N=1305. Los datos fueron ingresados a una plataforma con ingreso restringido, para luego cruzar las variables obtenidas en formato Excel. La mayoría de las personas estudiadas fueron de género masculino, con una media de edad de 38,5 años. El 20% de las personas con IgG+ tuvieron nexo epidemiológico. La prevalencia fue del 2,75%. Quienes presentaron IgM+ fueron descartados por otro método, considerándose falsos positivos. La idea y realización en forma precoz del estudio fue útil para evaluar la diseminación viral asintomática en el personal municipal afectado a tareas esenciales y tomar decisiones en las primeras etapas de la pandemia. No se encontraron diferencias significativas en los grupos más expuestos. Se observaron casos de transmisión asintomática intrafamiliar. Estas pruebas serológicas no tienen fines diagnósticos ni confieren un pasaporte inmunitario. Pudimos establecer la confiabilidad de la técnica utilizada, fundamentalmente en relación a la IgG. El método se optimizó. Consideramos que las políticas públicas basadas en evidencias científicas permiten tomar mejores decisiones en beneficio de la comunidad. Creemos que el presente estudio aporta al estado de comprensión en la materia. Cada reporte puede ser de utilidad para el conocimiento de la diseminación viral.

¹ Coordinación de Epidemiología, Municipalidad de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

² Laboratorio Biosur, Tierra del Fuego, Argentina.

³ Subsecretaría de Políticas Sanitarias, Municipalidad de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

⁴ Hematología, Clínica San Jorge, Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

⁵ Municipalidad de Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina.

Autor para correspondencia: Adriana Basombrío.
Arturo Coronado 486 (9410) Ushuaia, Provincia de Tierra del Fuego, Argentina. Teléfono: (54) 2901 611525.
Email: ambasombrio@gmail.com

No existen conflictos de interés en la presente investigación.

Palabras clave: SARS-CoV-2, estudio serológico transversal, trabajadores esenciales, investigación epidemiológica.

Introducción

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China, se detectaron casos de neumonía de la comunidad causadas por un nuevo virus de la familia de beta coronavirus, denominado ulteriormente SARS-CoV-2.

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia de salud pública de importancia internacional en el marco del Reglamento Sanitario Internacional y declaró al síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 como una pandemia el 11 de marzo de 2020 (1-2). Se estableció a las personas que realizaron viajes internacionales como cumplidoras de un rol fundamental en la diseminación mundial del virus.

El 7 de enero de 2020 se identificó el genoma completo del virus.

Hasta el 30 de agosto de 2020 se han informado más de 25 millones de casos de la enfermedad en más de 210 países y territorios en el mundo (1).

El período de incubación del SARS-CoV-2 puede variar de dos a catorce días, teniendo un promedio de cinco. Los síntomas más comunes son la fiebre, la tos seca, el dolor de garganta y la dificultad para respirar, aunque se han ido agregando mayor cantidad de síntomas como la anosmia o la disgeusia, el malestar general y la astenia, entre otros. Las complicaciones pueden incluir la neumonía, el síndrome respiratorio agudo o el fallo multiorgánico; estos dos últimos como consecuencia de la cascada de activación de citoquinas (3-5).

Su mecanismo de transmisión es, generalmente y con mayor frecuencia, de persona a persona a través de las pequeñas gotas de saliva que se emiten al hablar, estornudar o toser. Se disemina, principalmente, cuando las personas están en contacto cercano, aunque también se puede difundir al tocar una superficie contaminada y luego de llevar las manos contaminadas a la cara, la boca y/o los ojos. Un factor clave en la transmisibilidad del virus es el alto nivel de desprendimiento del mismo en el tracto respiratorio superior, incluso entre pacientes presintomáticos o asintomáticos (6-12).

En un estudio realizado en la municipalidad de Vo, Italia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre personas sintomáticas y asintomáticas en la carga viral medida por equivalentes genómicos inferidos por los datos del ciclo viral (13), llegando a la conclusión que la transmisión

viral puede darse a través de los pacientes sintomáticos como aquellos que nunca manifestaron síntomas.

Si bien ya se dio comienzo a la inmunización por medio de la vacuna –en este caso la Sputnik V– todavía el número de vacunados es bajo y deben completarse segundas dosis, por lo que la forma de abordaje sobre la que hay que seguir insistiendo es acerca de la comunicación de las medidas de prevención: el distanciamiento físico, la utilización de mascarilla comunitaria, el lavado frecuente de manos y la importancia de no mantener reuniones sociales. Para aquellas personas infectadas por SARS-CoV-2, la terapia sintomática y de apoyo que sea requerida según el caso. Todos los esquemas terapéuticos específicos, incluido el plasma de convaleciente, se encuentran en proceso de investigación.

Dado que el COVID-19 (denominación que se dio luego a la infección por SARS-CoV-2) se encuentra en permanente estado de dinamismo, ya que lleva muy poco tiempo en el mundo, la información obtenida a través de diferentes investigaciones nos obliga a ir actualizando en forma constante nuestros conocimientos. En este caso, específicamente, nos referimos a los diferentes test serológicos.

En la ciudad de Ushuaia la epidemia se ha presentado fundamentalmente por conglomerados, habiendo sido definida la transmisión comunitaria en abril por el Ministerio de Salud de la Nación, al momento de diseñar el presente estudio, durante un breve período. La totalidad de los casos de la primera ola, comenzada el 15/03/20, ascendió a 209 casos.

Se estima que el número de personas que han tomado contacto con la infección son mayores a los que se diagnostican con el hisopado nasofaríngeo por técnica de PCR, debido a la frecuencia de formas asintomáticas o con escasos síntomas (14-16).

La mayoría de los datos serológicos disponibles de COVID-19 provienen de personas que han sido hospitalizadas con infección grave. En este grupo, alrededor del 90% desarrolla anticuerpos IgG dentro de las primeras dos semanas de infección sintomática, y este aspecto coincide con la disminución de la carga viral del individuo afectado.

De acuerdo a varios artículos publicados (17-29), los test de identificación de anticuerpos IgG e IgM no tienen una función diagnóstica y algunos puntos se encuentran en discusión. Realizar este estudio nos permite aportar al estado del conocimiento en la materia. La verdadera utilidad de estos

tipos de pruebas se definirá a medida que los países y las localidades vayan teniendo sus propias conclusiones. De hecho, son varias las investigaciones que se están llevando a cabo en el mundo en relación a los test serológicos de búsqueda de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

Dada la documentación de las formas asintomáticas u oligosintomáticas de la infección por COVID-19 planteamos la realización del presente estudio de prevalencia en trabajadores esenciales municipales pudiendo a través de ello evaluar tanto casos asintomáticos en este grupo de alta exposición como la utilidad de las medidas de prevención adoptadas y la probable diseminación viral vía personal esencial.

Consideramos que esta investigación permitirá tener, entonces, una información de importancia para el mejor entendimiento epidemiológico de la pandemia en la ciudad en el período estudiado y a su vez realizar un aporte al estado del conocimiento en la materia.

Materiales y métodos

Estudio observacional, de corte transversal. Período estudiado: mayo a julio de 2020.

Objetivos del estudio

- Ampliar el conocimiento epidemiológico sobre la circulación del virus en la ciudad, a través del testeo serológico de personal esencial.
- Estimar la prevalencia de Sars-CoV-2 en trabajadores esenciales asintomáticos.

Se seleccionaron a los trabajadores municipales que debieron cumplir labores esenciales durante la cuarentena.

Cabe mencionar que se presentaron dificultades en el tiempo de recepción de los kits adquiridos, lo que nos llevó a un cierto retraso en el comienzo de la implementación del estudio, así como también debimos mantener unas semanas de intervalo esperando la recepción de los nuevos envíos.

La recolección de los datos se llevó a cabo vía web a través de un sistema diseñado por el área de informática municipal, con una ficha en la cual se incluyeron las diferentes variables a ser completadas. La base de datos se obtuvo en formato Excel y se adoptó para el cruce de las variables estudiadas, utilizándose además para algunos cálculos estadísticos el SPSS.

Las variables que fueron tenidas en cuenta son las siguientes:

- Datos de identificación personal: nombre y apellido, DNI, fecha de nacimiento, edad, género.
- Datos de contacto: teléfono, correo electrónico, domicilio.
- Comorbilidades.
- Presencia de síntomas relacionados a COVID-19 en días o meses previos al estudio.
- Cantidad de convivientes.

Fue diseñado un consentimiento informado explicando los alcances del estudio y las características del método de testeo a realizar. Todos los voluntarios en el estudio lo firmaron. Dicho consentimiento, con la firma de la persona a quien se le practicó el test serológico para SARS-CoV-2, fue debidamente archivado.

La devolución de los resultados se realizó en forma individual a través del correo electrónico provisto por cada trabajador. Se siguió con los lineamientos éticos de la Asociación Médica Mundial de Helsinki y Tokio (30).

Proceso de extracciones: fue diseñado un cronograma para las extracciones, a partir de los listados obtenidos de los grupos de personas mencionados, en varios puntos de extracción debidamente acondicionados con todas las medidas de bioseguridad.

Principio de la prueba utilizada: COVID-19 IgG/IgM ANTIBODY RAPID TEST (Hangzhou Inmuno Biotech Co.) es una prueba rápida para la detección cualitativa *in vitro* de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en suero, plasma, sangre entera venosa u obtenida por punción digital. Es considerada una prueba indirecta, ya que detecta la respuesta inmunológica y no directamente al virus.

Los anticuerpos que son detectados indican una respuesta inmunológica al SARS-CoV-2, ya sea con desarrollo de síntomas de la infección o en casos en los cuales la infección haya sido asintomática.

Debido a la gran variabilidad de síntomas de acuerdo a la respuesta inmunológica de cada individuo, las pruebas serológicas son más efectivas a partir de los diez a catorce días desde la sospecha de exposición.

El dispositivo contiene una membrana de nitrocelulosa contenida en un cassette plástico, el cual evita derrames y la inoculación correcta de la muestra. Posee un sector indicado como C: Control, G: Ac IgG y M: Ac IgM y una región absorbente de muestra.

Durante la etapa de diseño del estudio se llevó a cabo la validación y optimización del método. Se seleccionó la técnica de punción digital, ya que la misma presentaba varias ventajas con respecto de a los demás tipos de muestra.

La totalidad de las determinaciones fueron realizadas con el mismo lote de reactivos con el objetivo de evitar inconsistencias y que la validación del método sea válida durante todo el período de muestreo.

Procedimiento optimizado seleccionado

1. Llevar a temperatura ambiente el kit y resto de los materiales.
2. Preparar el sector de trabajo de tal manera de evitar la exposición prolongada del profesional operante y el paciente.
3. Retirar el kit del envoltorio y rotular.
4. Limpiar el dedo seleccionado con solución alcohólica al 70%, luego de la evaporación natural se procede a

la punción con lanceta estéril, se colecta una gota de sangre con la pipeta provista para tal fin y se coloca en la región absorbente del dispositivo de tal forma que no haya desbordes, salpicaduras ni muestra insuficiente.

5. Colocar inmediatamente tres gotas de *buffer* e inclinar el kit a 45 grados con el objetivo de obtener migración de la muestra por capilaridad y no por desborde, evitando lectura dificultosa.
6. Leer el resultado con luz adecuada entre los diez y quince minutos posteriores.

Desempeño

El desempeño informado por el fabricante, evaluado en pacientes sintomáticos y asintomáticos, fue el siguiente:

	Resultado	IgG	IgM
Infeción 5 a 10 días	Sensibilidad	70,0%	20,0%
Infeción 11 a 28 días	Sensibilidad	94,4 %	20,0 %
No infección	Especificidad	> 99,0 %	> 99,0 %
15 réplicas	Precisión	> 99,0%	

El kit utilizado se encuentra registrado en ANMAT y publicado en el listado de reactivos autorizados para COVID-19 en el marco de la emergencia sanitaria. Los mismos se encuentran organizados en las categorías *Detección de COVID-19*, *Pruebas serológicas para COVID-19*, *Pruebas serológicas para COVID-19 - test rápidos* y *Test rápidos de Antígenos*.

ASSERCA	Test Rápido COVID-19 IgG/IgM.	Hangzhou Immuno Biotech Co Ltd. (China)	Test Rápido Inmunocromatográfico
---------	-------------------------------	---	----------------------------------

Resultados

Descripción de la muestra estudiada

El grupo estudiado estaba integrado por trabajadores esenciales municipales, quienes continuaron sus ocupaciones, cada uno con su especificidad, desde el comienzo de la cuarentena. N=1305.

Distribución por género: se observó una gran mayoría de varones sobre las mujeres. Por las características del tipo de trabajo municipal esencial hubo una amplia

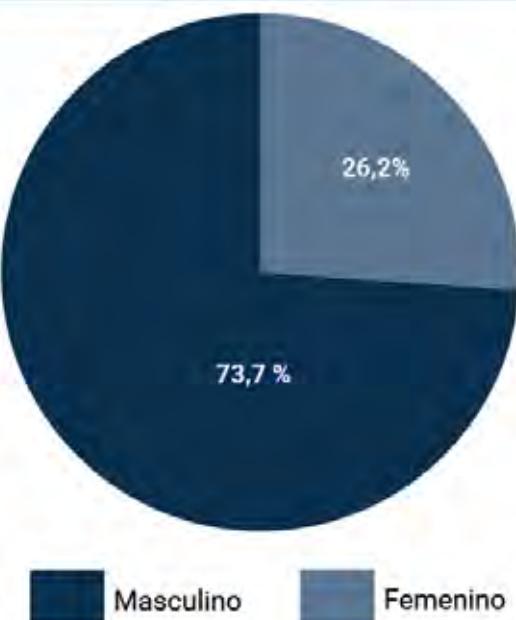
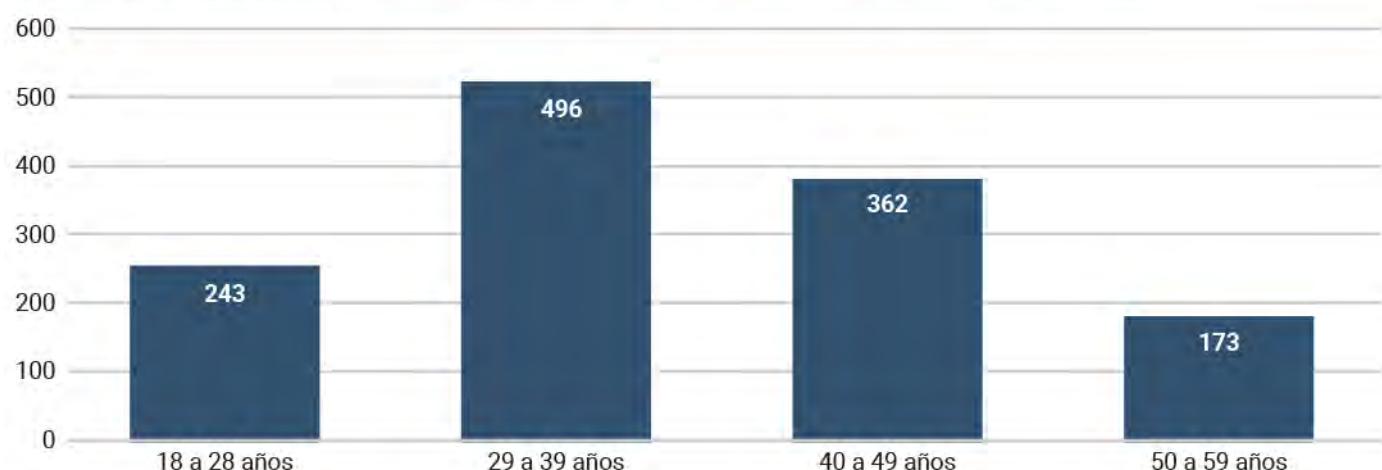


Figura 2. Distribución de la muestra estudiada por edades, en número absolutos

predominancia de ocupaciones que requieren de una fuerza física que en términos generales desarrollan los varones con mayor frecuencia (ejemplo: recolectores de residuos domiciliarios, transportistas, entre otros).

Distribución por edades: La mayoría de las personas se encuentran entre los 25 y los 46 años. No se observaron diferencias por edades en la distribución por género. La media de edad fue de 38,5 años.

Resultados del estudio

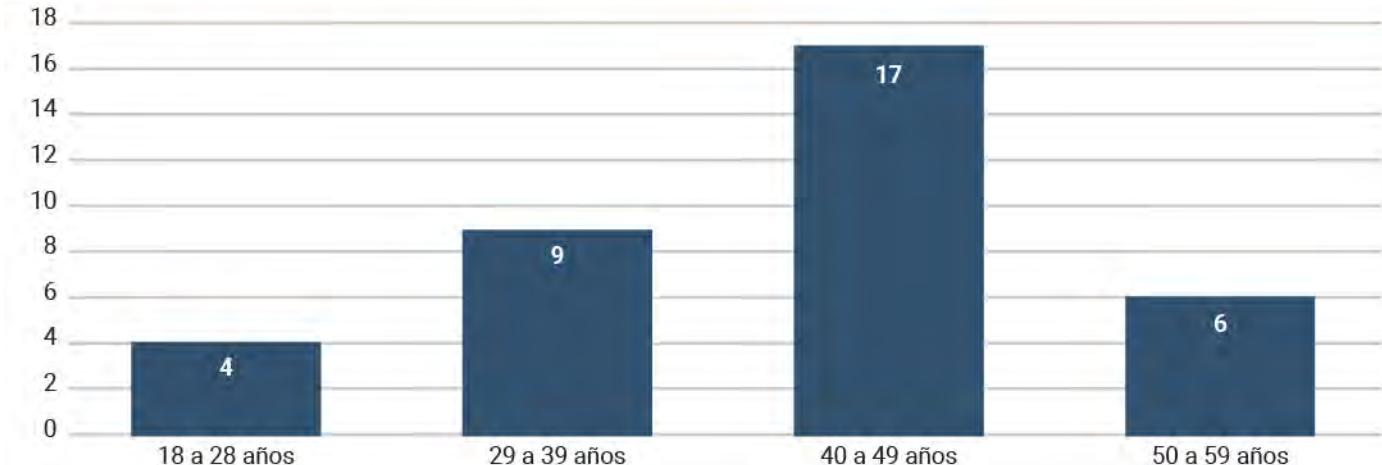
Se detectaron 36 personas con IgG positiva, obteniendo una prevalencia del 2,75%.

Distribución por edades en el grupo de personas con IgG positiva: la mayoría de las personas se encuentran

entre los 40 a 49 años, lo que corresponde al 47,2% de la muestra. La media fue de 39,5 años.

En cuanto al nexo epidemiológico, dos personas declararon haber realizado viajes al exterior durante febrero de 2020 y una manifestó haber tenido contacto con un compañero de trabajo con diagnóstico de COVID-19. Este dato surgió de la anamnesis realizada al momento del estudio.

En la misma anamnesis dirigida en el momento del testeo, tres personas manifestaron haber tenido síntomas leves y uno moderado. Las personas con síntomas leves no consultaron, y la persona con síntomas moderados realizó consulta con realización de PCR, la cual fue negativa en dos oportunidades. Todas estas personas presentaron IgG positiva. Las personas con síntomas leves no consultaron y no realizaron aislamiento.

Figura 3. Distribución por edades en el grupo de personas con IgG positiva, en números absolutos. N=36

N= 1305. Prevalencia: 2,75%.

Mapa de distribución geográfica de los/las trabajadores estudiados y casos positivos



Criterio de exclusión: tener síntomas relacionados a COVID-19 al momento del test.

Encontramos cuatro personas con IgM positivas, que fueron descartadas a través de otra muestra y otra técnica.

Distribución de la residencia de las personas estudiadas y casos positivos detectados por IgG. Georreferenciamiento

En el mapa puede observarse que las viviendas de los trabajadores municipales esenciales están distribuidas a lo largo y a lo ancho de la ciudad. Asimismo, los casos positivos, marcados en negro, se encuentran distribuidos en forma casi homogénea.

Discusión

Consideramos que la idea y realización en forma precoz del estudio (teniendo en cuenta que la ciudad atravesaba su primer pico de contagios), al cual decidimos llamar de prevalencia temprana, fue de utilidad para evaluar la diseminación viral asintomática en el personal municipal afectado a tareas esenciales y poder así tomar decisiones en las primeras etapas de la pandemia. Las tasas de transmisión asintomática, las cuales varían en los distintos estudios, quedaron evidenciadas en nuestra muestra, confirmando que la tasa de casos asintomáticos es mayor a lo pensado inicialmente.

Dada la documentación de las formas asintomáticas u oligosintomáticas de la infección por COVID-19, planteamos la realización del presente estudio de prevalencia en trabajadores esenciales municipales pudiendo a través de ello evaluar casos asintomáticos y oligosintomáticos en este grupo de alta exposición, así como la utilidad de las medidas de prevención adoptadas y la probable diseminación viral vía personal esencial.

No se encontraron diferencias significativas dentro de los trabajadores esenciales municipales en los grupos con mayor exposición (por ejemplo, trabajadores de la salud vs. recolectores de residuos) como se podía suponer inicialmente.

Se observaron en nuestra muestra casos de transmisión asintomática intrafamiliar, así como contacto de convivientes que no se habrían contagiado. Esto nos obliga a pensar si esta diferencia podría deberse a que los pacientes asintomáticos podrían tener menor infectividad que aquellos con síntomas manifiestos, así como que algunos individuos no desarrollen anticuerpos contra SARS-CoV-2 o estos estén en niveles no detectables por nuestro método.

De todos modos, estos casos no fueron incluidos en el análisis de los datos.

Los resultados de estas pruebas pueden ser importantes

en este contexto para detectar los grupos de personas que han estado infectadas, y así poder investigar probables focos de transmisión a través de procesos de georreferenciación.

Tenemos claro que estas pruebas serológicas no tienen fines diagnósticos ni confieren un pasaporte inmunitario.

Por otra parte, pudimos establecer confiabilidad de la técnica utilizada, fundamentalmente en relación a la IgG. El método se optimizó.

A raíz de los resultados podremos realizar una continuidad de este estudio evaluando a los sujetos positivos a mediano plazo para determinar si persisten con niveles detectables de anticuerpos a lo largo del tiempo. Esto nos permitiría realizar un seguimiento cercano de este grupo para evaluar la inmunidad a lo largo del tiempo y posibilidades de reinfección, debido a la elevada exposición de nuestra cohorte.

Consideramos que las políticas públicas basadas en evidencias científicas permiten tomar mejores decisiones en beneficio de la comunidad optimizando recursos.

Creemos que el presente estudio aporta en alguna medida al estado de comprensión en la materia, dentro de los estudios de este tipo que se han llevado a cabo de manera nacional e internacional. Cada reporte puede ser de utilidad para el conocimiento de la diseminación viral como así de sus formas de presentación y transmisión.

Reconocimientos

A las autoridades de la Municipalidad de Ushuaia, por comprender la importancia de llevar a cabo el presente estudio, facilitar los kits para poder realizarlo e impulsarlo.

Al equipo del Área de Informática Municipal que facilitó la base de datos, con su georreferenciamiento.

Al equipo que colaboró con la carga de datos.

Al equipo que colaboró en la implementación operativa de la toma de muestra en cada espacio de trabajo, según la necesidad y las características del grupo a estudiar.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Disponible en <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* [Internet] 2020 [acceded 2020 Apr 10]; Disponible en: [https://science.scien...abb3221](https://science/sciencemag.org/content/earlie/2020/03/24/science.abb3221)
3. Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine* [Internet] 2020 [acceso 2020 Apr 8]; 1–5. Disponible en www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7
4. Jin, Y y col. Hechos salientes en la inmunopatología de la infección por SARS-cov2. *Viruses* 2020, 12, 372; doi:10.3390/v12040372
5. Report 12 - The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression. Imperial College London. [acceded 2020 Apr 7]; Available from: <http://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-12-global-impact-covid-19/>
6. Gandhi, M. el al. Transmisión presintomática del SARScov2. NEJM DOI: 10.1056/NEJMe2009758 Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19
7. Kimball A. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a LongTerm Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. MMWR
8. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2008457
9. W. Wei, Z. Li, C. Chiew y col. Fuente: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 1 April 2020 Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 – Singapore, January 23–March 16, 2020
10. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet] 2020 [acceded 2020 Apr 10];25(10):2000180. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
11. MMRW Rep. 2020 [acceded 2020 Apr 10];69. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm>
12. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179137
13. Lavezzo, E. et al. Med Rxiv preprint. Supression of COVID19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>
14. Tan W Lu Y Zhang J et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-1 MedRxiv. 2020; (published online March 26.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
15. Wu F Wang A Liu M et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *bioRxiv*. 2020; (published online April 20.) <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
16. Adams ER Anand R Andersson M et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *bioRxiv*. 2020; (published online April 20.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066407>
17. Tan W Lu Y Zhang J et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-1 MedRxiv. 2020; (published online March 26.) (preprint) <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
18. Altmann, D. y col. *The Lancet*. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30985-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30985-5) What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity
19. Wu F Wang A Liu M et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *bioRxiv*. 2020; (published online April
20. Stowell, et al. Role of serology in the Covid19 pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa510, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa510>
21. Abbasi, J. Promesas y riesgos de las pruebas de anticuerpos para COVID-19. *JAMA The Promise and Peril of Antibody Testing for COVID-19*
22. OMS. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. Available from: <https://www.who.int/publicationsdetail/population-based-age-stratified-seroepidemiological-investigation-protocol-for-covid-19-virusinfection>
23. Terra,Py col. Blood tests show 14% of people are now immune to covid-19 in one town in Germany [Internet]. MIT Technology Review. Available from: <https://www.technologyreview.com/2020/09/>
24. San Miguel County suspends, then recommits to its universal coronavirus testing experiment over 3day span. The Colorado Sun. Available from:<https://coloradosun.com/2020/04/09/san-miguel-county-telluride-universal-coronavirus-testing/>
25. Chang, Min et al. Interpreting the COVID-19 Test Results. A Guide for Physiatrists. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*: July 2020 – Volume 99 – Issue 7 – p 583-585. doi: 10.1097/PHM.00000000000001471
26. Bryant J. E. et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward Developing a National

- Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States.
Gigi Gronvall, PhD et al. Johns Hopkins University. April 2,
2020
27. Sundararaj Stanleyraj Jeremiah, MD. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2., Department of Microbiology and Molecular Biodefense Research, Yokohama City University School of Medicine, Sethuraman, Nandini; Jeremiah, Sundararaj Stanleyraj; Ryo, Akihide.JAMA ; 323(22): 2249-2251, 2020 Jun 09.Article in English | MEDLINE | ID: covidwho-186473
28. The Laboratory Diagnosis of COVID-19– Frequently-Asked Questions. Ferric C. Fang et al. Departments of Laboratory Medicine and Microbiology and Medicine University of Washington School of Medicine Seattle, Washington, USA 98195. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America.30/06/20
29. Novel Coronavirus Press Archives - Public Health Department - County of Santa Clara. Available from: <https://www.sccgov.org/sites/phd/DiseaseInformation/novelcoronavirus/Pages/archives.aspx>(30)
30. Declaración de Helsinki. Disponible en <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

**Prevalence of IgG e IgM antibodies against COVID-19
in essential municipal personnel. Ushuaia, T. del Fuego,
Argentina**

With the purpose of expanding epidemiological knowledge about the circulation of SARS-CoV-2 in the city of Ushuaia during the outbreak that occurred from March to May of this current, we plan to carry out an observational, cross-sectional study from May to July, seeking the serological response to contact with the virus in essential municipal workers. N = 1316. The data were entered into a platform with restricted entry, to later cross the variables obtained in Excel format. Most of the people studied were male, with a mean age of 38 years. 20% of the people with IgG + had an epidemiological link. The prevalence was 2.88%. Those who presented IgM+ were discarded by another method, being considered false positives. The early idea and implementation of the study was useful to evaluate asymptomatic viral shedding in municipal personnel affected by essential tasks and to make decisions in the early stages of the pandemic. No significant differences were found in the most exposed groups. Cases of asymptomatic interfamily transmission were observed. These serological tests do not have diagnostic purposes nor do they confer an immune passport. We were able to establish the reliability of the technique used, mainly in relation to IgG. The method was optimized. We believe that public policies based on scientific evidence allow us to make better decisions for the benefit of the community. We believe that the present study contributes to the state of understanding in the matter. Each report can be useful for understanding viral shedding.

Keywords: SARS-CoV-2, cross-sectional serological study, essential workers, epidemiological investigation.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

ARTÍCULO ORIGINAL

Creación de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas en Argentina

Recibido: 2/12/20 Aceptado: 4/2/21

Yesica Longueira^{1,2}, María Laura Polo^{1,2}, Yanina Ghiglione^{1,2}, Melina Salvatori^{1,2}, Sabrina Azzolina^{1,2}, Horacio Salomón^{1,3}, María Florencia Quiroga^{1,3}, Gabriela Turk^{1,3} y Natalia Laufer^{1,3}

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 ha puesto en jaque a los sistemas de salud en el mundo; la vinculación entre la investigación biomédica y la práctica asistencial ha probado ser un requisito fundamental para dar respuesta a la misma de manera eficiente y rápida. En este sentido, los biobancos se constituyen como un componente clave ya que favorecen el almacenamiento de grandes volúmenes de muestras biológicas gestionadas en base a criterios que garanticen su óptima calidad, armonización y seguridad, respetando requisitos éticos y legales que aseguran los derechos de los ciudadanos. La cesión de estas muestras a distintos grupos de investigación promueve el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas y vacunas. Frente a la llegada del SARS-CoV-2 a la Argentina, el Biobanco de Enfermedades Infecciosas estableció rápidamente la colección COVID-19 constituida por muestras de plasma, suero y células mononucleares de sangre periférica de personas cursando la enfermedad o recuperadas. En solo seis meses se enrolaron 825 donantes, lo que significa alrededor de 14.000 viales de material biológico almacenados y a disposición de los investigadores que lo soliciten. A tal efecto, se realizaron seis actos de cesión a diversos grupos pertenecientes a instituciones de investigación, mientras que tres se encuentran en evaluación. Las muestras cedidas han permitido, por ejemplo, el desarrollo de kits serológicos de producción nacional; lo que pone de manifiesto que el rápido establecimiento de esta colección, bajo un sistema de gestión eficiente, constituye una herramienta muy valiosa en la respuesta a esta nueva enfermedad.

¹ CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Paraguay 2155, piso 11, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

² Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: Mag. Yesica Longueira. Directora Científica Biobanco de Enfermedades Infecciosas (BBEI), Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (UBA/CONICET). Paraguay 2155 Piso 11, CABA - C1121ABG - Argentina. Tel: +54 11 4508 3689 int 113. Email: ylongueira@fmed.uba.ar

Fuente de financiamiento: El presente trabajo recibe financiamiento por parte del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCyT) a través de un subsidio otorgado por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) en la Convocatoria Extraordinaria COVID19 (Proyecto N° 11, IP N° 285).

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses para reportar.

Los contenidos incluidos en este trabajo no han sido publicados anteriormente.

Palabras clave: Biobanco, COVID-19, bioespecímenes, investigación traslacional.

Introducción

En diciembre de 2019, el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, fue el responsable de un aumento inusitado en los casos de neumonía en Wuhan, China (1), y, para el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al COVID-19 (la enfermedad causada por el SARS-CoV-2) como una pandemia (2). Esta nueva enfermedad continúa expandiéndose por el planeta y hacia fines de octubre de 2020 ya lleva infectados más de 40 millones de personas y ha superado el millón de muertes en todo el mundo (3). Frente a este panorama, el manejo y prevención de esta infección se convirtió en el problema de salud pública más importante a nivel mundial, y el acceso a muestras biológicas en cantidad y calidad, una necesidad urgente. En este sentido, los biobancos son componentes clave para establecer puentes entre la investigación básica, traslacional y clínica, y la práctica asistencial, y al mismo tiempo son una herramienta para alcanzar la solución a esta pandemia.

Los biobancos se constituyen como la estructura óptima que favorece el almacenamiento de grandes volúmenes de muestras biológicas humanas gestionadas en base a criterios que garanticen su óptima calidad, armonización y seguridad, respetando en todo momento los requisitos éticos y legales que garantizan los derechos de los ciudadanos (4-7). En el contexto de una pandemia, como la causada por el virus SARS-CoV-2, el desarrollo de biobancos juega un papel central ya que permite: i) poner a disposición de los investigadores muestras biológicas humanas con la premura que la situación de emergencia sanitaria amerita, ii) garantizar la calidad de las muestras desde su obtención hasta el momento de la cesión, iii) almacenar y asociar información relevante de la propia muestra, iv) integrar datos sociodemográficos, epidemiológicos y clínicos asociados, facilitando de este modo la investigación de esta nueva enfermedad, v) garantizar que los requerimientos éticos y legales no sean vulnerados en un contexto de elevada presión sobre el sistema biomédico.

En Argentina, el primer caso de SARS-CoV-2 fue confirmado por el Ministerio de Salud el 3 de marzo de 2020 y se han reportado hacia fines de octubre más de 1 millón de casos, con más de 30.000 fallecidos (8). Ante este nuevo escenario, y de manera muy temprana, se tomaron una serie de medidas apuntadas a dar respuesta a esta situación. Por ejemplo, se estableció el aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) que fue atravesando

distintas fases, al mismo tiempo que se fue fortaleciendo el sistema de salud. Por su parte, desde el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCyT) se impulsó la creación de la Unidad Coronavirus (integrada también por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas –CONICET– y la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) (9). Esta unidad tiene por objetivo poner a disposición todas las capacidades de desarrollo de proyectos tecnológicos, recursos humanos, infraestructura y equipamiento que puedan ser requeridas para realizar tareas de diagnóstico e investigación sobre COVID-19. Una de las primeras medidas adoptadas por esta unidad fue el llamado a concurso de ideas-proyecto (IP) con la finalidad de seleccionar aquellas de mayor interés para el financiamiento de proyectos de investigación, desarrollo e innovación orientados a mejorar la capacidad nacional de respuesta a la pandemia en la Argentina.

El Biobanco de Enfermedades Infecciosas (BBI) se creó en 2017 como un establecimiento dentro del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS), el cual depende de la Universidad de Buenos Aires y del CONICET. El objetivo del BBI es poner a disposición de la comunidad científica muestras biológicas, asociadas a información clínica y epidemiológica de calidad, que sirvan de apoyo a la investigación, estableciéndose como el primer biobanco en Argentina de enfermedades infecciosas. Basándonos en los preceptos que i) el compromiso con el trabajo en colaboración y el intercambio de datos son esenciales para el avance del conocimiento sobre una base firme y de manera rápida, y que ii) el intercambio de muestras bien caracterizadas es un gran desafío a asumir para acelerar el desarrollo y la evaluación de distintos tipos de pruebas, es que desde el BBI se propuso la creación de la colección de muestras COVID-19. La propuesta fue presentada a la convocatoria de financiamiento extraordinario impulsada por la Unidad Coronavirus del MINCyT bajo el título CREACION Y CARACTERIZACIÓN DE UNA COLECCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS OBTENIDAS A PARTIR DE INDIVIDUOS POSITIVOS PARA LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 DENTRO DEL BIOBANCO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (BBI-COVID19) y fue uno de los 64 proyectos seleccionados entre más de 600 postulados.

Desde la llegada del nuevo coronavirus a la Argentina, los miembros del BBI iniciamos la conformación de los documentos de la colección COVID-19, lanzamos la convocatoria a integrar la colección y realizamos la difusión

del proyecto en medios públicos radiales, televisivos y redes sociales. Personas mayores de 16 años, de cualquier sexo, que presentaran diagnóstico de infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2 fueron convocados a donar. Los casos confirmados o sospechosos debían cumplir con los criterios del Ministerio de Salud de la Nación (10). Aquellas personas que se encontraban en fase de convalecencia de la enfermedad realizaron su donación en las instalaciones del biobanco, mientras que para los casos agudos la toma de muestra se realizó en el centro de salud donde eran asistidos. Se han incluido también donaciones de contactos estrechos (convivientes) no infectados. En todos los casos los donantes consintieron en forma escrita la donación. La recogida sistemática de muestras comenzó el 9 de abril de 2020 y al 9 de octubre de 2020 cuenta con 825 donaciones.

Materiales y métodos

Toma, procesamiento y almacenaje de muestras

El BBEI se encuentra adscripto al Comité de Bioética de la Fundación Huésped. Para la recolección de las muestras se utilizó el consentimiento informado amplio del BBEI en su versión 3, aprobado por el Comité de Bioética. Un ejemplar en formato papel queda en poder del donante mientras que el biobanco conserva una copia en formato digitalizado (foto) según recomendación de la Sociedad Argentina de Infectología (11). La toma de muestra se realiza cumpliendo con los requisitos éticos establecidos por normativas nacionales e internacionales referidas a la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. En el caso de acuerdos entre el BBEI e instituciones de salud, se firma un acuerdo de almacenado y guarda entre las partes (involucrando comités de docencia y/o investigación según cada institución) a los fines de llevar adelante el enrolamiento de donantes. Actualmente tenemos acuerdos con cinco instituciones de salud que envían periódicamente muestras al BBEI.

El donante firma el consentimiento informado y si la muestra se toma en un centro de salud el médico o enfermero procede a la recolección de los datos clínicos en el formulario confeccionado a tal fin. En cambio, si la toma de la muestra se realiza de forma ambulatoria, algún miembro perteneciente al biobanco, de profesión médico, biólogo o bioquímico, es quien se encarga de la recolección de los datos. Luego se procede a la venopunción.

La toma de muestra consiste en 40 ml de sangre entera: 30 ml en tubos conteniendo EDTA y 10 ml en tubos sin anticoagulantes. Las muestras se centrifugan a 2500 rpm durante 10 minutos y, a partir de los primeros, se separan alícuotas de plasma mientras que de los segundos se separan alícuotas de suero. Luego, mediante la técnica de Ficoll-Hypaque® (GE Healthcare, UK) se obtienen las células mononucleares (linfocitos y monocitos) a partir de la fracción celular de la sangre. Una vez purificados, una fracción de dos millones de células mononucleares se guarda como pellet celulares (los cuales se pueden destinar, por ejemplo, a estudios genéticos o de transcriptómica), mientras que el resto se almacena en un medio de congelado que preserva la viabilidad celular. Este último tipo de muestra puede destinarse a estudios de, por ejemplo, funcionalidad inmune.

La recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a investigadores solicitantes se realiza siguiendo los estándares establecidos en los manuales de procedimiento del BBEI, los cuales a su vez están basados en las normas de Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio así como también las normas de procedimiento estandarizadas ISO 9001:2015.

Al ingreso, las muestras son identificadas por un código de donante denominado "Número de Biobanco", generado por el software NorayBanks® (V3.34, Noray Bioinformatics, Bizkaia, España). Una vez en el laboratorio, las muestras son alicuotadas y almacenadas en tubos con un "Tipo y Número de muestra" único. El investigador que solicita y adquiere las muestras solo tiene acceso a esta última identificación, lo que garantiza el cumplimiento de las normas de seguridad incluidas en la Ley 25.326 de Protección de Datos Personales, de la Dirección Nacional de Protección de Datos, y Ley 26.529 de Derechos del Paciente. Además, el INBIRS se encuentra inscripto en el Registro Nacional de Base de Datos (Registro N° 100000271).

Las muestras se almacenan de manera de garantizar su trazabilidad y bajo condiciones que permitan su conservación a largo plazo. Así, suero, plasma y pellets celulares son almacenados en ultrafreezers a -80 °C, mientras que las células viables se almacenan en nitrógeno líquido a -180 °C. Los datos clínicos, junto con datos inmunológicos, genéticos y virológicos que van generándose conforme se realiza la caracterización de la colección (ver apartado siguiente), también son almacenados apropiadamente. Bajo este sistema también

se garantizan la confidencialidad de todos los flujos, de muestras y de información que se generen en torno al biobanco.

Caracterización de las muestras de la colección

Además de la creación de la colección COVID-19, el BBEI tiene por objetivo realizar una caracterización exhaustiva del perfil inmunológico general y específico, más una caracterización genética, sobre una subpoblación representativa de la colección.

1. Respuesta inmune celular: Como parte de la primera caracterización de la colección, se evaluaron los anticuerpos del tipo IgG e IgM contra SARS-CoV-2 en suero de cada donante mediante el ensayo de ELISA utilizando el kit COVIDAR (ELISA cualitativo). En un subgrupo de muestras, se evaluó, además, el título de anticuerpos específicos (ELISA cuantitativo).
2. Análisis del fenotipo inmune celular total y específico para SARS-CoV-2: Se realizó una caracterización exhaustiva de las diferentes poblaciones (LTh1, LTh17, Tfh, Ltregs, monocitos, células productoras de anticuerpos, células NK, entre otras) de leucocitos en sangre periférica mediante citometría de flujo. En

una segunda etapa se evaluará la funcionalidad de la respuesta de linfocitos T CD4 y CD8 específicos contra el virus a través de las técnicas citometría de flujo y ELISPOT.

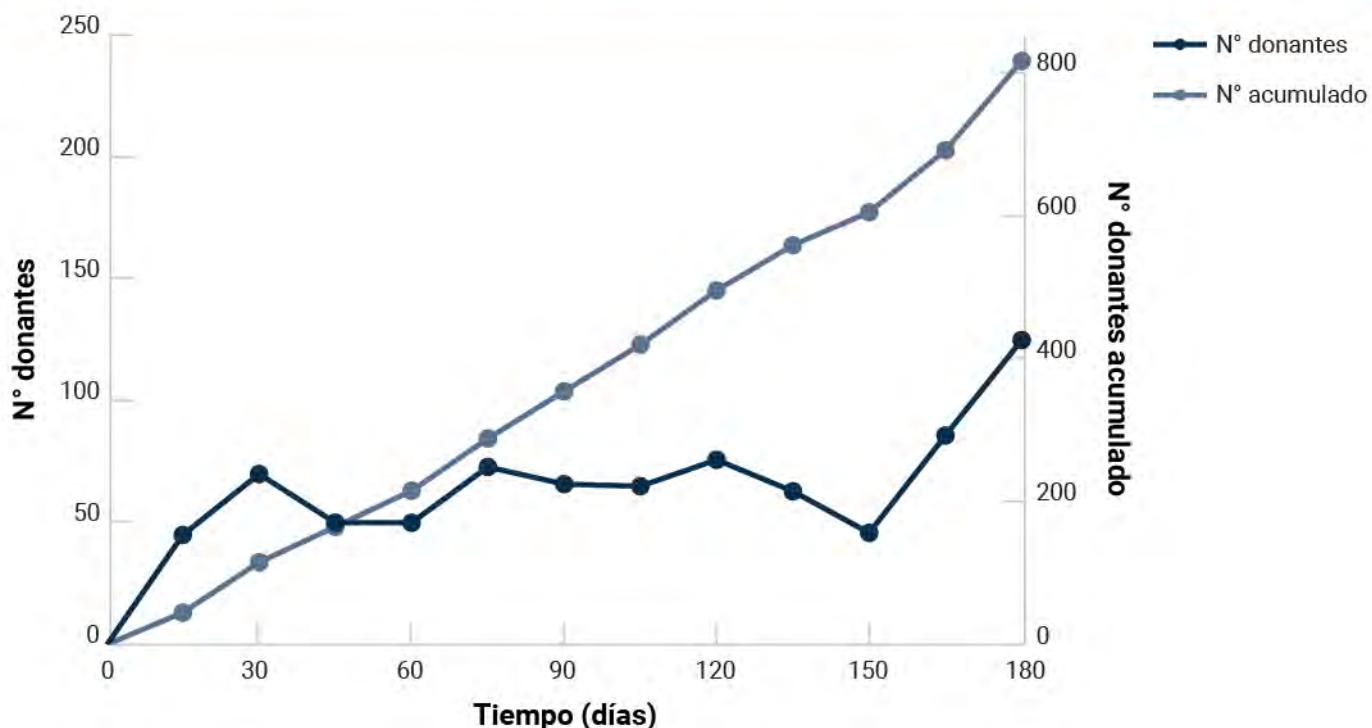
3. Se evaluaron los niveles plasmáticos de diferentes mediadores solubles a través de inmunoensayos multiparamétricos por citometría de flujo con el objetivo de determinar los niveles de inflamación en cada una de las muestras.
4. Análisis genómico mediante el uso de un microarray específicamente diseñado para estudios relacionados a SARS-CoV-2 (Axiom Human Genotyping SARS-CoV-2 Research Array). El mismo incluye la tipificación molecular de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), polimorfismos del receptor ACE2, de receptores KIR, entre otros.

Resultados

Descripción de la colección COVID-19

La colección COVID-19 del BBEI se puso en marcha el 27 de marzo de 2020 con tareas administrativas y de gestión relacionadas con la nueva colección. El 9 de abril de 2020

Figura 1. Número de donantes incluidos en la colección COVID-19 en función del tiempo



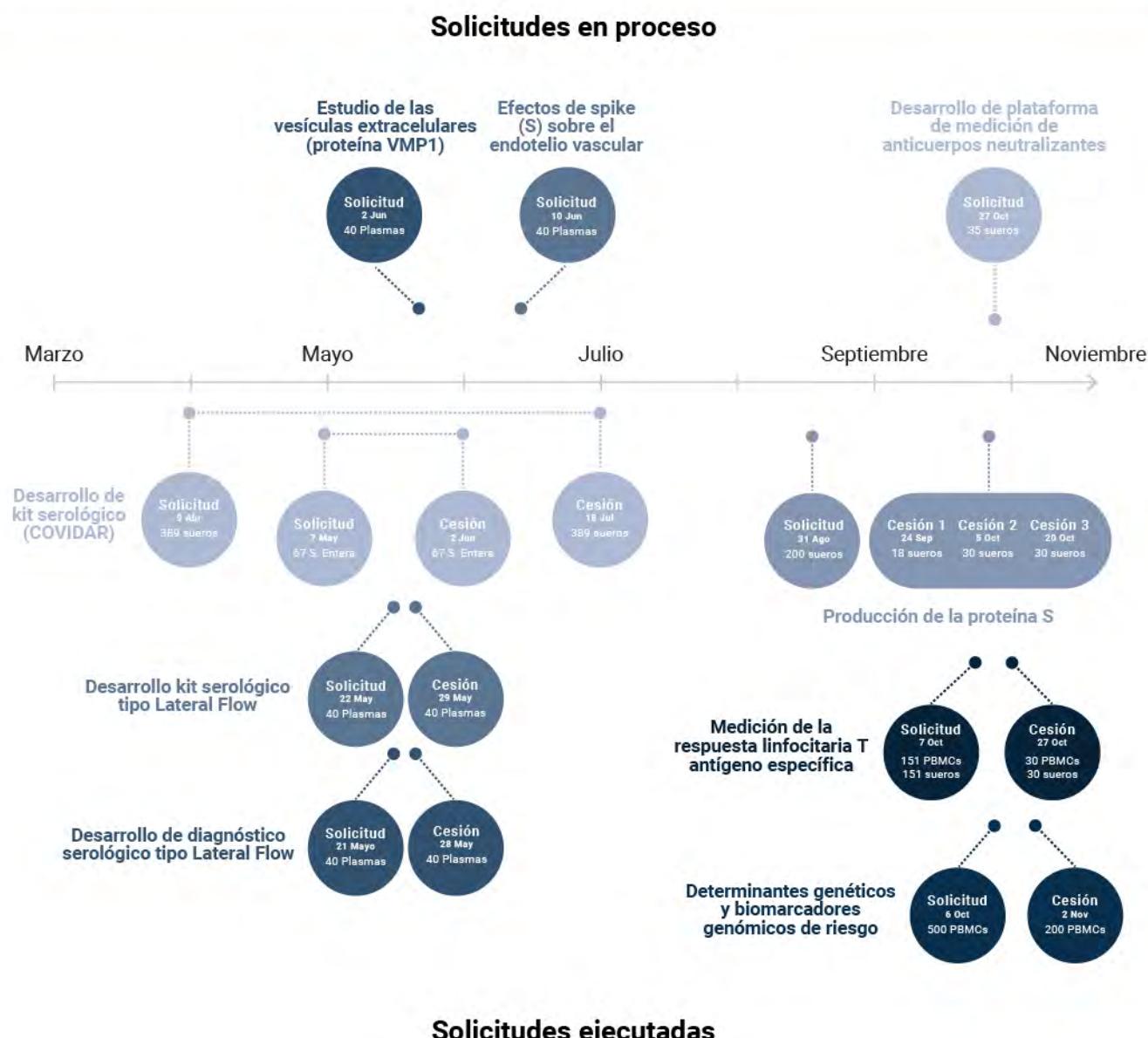
se recibieron las primeras tres muestras. Al 9 de octubre de 2020 se han recibido 825 donaciones, un promedio de 6,65 muestras/día hábil, lo que representa el 82,5% de reclutamiento total estipulado en el proyecto (N=1000) en solo seis meses (Figura 1). Además, en 34 casos, los donantes donaron más de una vez.

El 57,1% (n=471) son mujeres, mediana de edad 41 años (RIQ 32-53 años), 6,6% corresponden a donantes de menos de 25 años, y 16,8% a donantes de más de 60 años. El 17,6% de las donaciones corresponden a individuos cursando la fase aguda de la infección, 71,6% a convalecientes, 5,5% a convivientes no infectados, 1,9% a individuos con dos

episodios confirmados de COVID-19 y 2,8% se encuentran pendientes de clasificación. En el 19,9% los donantes presentaron un cuadro grave de COVID-19 y en el 80,1% leve a moderado. En el 84,1% de los casos el contagio se produjo en forma local. Cabe destacar que, durante los primeros meses de enrolamiento, la mayoría de los casos estaban representados por donantes que habían adquirido la infección en el exterior del país; esta proporción se fue invirtiendo con el correr de las semanas conforme la epidemia fue avanzando en el territorio y se fueron dando restricciones de las fronteras a nivel mundial.

De las 825 donaciones se obtuvieron, tras el procesamiento

Figura 2. Solicitudes y cesiones de muestras a investigadores solicitantes



de las muestras de sangre entera, 5596 viales de 1 mL de plasma y 2287 de suero, 1616 pellets celulares y 4347 viales de, en promedio, 9 millones de células mononucleares de sangre periférica cada uno. Sobre este último material se realizaron pruebas de control de calidad, pudiéndose corroborar en promedio una recuperación del 80% de las células iniciales, con un 95% de viabilidad.

De los especímenes almacenados, 892 viales se han utilizado para la primera caracterización de la colección, analizando anticuerpos específicos del tipo IgG e IgM y titulando los anticuerpos del tipo IgG mediante el ensayo de ELISA. Además, se titularon anticuerpos con capacidad neutralizante frente al virus SARS-CoV-2 salvaje (cepa INVIV8 gentilmente cedida por la Dra. Sandra Gallego, Instituto de Virología Dr. José María Vanella, UNC). Sobre un n=236 muestras, se evaluaron los niveles plasmáticos de 13 moléculas relacionadas con los niveles de activación inmune e inflamación: CXCL10, CCL2, CXCL9, CXCL8, CD14s, Rantes, IL-17A, IFN-g, TNF-a, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2. La caracterización del inmunofenotipo inmune, así como el análisis genético, se encuentran en proceso.

Uno de los principales objetivos del biobanco es nutrir a desarrollos o proyectos de investigación con las muestras de la colección y sus datos asociados. Aquellos investigadores que requieren muestras lo solicitan a través de un correo electrónico al biobanco y reciben como respuesta un formulario de solicitud de muestras. Dicho formulario debe ser reenviado por el investigador de manera completa junto a la aprobación del proyecto por parte del comité de ética de su centro de investigación. A continuación, el director del biobanco se encarga de hacerlo llegar a los miembros del comité de ética y del comité científico, quienes harán la evaluación del mismo y decidirán si se aprueba o no la cesión. En este sentido, se cedieron hasta la fecha 844 viales para seis proyectos de investigación de universidades públicas, mientras que otros 278 se cederán en futuros actos a los mismos grupos en función de los resultados preliminares que vayan arrojando cada una de las investigaciones. Actualmente, tres proyectos adicionales se encuentran en proceso de evaluación. En todos los casos, el tiempo transcurrido entre la solicitud de muestras y la cesión fue menor a 30 días (Figura 2).

Discusión

Durante las últimas décadas, los eventos de emergencia y reemergencia de patógenos virales han aumentado

en frecuencia y gravedad. La constante vigilancia epidemiológica es fundamental para dar una respuesta rápida a cada uno de estos eventos. En este sentido, el desarrollo rápido, la evaluación y distribución de ensayos diagnósticos que logren identificar patógenos con precisión y rapidez son componentes críticos de esta respuesta. Por otro lado, el desarrollo de terapias específicas y vacunas preventivas completan el cuadro. La pandemia de COVID-19 es un hecho sin precedentes en el mundo moderno y está poniendo a prueba a los distintos sistemas de salud, sistemas científicos y a la sociedad entera. En este contexto, existen numerosos ejemplos en los que el trabajo mancomunado y colaborativo junto con el intercambio de datos y recursos, está dando sus frutos en la lucha contra la pandemia. Sin embargo, aún quedan diversos desafíos por atravesar (12). Uno de ellos está constituido por la necesidad de establecer biobancos sostenibles para la recopilación, caracterización y archivo estandarizados de muestras, y compartir estas muestras para facilitar y acelerar el desarrollo de estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención. Este desafío es particularmente crítico en Argentina, donde el concepto de biobanco no está instalado ni siquiera en la comunidad biomédica (13).

En este sentido, desde el BBEI entendimos que la actual situación epidemiológica/sanitaria constituye una oportunidad que no debía desaprovecharse, y asumimos el desafío de manera temprana mediante la creación de la colección BBEI-COVID19, entendiéndola como una herramienta fundamental para estudios de biomarcadores, factores de riesgo, identificación de blancos terapéuticos y vacunas, entre otros, así como también para entender epidemias pasadas (SARS-CoV-1 y MERS-CoV) y futuras por otros coronavirus. Rápidamente, la colección COVID-19 ha puesto a disposición de la ciencia numerosos bioespecímenes junto a sus respectivos datos demográficos y clínicos, donde están representados los distintos tipos de evolución de la enfermedad (asintomáticos, leve, moderado, severo) en proporciones acordes a datos poblacionales. Esto permitió poder arribar a resultados confiables en el menor tiempo posible, lo cual es extremadamente relevante en un contexto de pandemia. Un ejemplo fue el desarrollo de un test serológico nacional en tan solo 45 días desde la declaración del ASPO que dispuso el Gobierno Nacional gracias, en gran parte, a la cesión de muestras y datos provistos por el BBEI. Dicho ensayo permite determinar la presencia de anticuerpos del tipo IgG e IgM contra SARS-CoV-2 en sueros de pacientes que cursaron la enfermedad

COVID-19. Poco tiempo después de su aprobación ante la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, el grupo de investigación recurrió al biobanco solicitando muestras pareadas de suero y sangre entera para la validación del ensayo desarrollado con muestras de sangre obtenidas por punción digital (14, 15).

La rápida instauración de la colección fue posible gracias a un número de factores que facilitaron el proceso. Entre ellos, cabe mencionar que el INBIRS cuenta con la infraestructura, equipamiento y recursos (especialmente aquellos relacionados con la bioseguridad) que permiten manipular y almacenar las muestras mencionadas. También, para garantizar la gestión eficiente y segura de las muestras biológicas y sus datos asociados, el BBEI contaba con el software NorayBanks® (V3.34, Noray Bioinformatics, Bizkaia, España), sistema fundamental para asegurar la calidad, trazabilidad y confidencialidad de la preservación, análisis, almacenamiento y distribución del material biológico y de su información asociada, lo cual resultó un factor imprescindible. Además, la obtención de financiamiento e, indirectamente, el apoyo institucional a la iniciativa fueron clave para poder afianzar una propuesta completa. A su vez, el proyecto se vio enriquecido con la incorporación de recursos humanos provenientes de distintas áreas, como son la investigación básica y la construcción de nuevas redes de colaboración con distintos efectores de salud.

Sin embargo, durante el proceso también hubo diversos desafíos. Tal vez el más importante fue cómo tratar de interaccionar con un sistema de salud en crisis y en proceso de reconstrucción, para lograr reclutamiento de los donantes. Una salida a esto fue la apertura de la convocatoria directamente a la comunidad, independizándonos parcialmente de las instituciones de salud. Para esto, se hizo una fuerte campaña de difusión en los medios de prensa y en redes sociales apelando a la sensibilidad de las personas que habían atravesado la enfermedad y convocándolas a donar. Esto implicó un esfuerzo extra porque la formación de la mayor parte de los integrantes del proyecto no se relaciona con las ciencias sociales e implicó poder aprender a transmitir los mensajes en forma clara y sencilla. Además implicó una reestructuración de los canales normales de trabajo, ya que investigadores básicos debieron ser los responsables del contacto con los donantes y de la obtención de las muestras. Sin embargo, trajo como resultado el estrechamiento de la brecha entre al menos un componente del sistema científico y la comunidad, y viceversa.

En resumen, la rápida creación de la colección COVID-19 del BBEI representa una herramienta clave para la pandemia a nivel local, afianzando los lazos entre la investigación básica y traslacional y permitiendo aportar un beneficio a la comunidad en el corto y mediano plazo.

Reconocimientos

Los miembros del BBEI agradecemos a todos los donantes que participan de la colección por su invaluable colaboración con esta iniciativa. Asimismo, agradecemos a los miembros del comité científico del BBEI por su colaboración en la evaluación de los proyectos solicitantes, a los investigadores que solicitaron muestras al BBEI, a las autoridades del INBIRS por su apoyo al proyecto, a Fernando Montesano por su colaboración en tareas administrativas y a todos aquellos que colaboraron con la difusión de la convocatoria.

Bibliografía

1. Zhu H, Wei L, Niu P. 2020. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Health Res Policy* 5:6.
2. World Health Organization Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. Coronavirus Resource Center. 2020. <https://coronavirusjhu.edu/maphtml>.
4. Doménech García N, Cal Purrinos N. 2014. Biobancos y su importancia en el ámbito clínico y científico en relación con la investigación biomédica en España. *Reumatol Clin* 10:304-308.
5. Malsagova K, Kopylov A, Stepanov A, Butkova T, Sinitsyna A, Izotov A, et al. 2020. Biobanks-A Platform for Scientific and Biomedical Research. *Diagnostics* (Basel) 10.
6. Artene SA, Ciurea ME, Purcaru SO, Tache DE, Tataranu LG, Lupu M, et al. 2013. Biobanking in a constantly developing medical world. *ScientificWorldJournal* 2013:343275.
7. Kinkorova J, Topolcan O. 2018. Biobanks in Horizon 2020: sustainability and attractive perspectives. *EPMA J* 9:345-353.
8. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Daily Report. 2020. <https://www.argentinagobar/coronavirus/informes-diarios/reportes/julio2020>.
9. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovacion de la Republica Argentina. 2020. <https://www.argentinagobar/ciencia/unidad-coronavirus>.
10. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Definición de caso COVID19. 2020. <https://www.argentinagobar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>.
11. Sociedad Argentina de Infectología. 2020. <https://www.sadiorgar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/1292-recomendaciones-ci-ensayos-clinicos-covid-19>.
12. Peeling RW, Boeras D, Wilder-Smith A, Sall A, Nkengasong J. 2020. Need for sustainable biobanking networks for COVID-19 and other diseases of epidemic potential. *Lancet Infect Dis* 20:e268-e273.
13. Longueira Y. 2018. Evaluación del conocimiento en la comunidad médica de las características y alcance de los biobancosUniversidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, España.
14. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET. 2020. <https://www.conicetgover/tag/covidar-igg>.
15. Ojeda DS, Lopez Ledesma MMG, Pallares H, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, et al. 2020. Emergency Response for Evaluating SARS-CoV-2 Immune Status, Seroprevalence and Convalescent Plasma in Argentina. *medRxiv* doi:10.1101/2020.10.21.20216960:2020.10.21.20216960.

Establishment of a COVID-19 collection within the Biobank of Infectious Diseases in Argentina

The COVID-19 pandemic has driven an unprecedented health crisis. Cooperation between biomedical research and healthcare practice has been shown to be a fundamental requirement to provide an efficient and timely response. In this regard, biobanks are key components since they allow the storage of large volumes of biological samples with guaranteed optimum quality, harmonization and safety, ensuring ethical and legal requirements which protect citizen rights. The transfer of these samples to different research groups fosters the development of new diagnostic and therapeutic tools as well as vaccines. Upon SARS-CoV-2 arrival to Argentina, the Biobank of Infectious Diseases rapidly established the COVID-19 collection comprised by plasma, serum and peripheral blood mononuclear cells samples obtained from people within the acute phase of the infection or who have already recovered. In only 6 months, 825 donors were enrolled, representing around 14,000 vials of biological material stored and available to researchers who might require it. In this line, 6 transfer agreements have been already performed to different groups belonging to national research institutions, while 3 are under evaluation. The transferred samples have allowed, for instance, the development of nationally produced serologic kits, which shows that the rapid establishment of this collection, under an efficient management system, represents a highly valuable tool in the response to this new disease.

Keywords: Biobank, COVID-19, biospecimens, translational research.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

COMUNICACIÓN BREVE

Pronación consciente como parte del tratamiento de la neumonía por COVID-19

Recibido: 30/10/20 Aceptado: 26/11/20

Marcelo Zylberman¹, Carlos Ruiz², Cristina Estevan², Andrea Odzak¹, Florencia Arcondo¹, Leticia Fornasari¹, Cristhian Armenteros¹, Cecilia Garbarino¹, Cecilia Brondo², Noelia Sánchez Ejarque², Daniel Nahmías², Laura Fuertes², Natalia Subat², Marilin Medina², Facundo del Valle², Jéssica Nieto², Analía Corradino², Julián Sahar³, Juan Gagliardi⁴.

RESUMEN

La pronación consciente es una de las herramientas utilizadas para reducir los ingresos a terapia intensiva (UTI) en la neumonía por COVID-19 con hipoxemia. Algunos pacientes no toleran estar en posición prono (intolerantes) y algunos que lo toleran no responden mejorando la saturación o su PO₂. Presentamos una serie de 34 pacientes sometidos a pronación consciente; fueron tolerantes 18 (52,9%). Nueve pacientes pasaron a UTI (26,4%): 7 intolerantes (43,7%) y 2 tolerantes (11,1%) ($p=0.038$). No hallamos diferencias en la necesidad de ventilación mecánica y mortalidad entre tolerantes e intolerantes. De los 18 tolerantes se clasificó como respondedores a 10 pacientes (55,5%). No hubo diferencia estadísticamente significativa en los pases a UTI entre los respondedores y no respondedores. La pronación consciente es una herramienta factible en el paciente con neumonía por COVID-19 y nos permitió predecir el requerimiento de terapia intensiva entre aquellos intolerantes al método.

Palabras clave: pronación consciente, neumonía, hipoxemia, COVID-19.

¹ División Clínica Médica, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich. GCBA. Buenos Aires, Argentina.

² Unidad Kinesiología, Hospital Gral. de Agudos "Dr. Cosme Argerich. GCBA. Buenos Aires, Argentina.

³ Residente de Clínica Médica, Hospital Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich". GCBA. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Comité de Ética en Investigación, Hospital Gral. de Agudos "Dr. Cosme Argerich. GCBA. Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: Marcelo Zylberman. Olaya 1341, CABA, Argentina. CP 1414. Cel: 1144379117
Email: mzylberman@fibertel.com.ar

Estudio sin financiación. Los contenidos del material no han sido publicados anteriormente. Quienes figuran como autores participaron significativamente en la investigación o elaboración del manuscrito y se hacen responsables de todo su contenido. Ninguno presenta conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Introducción

La pandemia COVID-19 obligó a los equipos médicos a la búsqueda de recursos para responder a una demanda inesperada por su frecuencia y su gravedad.

Dentro del grupo interdisciplinario de trabajo de nuestro hospital nos propusimos que todo avance que pudiera evitar el pase a terapia intensiva (UTI) y a la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) de los pacientes con neumonía debería ser explorado y utilizado en la medida que la bibliografía lo avalara.

Así, el uso de profilaxis antitrombótica, de hidroxicloroquina en la etapa inicial, la oxigenoterapia, la dexametasona y el plasma de convaleciente fueron discutidos y puestos a disposición para el objetivo trazado: colocar a la medicina interna como un muro de contención para evitar el desborde de camas de la terapia intensiva.

Colocar a los pacientes en posición de pronación es un recurso conocido en terapia intensiva, ya que en pacientes bajo ventilación mecánica mejora la oxigenación y reduce la mortalidad en formas severas del síndrome de *distress respiratorio agudo* (1).

La posición supina que adquieren los pacientes al ser internados puede ir en detrimento de la función pulmonar. Conlleva una sobreventilación de los alveolos ventrales e induce atelectasia de los alveolos posteriores. Esto favorece la compresión alveolar por la presión transmitida desde el abdomen por el diafragma. Existe también en posición supina un trastorno en la relación ventilación/perfusión (mismatch V/Q) que dirige el flujo pulmonar a alveolos de las regiones posteroinferiores, pobremente ventiladas (2).

Rotar la posición de decúbito supino a prono supone una simple intervención para el paciente consciente internado en la sala, y podría mejorar la relación V/Q, reducir el *shunt*, favorecer el aclaramiento de secreciones y por consiguiente mejorar la función respiratoria.

Desde China, Europa y Estados Unidos llegó información acerca del beneficio de esta práctica en pacientes despiertos con COVID-19 al reducir los requerimiento de ARM (1, 2).

Por tal motivo, nos propusimos evaluar los resultados de la implementación del prono consciente como alternativa

no invasiva en nuestra sala de internación.

Nuestros objetivos fueron:

1. Conocer la frecuencia de tolerancia al prono de los pacientes con neumonía COVID-19.
2. Conocer la respuesta al prono de aquellos pacientes tolerantes.
3. Conocer si hay diferencias en la evolución (pase a UTI, ARM, mortalidad) entre aquellos pacientes tolerantes e intolerantes.
4. Conocer si hay diferencias en la evolución (pase a UTI, ARM, mortalidad) entre los respondedores y no respondedores.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión

- Neumonía COVID-19 confirmada por PCR.
- Pacientes lúcidos, capaces de movilizarse por sí mismos y comunicarse sin dificultad.
- Estabilidad hemodinámica.
- Saturación de O₂ ≤ 94% al aire ambiente, medida por oximetría de pulso en posición supina al ingreso a la internación.

Criterios de exclusión

- Cirugía abdominal o torácica reciente (60 días).
- A todos los pacientes se les realizó una explicación verbal y mediante utilización de gráficas acerca de los cambios de decúbito de que debían adoptar, y solicitando permanezcan en posición prono, durante un período de 30 minutos a dos horas, antes de volver a la posición supina. Se solicitó realizar hasta cinco ciclos por día durante las horas de vigilia.

Definiciones

Tolerantes: aquellos pacientes capaces de permanecer por lo menos 30 minutos en la posición solicitada.

Intolerantes: aquellos pacientes que no alcanzan a permanecer al menos 30 minutos en la posición solicitada.

Respondedores: aquellos con mejoría de la saturación de O₂ en prono ≥ 3 puntos porcentuales equivalente a 12 mmHg de PO₂ en la saturación entre 90% o más, donde cada punto de saturación corresponde a 4 mmHg (3).

Obesidad: índice de masa corporal (IMC) > 30.

Se registraron las siguientes variables: datos demográficos, comorbilidades conocidas, saturación medida por oxímetro de pulso y tolerancia.

Se registraron los datos de saturación con la misma fuente de oxígeno en posición supina (basal) y luego de 30 minutos en posición prono.

El modo de egreso se registró como: alta, pase a UTI, requerimiento de ARM y óbito.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como valores absolutos y su porcentaje y las variables cuantitativas como media ± desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico (IIC) según el análisis de normalidad realizado mediante el test de Shapiro-Wilk. Para el análisis de las variables discretas se utilizó el test de Chi cuadrado (con corrección de Yates) o prueba exacta de Fisher. Para el análisis de los datos continuos se utilizó el test de t o test no paramétrico (Wilcoxon y Kruskall Wallis) según su distribución y el test de t para datos apareados para evaluar los cambios en la saturación con la pronación.

Se utilizó para el análisis el programa EpiInfo versión 7.2.4 y Stata/SE® 13.0 para Windows. Se consideró significativo un valor p<0.05.

Resultados

Entre el 10 de mayo y el 31 de julio de 2020 se incluyeron 34 pacientes (p). El promedio de edad fue 53,9 ± 9,6 años (34-68). Veinte fueron hombres (58,8%) y 14 mujeres.

Tenían comorbilidades previas 21 pacientes (61,8%): de ellos, doce eran obesos (35,2%), seis diabéticos (17,6%), seis hipertensos (17,6%), dos con cáncer, uno con asma y uno con hipertensión pulmonar.

Siete pacientes (20,5%) tenían más de una comorbilidad.

Al ingreso al estudio, 27 pacientes se hallaban respirando aire ambiente, tres con cánula nasal y cuatro con máscara reservorio.

La mediana de saturación al ingreso fue de 91% en los que respiraban aire ambiente, de 95,5% entre los que respiraban con cánula nasal y de 95,5 % entre los que usaban máscara reservorio. La mediana de saturación basal en supino fue 93% y al pasar al prono de 96% (p<0.001) en el global de la población (Tabla 1).

Fueron tolerantes 18 de los 34 pacientes (52,9%). De ellos, dos pasaron a UTI (11,1%).

De estos 18 tolerantes se clasificó como respondedores a 10 pacientes (55,5%); uno de ellos pasó a UTI, no requirió ARM y fue dado de alta. Fueron no respondedores 8 (44,5%); uno de ellos pasó a UTI (12,5%), requirió ARM y falleció.

Fueron intolerantes 16 pacientes (47,1%). Entre ellos, hubo siete pases a UTI (43,7%); cinco de ellos requirieron ARM (31,2%) y hubo tres óbitos (18,7%) (Tabla 2).

Por lo tanto, hubo nueve pases a UTI (26,4%): siete de los

Tabla 1. Saturación al ingreso a la internación, basal pre y post prono

Saturación inicial	n	Mediana	IIC	Rango
Global	34	91	90 – 93	75 – 98
21%	28	91	88,5 – 92,5	75 – 95
Cánula	2	95,5	93 – 98	93 – 98
Reservorio	4	95,5	92 – 96	89 - 96
Sat. pre y post prono global	Md	IIC	Rango	
Basal supino	93	91 – 94	89 – 98	
Prono	96	93 – 98	91 – 99	dif 2,66; p<0,001 (test de t para datos apareados)

Tabla 2. Diferencias entre tolerantes e intolerantes

	Tolerantes		Intolerantes		p
	n	% o IIC	n	% o IIC	
N	18	52,9	16	47,1	0,18
Sexo masc	13	72,2	8	50,0	0,18
Edad		53,2 ± 8,4		54,9 ± 10,9	0,60
Obesidad	6	33,3	6	37,5	0,79
HTA	5	27,8	1	6,3	0,10
DBT	3	16,7	3	18,8	0,87
Saturación al ingreso					
21%	91	88 – 91,5	91	89,5 – 93	0,60
Cánula	95	93 – 96	97	94,5 – 97	0,23
Reservorio	95	93 – 97	96	95 – 98	0,24
PRONO					
Pre-prono	93	91 – 94			
En-prono	96	93 – 98			
UTI	2	11,1	7	43,7	0,038
ARM	1	50	5	71,4	0,58
Óbito	1	5,6	3	18,7	0,25

intolerantes y dos de los tolerantes ($p=0,038$). No hallamos diferencias en la necesidad de ARM y mortalidad entre tolerantes e intolerantes (Tabla 2).

Seis de los 18 pacientes tolerantes no alcanzaron hasta 95% de saturación en prono. Cinco de ellos fueron dados de alta y uno pasó a UTI, requirió ARM y falleció.

No se observó relación significativa entre la presencia de factores de riesgo como hipertensión, obesidad, diabetes y la respuesta al prono o la evolución.

La media de la edad de los dados de alta fue 52.96 ± 9.6 años y de los óbitos fue 61.5 ± 5.7 ($p=0,09$)

De los cuatro óbitos, uno tenía obesidad y diabetes, uno obesidad, uno cáncer y uno no tenía comorbilidades. Tres de ellos fueron entre los intolerantes y uno entre los tolerantes.

Entre los tolerantes respondedores y no respondedores no hubo diferencia estadísticamente significativa para pase a UTI (Tabla 3).

Discusión

Evitar un ingreso a terapia intensiva en la pandemia requiere de múltiples herramientas a utilizar en forma simultánea o

sucesiva. Nuestro grupo muestra en esta serie que el modo de pronación consciente puede ser útil para evaluar el riesgo de pase a UTI de los pacientes con neumonía COVID. Sun y col. publicaron su experiencia en la provincia de Jiamgsu (China) por la cual a través de la pronación consciente lograron bajar del 10 al 1% la cantidad de pacientes que requirieron ventilación mecánica (4), y otros grupos, como los de Caputo en New York (5) y Thompson en Columbia (6), sumaron su experiencia en este método. Estos resultados alentaron al Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) a recomendar en sus guías, si bien con clase IIIC, el uso de una prueba de prono consciente en pacientes que no estén en riesgo de intubación inminente (7).

El estudio de Caputo y col. sorprendió al comunicar que sus 50 pacientes con saturación de 84% al aire en posición supina, en cinco minutos en prono pasaban a saturar 94%. El 24% de ellos requirió intubación dentro de las 24 hs, pero de los otros 37 pacientes que continuaron con el prono, solo cinco fueron ventilados (5).

En Columbia, Thompson y col. vieron en sus 25 pacientes que cuando la saturación en prono ascendía a 95% o más, el 37% requería pase a UTI y ventilación mecánica, pero cuando la saturación no alcanzaba 95% en prono, el 83% de los casos se ventilaba (6). Lo interesante de este estudio es que de los 25 casos, 13 fueron dados de alta sin ingresar a ventilación

Tabla 3. Diferencias entre los respondedores y no respondedores

	Respondedores		No Respondedores		p
	n	%	n	%	
N	10	55,6	8	44,4	
Sexo masc	7	79	6	75	0,61
Edad		54,3 ± 7		51,7 ± 10,3	0,54
Obesidad	3	30	3	37,5	0,56
HTA	4	40	1	12,5	0,22
DBT	3	30	0		0,14
Saturación al ingreso					
21%	90,5	88 – 91	91	90 – 93	0,27
Cánula	94	92 – 94	96	95 – 98	0,03
Reservorio	94,5	93 – 97	96	89 – 97	1,00
PRONO					
Pre-prono	93	91 – 94	93	91 – 94,5	0,96
En-prono	97	96 – 98	93	91 – 96,5	0,06
T test apareado		dif 4,10; p<0,0001		dif 0,87; p=.041	
UTI	1		1		
ARM	0		1		
Óbito	0		1		

mecánica, y de ellos 12 fueron los que alcanzaron saturaciones de 95% o más en prono. En nuestra serie, seis pacientes no llegaron a saturar 95% en prono, pero solo uno de ellos fue a UTI, requirió ARM y falleció.

Nuestro grupo aceptó como respondedor a aquel paciente con ascenso de 3 puntos porcentuales de saturación, lo cual corresponde a un ascenso de la PO₂ de 12 mmHg (3), similar al 20% de ascenso de la PO₂ que exige el grupo de Elharrar y colaboradores (8).

En el estudio de Elharrar, cuatro (16,6%) de sus 24 casos fueron intolerantes, cinco toleraron entre una y tres horas, y 15 (63%) toleraron el prono más de tres horas. El grupo italiano (1) publica una cifra mucho más alta de tolerantes (83,9%). En nuestra serie, el 47% de los pacientes fueron intolerantes: si bien seis de ellos eran obesos, hubo la misma cantidad de obesos en el grupo de los tolerantes.

Dentro de los tolerantes, Elharrar divide en respondedores persistentes y parciales (8). De su grupo de 15 respondedores, solo tres fueron persistentes. Para el grupo italiano, si bien el 50% era respondedor, al volver a supinarlos la Pa//Fi (cociente entre la presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno) se asemejaba al valor pre pronación (1). No medimos

en nuestra serie a respondedores parciales y persistentes.

En una editorial de JAMA (9) se acepta una tasa de éxito del prono consciente del 25% entre los respondedores. No se aclara si los respondedores persistentes tienen mejor pronóstico que los respondedores parciales. El pase a UTI en nuestra serie fue claramente superior en los pacientes intolerantes, similar a lo que demostraron Caputo y colaboradores (5), pero no hubo diferencias en pase a UTI entre respondedores y no respondedores. Esto se asemeja a lo publicado por el grupo italiano, donde no hubo diferencias entre los respondedores y no respondedores en el 28% de sus pacientes que requirieron ARM (1).

Aunque incierta hasta que aparezcan estudios randomizados, parece ser que la pronación consciente ha venido a ocupar un lugar en el manejo de la insuficiencia respiratoria en vistas al futuro (10).

Nuestro estudio, limitado tanto por el número de pacientes y por ser observacional y sin grupo control, demuestra que la pronación consciente es una herramienta factible en el manejo del paciente con neumonía por COVID-19 y colabora en la predicción de requerimientos de UTI entre aquellos pacientes intolerantes al método.

Bibliografía

1. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 765–74.
2. Jiang L, LeBaron J, Bodnar D, Caputo N, Chang B, Chiricolo G, et al. Conscious Proning: An Introduction of Proning Protocol for Nonintubated, Awake, Hypoxic Emergency Department COVID-19 Patients. *Acad Emerg Med* 2020; 27: 566-9.
3. Madan A. Correlation between the levels of SpO₂ and PaO₂. *Lung India*. 2017;34(3):307-308. doi:10.4103/lungindia.lungindia_106_17
4. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020; 10:33 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>
5. Caputo N, Strayer R, Levitan R. Early Self-Proning in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med* 2020; 27:375–8
6. Thompson A, Ranard B, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. Published Online June 17, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3030
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed July, 17
8. Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* 2020;323:2336-8
9. Sarma A, Calfee C. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19: Necessity Is the Mother of Invention. *JAMA Intern Med*. Published Online: June 17, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3027
10. Telias I, Katira B, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; 323: 2265-7.

Prone positioning in awake patients as part of treatment in patients with COVID-19 pneumonia

The prone positioning (PP) in awake patients is one of the tools to reduce the number of admissions to Intensive Care Unit (ICU) in cases of Covid-19 hypoxemic pneumonia. Some patients do not tolerate PP (intolerants) and others that tolerate it do not respond with improvement of PO₂ or oxygen saturation. We present here a series of 34 patients who underwent PP. Eighteen of them tolerated PP (52,9%). Nine patients (26,4%) were admitted to ICU: 7 who had not tolerated PP (43,7%) and 2 who had tolerated PP (11,1%) ($p=0.038$). We did not find differences in the need for mechanical ventilation and mortality between patients who tolerated and who did not tolerate PP. From those 18 who tolerated PP, 10 were classified as responders (55,5%). We did not find any significant statistical differences for admission to ICU between responders and non-responders. PP in awake patients is a feasible tool in cases of COVID-19 Pneumonia, and it allowed us to predict the requirements of ICU between those who were not tolerant to the method.

Keywords: prone, awake, pneumonia, hypoxemia, COVID-19.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

COMUNICACIÓN BREVE

COVID-19 en terapia intensiva: ¿qué pacientes tienen más riesgo de requerir ventilación mecánica?

Recibido: 8/11/20 Aceptado: 20/12/20

Alejandra Rodríguez¹, Nicolás Lista², Marco Flores Montes¹, Martín Pombo¹, Eugenia Artigas¹, Ignacio Prieto¹, Mirta Peralta¹, María Inés Calderón¹, Lautaro de Vedia³, Eleonora Cunto⁴.

RESUMEN

Introducción: En COVID-19 grave, identificar pacientes con mayor riesgo de ventilación mecánica (VM) ayuda a optimizar el manejo.

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de características clínico-epidemiológicas de pacientes con COVID-19 ingresados a UTI entre marzo/septiembre 2020. Se utilizó estadística descriptiva, análisis univariado (p significativa <0.05) y multivariado (variables significativas en el univariado).

Resultados: Ingresaron 114 pacientes, 91 (79,8%) hombres, edad promedio $54,6 \pm 14,8$ años. 66 (57,9%) eran obesos, 44 (38,6%) ≥ 60 años, 38 (33,3%) hipertensos (33,3%) y 28 (24,6%) diabéticos. 39 (23%) tenían ferritina elevada, 62 (76,5%) linfopenia y 33 (41,3%) LDH aumentada. Mortalidad global 34%. 72 pacientes (63,1%) requirieron VM. Los predictores independientes de requerimiento de VM en el análisis multivariado fueron sexo masculino, edad ≥ 60 años, diabetes, linfopenia y ferritina y LDH aumentadas.

Conclusiones: En pacientes con COVID-19 grave, los predictores independientes de necesidad de VM fueron sexo masculino, edad ≥ 60 años, diabetes, niveles elevados de ferritina y LDH y linfopenia.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, ventilación mecánica, terapia intensiva.

¹ Unidad Asistencia Respiratoria, Hospital Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina.

² Unidad Terapia Intermedia, Hospital Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina.

³ División Asistencia Especial, Departamento de Asistencia Intensiva al Paciente Infectológico Crítico, Hospital Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina

⁴ Departamento de Asistencia Intensiva al Paciente Infectológico Crítico, Hospital Francisco J. Muñiz, CABA, Argentina

Autor para correspondencia: Dra. Alejandra Rodríguez, Marcelo T. de Alvear 1934 8 "A", CP (1122), CABA, Argentina.

Email: alejandrarodriguez28967@gmail.com

Este trabajo no cuenta con financiamiento. Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses con relación a esta publicación.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) (1, 2). Si bien la mayoría de los pacientes son asintomáticos o cursan enfermedad leve, aproximadamente el 14% desarrolla un cuadro más grave, con requerimiento de internación en unidades de terapia intensiva (UTI) y potencial necesidad de ventilación mecánica (VM) (3).

Uno de los principales desafíos es cómo identificar rápidamente a los pacientes con alto riesgo de peores resultados. Sin embargo, los indicadores de alerta temprana eficaces todavía son limitados (4). La identificación de predictores tempranos de la necesidad de VM al ingreso de los pacientes adquiere una importancia crítica, ya que podría ayudar a mejorar el pronóstico (5).

El objetivo de este trabajo es presentar las características de los pacientes con COVID-19 que ingresaron a UTI y evaluar cuáles fueron los factores de riesgo asociados con necesidad de VM.

Materiales y métodos

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que ingresaron en una UTI de un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) entre marzo y septiembre de 2020. Se analizaron retrospectivamente características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio al ingreso, así como diferentes factores de riesgo potencialmente asociados con necesidad de VM. Se utilizó estadística descriptiva, y para explorar los factores asociados con mortalidad, análisis univariado con test exacto de Fisher para variables categóricas y t-test para variables continuas. Una $p \leq 0.05$ fue considerada significativa. Se realizó análisis multivariado con regresión logística para aquellas variables que exhibieron un valor de p significativo en el análisis univariado.

Resultados

Se evaluaron 114 pacientes con COVID-19, de los cuales 91 (79,8%) eran de sexo masculino. El promedio de edad fue de $54,6 \pm 14,8$ años. El 38,6% (44 pacientes) era mayor de 60 años. El promedio de días transcurridos entre la fecha de inicio de síntomas (FIS) y el ingreso a UTI fue de 7 días. Entre los factores de riesgo presentes se observó obesidad (76 pacientes; 57,9%), hipertensión arterial (38; 33,3%), diabetes (28; 24,6%), asma bronquial (10; 8%), EPOC (7; 6,1%), HIV (6; 5%) e insuficiencia renal crónica

(3; 2,5%). El valor promedio de ferritina fue de $1490,2 \pm 937,1$ mcg/L, y un 34% de los casos (39 pacientes) tuvo un valor mayor a 1000 mcg/L. El valor promedio de Dímero-D alcanzó $1280,9 \pm 1010,7$ ng/mL, y 38,5% de los casos (44 pacientes) presentaron valores superiores a 500 ng/mL. El valor promedio de linfocitos fue de $1080,7 \pm 707,5/\text{mm}^3$, y un 76,5% de los pacientes mostró valores inferiores a $1000/\text{mm}^3$. El valor promedio de LDH fue de $694 \pm 255,6$ UI/L, con un 41,3% de los pacientes con valores superiores a 700 UI/L. La mortalidad global fue de 34% (39 pacientes). Las características demográficas, antecedentes patológicos y parámetros de laboratorio al ingreso se presentan en la Tabla 1.

De los 114 pacientes analizados, 72 (63,1%) requirieron VM, mientras que en los 42 restantes (36,9%) el abordaje pudo realizarse sin necesidad de respirador (oxigenoterapia

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes incluidos

	Total (n=114)
Sexo, n (%)	91 (79,8%)
Edad promedio (años \pm DE)	$54,6 \pm 14,8$
Edad >60 años, n (%)	44 (38,6%)
Días FIS/Ingreso a UTI (mediana)	7
HIV, n (%)	6 (5%)
Diabetes, n (%)	28 (24,6%)
Hipertensión arterial, n (%)	38 (33,3%)
IRC, n (%)	3 (2,5%)
EPOC, n (%)	7 (6,1%)
Asma, n (%)	10 (8,8%)
IMC>30, n (%)	76 (57,9%)
Ferritina (mcg/L, promedio)	$1490,2 \pm 937,1$
Ferritina>1000 mcg/L, n (%)	39 (34%)
Dímero D (ng/mL, promedio)	$1280,9 \pm 1010,7$
Dímero D >500 ng/mL, n (%)	44 (38,5%)
Linfocitos (/ mm^3 , promedio)	$1080,7 \pm 707,5$
Linfocitos<1000/ mm^3 , n (%)	52 (76,5%)
LDH (UI/L, promedio)	$694 \pm 255,6$
LDH >700/UI/L, n (%)	33 (41,3%)
Mortalidad, n (%)	39 (34%)

Abreviaturas: FIS: fecha de inicio de síntomas; IRC: insuficiencia renal crónica; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LDH: láctico dehidrogenasa

Tabla 2. Comparación de las características demográficas, clínicas y de laboratorio entre los dos subgrupos de pacientes (VM y noVM)

	VM (n=72)	No VM (n=42)	Comparación VM vs No VM, Valor de p
Sexo, n (%)	62 (86,1%)	29 (69%)	0,02
Edad promedio (años ±DE)	59,9 ±13,3	48,2 ±15,6	<0,001
Edad >60 años, n (%)	34 (47,2%)	10 (23,8%)	0,01
Días FIS/Ingreso a UTI (mediana)	7	7,5	NS
HIV, n (%)	5 (6,7%)	1 (2,4%)	0,57
Diabetes, n (%)	23 (30,7%)	5 (11,9%)	0,04
Hipertensión arterial, n (%)	26 (34,7%)	12 (28,6%)	0,6
IRC, n (%)	3 (4%)	0 (0%)	NS
EPOC, n (%)	5 (6,7%)	2 (4,8%)	0,99
Asma, n (%)	6 (8%)	4 (9,5%)	NS
IMC>30, n (%)	43 (57,3%)	23 (54,8%)	0,94
Ferritina (mcg/L, promedio)	1686,7 ± 973	962 ± 580,1	0,007
Ferritina>1000 mcg/L, n (%)	33 (76,7%)	6 (37,5%)	<0,001
Dímero D (ng/mL, promedio)	1378,4 ± 1071,3	1112,5 ± 861,1	0,36
Dímero D >500 ng/mL, n (%)	32 (44,4%)	12 (28,5%)	0,06
Linfocitos (/mm³, promedio)	902,7 ± 463,6	1383,3 ± 97,4	0,002
Linfocitos<1000/mm³, n (%)	39 (76,5%)	13 (43,3%)**	<0,001
LDH (UI/L, promedio)	743,1 ± 245,8	575,7 ± 194	0,002
LDH >700 UI/L, n (%)	27 (51,9%)	6 (21,4%)	<0,001
Mortalidad, n (%)	39 (54,2%)	0 (0%)	<0,001

Abreviaturas: FIS: fecha de inicio de síntomas; IRC: insuficiencia renal crónica; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LDH: láctico dehidrogenasa

con máscara de reservorio). En la Tabla 2 se exhiben las características demográficas, antecedentes patológicos y parámetros de laboratorio de los dos subgrupos de pacientes (VM y noVM), con la comparación entre ambos mediante el análisis univariado. Allí puede observarse que los factores que presentaron diferencias significativas fueron el sexo masculino (86,1% en el grupo de VM vs 69,1% en el grupo noVM, p=0,02), la edad promedio (59,9 ± 13,3 vs 48,2 ± 15,6, p<0,001), la edad mayor a 60 años (47,2% vs 23,8%), el antecedente de diabetes (30,7% vs 11,9%, p=0,04), el valor de ferritina mayor a 1000 mcg/L (76,7% vs 37,5%, p<0,001), la linfopenia (76,5% vs 43,3%, p<0,001) y la LDH superior a 700 UI/L (51,9% vs 21,4%, p<0,001).

En la Tabla 3 y la Figura 1 se exhibe el análisis multivariado, en el cual se analizaron los factores de riesgo que se asociaron con requerimiento de VM. Los predictores independientes de requerimiento de VM en la población estudiada fueron el sexo masculino, la edad ≥60 años, la

diabetes, la linfopenia y el aumento de ferritina y LDH.

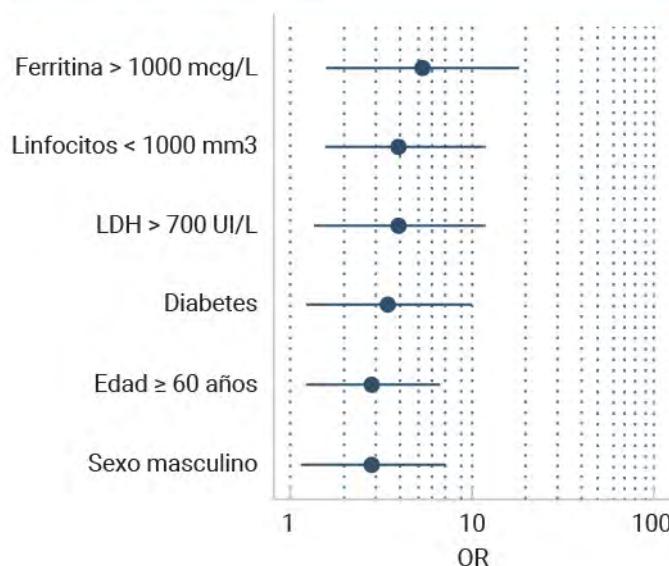
Discusión

La tasa de mortalidad informada de los pacientes con COVID-19 con VM varía del 30 al 97% (6-8). Si bien los parámetros que definirán finalmente la conducta

Tabla 3. Análisis multivariado, predictores independientes asociados con requerimiento de VM

Factor	OR	IC 95%
Ferritina >1000 mcg/L	5,50	1,60-18,91
Linfocitos < 1000 mm³	4,25	1,61-11,21
LDH > 700 UI/L	3,96	1,38-11,36
Diabetes	3,47	1,21-10,0
Edad ≥60 años	2,86	1,23-6,68
Sexo masculino	2,78	1,09-7,08

Figura 1. Análisis multivariado, predictores independientes asociados con requerimiento de VM. Forest Plot.



médica son principalmente respiratorios, gasométricos o hemodinámicos, entre otros, es relevante tratar de identificar los factores de riesgo asociados con la necesidad de VM a fin de optimizar el manejo de la oxigenoterapia o bien indicar VM de manera precoz (9). Se dispone de poca información sobre los factores de riesgo que pueden contribuir a incrementar la necesidad de VM en aquellos pacientes con formas graves de COVID-19 (10).

De acuerdo con informes anteriores, se observó que la edad avanzada es el predictor más significativo de resultados graves (11). Un estudio reciente en el que participaron 72.314 pacientes en China reveló que la tasa de letalidad fue del 8% para los individuos de 70 a 79 años y del 14,8% para los mayores de 80 (3). Otros reportes mostraron que el sexo masculino constituye un factor de riesgo de resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 (12). El sexo puede influir en la gravedad del SARS-CoV-2, ya que el cromosoma X contiene una mayor densidad de genes relacionados con la inmunidad y elementos reguladores que se refieren a la inmunidad inherente y adaptativa, lo cual puede ser una de las posibles razones por las que las mujeres parecían ser menos susceptibles a la infección viral o la infección era más leve que en los hombres (13, 14). Una amplia revisión y metanálisis mostró que dos tercios de los pacientes con COVID-19 grave eran hombres, y con una edad promedio de 62,6 años (15). Estas dos características, la edad mayor a 60 años y el sexo masculino, fueron también factores de riesgo asociados con necesidad de VM en nuestra población.

Muchos estudios observaron que los pacientes con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) tenían más probabilidades de cursar cuadros graves (15, 16). Sin embargo, en nuestra población, si bien más de la mitad de los pacientes eran obesos, esta condición no constituyó un factor independiente predictor de necesidad de VM. Lo mismo sucedió con la hipertensión arterial, que se observó en un tercio de la población estudiada. Por el contrario, la diabetes, presente en un cuarto de la población estudiada por nuestro grupo, sí constituyó un predictor independiente de necesidad de VM, tal como fue descripto en otros trabajos (15).

Varios parámetros de laboratorio han sido utilizados para predecir la evolución de los pacientes con infecciones graves por SARS-CoV-2 (17). El que mostró la mayor asociación con necesidad de VM fue el elevado nivel de ferritina en sangre (18). La ferritina en circulación aumenta durante las infecciones virales y puede ser un marcador de la replicación viral (19, 20). También se han informado niveles elevados de ferritina debido a la tormenta de citoquinas desencadenada en la infección grave por SARS-CoV-2 (21, 22). Sin embargo, la prueba de ferritina no siempre está disponible en una emergencia. En nuestro estudio, los pacientes con valores de ferritina mayores a 1000 mcg/L tuvieron más de cinco veces mayor riesgo de requerir VM.

La linfopenia se observa a menudo en pacientes con COVID-19, especialmente en los graves que ingresan a UTI (4, 23, 24). En nuestra población también observamos que los sujetos con menor cantidad de linfocitos tuvieron más posibilidades de evolucionar con insuficiencia respiratoria grave y necesidad de VM.

Por último, la LDH es una enzima glucolítica citoplasmática que se expresa en todos los tejidos y su elevación sugiere daño tisular, especialmente daño hepático y cardíaco. Se observó un aumento de LDH en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (25) y se predijo como un indicador de gravedad y pronóstico en COVID-19 (26). En nuestro estudio, la LDH elevada fue un predictor eficaz de necesidad de VM entre los pacientes con COVID-19.

En las series principales de pacientes con COVID-19 publicadas hasta la fecha, los pacientes con peor pronóstico han mostrado niveles de D-dímero mucho más altos que los individuos con enfermedad menos grave (27-30). Sin embargo, en nuestra población este parámetro fue muy elevado en ambos grupos, tanto

en aquellos que requirieron VM como en los que se pudieron manejar con oxígenoterapia con máscara de reservorio, por lo que no obró como factor predictor de necesidad de VM. Posiblemente, la cantidad de pacientes no fue lo suficientemente grande como para poder evidenciar diferencias significativas desde el punto de vista estadístico. No fueron considerados los valores de procalcitonina y de PCR, dado que dichas determinaciones se realizaron en una porción minoritaria del grupo de pacientes estudiados.

Este estudio tiene algunas debilidades: fue realizado en un solo centro y el tamaño de la muestra no es tan grande, lo que impidió una evaluación más sólida de los factores de riesgo asociados. Finalmente, dada su naturaleza retrospectiva, tampoco podemos asegurar que ninguna de nuestras intervenciones afectó directamente los resultados de los pacientes.

En conclusión, de acuerdo con los datos observados en nuestra población, los factores que se asociaron con requerimiento de VM en pacientes con COVID-19 grave fueron sexo masculino, edad mayor a 60 años, diabetes, niveles elevados de ferritina y LDH, y linfopenia.

Bibliografía

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395 (10224): 565–74.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382 (8): 727–33.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323: 1239-42.
4. Lei C, Lin W, Deng X, Hu F, Chen F, Cai W, et al. Factors associated with clinical outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 in Guangzhou, China. *J Clin Virol.* 2020 Oct 14; 133: 104661.
5. Hu H, Du H, Li J, Wang Y, Wu X, Wang C, et al. Early prediction and identification for severe patients during the pandemic of COVID-19: A severe COVID-19 risk model constructed by multivariate logistic regression analysis. *Glob Health.* 2020 Dec; 10 (2): 020510.
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;10022:E1–E8.
7. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48:e799–e804.
8. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit. Care.* NLM (Medline) 2020; 24: 285.
9. David P, Garcia W, Fumeaux T, Guerci P, Monika D, Montomoli J, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100449.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 475–81.
11. Du R-H., Liang L-R., Yang C-Q., Wang W., Cao T-Z., Li M. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55 (5): 2000524.
12. Gupta S, Hayek S.S., Wang W., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;15 doi:10.1001/jamaintmed.2020.3596. Published online July.
13. Schurz H, Salie M, Tromp G, et al. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics.* 2019; 13: 2.
14. Vermuri R, Sylvia KE, Klein SL, et al. The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Semin Immunopathol.* 2019; 41: 265–275.
15. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global impact of COVID-19 infection requiring admission to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2020 Oct. 15: S0012-3692(20)34906-0.
16. Kim T, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Ji Kim E; Northwell. Body Mass Index as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. *Health COVID-19 Research Consortium. Obesity (Silver Spring).* 2020 Oct 31. doi: 10.1002/oby.23076.
17. An PJ, Zhu YZ, Yang LP. Biochemical indicators of coronavirus disease 2019 exacerbation and the clinical implications. *Pharmacol Res.* 2020; 159: 104946.
18. Chen L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct 19; e23618. Doi: 10-1002/jcla23618
19. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest.* 2020 Jun; 100 (6): 794-800.
20. Baraboutis IG, Gargalianos P, Aggelonidou E, Adraktas A; Collaborators. Initial Real-Life Experience from a Designated COVID-19 Centre in Athens, Greece: a Proposed Therapeutic Algorithm. *SN Compr Clin Med.* 2020 May 26: 1-5.
21. Velavan TP, Meyer CGZ. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun; 95: 304-7.
22. Giannarellou-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinooglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10; 27 (6): 992-1000.e3.
23. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020 May; 20 (5): 269-70.
24. Liu Z, Long W, Tu M, Chen S, Huang Y, Wang S, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Aug; 81 (2): 318-56.
25. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Qwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.*

- 2003;289: 2801–9.
- 26. Poggiali, E, Zaino, D, Immovilli, P, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 135–8.
 - 27. Lippi G, Favoloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 3. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
 - 28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 497-506.
 - 29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18 (4): 844-7.
 - 30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.

COVID-19 in intensive care: which patients are most at risk of requiring mechanical ventilation?

Introduction: In severe COVID-19, identifying patients with a higher risk of mechanical ventilation (MV) helps to optimize management.

Materials and methods: Retrospective analysis of clinical-epidemiological characteristics of patients with COVID-19 admitted to ICU between March / September 2020. Descriptive statistics, univariate and multivariate analysis were used.

Results: 114 patients were admitted, 91 (79.8%) were men, mean age 54.6 ± 14.8 years. 66 (57.9%) were obese, 44 (38.6%) ≥ 60 years, 38 (33.3%) were hypertensive (33.3%) and 28 (24.6 %) diabetics. 39 (23%) had elevated ferritin, 62 (76.5%) had lymphopenia, and 33 (41.3%) had increased LDH. Overall mortality 34%. 72 patients (63.1%) required MV. The independent predictors of MV requirement in the multivariate analysis were male sex, age ≥ 60 years, diabetes, lymphopenia, and increased ferritin and LDH.

Conclusions: In patients with severe COVID-19, the independent predictors of the need for MV were male sex, age ≥ 60 years, diabetes, elevated levels of ferritin and LDH, and lymphopenia.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, mechanical ventilation, intensive care.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

COMUNICACIÓN BREVE

Características epidemiológicas y clínicas de pacientes internados con COVID-19 en la Ciudad de Buenos Aires

Recibido: 2/12/20 Aceptado: 17/12/20

Gabriela Poblete¹, William Cox¹, Alberto Dasso², Sandra Begher¹.

RESUMEN

Introducción: La pandemia de COVID-19 representa un desafío para la salud mundial y continúa en investigación.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, demográficas, clínicas y la mortalidad por todas las causas de pacientes internados con COVID-19 en un establecimiento de salud privado de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal y descriptivo entre el 3 de marzo y el 8 de julio de 2020. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR de hisopado nasofaríngeo internados en sala general y unidad de terapia intensiva (UTI) del Sanatorio San José. Se analizaron las características epidemiológicas, demográficas (edad, sexo, ocupación, procedencia, residencia), clínicas y mortalidad por todas las causas. Las variables continuas fueron descriptas con mediana y rango intercuartílico (RIC) y las variables categóricas con número y porcentaje. Se utilizó el programa STATA v 13.0.

Resultados: Se incluyeron 118 pacientes. La mediana de edad fue de 50 años, 51% varones. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión arterial 31,4%, enfermedad neurológica crónica 27,1%, enfermedad cardiovascular 14,4% y diabetes 13,6%. Los signos y síntomas más frecuentes: fiebre 68,6% y tos 51,7%. Según la severidad inicial: 33,9% neumonía moderada y 27,1% grave. El 75% de las tomografías de tórax reveló vidrio esmerilado; linfopenia presentó el 30%. No se detectó coinfección viral. La mortalidad por todas las causas fue del 20%, y del 57% en UTI con ventilación mecánica.

¹ Servicio de Infectología, Sanatorio San José. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Dirección de Gestión de Calidad, Sanatorio San José. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora para correspondencia: Gabriela Poblete.
Email: gposite.infector@gmail.com

Este trabajo no tuvo ningún tipo de financiamiento.
Los contenidos del material no han sido publicados anteriormente.

Conclusiones: Nuestro trabajo describe las características y mortalidad de pacientes internados con COVID-19. Es necesario aumentar la evidencia para desarrollar modelos de predicción clínica relacionados con COVID-19.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, pandemias, epidemiología, COVID-19.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China, reportaron un conglomerado de 27 casos de síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida entre personas vinculadas a un mercado de productos marinos (1). El 7 de enero de 2020 un nuevo coronavirus fue identificado, denominado SARS-CoV-2, y la enfermedad que produce, COVID-19 (2, 3, 4). Tras la rápida diseminación en China y su introducción subsecuente en otros países, el virus SARS-CoV-2 se ha propagado ampliamente en la región de las Américas (5). El primer caso de COVID-19 en Argentina se confirmó el 3 de marzo, correspondiente a un viajero proveniente de Italia (6). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por el virus SARS-CoV-2, continuando a la fecha la investigación sobre el nuevo patógeno, el espectro de manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad (7). En Argentina existe un único trabajo publicado sobre las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con COVID-19 a nivel nacional (8). El objetivo del presente estudio es describir las características epidemiológicas, demográficas, clínicas y la mortalidad por todas las causas de los primeros casos confirmados de COVID-19 internados en el Sanatorio San José, establecimiento de salud privado, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, de corte transversal y descriptivo realizado durante el período comprendido entre el 3 de marzo, que corresponde al reporte del primer caso de COVID-19 en Argentina, y el 8 de julio de 2020, fecha de actualización del protocolo de manejo de casos sospechosos y confirmados COVID-19, versión 35, del Ministerio de Salud del Gobierno de la CABA (9). Se analizaron las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de los registros de casos confirmados de COVID-19 notificados al SNVS 2.0 e internados en el Sanatorio San José (establecimiento de salud privado con internación de adultos, CABA) y se evaluó la mortalidad por todas las causas. Se definió caso confirmado al que había presentado RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva en una muestra de hisopado nasofaríngeo.

Criterios de inclusión: caso confirmado de COVID-19 por RT-PCR de muestra de hisopado nasofaríngeo que cumplía criterio de caso sospechoso y se encontraba internado en el Sanatorio San José y vinculado al mismo por SNVS 2.0.

Criterios de exclusión: no cumplía criterio de caso sospechoso

de COVID-19, o que continuara internado al momento del corte del estudio.

Los casos confirmados se clasificaron según antecedente epidemiológico en: importados (con antecedente de viaje en los últimos 14 días a otro país o provincia con circulación comunitaria), contacto estrecho con caso confirmado (en contacto estrecho con un caso sospechoso de COVID-19 en los últimos 14 días) o comunitarios (sin ningún viaje ni contacto estrecho con un caso en los últimos 14 días). En características demográficas se incluyeron la edad, el sexo, la ocupación (trabajador de la salud: profesional con función asistencial, técnico/auxiliar con función asistencial, o con función administrativa), la pertenencia a una residencia para personas mayores, institución de salud mental, institución penitenciaria, hospital o clínica asistencial y la residencia o no en el Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA).

Para la descripción de las comorbilidades se tomaron como referencia trabajos publicados en la literatura y se incluyeron en el análisis la presencia o ausencia de las siguientes: hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad neurológica crónica, inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedad oncológica, insuficiencia renal crónica, obesidad, fumador o ex fumador (10-13).

Para la signo-sintomatología, clasificación de la severidad inicial y herramientas diagnósticas auxiliares se utilizaron las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) (14).

Se consideraron los síntomas incluidos en la definición de caso sospechoso vigente en el período analizado (fiebre, tos, disnea, odinofagia, anosmia, disgeusia) (15) y se agregaron cefalea, mialgias, malestar general y síntomas gastrointestinales (diarrea y vómitos) en base a lo reportado en una revisión sistemática y metaanálisis de 148 estudios de 9 países (16).

Se clasificó la gravedad de los casos en: enfermedad no complicada (ausencia de infiltrado radiológico y de factores de riesgo, con auscultación normal y saturación de oxígeno ($\text{Sat. O}_2 > 95\%$); neumonía leve (edad < 60 años, ausencia de comorbilidades, ausencia de inmunosupresión, compromiso radiológico unilateral, $\text{Sat. O}_2 > 95\%$, sin criterios ATS/IDSA); neumonía moderada (edad ≥ 60 años, presencia de una o más comorbilidades, presencia de inmunosupresión, compromiso radiológico bilateral, $\text{SatO}_2 \leq 95\%$, sin criterios ATS/IDSA); neumonía grave (presencia de criterios ATS/IDSA: uno de dos mayores (necesidad de asistencia respiratoria

mecánica (ARM) invasiva, shock séptico (vasopresores) o tres menores (taquipnea $\geq 30/\text{min}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, confusión/desorientación, infiltrados multilobares, urea $> 42 \text{ mg/dL}$, leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$, plaquetopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, temperatura $< 36^\circ\text{C}$, hipotensión requiriendo hidratación agresiva) (14).

La evaluación del compromiso pulmonar se realizó con radiografía de tórax (frente y perfil) y/o tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, cuando la radiografía no permitió definir la presencia o algunas cualidades del infiltrado, y cuyo resultado hubiese tenido impacto en la toma de decisión de la conducta ulterior, de acuerdo con las recomendaciones del MSAL (14).

Para los datos de laboratorio se tuvieron en cuenta los parámetros sugeridos por las recomendaciones del MSAL que definen severidad: leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$), linfopenia ($< 1.000/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), elevación de urea ($> 42 \text{ mg/dL}$) y creatinina ($> 1.1 \text{ mg/dL}$ en mujeres y $> 1.2 \text{ mg/dL}$ en hombres), alteración del hepatograma (bilirrubina total $> 1.2 \text{ mg/dL}$, aspartato aminotransferasa y/o alanina aminotransferasa $> 40 \text{ U/L}$); y la elevación de biomarcadores de severidad: ferritina ($> 1.200 \text{ ng/ml}$) y dímero D ($> 1.000 \mu\text{g/L}$) (14). Se incluyó el laboratorio con la mayor cantidad de parámetros considerados, realizado dentro de las primeras 48 horas desde el ingreso.

Para el tratamiento se utilizaron las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 del MSAL vigentes al momento del estudio. Se incluyeron: oxigenoterapia, ARM, tratamiento antiviral (lopinavir/ritonavir y/o hidroxicloroquina), corticoides, inmuno moduladores, el uso de plasma de convaleciente y el tratamiento antibiótico empírico para neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

En todos los casos, además de la solicitud de RT-PCR para SARS-CoV-2 en la muestra de hisopado nasofaríngeo, se evaluó la existencia de coinfección viral mediante el estudio de panel viral: por inmunofluorescencia indirecta (IFI) la detección de adenovirus, y por inmunofluorescencia directa (IFD) la detección de virus sincicial respiratorio, virus influenza B, parainfluenza I, parainfluenza II, parainfluenza III, virus influenza A; y por RT-PCR la detección del virus influenza A, influenza A/H1N1 e influenza B. También se consignó la ausencia o presencia de coinfecciones bacterianas y fúngicas durante la internación.

El análisis descriptivo se realizó mediante planilla de cálculo (Microsoft® Excel® para Microsoft 365, versión 2011). Las

variables continuas fueron descriptas con mediana y rango intercuartílico (RIC) y las variables categóricas con su número y porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 13.0.

En cuanto a las consideraciones éticas, el estudio se realizó en adhesión a la Ley Nacional 25.326 de Protección de Datos Personales y a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Para preservar la privacidad y confidencialidad de los datos personales se generó un código para cada paciente, preservando el anonimato de todos los participantes, quienes firmaron el consentimiento informado para ser ingresados en nuestro establecimiento de acuerdo con las normativas vigentes.

Resultados

Durante el período analizado se registraron 148 casos confirmados por RT-PCR de hisopado nasofaríngeo vinculados al Sanatorio San José a través de su notificación al SNVS 2.0. De ellos, 30 pacientes fueron excluidos (25 pacientes no se internaron, 4 no cumplían criterio de caso sospechoso y 1 se encontraba internado al momento de corte del estudio). Un total de 118 pacientes fueron incluidos en el análisis.

En relación con la clasificación epidemiológica de los casos, el 66% fue de origen comunitario. La mediana de edad fue de 50 años (RIC: 33-81), con un ligero predominio del sexo masculino del 51%. Del total de los casos, el 9% se reportó en trabajadores de la salud y el 25% procedía de un centro de tercer nivel (en su mayoría residencia para personas mayores). En el 100% de los casos se identificó el AMBA como lugar de residencia (Tabla 1).

Tabla 1. Característica poblacional

Variables	Todos los pacientes (n=118)
Datos demográficos	
Edad en años, mediana (RIC)*	50 (33-81)
Sexo masculino, n (%)	60 (51)
Ocupación	
Trabajador de la salud, n (%)	11 (9)
Procedencia	
Centro de tercer nivel, n (%)	30 (25)
Residencia	
AMBA**, n (%)	100 (100)
Datos epidemiológicos	
Clasificación según antecedente epidemiológico	
Comunitario, n (%)	78 (66)
Contacto estrecho, n (%)	40 (34)

*RIC (Rango intercuartílico)

**AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires)

Respecto a la distribución de comorbilidades, en el 62% de los pacientes se registró su presencia. La más frecuente fue HTA en el 31,4% de los casos, seguida por enfermedad neurológica crónica en el 27,1%, enfermedad cardiovascular en el 14,4% y diabetes en el 13,6% (Tabla 2). En el 61% de los pacientes se registraron dos o más comorbilidades.

Respecto a la signo-sintomatología, la más frecuente fue fiebre en el 68,6%, seguido de tos en el 51,7% y anosmia en el 32% de los casos. Al evaluar la frecuencia de otros síntomas, el 31,4% presentó malestar general, el 27,1% odinofagia, el 22% disnea, el 21,2% cefalea, el 21,2% mialgias, el 16,1% disgeusia y el 6,8% síntomas gastrointestinales (Tabla 3).

Al clasificar los casos según la severidad inicial de acuerdo con las recomendaciones del MSAL, el 27,1% correspondió a enfermedad no complicada, el 18,6% a neumonía leve, el 33,9% a neumonía moderada y el 27,1% a neumonía grave.

Se realizó radiografía de tórax a todos los pacientes, y en el 52% se complementó la evaluación del compromiso pulmonar con TAC de tórax. En el 17% de los casos se encontró neumonía unilateral y en el 38% neumonía bilateral. Al analizar los hallazgos en la TAC de tórax se informó la presencia de vidrio esmerilado en el 75% de los estudios.

Respecto a los hallazgos de laboratorio, el 8% de los pacientes presentó leucopenia, el 30% linfopenia y plaquetopenia se observó en el 3% de los casos. En el 31% de los pacientes

Tabla 3. Signos y síntomas

Variable, n (%)	Todos los pacientes (n=118)
Fiebre	81 (68,6)
Tos	61 (51,7)
Anosmia	38 (32)
Malestar general	37 (31,4)
Odinofagia	32 (27,1)
Disnea	26 (22)
Cefalea	25 (21,2)
Mialgias	25 (21,2)
Disgeusia	19 (16,1)
Síntomas gastrointestinales	8 (6,8)

se detectó elevación de urea, y en el 16% de creatinina. En 115 casos se pudo evaluar el hepatograma y se registró su alteración en el 6% a expensas del aumento de la bilirrubina total y en el 17% por elevación de las transaminasas. Dentro de los biomarcadores de severidad se solicitó ferritina en 53 pacientes y se registró que el 13% tenía un valor mayor a 1.200 ng/ml, en tanto, el dímero D fue solicitado en 27 pacientes y el 48% tenía un valor mayor a 1.000 µ/L.

Al considerar el abordaje terapéutico de los pacientes internados por COVID-19, en el 5% de los casos se indicó tratamiento antiviral (lopinavir/ritonavir con o sin hidroxicloroquina), el 4% de los pacientes recibió plasma de convaleciente y al 9% se le administró corticoides. Tocilizumab e ivermectina fueron indicados en un paciente cada uno. El 30% de los pacientes requirió oxigenoterapia y en el 58% se indicó tratamiento antibiótico empírico para NAC.

En ninguno de los casos analizados se detectó la presencia de coinfección viral por influenza u otros virus respiratorios. Y durante la internación, un 14% de los pacientes presentaron coinfección bacteriana y/o fúngica (15 pacientes bacteriana y dos pacientes fúngica, siendo una de estas bacteriana y fúngica).

La mediana de días de internación global fue de 7.5 (RIC: 4-15). Un total de 19 pacientes requirieron internación en unidad de terapia intensiva (UTI), y siete de ellos necesitaron ARM. Entre los pacientes incluidos en el análisis, la mortalidad por todas las causas fue del 20% (n=24). Del total de muertes, el 71% ocurrieron en pacientes de 80 años y más. Al evaluar la mortalidad de los internados en UTI vinculados a ARM se registró una mortalidad del 57%.

Tabla 2. Comorbilidades

Comorbilidad, n (%)	Todos los pacientes (n=118)
Alguna	71 (62)
HTA*	37 (31,4)
Enfermedad neurológica crónica	32 (27,1)
Enfermedad cardiovascular	17 (14,4)
DBT**	16 (13,6)
Inmunosupresión	14 (11,9)
Ex fumador	10 (8,5)
Enfermedad oncológica	6 (5,1)
Fumador	5 (4,2)
IRC***	5 (4,2)
Enfermedad respiratoria crónica	4 (3,4)
Obesidad	0 (0)

*HTA (hipertensión arterial)

**DBT (Diabetes)

***IRC (Insuficiencia renal crónica)

Discusión

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2, COVID-19, se ha convertido en un problema emergente para la salud mundial. En Argentina, los datos publicados en pacientes adultos internados son escasos.

Comparado con el estudio nacional de mayores dimensiones (116.974 casos) publicado (8), la mediana de edad encontrada de 50 años fue mayor que la reportada de 37 años, pero con similitud en la distribución por sexo, siendo el 51% varones.

En concordancia con el estudio de Rearte y col. (8) y las experiencias locales de Pulido y col. (17) y Castro y col. (18), la comorbilidad más frecuente fue HTA. En nuestra serie, la enfermedad neurológica crónica ocupó el segundo lugar en frecuencia (27,1%), siendo mayor que lo reportado en estudios previos (13).

Entre los signos y síntomas, los más relevantes fueron fiebre, tos y anosmia. En el 68,6% de los pacientes se reportó fiebre, encontrándose similitud con los trabajos nacionales (8, 17, 18) y la literatura internacional (16).

En referencia a las herramientas auxiliares diagnósticas, en el 75% de los pacientes en quienes se realizó TAC de tórax se informó vidrio esmerilado y el 30% presentó linfopenia, hallazgos similares fueron encontrados en estudios realizados en China (19, 20).

En nuestra serie no se documentó la presencia de coinfección viral que fue pesquisada activamente al ingreso de todos los pacientes. En contexto de la pandemia de COVID-19, a nivel nacional más del 99% de las muestras positivas analizadas a la fecha corresponde a SARS-CoV-2, permaneciendo baja la detección de virus influenza y demás virus respiratorios (21).

La mortalidad por todas las causas fue del 20%, similar a la reportada en otros estudios observacionales del 21-26% (22-25). La mortalidad en los pacientes internados en UTI vinculados a ARM fue del 57,1%, mayor que la reportada en la experiencia de González y col. (25) en la provincia de Buenos Aires, del 44,6%. En dicho trabajo la mortalidad de pacientes en UTI vinculados a ARM y con shock séptico fue del 55,2%, y esta categorización no fue realizada en nuestro estudio. Considerando la edad promedio de la población estudiada, podríamos mencionar que la inmunosenescencia jugaría un rol independiente en la evolución de estos pacientes.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, dado el

carácter retrospectivo, hubo datos ausentes al analizar las historias clínicas, en particular del laboratorio. La descripción de los cuadros graves es limitada por el bajo número de pacientes en dicho grupo, y al haber sido realizado en un único centro, podría verse limitado el alcance de nuestros hallazgos. Sin embargo, los resultados son concordantes con lo descrito previamente en la literatura.

Nuestro objetivo es continuar de manera prospectiva para alcanzar mayor robustez metodológica y proponer el desarrollo de modelos de predicción clínica para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con COVID-19.

Reconocimientos

Los autores agradecemos a todo el personal del Sanatorio San José por el esfuerzo y dedicación en su desempeño laboral.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395: 949-50.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-73.
4. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
5. Ministerio de Salud Argentina. Alerta Epidemiológico 22 de enero de 2020 SE04. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200123-coronavirus-alerta-epidemiologica-argentina.pdf>; consultado agosto 2020.
6. Ministerio de Salud. Salud confirma el primer caso de coronavirus en el país. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-confirma-el-primer-caso-de-coronavirus-en-el-pais>; consultado agosto 2020.
7. WHO Director-General opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020. En: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march2020>; consultado agosto 2020.
8. Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública* 2020; 12 Supl COVID-19:e5.
9. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo de manejo de casos sospechosos y confirmados COVID-19. (Versión 35. 08/07/2020).
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513.
12. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese.
13. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
14. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para equipos de salud. Nuevo Coronavirus 2019-nCoV. Buenos Aires: MSAL; 2020. [Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/recomendaciones-equipos-de-salud-coronavirus-2019-ncov>]
15. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para equipos de salud. Definición de caso [Internet]. Buenos Aires: MSAL; 2020 [actualizado 6 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>
16. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The Prevalence of Symptoms in 24,410 Adults Infected by the Novel Coxsackievirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One* 2020; 15: e0234765.
17. Pulido L, Solís-Aramayo MA, Ibarrola M, et al. Experiencia inicial en la atención de pacientes con COVID-19 en un Hospital privado de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 433-8.
18. Castro H, Canale H, Ferreyro B, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en un centro de Argentina. Cohorte retrospectiva. *Medicina (B Aires)* 2020; 80.
19. Kui L, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
20. Shi H, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* (2020).
21. Boletín Integrado de Vigilancia. Edición semanal. N° 514 SE 38/2020. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologia/boletines2020>
22. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Sep 9. doi: 10.1016/j.rceng.2020.07.003. Epub ahead of print. PMID: PMC7480740.
23. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 28:ciaa1268.
24. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1985.
25. González SE, Regairaz L, Ferrando NS, et al. Terapia con plasma de convalecientes en pacientes COVID-19 en la Provincia de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(5): 417-424.

Epidemiological and clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Buenos Aires city

Introduction: The COVID-19 pandemic represents a global health challenge and continues to be investigated.

Objective: To describe the epidemiological, demographic, clinical characteristics and all-cause mortality of patients hospitalized with COVID-19, in a private health care facility in Buenos Aires city.

Materials and methods: A retrospective, cross-sectional, and descriptive study was conducted between March 3 and July 8, 2020. Adult patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 by nasopharyngeal swab RT-PCR, admitted to the general ward and intensive care unit (ICU) at the San José Sanatorium were included. Epidemiological, demographic (age, sex, occupation, origin, residence), clinical characteristics, and all-cause mortality were analyzed. Continuous variables were described with median and interquartile range (IQR) and categorical variables with number and percentage. The STATA v 13.0 program was used.

Results: 118 patients were included. The median age was 50 years, 51% were men. The most prevalent comorbidities: arterial hypertension 31.4%, chronic neurological disease 27.1%, cardiovascular disease 14.4% and diabetes 13.6%. The most frequent signs and symptoms: fever 68.6% and cough 51.7%. According to the initial severity: 33.9% moderate pneumonia and 27.1% severe. Ground glass was reported in 75% of chest scans; lymphopenia presented 30%. Viral coinfection was not detected. Mortality from all causes was 20%, and 57% in ICU with mechanical ventilation.

Conclusions: Our work describes the characteristics and mortality of hospitalized patients with COVID-19. Increased evidence is needed to develop clinical predictive models related to COVID-19.

Keywords: coronavirus infections, pandemics, epidemiology, COVID-19.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>