



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 10, 10 Junio 2020.

CONTENIDOS.

- Caso clínico COVID-19: Queratoconjuntivitis.
- Diez cosas que no sabemos de COVID-19.
- Consideraciones éticas desde una perspectiva global durante pandemia COVID-19.
- Imagen de la semana: Fisiopatología de la respuesta hiperinflamatoria en COVID-19.

CASO CLÍNICO COVID-19: QUERATOCONJUNTIVITIS.

Colaboración: Dra. Erlinda Rivera de Castillo, médica oftalmóloga.

Resumen. Se presenta un caso de paciente con COVID-19, quien consultó por ojo rojo, epífora y síntomas respiratorios leves. Al detectarse queratoconjuntivitis el oftalmólogo tomó muestra directa del ojo afectado con un hisopo, con resultado positivo a SARS-CoV-2. Este caso enfatiza la importancia de asegurar que el personal que está atendiendo pacientes en primera línea, incluyendo oftalmólogos y optometristas, consideren COVID-19 como diagnóstico diferencial en cualquier paciente que presente conjuntivitis aguda.

Caso ([https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(20\)30305-7/fulltext](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(20)30305-7/fulltext)): Paciente de 29 años, femenina, sin antecedentes de morbilidad previa. Consultó a la Emergencia con historia de un día de conjuntivitis en ojo derecho, fotofobia y secreción clara, lagrimeo, rinorrea, tos y congestión nasal; negó fiebre; había regresado de viaje de las Filipinas 3 días antes de iniciar síntomas. La visión era 20/20 en ambos ojos, se detectó leve congestión conjuntival, folículos en conjuntiva tarsal y una pequeña lesión dendrítica en córnea inferior, con infiltrado subepitelial y pequeños defectos epiteliales en el limbo temporal superior (**Figura 1**). Examen de fondo de ojo, normal. Se inició tratamiento con valaciclovir 500 mg 2 veces al día, moxifloxacino en gotas, 4 veces al día, por sospecha diagnóstica de queratoconjuntivitis herpética. En ese momento, una prueba de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue negativa.

Tres días más tarde la agudeza visual había reducido a 20/40, aunque mejoraba con agujero estenopeico a 20/30; había aumento en la congestión conjuntival y un incremento leve de la presión intraocular. En los esquemas de la **Figura 2** se presenta la evolución de las lesiones en córnea, las cuales fueron extendiéndose, así como los folículos en la conjuntiva tarsal, y con el tiempo, apreció un ganglio preauricular. El oftalmólogo tomó muestra directa del ojo afectado con un hisopo, con resultado positivo al coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

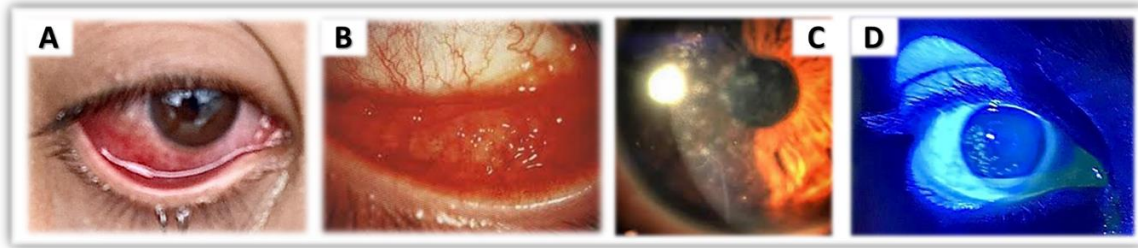


Figura 1. Panel A: Congestión conjuntival. Panel B: Folicúlos conjuntivales. Panel C: Lesiones corneales. Panel D: Tinción con fluoresceína y visión bajo luz de cobalto; se identifican las áreas con cambios epiteliales (punteado blanco fino en córnea).

Literatura de interés (*JAMA Ophthalmol* 2020 Mar 31;138(5):575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232433/>) Hay pocos informes sobre afectación ocular de pacientes con COVID-19. En una serie de 43 casos se evaluó la presencia de SARS-CoV-2 en las lágrimas y muestras nasofaríngeas de pacientes con COVID-19 grave. Se utilizó transcriptasa reversa de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) para detectar SARS-CoV-2 y se registraron los signos y síntomas oculares y sistémicos a partir del historial médico. La edad media de los pacientes fue de 56±13 años. El tiempo promedio de enfermedad desde el inicio de los síntomas fue de 3.27 días (rango: 1-7 días). Cuarenta y un pacientes (95.3%) tenían fiebre en el momento de la recogida de muestras. Solo un paciente tenía conjuntivitis. Treinta (69.8 %) muestras nasofaríngeas y tres (7 %) muestras de lágrimas fueron positivas para SARS-CoV-2. El resultado de la muestra lagrimal fue positivo en el paciente con conjuntivitis. Todos los pacientes con resultados positivos de RT-PCR en las lágrimas tuvieron resultados positivos de la RT-PCR nasofaríngea. En resumen, los síntomas oculares fueron poco frecuentes en esta serie de pacientes graves con COVID-19; sin embargo, 7 % de pacientes tenía RAN viral en sus secreciones conjuntivales. Por lo tanto, la posibilidad de transmisión ocular debe considerarse, incluso en ausencia de manifestaciones oculares.

Recomendaciones. Se debe contar con un protocolo para minimizar el riesgo de exposición del personal médico y pacientes a la infección transmitida vía ocular; debe promoverse siempre la protección ocular, teniendo en cuenta que personas asintomáticas pueden transmitir la infección viral hasta 48 horas previas al inicio de los síntomas.



Figura 2. Se evalúa la evolución de las lesiones en plazo de 72 horas. Nótese el rápido aumento de la inyección conjuntival (líneas onduladas) y de los infiltrados subepiteliales (puntos negros).

DIEZ COSAS QUE NO SABEMOS DE COVID-19.**Una réplica al artículo “Ten things we learned about COVID-19”***

* Cecconi M et al. *Ten things we learned about COVID-19*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06140-0>

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Resumen. El artículo de Cecconi et al que sirve de base a esta réplica sintetiza de modo magistral 10 elementos de certeza respecto al SARS-CoV-2 y COVID-19, la enfermedad resultante. Esta réplica no contradice sino refrenda esos elementos, pero los contrapone con lo que este editor considera prioridad: definir lagunas del conocimiento para enfocar baterías en estudiar LO QUE NO SABEMOS de COVID-19.

1. Sobre el virus.

El genoma del SARS-CoV-2 ha sido mapeado. Se sabe el papel de la enzima ECA-2 del epitelio respiratorio como receptor y “puerta de entrada”. Lo que no está claro es si existen otros puntos de entrada, objetivos de estrategias terapéuticas; investigación al respecto está en curso.

2. Sobre la infección.

Factores en interrelación como la edad, la susceptibilidad genética del hospedero, la presencia de ciertos factores de riesgo (diabetes, obesidad) y el volumen de carga viral determinan el destino último de cada contacto del SARS-CoV-2 con las células blanco, y si el paciente desencadenará o no una “tormenta de citocinas”. Lo que no se sabe con certeza es si un historial de infecciones con otros coronavirus, como los responsables de algunos tipos de catarro común, puedan generar cierto tipo de inmunidad adquirida, de tipo “cruzada”, capaz de bloquear la infección o, en caso de que esta se concrete, frenar la severidad del cuadro clínico.

3. Inmunidad.

Se han definido los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 genera inmunidad, pero también cómo, bloqueando la acción mediada por interferón y causando “agotamiento” y cambio de fenotipo de linfocitos T, desmonta la acción antiviral de los mecanismos celulares de defensa. Aunque la producción de anticuerpos es relativamente tardía y confiere inmunidad (porque no se han documentado, a 7 meses de pandemia, verdaderos casos de reinfección), se ignora cuánto durará dicha inmunidad y cuáles serían los factores serían los determinantes de esa duración.

4. Inflamación.

Aunque la respuesta hiperinflamatoria de algunos pacientes con COVID-19 está bien perfilada a la fecha (ver Figura de la Semana, página 10 de este Boletín), lo que no está aclarado es por qué algunos sujetos, minoría en realidad, montan una respuesta hiperinflamatoria tan brutal; tampoco se entiende por qué nuestras mejores opciones farmacológicas moduladoras de inflamación no parecen tener un efecto claro y decisivo sobre la enfermedad grave (tocilizumab, corticosteroides).

5. Trombosis.

Los fenómenos tromboembólicos venosos y arteriales son comunes en pacientes que requieren hospitalización, tanto a nivel micro como macrocirculatorio. Lo que no se ha definido a satisfacción es si el tratamiento anticoagulante agresivo puede cambiar de modo decisivo el curso clínico de estos casos, dada la naturaleza polifactorial de esta trombofilia: activación de plaquetas, de la cascada de coagulación y disfunción endotelial severa.

6. Tests de diagnóstico.

El test diagnóstico más importante es la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR), que detecta RNA viral de las secreciones respiratorias y saliva. Hay

multiplicidad de kits, con diferentes desempeños, y su sensibilidad varía en un rango entre 70-90%, pero con alta especificidad. Las determinaciones de anticuerpos pueden usarse para establecer la etapa de la enfermedad, pero se ignora hasta que punto su valor predictivo sea adecuado en poblaciones cuya tasa de infección no ha sido establecida. Tampoco se sabe hasta que punto los niveles de anticuerpos sean proporcionales a una memoria inmune capaz de dar protección para nuevas infecciones (ver inciso 9 de este mismo artículo). Sería controversial, por el momento, conceder “pasaportes de inmunidad” a convalecientes basándose en presencia de anticuerpos IgG.

7. Aspectos clínicos.

El período de incubación fluctúa entre 4.5 y 5.8 días y, aunque al inicio de la pandemia COVID-19 se pensaba que los casos asintomáticos eran poco frecuentes; la opinión general al momento es que síntomas mínimos o inexistentes podrían ser la única manifestación clínica en cerca del 70% de pacientes. La incidencia de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es variable de país a país, pero en estos pacientes, por lo general mayores y con comorbilidades, hay altísimo riesgo de falla multiorgánica y muerte. Lo que no sabemos es por qué, a diferencia de otras patologías respiratorias, sea el cuadro clínico tan variado y a menudo impredecible, con pacientes jóvenes y aparentemente sanos en ventilación mecánica y, en contraste, con muchos adultos mayores tolerando razonablemente el cuadro. Todavía no se ha dilucidado por qué la enfermedad en niños es tan poco frecuente y resulta tan benigna, excepto por la infrecuente aparición síndrome hiperinflamatorio semejante a la enfermedad de Kawasaki.

8. Tratamiento.

Cerca de un 20-30% de pacientes podría requerir hospitalización y en estos casos se ha definido que los pilares del manejo son la terapia de soporte hemodinámico y ventilatorio y el manejo de la falla multisistémica, en ausencia de un tratamiento específico para COVID-19. Ignoramos aún:

- Si los antimaláricos tendrán algún papel (cada vez menos probable) en el manejo de COVID-19.
- El valor terapéutico de los antiparasitarios (como ivermectina) y antivirales.
- La real eficacia y momento óptimo para inicio de terapia con inmunomoduladores y el valor de las transfusiones de plasma hiperinmune convaleciente.

9. Vacunas anti-SARS-CoV-2.

Hay más de 150 programas de desarrollo de vacunas, en diferentes fases de estudio, algunos ya están en Fase III. No se sabe cuál será el grado de protección generada por anticuerpos y si es duradera, o si las respuestas de memoria inmune sean más relevantes por mecanismos celulares que humorales; se ignora cuánto podría durar esta inmunidad aprendida. Por la severidad de muchos cuadros clínicos en poblaciones vulnerables resultaría éticamente cuestionable promover una inmunidad “de rebaño”, como se discute en este mismo Boletín.

10. Preparación e investigación a futuro.

El mundo no estaba preparado para la pandemia: ni en lo político, ni en lo clínico, ni en lo estructural, ni en capacidad de hacer investigación de calidad. Las pérdidas de vidas, incluyendo las del personal sanitario, son inaceptables y dolorosas, este escenario no debería repetirse nunca más. Se deben reestructurar los sistemas de Salud, pero no tenemos certeza de cuando la vida social y económica de los pueblos pueda acercarse a una perspectiva al menos cercana a la época pre-pandemia. Debe volverse a las técnicas depuradas de investigación y generar datos de calidad, pero los tropiezos de investigaciones recientes han sembrado el germen de la duda en las mentes de muchos profesionales: ¿Cuándo podrá recuperarse la confianza?

CONSIDERACIONES ÉTICAS DESDE UNA PERSPECTIVA GLOBAL DURANTE PANDEMIA COVID-19.

Resumen (versión extractada) de la Declaración del Comité Internacional de Bioética (CIB) y la Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología (COMEST) de la UNESCO. Colaboración: Dra. Amanda Alonzo de Rodríguez, médica internista y neumóloga.

Resumen. La COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 es una nueva infección aguda y emergente que ha alcanzado rápidamente graves proporciones pandémicas, las cuales precisan de una reflexión y una respuesta bioéticas a escala global. Las numerosas cuestiones éticas que se plantean exigen dejar al margen las diferencias y reflexionar de forma colectiva sobre soluciones éticamente aceptables. En el contexto de esta complicada pandemia, debe cumplir una función primordial el punto de vista de la bioética y la ética de la ciencia y la tecnología, arraigado en los derechos humanos.

El CIB y la COMEST, órganos consultivos internacionales en el ámbito de la bioética y la ética de la ciencia y la tecnología, reconocen la urgencia de trascender las fronteras políticas y geográficas, así como las diferencias culturales, con el fin de centrarnos en nuestra necesidad común y responsabilidad compartida de entablar un diálogo para hallar medidas que permitan superar esta pandemia. La función de los comités de bioética y ética es mantener un diálogo constructivo, basado en la convicción de que las decisiones políticas deben tener un fundamento científico, además de inspirarse en la ética y guiarse por ella. El CIB y la COMEST quisieran destacar cuestiones éticas vitales desde el punto de vista global que deben ser reconocidas urgentemente, y hacen un llamamiento a los Gobiernos para que adopten medidas urgentes sobre la base de lo siguiente:

- 1. Las políticas sanitarias y sociales deben basarse en evidencia científica sólida**, pero nunca deben ser legitimadas únicamente por la ciencia. En una situación de crisis con numerosas incógnitas, es necesario diálogo abierto entre política, ciencia, ética y derecho, teniendo en cuenta las incertidumbres durante una pandemia, especialmente cuando es causada por un nuevo patógeno. Se recomienda esfuerzo internacional para adoptar criterios uniformes de recogida de datos sobre la propagación de la pandemia y su repercusión. Es fundamental institucionalizar una estrategia política que dé prioridad a la salud y la seguridad de las personas y de la sociedad, garantizando su eficacia mediante un diálogo interdisciplinar.
- 2.** Ha surgido la preocupación de que las políticas puedan inspirarse en análisis retrospectivos de los datos epidemiológicos que puedan atentar contra la seguridad de la población en un entorno incierto y en constante evolución. Por ejemplo, la noción de inmunidad colectiva debe ser objeto de un examen ético muy prudente, teniendo en cuenta su repercusión en la cifra de casos potencialmente letales y en las condiciones médicas insostenibles debido a la falta de disponibilidad de instalaciones de cuidados intensivos, incluso en países desarrollados. Esto podría tener consecuencias negativas para la salud y la seguridad de las personas y sociedades. **Las políticas que no se basan en conocimientos y prácticas de carácter científico y sólido no son éticas**, van en contra del esfuerzo por generar una respuesta común a la pandemia.
- 3.** Las pandemias ponen claramente de manifiesto las fortalezas y debilidades de los sistemas sanitarios de los diversos países, así como los obstáculos y las desigualdades en el acceso a la atención sanitaria universal. La forma en que se asignan los recursos en el ámbito de la sanidad y el acceso inadecuado a la atención sanitaria son elementos de numerosos problemas. **Los Gobiernos deben otorgar importancia primordial en sus programas a la asignación de recursos y a reforzar los sistemas de sanidad públicos**; esto puede requerir coordinación internacional. Estas opciones se hacen aún más difíciles y complicadas en el contexto de la pandemia, en el

que la demanda de acceso al tratamiento aumenta de manera exponencial y rápida. La macro y microasignación de recursos sanitarios solo se justifica éticamente cuando se basa en los principios de justicia, beneficencia y equidad. En el caso de la selección de pacientes cuando hay escasez de recursos, debe primar la necesidad clínica y la efectividad del tratamiento. Los procedimientos deben ser transparentes y respetuosos con la dignidad humana. Los principios éticos consagrados en el marco de los derechos humanos reconocen la protección de la salud como un derecho de cada ser humano. El artículo 14 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de 2005 de la UNESCO afirma que “el grado máximo de salud que se pueda lograr” es un derecho fundamental de todo ser humano.

4. Las personas vulnerables quedan en una situación de aún mayor vulnerabilidad durante una pandemia. Es de especial relevancia la vulnerabilidad relacionada con la pobreza, discriminación, género, enfermedades, pérdida de autonomía o de funcionalidad, edad avanzada, discapacidad, origen étnico, encarcelamiento, migración indocumentada y la condición de refugiado/apátrida. El CIB y la COMEST reafirman el **reconocimiento de nuestras responsabilidades colectivas en materia de protección de las personas vulnerables y la necesidad de evitar toda forma de estigmatización y discriminación**, tanto verbal como física. El aislamiento y la cuarentena afectan en gran medida a las personas vulnerables. Debe prestarse especial atención a la violencia intrafamiliar y a las personas que viven en situaciones económicas precarias, particularmente en los países en desarrollo; deben plantearse estrategias para prevenir el empeoramiento de sus condiciones. También deben adoptarse medidas para hacer frente al estrés provocado por la ansiedad pandémica y los efectos del confinamiento.
5. **Nuestro derecho a la salud solamente puede garantizarse mediante nuestro deber para con la salud**, tanto a escala individual como colectiva. Es prioritaria la necesidad de que reconozcamos conceptualmente nuestras responsabilidades y las plasmemos en actos. Esto incluye las responsabilidades de los Gobiernos de garantizar la seguridad pública y la protección de la salud, así como de concienciar al público y a otros agentes sobre los métodos necesarios para este fin; la responsabilidad de la población de cumplir las normas que protegen a todos no solamente como individuos sino también, y sobre todo, como sociedad; y la responsabilidad de los trabajadores sanitarios de tratar y cuidar a los pacientes. El reconocimiento de la responsabilidad conlleva hacer frente a las restricciones de la libertad, por ejemplo, el “distanciamiento físico”, lo cual no significa el «aislamiento social» de la persona, sino una expresión del deber de mantener una distancia física adecuada en las actividades sociales con el fin de evitar la propagación de una enfermedad contagiosa.
6. **La información publicada por políticos, científicos, autoridades y medios de comunicación debe ser oportuna, precisa, clara, completa y transparente.** Se necesitan diferentes categorías de información para que todas las personas, independientemente de su edad, circunstancias vitales o nivel educativo, puedan evaluar la situación. En la era de las redes sociales, que dan cabida a la desinformación y a los bulos, la información pública precisa y, lo que es más importante, la información científica, deben cumplir una función clave en la orientación del compromiso social de las personas. Es crucial que exista una información concreta, práctica y comprensible sobre las mejores formas de realizar las actividades de la vida cotidiana para que los ciudadanos no solo protejan su propia salud sino que también contribuyan a garantizar la salud pública. El mensaje debe ser honesto, preciso, transparente y comedido para no sembrar el pánico ni restar importancia a la gravedad de la situación; el objetivo ha de ser que los ciudadanos tomen conciencia, de manera crítica, de los riesgos inminentes o futuros.

7. Ya existe una explosión de actividades de investigación y ensayos clínicos cuya finalidad es hallar una cura y una vacuna para la COVID-19. **Existe la necesidad de coordinar esfuerzos internacionales y formular un concepto común de los procesos de revisión ética. Debe crearse urgentemente un comité de supervisión para la investigación responsable** durante esta pandemia a escala mundial; ha de reunir los resultados obtenidos a escala local y coordinar o compartir los procedimientos de examen; durante la pandemia, es posible que estos sean excepcionales y no cumplan las normas ordinarias. Es fundamental brindar orientación a los comités de examen ético locales. Es comprensible que las nuevas prácticas se adapten al contexto de la emergencia; sin embargo, estas decisiones requieren una justificación ética. No deben transgredirse los principios éticos, sino que han de ajustarse a las excepcionales circunstancias. La investigación en la pandemia no debe llevarse a cabo únicamente con ánimo de lucro. La transparencia, el intercambio de datos y el hecho de compartir los efectos positivos de la investigación para todos los seres humanos deben reconocerse como valores centrales. El CIB y la COMEST aplauden el rápido crecimiento del número de organismos de financiación y revistas científicas que han respondido al llamamiento del Wellcome Trust de comprometerse a que las publicaciones científicas relacionadas con la COVID-19 estén disponibles mediante libre acceso durante las emergencias de salud pública.
8. La urgencia de hallar una cura no debe impedir que se apliquen prácticas de investigación responsables. **Los investigadores deben cumplir los principios éticos de la investigación.** Todas las actividades de investigación están sujetas al escrutinio de los comités de ética competentes. Estos comités independientes deben seguir funcionando sin interrupciones.
9. **Tecnologías digitales (teléfonos móviles, redes social, inteligencia artificial) pueden desempeñar una función clave en la lucha contra las pandemias** al permitir supervisar la propagación de la enfermedad y el comportamiento de los seres humanos, así como anticiparse a estos fenómenos e influir en ellos. Deben abordarse adecuadamente las cuestiones éticas, sociales y políticas relacionadas con el uso de estas tecnologías. Los derechos humanos deben respetarse en todo momento y los valores de privacidad y autonomía deben equilibrarse cuidadosamente con los valores de seguridad y protección.
10. La rápida propagación de la enfermedad provoca creación de barreras entre países, comunidades e individuos en el intento de prevenir su transmisión. Esas medidas extremas no deben impedir la colaboración internacional en la lucha contra la pandemia ni instigar o perpetuar la xenofobia y discriminación. **Es un deber ético aumentar la solidaridad y la cooperación en lugar de refugiarse en la exclusividad y el aislamiento.** Somos una especie que ha sobrevivido y progresado gracias a la cooperación, esencial en todos los planos: Gobiernos, sectores público y privado, sociedad civil, organizaciones internacionales y regionales.
11. Las pandemias ponen de manifiesto la dependencia entre los Estados, por ejemplo en cuanto a la disponibilidad de reactivos para poder realizar pruebas diagnósticas, mascarillas protectoras, respiradores, etc. El CIB y la COMEST hacen un llamamiento a la **cooperación y la solidaridad internacionales, en lugar de a los intereses nacionales de corto alcance**, subrayando la responsabilidad de los países ricos de ayudar a las naciones pobres en este momento de emergencia de salud pública internacional. También hacemos un llamamiento a la adopción de medidas contra todas las formas de tráfico o corrupción que puedan estar relacionadas con personas o grupos que intentan socavar la necesaria solidaridad.

FIGURA DE LA SEMANA.

Fisiopatología de la respuesta hiperinflamatoria en COVID-19.

Colaboración: Dr. Guillermo Karráa Herrador, médico anesthesiólogo cardiovascular.

