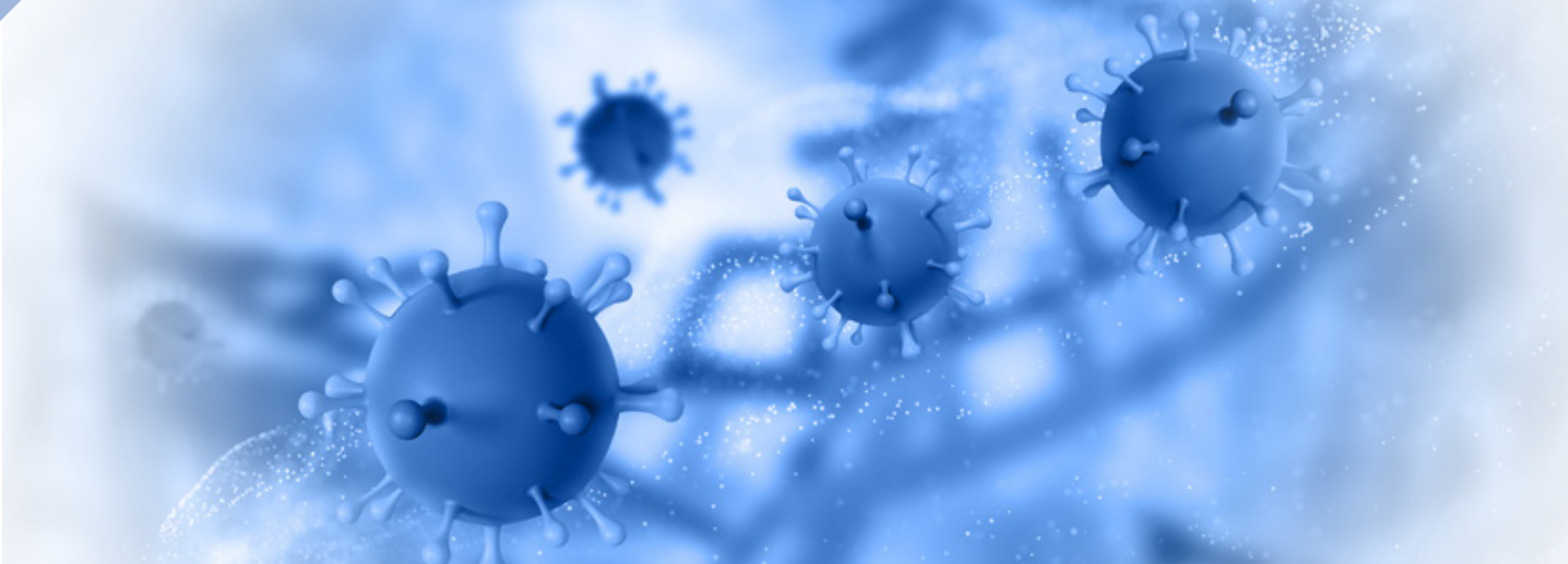


MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

ESPECIAL COVID 19



Aspectos históricos de los coronavirus que afectan a humanos

Una estrategia integral nacional para la COVID-19

Efecto de la COVID-19 en Baleares: un estudio interdisciplinar

Pandemia por Coronavirus en Illes Balears, primera onda epidémica

Encuesta sobre la situación de los profesionales de la salud bucodental de las Islas Baleares frente al COVID-19 en tiempo de confinamiento de la población e inicio de la desescalada

Características virológicas y diagnóstico del SARS-CoV-2

Alteraciones hematológicas y COVID-19

Un dispositivo de sellado facial innovador, reutilizable y sostenible para mejorar la eficacia de protección de las mascarillas quirúrgicas contra COVID-19

Proyecto para la autofabricación de mascarillas con filtros bioactivos y tecnología de impresión 3D para la lucha contra la COVID en Baleares

Impacto de la pandemia por SARS-CoV2 en la economía de Baleares

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2

Epidemiología de la primera fase de la enfermedad COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos de las Islas Baleares

Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



IME
Índice Médico
Español



DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director A. Arturo López González, *RAMIB*,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (*RAMIB*)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector Joan March Noguera, *RAMIB*
Editor científic Marta Couce Matovelle, *Case Western Reserve University*
Assessors editorials José A. Guijarro Pastor, *AEMET* · Jaume Rosselló Mir, *UIB*
Redactor en cap J. L. Olea Vallejo, *RAMIB*
Vocals Antoni Aguiló Pons, *Universitat de les Illes Balears* · Antonia Barceló Bennassar, *Hospital Son Espases* · Bartolomé Burguera González, *Cleveland Clinic (Ohio)* · Amador Calafat Far, *Socidrogalcohol* · Carlos Campillo Artero, *Universitat Pompeu Fabra* · Valentín Esteban Buedo, *Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana* · Carmen González Bosch, *Universitat de València* · Miguel A. Limon Pons, *Institut Menorquí d'Estudis* · Jordi Martínez Serra, *Hospital Son Espases* · Virgili Páez Cervi, *Bibliosalut* · Lucio Pallarés Ferreres, *Hospital Son Espases* · Ignacio Ricci Cabello, *University of Oxford* · Guillermo Sáez Tormo, *Universitat de València* · M^a Teófila Vicente Herrero, *IUNICS*

CONSELL CIÈNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jassone Monasterio Aspíri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*), Joan Benejam Gual (*Hospital de Manacor*), Joan Llobera Cànaves (*Atenció Primària - Mallorca*), José Reyes Moreno (*Hospital de Inca*), José María Vicens Colom (*Cercle d'Economia de Mallorca*), Carmen Tomás-Valiente Lanuza (*UIB*), Antonio Pareja Bezares (*Conselleria de Salut*).

Amb la col·laboració de



G CONSELLERIA
O PRESIDÈNCIA,
I CULTURA I IGUALTAT
B

Fundació
Patronat Científic



Col·legi de Metges
Illes Balears

CONCESIÓN DE BECAS Y PREMIOS 2020

Becas de Innovación, Becas *Fundació Banc Sabadell* de rotación externa para MIR, Premios de investigación, Premio *Fundació Mutual Mèdica* al mejor proyecto de tesis doctoral, Premio Camilo José Cela de Humanidades Médicas y Certamen de casos clínicos para MIR.

El jurado calificador de los premios y becas convocados por la *Fundació Patronat Científic* del COMIB, reunido el día 9 de septiembre del presente, acordó por unanimidad la concesión de las siguientes becas y premios:

BECAS DE INNOVACIÓN

Una beca para la estancia en un hospital extranjero, dotada de 3.000 €:

- Blanca Estors Sastre, F.E.A. en Cirugía Pediátrica en la Unidad de Urología Infantil del Hospital Universitario Son Espases, para realizar una estancia formativa de un mes en el Great Ormond Street Hospital for Children en Londres, Reino Unido.

Queda desierta la adjudicación de la segunda beca para estancias en centros sanitarios extranjeros al no haberse presentado más solicitudes y la adjudicación de dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas de 1.500 € cada una, al no haberse presentado ninguna solicitud.

BECAS FUNDACIÓ BANC SABADELL DE ROTACIÓ EXTERNA PARA MIR

Dos becas para estancias en hospitales extranjeros, dotadas cada una con 3.000€:

- María Peraire Lores, residente de la especialidad de Urología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de tres meses en la Unidad Oncológica Robótica del Servicio de Urología del *Onze-Live-Vrouwziekenhuis (OLV) Hospital en Aalst* y en el *OLV Robotic Surgery Institute (ORSI) Academy en Melle, Bélgica*.
- Laura Aizpiri Antoñana, residente de la especialidad de Urología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de dos meses en la Unidad Oncológica Robótica del Servicio de Urología del *Onze-Live-Vrouwziekenhuis (OLV) Hospital en Aalst* y en el *OLV Robotic Surgery Institute (ORSI) Academy en Melle, Bélgica*.

Dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas cada una con 1.500€:

- Leticia Rodríguez Vaquero, residente de la especialidad de Anestesiología y Reanimación en el Hospital Universitario Son Llàtzer, para una estancia de dos meses en la Unidad de UCI del Servicio de Reanimación del Hospital General Universitari de València.
- Carolina Domínguez Mahamud, residente de la especialidad de Dermatología y Venereología médico quirúrgica en el Hospital Universitario Son Llàtzer, para una estancia de dos meses en la Unidad de Cirugía del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Puerta del Mar en Cádiz.

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

Tres premios de 1.500 €:

“Premio **Damià Carbó**”, concedido ex aequo a los siguientes trabajos:

1. “Muerte súbita en jóvenes: Rendimiento diagnóstico de un programa autonómico de autopsia molecular con secuenciación masiva”, cuyos autores son Tomás Ripoll Vera, Consuelo Pérez Luengo, Juan Carlos Borondo Alcazar, Ana Belén García Ruiz, Nieves Sánchez Del Valle, Bernardino Barceló Martín, Juan Luis Poncela García, Gloria Gutiérrez Buitrago, Juan Ramón Sancho Sancho, Gemma Guitart Pinedo, Jorge Álvarez Rubio, Nancy Govea Callizo, Catalina Melià Mesquida, Damián Heine, Jordi Rosell Andreo y Lorenzo Socías Crespi.

2. “*Bilopancreatic diversion in the surgical treatment of morbid obesity. Long- term results and metabolic consequences*”, presentado por Alessandro Bianchi, Alberto Pagán Pomar, Marina Jiménez Segovia, José Antonio Martínez Corcoles y Francesc Xavier González Argenté.

“Premio **Mateu Orfila**”, al trabajo científico titulado “*Epidemiological Study of Granulomatous Prostatitis in a Tertiary Hospital. Associated risk factors and relationship with prostate cancer*”, cuya autora es Iris Coello Torà.

“Premio **Metge Matas**”, al artículo “*New hemostatic device for grade IV-V liver injury in porcine model: A proof of concept*”, cuyos autores son Dr. Juan José Segura Sampedro, Cristina Pineño Flores, Andrea Craus Miguel, Dr. Rafael Morales Soriano y Dr. Francesc Xavier González Argenté.

PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

Un premio dotado con 2.000€:

- Núria Orta Tomàs, F.E.A. en Medicina Nuclear en el Hospital Universitario Son Espases, por el proyecto titulado “Abordaje multidisciplinar para la detección precoz de amiloide en pacientes intervenidos de síndrome del túnel carpiano (STC) o estenosis del canal lumbar”.

PREMIO CAMILO JOSÉ CELA DE HUMANIDADES MÉDICAS

Un premio dotado con 1.500 €:

- Francisco Javier Cortés Bordoy, Doctor en Medicina especialista en Ginecología Oncológica, por el trabajo titulado “Entonces ella me dijo”.

CERTAMEN DE CASOS CLÍNICOS PARA MIR

Tras la exposición de los cinco casos clínicos seleccionados como finalistas, el jurado, reunido el día 17 de septiembre del presente, acordó conceder:

- El primer premio, dotado de 1.000€, al caso titulado “Primer caso descrito de esclerosis sistémica por Nivolumab: Caso clínico y revisión de la literatura”, cuyos autores son Carolina A. Domínguez Mahamud, Aina Vila Payeras, Amador Solá Truyols y María Elisabet Parera Amer.
- El segundo premio, dotado de 500€, al caso titulado “It is not always what it looks like”, cuyos autores son Laura Ventura Espejo, Inés Gracia Darder, Ana Martín Santiago y Jan Ramakers.

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

ESPECIAL COVID 19

SUMARI

EDITORIAL

El médico enfermo: Infección por el SARS-CoV-2 9-10

Juan Buades Reinés

Unidad científica para la lucha contra la pandemia 11-12

José Reyes Moreno

ORIGINALS

Aspectos históricos de los coronavirus que afectan a humanos 13-17

Joan March, Anton Erkoreka

Una estrategia integral nacional para la COVID-19 18-23

Víctor Pujol de Lara

Efecto de la COVID-19 en Baleares: un estudio interdisciplinar 24-33

Claudio R. Mirasso

Pandemia por Coronavirus en Illes Balears, primera onda epidémica 34-48

Jaume Giménez Durán, Antonio Pareja Bezares, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Nuñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Encuesta sobre la situación de los profesionales de la salud bucodental 49-61

de las Islas Baleares frente al COVID-19 en tiempo de confinamiento de la población e inicio de la desescalada

Pere Riutord Sbert, Nora López Safont, Àngel Arturo López González, Pedro Alomar Velasco, Thais Pereira, Diego González Carrasco

Características virológicas y diagnóstico del SARS-CoV-2 62-68

Jordi Reina, Pablo Fraile

Alteraciones hematológicas y COVID-19 69-73

Joan Besalduch

Un dispositivo de sellado facial innovador, reutilizable y sostenible para mejorar la eficacia de protección de las mascarillas quirúrgicas contra COVID-19 74-77

Pere Riutord-Sbert, Joan Ernest de Pedro Gómez, Thais Cristina Pereira, Nora López-Safont, Irene García-Mosquera, Juan Jiménez-Recaredo, Pedro José Alomar-Velasco, Hernán José Paublini-Oliveira, Jorge Domínguez-Pérez, Diego González-Carrasco, Àngel Arturo López-González

Proyecto para la autofabricación de mascarillas con filtros bioactivos y tecnología de impresión 3D para la lucha contra la COVID en Baleares 78-81

Bartomeu Alorda, José Reyes, Yolanda Cid, Pilar Roca

Impacto de la pandemia por SARS-COV2 en la economía de Baleares 82-87

José M^a Vicens Gómez

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2 88-105

Antonio Pareja Bezares, Jaume Giménez Durán, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Nuñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Epidemiología de la primera fase de la enfermedad COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos de las Islas Baleares 106-109

Jorge Ibáñez Juvé



¿Qué profesional puede tener 45 años de edad y 90 de experiencia?

La respuesta es Banca March

La experiencia de un profesional no está únicamente en su edad, sino también en la edad de la firma para la que trabaja.

Y 90 años de experiencia es lo que ofrecen los profesionales de Banca March.

90 años gestionando patrimonios y demostrando entre otras cosas, que la prudencia no está reñida con la rentabilidad.

 **BancaMarch**

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

ESPECIAL COVID 19

CONTENTS

EDITORIAL

The Sick Doctor: SARS-CoV-2 Infection 9-10
Juan Buades Reinés

Scientific unit for the fight against the pandemic 11-12
José Reyes Moreno

ORIGINALS

Historical aspects of coronavirus what affect humans 13-17
Joan March, Anton Erkoreka

A comprehensive national strategy for COVID-19 18-23
Víctor Pujol de Lara

Effect of COVID-19 in the Balearic Islands: an interdisciplinary study 24-33
Claudio R. Mirasso

Coronavirus pandemic in the Balearic Islands, first epidemic wave 34-48
Jaume Giménez Durán, Antonio Pareja Bezares, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Núñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Survey on the situation of professionals of oral health in the Balearic Islands against COVID-19 in time of confinement population and start of de-escalation 49-61
Pere Riutord Sbert, Nora López Safont, Àngel Arturo López González, Pedro Alomar Velasco, Thais Pereira, Diego González Carrasco

Virological characteristics and diagnosis of SARS-CoV-2 62-68
Jordi Reina, Pablo Fraile

Hematological disorders and COVID-19 69-73
Joan Besalduch

An innovative, reusable and sustainable face-seal device to improve protection efficacy of surgical masks against COVID-19 74-77
Pere Riutord-Sbert, Joan Ernest de Pedro Gómez, Thais Cristina Pereira, Nora López-Safont, Irene García-Mosquera, Juan Jiménez-Recaredo, Pedro José Alomar-Velasco, Hernán José Paublino-Oliveira, Jorge Domínguez-Pérez, Diego González-Carrasco, Àngel Arturo López-González

Project for the self-manufacturing of mask with bioactive filters and 3D printing technology for the fight against COVID in the Balearic Islands 78-81
Bartomeu Alorda, José Reyes, Yolanda Cid, Pilar Roca

Impact of the SARS-COV2 pandemic in the Balearic economy 82-87
José M^a Vicens Gómez

Infection prevention and control measures: the case of SARS-CoV-2 88-105
Antonio Pareja Bezares, Jaume Giménez Durán, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Núñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Epidemiology of the first phase of the COVID-19 disease in the intensive care units of the Balearic Islands 106-109
Jorge Ibáñez Juvé

Haz algo grande por tu salud



#Duerme 1HoraMás

En Asisa somos expertos en salud y sabemos que el sueño es vital para el buen funcionamiento de tu corazón, tu cerebro y todo tu organismo.

Los especialistas determinan que **una persona adulta necesita entre 7 y 9 horas diarias de sueño** para estar bien.

Sin embargo, se estima que el 80% de los españoles duermen menos de este tiempo,

exponiéndose a **sufrir hipertensión, taquicardia, depresión, pérdida de memoria, sobrepeso y diabetes**, entre otros problemas. Y como sabes, **en Asisa solo nos preocupa tu salud. Por eso invertimos todos nuestros recursos en cuidarte**, incluido este anuncio en el que te aconsejamos que duermas una hora más todos los días.

Empresa Colaboradora:

**TR 200
AÑOS**

Asisa Palma de Mallorca.
C/ Pere Dezcallar i Net, 10
asisa.es 901 10 10 10

*Nada más que tu salud
Nada menos que tu salud*

asisa 

El médico enfermo: Infección por el SARS-CoV-2

The Sick Doctor: SARS-CoV-2 Infection

Juan Buades Reinés

Médico Internista

La salud no lo es todo, pero sin ella lo demás es nada (Schopenhauer).

Los médicos, como el resto de la población, no somos inmunes a las infecciones. Sin embargo no es habitual que los médicos decidamos contar la experiencia vivida de la enfermedad. Me anima a ello que estamos ante una pandemia y es necesario concienciar a la gente a tomar las medidas preventivas para evitar la infección y, en el caso de padecerla, poder superarla.

Mi intención es describir las vivencias y sensaciones que tuve en mi "rol de médico enfermo", ya que me hallaba en el "lugar" del que habitualmente atiendo; me preguntaba si era capaz de transmitir a mis pacientes este componente afectivo que yo anhelaba y que necesitaba en esos momentos difíciles.

Todo comenzó el 21 de marzo, 6 días después del confinamiento, me llamaron para comunicarme que la PCR al SARS-CoV-2 era positiva. A partir de aquel momento me controlé tres parámetros: temperatura, tensión arterial y saturación de oxígeno. Revisé los artículos médicos sobre la infección por el COVID y decidí iniciar el mismo día 21, al comenzar los síntomas, un tratamiento con hidroxycloroquina, azitromicina y paracetamol.

Mi percepción como enfermo es que viví la evolución de la infección en tres fases:

La primera fase, que llamaré **virológica**, va del 21 al 26 de marzo y la pasé en casa. Se manifestó en forma de fiebre, cefaleas y cansancio; tenía que irme a la cama a descansar porque me encontraba muy agotado y me dormía con facilidad durante el día. A pesar del tratamiento no evidencié durante esos días ninguna mejoría.

La segunda fase, la **pulmonar**, comenzó el día 27. Además de los síntomas ya descritos tuve de madrugada un cuadro de hipersudoración dejando las sábanas completamente mojadas y empecé con una tos irritativa objetivando una bajada de la saturación del oxígeno de 97 a 95/94, e incluso 93%, por lo que decidí irme al hospital Son Llätzer en donde había trabajado desde su apertura. Llamé a mis compañeros del Servicio de Medicina Interna y nunca podré agradecerles a los que me trataron sus muestras de cariño y su gran profesionalidad. Me fui a urgencias donde, ya en un box, me prescribieron una analítica, Rx de tórax portátil y posteriormente me

realizaron un TAC pulmonar que, por las expresiones de sus caras, no parecía que estuvieran de "lo mejor".

Cuando estás en el papel de enfermo no solo escuchas con atención lo que dice el médico sino que también te fijas en las expresiones que hace cuando te lo transmite y vas sacando tus propias conclusiones. Me ingresaron en la planta asignada a los pacientes infectados por el **virus del Covid**, en la habitación 454.

Al padecer una enfermedad infecto contagiosa estaba aislado y solo recibía las visitas del personal que me atendía: La señora de la limpieza (Ana), las auxiliares de clínica, los diplomados universitarios de enfermería, el celador y los médicos; a todos ellos, salvo a los médicos que ya conocía por haber trabajado juntos anteriormente, les preguntaba su nombre (María Ángeles, Amelia, Paqui, Eva, Xisco, Celia, Mónica, Kiko, Carlos, Juan, Toni, Pablo y Amalia) e intentaba establecer una conversación con ellos; era el único contacto **físico personal** que tuve durante mi ingreso. Todos ellos demostraron su gran profesionalidad y tuvieron palabras de aliento en aquellos momentos tan difíciles para mí y también para ellos por la presión asistencial que soportaban y la precariedad de los medios de protección de que disponían, usaban bolsas de basura que ellos mismos tuvieron que adaptar para protegerse del virus. También estos momentos difíciles los superaba con el contacto diario, a través de FaceTime, con mi familia (mujer, hijos y, en algunas ocasiones, nietos). Confieso que hacía un esfuerzo titánico para demostrarles que no me sentía "hundido" a pesar de que la evolución clínica no era buena ni parecía responder positivamente al tratamiento.

Mi evolución durante el ingreso hospitalario era tórpida desde el punto de vista clínico, añadiéndose al cuadro anterior, episodios de diarreas, inapetencia y un "mal sabor" de boca que hacía que todo alimento me supiera mal salvo las naranjas, que me trajeron dos compañeras médicas, y que comía con galletas de Inca Quely; había días en que era mi único alimento a veces acompañado de alguna manzana aunque estas escaseaban en la planta.

Aquí se desencadena la tercera fase que era la **inflamatoria** con la puesta en marcha de la "cascada" de la inflamación que se traducía clínicamente en más abatimiento, aumento de la fiebre, diarreas y reagudización de la tos con expectoración verdosa y con todos los parámetros analíticos alterados a pesar del tratamiento

instaurado que seguía con la hidroxiclороquina que tomé durante once días sin obtener ningún resultado. Al ingresar me añadieron antiretrovirales usados en el tratamiento del SIDA (Lopinavir + Ritonavir) que tomé durante 6 días sin objetivar mejoría por lo que se añadió 4 dosis de 125mg de 5 metilprednisolona y un antibiótico Ceftriaxona por vía endovenosa, después de extraerme sangre y esputo para realizar sendos cultivos continuaba sin mejoría y clínicamente peor llegando a tener una saturación de O₂ del 92% y perdiendo peso (7 Kg en 9 días). Era el 30 de marzo, tercer día de ingreso hospitalario y mi compañero y colega me dice: "Esto del COVID es lo mismo que cuando empezasteis a ver enfermos de SIDA y no disponíais de ningún tratamiento eficaz y el que aplicamos es lo que se aconseja habitualmente en la literatura médica". Y añadió: "Hoy nos han llegado unos frascos en la farmacia del hospital de un anticuerpo monoclonal anti-IL 6 TOCILIZUMAB que podemos ensayar". A las 20:00 horas del día 30 me administraron por vía endovenosa 400mg de TOCILIZUMAB, que habitualmente se usa para casos graves de artritis reumatoide y en esta ocasión era para inhibir o disminuir la tormenta de citoquinas (Interleucina-6 y otras citoquinas proinflamatorias) responsables de poner en marcha la "cascada" de la inflamación.

Ya sea por toda la medicación acumulada desde el 21 de marzo: Hidroxiclороquina 4400mg, Azitromicina 1500mg, además de la medicación que se instauró desde el día del ingreso hospitalario (27/03/2020): Antiretrovirales (Lopinavir/Ritonavir) 2 comprimidos cada 12h de 200/50 mg durante 6 días, Corticoides 1500mg de 5 Metil-Prednisolona, Enoxaparina 4000 UI vía subcutánea diaria durante 21 días o por el efecto del TOCILIZUMAB administrado el día 30, lo cierto es que al día siguiente amanezco sin fiebre, subjetivamente mejor y subiendo la saturación de O₂. Se decidió guardar los sueros para poder realizar las determinaciones de Interleuquinas, sobre todo la 6, y observar su curva evolutiva que junto con los parámetros de la inflamación (Ferritina, Fibrinogeno, PCR, Dímero D...) se correlacionaban con la clínica.

Al ingresar el día 27 y estar aislado en la habitación pensé que me encontraba ante una enfermedad infecciosa aguda –a diferencia de una enfermedad crónica contra la que vienes luchando desde hace tiempo- con un tratamiento incierto. Entonces reflexioné sobre como tenía que afrontar esta situación sin "tirar la toalla" y sacar el "héroe" que llevamos dentro. Decidí, a ser posible, no guardar cama salvo para dormir la siesta o dormir de noche. Confieso que a pesar de que empezaba a dormir boca abajo, como me aconsejaban, me despertaba siempre boca arriba. El día a día era como sigue: Me despertaban a las 6:30 para extracción de sangre y toma de constantes; a las 7:00 de la mañana oía la misa del Papa Francisco que se transmitía desde la capilla de la Residencia Santa Marta del Vaticano, tomaba notas de su homilía que resumía y enviaba a amigos y religiosos. Para mí sus sermones eran una "bocanada de aire fresco",

sencillos, didácticos y adaptados a temas actuales. Además de la misa solo veía a través de TV documentales de National Geographic. A las 8:00 empezaba con mi aseo personal que duraba aproximadamente una hora debido a mi falta de fuerzas. Para fortalecerme, cada hora me levantaba de la butaca con las gafas nasales de O₂ puestas por mi baja saturación, y caminaba durante 10 minutos que fui aumentando progresivamente cada día y después hacía ejercicios respiratorios frente a la ventana de la habitación donde me reconfortaba ver todos los días unos gorriones que allí se posaban.

El domingo 5 de abril me comunican que debido a mi mejoría clínica, si los resultados analíticos del lunes siguen evolucionando favorablemente, me podría ir a casa. Este domingo me pareció muy largo. El lunes 6 me dan el alta y regresé al hogar y recuerdo que cuando entré por la puerta me emocioné.

Expresé a mis compañeros médicos y a las personas que me asistieron mi agradecimiento y les escribí las siguientes reflexiones: *Después de estos días de confinamiento forzoso, debido a mi infección por el Coronavirus, he tenido que vivir un tiempo nuevo en un terreno desconocido contra una guerra virológica sin armas y donde nadie sabía que era lo correcto para luchar contra ÉL. Todo ello me producía intranquilidad, soledad e impotencia. Incluso me preguntaba cuándo y si volvería a ver a los míos. Me propuse, dentro de mis posibilidades, una autodisciplina que a veces requería un gran esfuerzo. Busqué y aprendí nuevas palabras y nuevas actitudes ante la vida: la resiliencia, capacidad de afrontar la adversidad. Intenté un mayor equilibrio emocional frente a esta nueva situación de estrés, sin que ello significara una transformación en mi manera de ser. Os puedo garantizar que, después de todo ello, habrá un antes y un después en mi vida y que ya nada será igual.*

Añadiría que el valor de la familia y los amigos fue fundamental para superar mentalmente este período. Esta pandemia ha venido a mostrar que nuestro sistema sanitario es excelente en lo curativo pero no suficiente en lo preventivo. De ahí la importancia de concienciar a toda la población de guardar los consejos sanitarios a pesar de que en ocasiones los expertos no siempre aciertan. No compartir las ideas de los negacionistas y los anti-vacunas que hacen mucho daño a una sociedad que está ávida de noticias y las que recibe no siempre son ciertas.

Y, para terminar, quisiera dirigir un breve mensaje a mis compañeros del universo sanitario en toda su extensión. Añadamos a nuestros excelentes niveles científicos y técnicos una cada vez más necesaria e importante dosis de humanidad, comprensión y empatía hacia nuestros enfermos quienes, a menudo inquietos ante su situación, solo pueden confiar en nosotros para salir airosos de sus dolorosos trances. Su agradecimiento, tantas veces entusiasta, constituye nuestra mayor recompensa.

EDITORIAL

Unidad científica para la lucha contra la pandemia

Scientific unit for the fight against the pandemic

José Reyes Moreno

Jefe de Sección Aparato Digestivo Hospital Comarcal de Inca



Realizo esta carta y la petición que lleva implícita como resultado de una profunda reflexión personal.

Como médico con actividad asistencial en el Hospital Comarcal de Inca, con una intensa actividad coordinando el desarrollo del programa de cribado de cáncer de colon en nuestro centro la experiencia vivida con el desarrollo de la pandemia en su primera ola fue terrible. Nos vimos en la necesidad de parar por completo la actividad de los gabinetes de endoscopia, y la consultas externas, realizando la asistencia exclusivamente de los procesos con riesgo vital o sospecha altamente fundada de procesos neoformativos.

Desde el punto de vista personal la situación fue muy especial, tal vez agri dulce, por un lado durante 8 semanas se trabajó codo con codo con todos los compañeros de todas las especialidades para luchar contra el monstruo y detenerlo... Fue gratificante ver cómo todos dejamos de lado nuestras diferencias para trabajar juntos... Médicos con mayúsculas que trabajaban juntos, cumpliendo su obligación con la sociedad.

Esa sensación de trabajo incondicional y unidos sin fisuras de todos los profesionales sanitarios, aún viendo caer enfermos a compañeros, aún con medios limitados en ocasiones, estoy convencido de que es lo que permitió superar esa primera ola de la enfermedad, cuando todo fuera de los hospitales estaba ya perdido o había fallado. Los hospitales fueron el último fortín de resistencia del país entero.

Unidad de todos para luchar contra la enfermedad. Aún ahora agotados y cansados, sin retribuciones complementarias que hayan compensado ese esfuerzo seguimos en pie.

Creo sin embargo profundamente que la lucha contra la Covid-19 no se gana en los hospitales. Se gana en la calle, se gana evitando las grandes olas. Evitar esas grandes olas y los confinamientos es esencial para la salud de la sociedad y de la economía.

Una de las cosas que he percibido a través del trato con amigos, pacientes, familiares y redes sociales, es la increíble capacidad de penetración en la sociedad de mensajes que eran completamente erróneos y que nos ponían a todos en severo peligro al acabar el confinamiento. Mensajes del tipo:

- El virus ya no es tan agresivo
- La mascarilla no es necesaria
- Es como una gripe
- Los médicos y las autoridades van perdidos...
- Total el virus ya se ha ido
- El calor del verano acabará con el virus...

Auténticos disparates, pero que han calado en una parte importante de la sociedad. A título particular muchos profesionales sanitarios hemos intentado luchar contra estos mensajes y creo que ha sido importante la imagen de médicos y enfermeras que a título particular reforzábamos el mensaje oficial de las autoridades para darle credibilidad. Esta tarea se convirtió en mi caso una obligación moral al constatar el daño que la primera ola había provocado en el retraso en exploraciones y diagnósticos, así como las dificultades para regresar a una situación de actividad hospitalaria adecuada. La perspectiva de una segunda ola que ha llegado a estar muy cerca me generaba auténtica desesperación tanto en el aspecto personal como profesional.

Vuelve a mi mente la unidad que viví en el hospital en la primera ola. Creo que sería fundamental transmitir un mensaje de unidad de todas las instituciones científicas de Baleares para reforzar los mensajes relacionados con la prevención de la enfermedad y los contagios. Esta unidad ha de ser horizontal, todos de la mano,

pero me permitiría dar un papel un poco más destacado al IDISBA como baluarte de la investigación biosanitaria en Baleares donde investigadores de todos los hospitales y ámbitos desarrollamos nuestra actividad. Creo que se trata además de una gran oportunidad de poner en valor dentro de nuestra sociedad el papel de instituciones como el IDISBA y la Real Academia de Medicina de las Islas Baleares (RAMIB) para enfrentar situaciones como la actual.

Todos juntos, IDISBA, RAMIB, Universitat de les Illes Balears, Conselleria de Salut, IUNICS, Colegio Oficial de Médicos, Colegio Oficial de Enfermería, pero también las asociaciones de pacientes como la AECC, funcionando como garantes de la gran importancia que tiene para toda la sociedad el hecho de luchar racionalmente contra la Covid-19 para poder seguir atendiendo correctamente al resto de enfermedades realizando un acto conjunto en el que explicar de nuevo a la sociedad las normas de prevención, pero no como normas sin más, sino explicando los motivos profundos que hay detrás de cada una de ellas, para que los ciudadanos las entiendan y entonces las cumplan de manera más eficiente.

Un mensaje de unidad es lo que ahora la ciudadanía necesita. En todos los ámbitos y aspectos. Que se perciba que el esfuerzo que todos realizan, incluidos los ciudadanos de a pie a los que servimos, se percibe como real y que hacemos todo lo que está en nuestra mano para ayudar y poder superar esta situación lo antes posible en las mejores condiciones posibles.

Hago esta propuesta con la mayor humildad y esperando que os pueda ser de ayuda a todos, como punto de partida para una propuesta tan compleja.

ORIGINAL

Aspectos históricos de los coronavirus que afectan a humanos

Historical aspects of coronavirus what affect humans

Joan March¹ , Anton Erkoreka² 

1. Grupo de Investigación de Historia de la Salud-IUNICS-UIB

2. Museo Vasco de Historia la Medicina. UPV/EHU.

Correspondencia

Anton Erkoreka

Museo Vasco de Historia la Medicina

E-mail: a.erkoreka@ehu.eus

Recibido: 28 -VIII - 2020

Aceptado: 22 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.13

Resumen

Manejando fuentes bibliográficas, se hace una síntesis del descubrimiento de los distintos coronavirus a lo largo del siglo XX. Primero los que provocan zoonosis y, desde la década de 1960, los que producen patologías en humanos. A partir de 1975 con todos ellos se crea la familia de los *coronaviridae*.

Se revisan las siete cepas de coronavirus que producen patologías en humanos, desarrollando las tres más graves que han producido las pandemias de SARS (2003), MERS (2012) y de la Covid-19 (2020). El origen histórico del SARS y del covid-19 se localiza en los territorios chinos de Yunnan y de Wuhan respectivamente. El del MERS en la Península Arábiga.

Se subraya el importante papel que tiene la preservación del medioambiente y los factores climáticos en la génesis de las pandemias. La salud humana está íntimamente vinculada a la salud animal y medioambiental.

Palabras clave: historia de la medicina, historia de las enfermedades, Covid-19, SARS, MERS, coronavirus, China.

Abstract

The present article summarizes the discovering of all coronavirus strains during all along the Twentieth Century, by using different bibliographic materials. First of all, are reviewed those who provoked zoonotic disease. Some later, since the Sixties on, we review the coronavirus which caused pathologies in humans. Finally, in 1975, all the aforementioned formed the family called *coronaviridae*. We study seven coronavirus strains that produced pathologies in humans, and further develop three of them, namely those that caused SARS (2003), MERS (2012), and Covid-19 (2020) pandemics. On the one hand, the historical origins of SARS and covid-19 have been located in Chinese territories of Yunnan and Wuhan. On the other hand, MERS was located in Arabian Peninsula. It is stressed here the substantial role of environmental preservation and other climatic factors in the geneses of pandemics. Human health is closely linked to animal environmental health.

Key words: history of medicine, diseases history, Covid-19, SARS, MERS, coronavirus, China.

Estas dos primeras décadas del siglo XXI están marcadas por un virus emergente del que teníamos, desde el siglo pasado, una información limitada porque, en un principio, se consideró que sólo provocaban zoonosis, aunque posteriormente se ha ido viendo que también afectaba a humanos.

1930-1949 Coronavirus de pollo, cerdo y ratón

Los tres primeros coronavirus se detectaron y se describieron, respectivamente, en pollos, cerdos y ratones, sin relacionarlos al principio entre ellos. El primer coronavirus lo descubrieron Schalk y Hawn¹, en 1930, bautizándolo con el nombre de *Infectious Bronchitis Virus* (IBV). Este virus era el responsable de una enfermedad respiratoria que afectaba a polluelos de entre dos días y tres semanas de vida. En 1946 se identificó el virus de

la gastroenteritis del cerdo, *Transmissible Gastroenteritis* (TGE) y en 1949 el virus de la hepatitis murina, *Murine Hepatitis Virus* (MHV).

1965-2020 Coronavirus humanos

El primer coronavirus humano (HCoV) fue descubierto por Tyrrell y Bynoe en 1965. Lo identificaron a partir de mucosidad nasal porque era el responsable de catarros

y resfriados banales, bautizándolo como B814². De un modo similar Hamre y Procknow descubrieron, en 1966, otro coronavirus humano también responsable de resfriados banales, que bautizaron como HCoV-229E. El año siguiente, 1967, McIntosh describió otra cepa similar que recibió el nombre de HCoV-OC43. Nos interesan sólo estas dos últimas cepas porque la B814 no se ha conservado.

A partir de estos descubrimientos, diversos investigadores constataron las similitudes morfológicas entre los nuevos virus humanos: OC43, 229E y B814, con el IBV de los pollos, TGE de los cerdos y MHV de los ratones. Al microscopio electrónico todos presentaban la corona característica, formada por las proteínas de superficie S (de *Spike*, espícula), similar al halo o corona del sol, que llevó a Almeida y Tyrrell a denominarlos, a todos ellos en conjunto, "coronavirus". El vocablo viene del latín "corona" y este a su vez del griego "korónē" que significa "guirnalda" o "corona". La presentación en sociedad del nuevo virus fue en la revista *Nature*³. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) aprobó, en 1975, la creación de una nueva familia de virus que recibió el nombre de "Coronaviridae". Sobre este tema se pueden ver los artículos de Cui (2019)⁴ y Gozlan (2020)⁵, que citan ampliamente toda la bibliografía significativa publicada hasta 2019. En enero de 2020 el número de referencias que se citaban sobre los coronavirus en PubMed era de 850. A partir de esa fecha se ha producido un verdadero tsunami de publicaciones sobre los coronavirus y el covid-19 que, el 12 de septiembre, llegaba hasta los 33.055 artículos. Nunca en la historia de un microorganismo o de una enfermedad se han publicado tantos artículos en revistas de biomedicina en tan poco tiempo.

Hoy en día se distinguen cuatro géneros de coronavirus, alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Los dos primeros afectan a los mamíferos incluidos, por supuesto, las personas, con el murciélago como reservorio principal. Los gamma y delta coronavirus afectan, sobre todo, a las aves. En los últimos años se han identificado también un elevado número de coronavirus que afectan a diferentes especies animales como murciélagos, pájaros, roedores, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, camellos, etc.

En los humanos, además de las dos cepas citadas, descubiertas en 1966 y 1967, HCoV-229E y HCoV-OC43, tenemos la que provocó la pandemia de 2002-2003, denominada SARS-CoV. Tras ella, investigadores holandeses identificaron, en 2003, un nuevo coronavirus que bautizaron como HCoV-NL63, utilizando las siglas de su país NL. Un año después, investigadores de la Universidad de Hong Kong descubrieron una nueva cepa en un hombre con neumonía que bautizaron con las siglas de su universidad: HCoV-HKU1. En 2012 se identificó el MERS-CoV y, por último, hasta ahora, en 2020 el SARS-CoV-2.

De esta manera, hoy en día, conocemos cuatro coronavirus que provocan el 15% de los resfriados comunes en los meses de invierno (la mayoría, el 40-50%, suelen estar producidos por rinovirus). Se trata de HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Junto a ellos, otros tres que han producido pandemias muy graves en las primeras décadas del siglo XXI: en 2003 el SARS-CoV; en 2012 el MERS-CoV y en 2020 el SARS-CoV-2. Las autoridades sanitarias no han previsto estas graves pandemias ni han reaccionado con la suficiente celeridad, como decíamos en la reseña del libro *Malalties emergents* (2010) de Marius Foz y Francesc Gonzàles para *Medicina Balear: Els professionals de la salut del que podríem denominar primer món estaràn d'acord que, malgrat els grans avanços dels medis tècnics posats al servei del manteniment de la salut de les seves poblacions i del número creixent de professionals de la salut que any darrera any s'incorporen a les xarxes d'atenció sanitària, es donen circumstancies imprevistes en relació a la salut de la població. Especialment greu es el fet que, tot i la sofisticació dels mitjans al seu abast, les autoritats sanitàries no les preveuen i quan es produeixen no reaccionen amb la celeritat i amb el encert que s'hauria d'esperar d'unes institucions súper informades i súper comunicades*⁶.

2002-2003 SARS-CoV

El primer brote epidémico de lo que se denominó como SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome: Síndrome Respiratorio Agudo Severo*)⁷ apareció, el mes de noviembre del 2002, en la provincia china de Guangdong cuya capital es Guangzhou (Canton). China dio a conocer este brote epidémico en febrero de 2003, comunicándosela a la Organización Mundial de la Salud (OMS) e iniciándose las investigaciones para identificar el nuevo microorganismo. Se trataba de un betacoronavirus que fue bautizado con la denominación SARS-CoV, comprobándose, en estudios retrospectivos, que el virus se había originado en la provincia china de Yunnan.

A consecuencia de esta pandemia de SARS⁸ enfermaron 8.400 personas en 26 países de Asia, América y Europa, muriendo alrededor de 800 personas. La pandemia pudo ser contenida en pocos meses gracias a las medidas tomadas por la OMS y los servicios de salud de distintos países, quedando controlada la pandemia ese mismo año de 2003. Esta enfermedad de origen zoonótico, llegó a los humanos a través del consumo, como alimento, de civetas contaminadas por murciélagos, transmitiéndose, a su vez, de persona a persona a través de vía respiratoria, por medio de las gotitas de Flugge y aerosoles.

YUNNAN origen de algunas pandemias históricas

Cuando estudiamos el origen de algunas pandemias históricas vemos que, mayoritariamente, se ha originado en el Hemisferio Sur y, un buen número de ellas, en el Sudeste asiático, lo que no puede ser una casualidad. ¿Por qué la provincia china de Yunnan que aparece mencionada como origen de algunas pandemias de peste, a lo largo de la historia, vuelve a parecer, en el siglo XXI, como origen de esta nueva pandemia vírica?

El territorio que recibe el nombre de Yunnan es, actualmente, una provincia de la República Popular China situada en el extremo Sureste del país que cuenta con unos 47 millones de habitantes (como España aproximadamente). Su capital administrativa es Kunming y se trata de un territorio más bien montañoso, rico en recursos naturales y de una gran biodiversidad de flora y fauna⁹.

Una hipótesis sobre porqué Yunnan ha sido un reservorio de peste (zoonosis de ratas por pulgas infectadas por la bacteria *Yersinia pestis*), es que su territorio se mantiene, a lo largo del año, en una temperatura de alrededor de los 20 grados. Es decir tiene un clima tropical¹⁰, sin inviernos, y esto puede ser un factor que favorezca que la *Yersinia pestis* se mantenga viva en las pulgas de las ratas negras de la zona¹¹.

Cuando la peste apareció en Europa en 1347-1348, las crónicas de la época apuntaron que la debieron traer los mongoles que habían conquistado China y que la transportaron, por la antigua ruta de la seda, en la línea de avance del ejército mongol hasta Europa. Cuentan las crónicas que los mongoles, en el sitio de la ciudad de Caffa, en la península de Crimea a las orillas del Mar Negro, en 1347, lanzaron al interior de la ciudad, con sus catapultas, cadáveres de apestados. Una vez rendida la ciudad, los buques de los comerciantes italianos se llevaron la peste consigo hasta Constantinopla y, entre otros, el puerto siciliano de Mesina extendiéndose, desde allí, la peste por toda Europa.

Después de muchas epidemias y pandemias que asolaron Europa entre los siglos XIV y XVIII, la gran pandemia de peste que apareció a mediados del siglo XIX¹², parece que también se inició en la provincia de Yunnan. En esa época había en Yunnan un gran trasiego de mineros y comerciantes explotando los recursos naturales del territorio, especialmente las minas de cobre. Esto produjo un gran movimiento de mercancías por todas las rutas comerciales terrestres y marítimas que salían hacia el noroeste de China, Europa y el resto de continentes. Entre 1894 y 1902, la pandemia fue especialmente virulenta en China y en la India y ha seguido causando millones de muertos a lo largo del siglo XX.

2012 MERS-CoV

El MERS-Cov es un betacoronavirus que provoca el denominado *Middle East Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) que apareció el año 2012 en Arabia Saudita.¹³

A pesar de que no se conoce bien el origen del virus, el estudio de su genoma apunta a que el virus procede también del murciélago. Igual que ocurre con el SARS-CoV se detectan coronavirus muy semejantes en murciélagos de especies como *Tylonycteris (BtCoV-HKU4)*, *Pipistrellus (Bt-HKUS)* y *Nycteris*¹⁴. De alguna manera, estos virus que se detectan en los murciélagos fueron transmitidos a los dromedarios en la década de los noventa del siglo XX. En estos animales se produjo la mutación que infectó a humanos. Una línea de investigación apunta que el inicio de las infecciones en humanos parece coincidir con la finalización de los periodos de hibernación de los murciélagos (marzo-abril), periodo en el que los murciélagos consumen mucho alimento y sus excrementos pueden contaminar las plantaciones de palmeras en la que pastan los dromedarios.

Los estudios realizados hasta ahora indican que ha habido contagios de dromedarios a humanos de varios países como Arabia Saudita, Egipto, Omán o Qatar, aunque no se conoce bien el mecanismo de transmisión. Se han encontrado anticuerpos contra el MERS en dromedarios de Oriente Medio, África y Asia Meridional. Hasta el 2019 se han registrado alrededor de 2.500 casos en 27 países con 858 muertes. La inmensa mayoría de casos están relacionados con personas que, en un momento u otro, visitaron la Península Arábiga. La transmisión directa de humano a humano sólo se ha confirmado en algunos casos de contactos muy estrechos como el de los sanitarios que han atendido estos pacientes en algunos hospitales.

2019-2020 SARS-CoV2 (covid-19)

La covid 19 es una enfermedad respiratoria aguda que afecta también gravemente a otros órganos y sistemas, causada por el virus denominado SARS-CoV2, perteneciente a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y género *Coronavirus*. Procede de los murciélagos y genéticamente está mucho más cerca de ellos que los coronavirus que provocan el SARS.

En otoño de 2019 se produjo el salto de especie de un coronavirus de murciélago a personas por intermedio de algún otro animal, tal vez el pangolín, e inmediatamente empezó a transmitirse entre humanos. Sus primeras manifestaciones se detectaron en un "mercado fresco" de Wuhan (se venden animales vivos que se sacrifican delante del cliente para su consumo). El último día del año las autoridades chinas registraron el nuevo virus al que se le asignó, provisionalmente, la denominación de

2019-nCoV (en febrero el nuevo virus se rebautizó con el nombre SARS-CoV-2, y a la enfermedad que produce se le dio el nombre de covid-19).

El 3 de enero de 2020 las autoridades chinas notificaron a la Organización Mundial de la Salud (WHO - OMS) un brote de 44 enfermos, 11 de ellos graves, con una neumonía de origen desconocido. El día 9 los primeros medios de comunicación europeos se hicieron eco de la nueva enfermedad, así Le Monde lo tituló: "Une pneumonie d'origine inconnue en Chine", añadiendo que, "oficialmente, un centenar de personas han contraído un virus que podría pertenecer a la misma familia que el SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo)". El 20 de enero la OMS publicó su primer *Situation Report* declarando 282 casos y 6 muertos¹⁵.

El 23 de enero, las autoridades chinas confinaron Wuhan y su provincia, cuando ya se habían diagnosticado 1.100 casos y habían muerto 41 personas. Esta primera cuarentena afectó a 20 millones de personas, anulándose en todo el país las fiestas de Año Nuevo. El epidemiólogo chino que tomó esta decisión fue Zhong Nanshan que explicó, ante los periodistas de Wuhan, que la única receta que había contra una enfermedad para la que no había vacuna ni tratamiento específico, era la detección temprana, el aislamiento temprano y la distancia social. Es decir, los métodos más primitivos y efectivos. Y es que, en la lucha contra la pandemia de 2020 provocada por el SARS-CoV-2, se han aplicado las medidas que conocemos desde antiguo¹⁶ de aislamiento, confinamiento, cordones sanitarios, cuarentenas y expurgos que vuelven a estar en vigor y a aplicarse de una manera masiva, con una extensión e intensidad como nunca se había hecho en la historia. Durante la primavera de 2020 se confinó en su domicilio a una buena parte de la población del planeta que llegó, en algún momento, a 5.000 millones de personas. Esta paralización de la actividad laboral ha provocado una situación de crisis económica y social muy importante, agravada con las restricciones y los múltiples rebrotes que se han ido sucediendo durante el verano de 2020.

2019-2020 Wuhan en el inicio de la pandemia

Whuhan es la capital de la provincia de Hubei. Está situada en el corazón de China, a orillas del río Azul (Yangtse), y ha sido, históricamente, el lugar de paso natural de este gran río y una encrucijada de caminos entre las principales ciudades del país. También es el punto medio del ferrocarril entre Beijing y Canton. Por lo tanto, epidemiológicamente, es un punto nodal importantísimo, muy bien comunicado con todo el país y desde el que una pandemia puede expandirse fácilmente a todo su territorio. La ciudad cuenta con un importante Laboratorio de Bioseguridad nivel 4 (P4).

Tiene 11 millones de habitantes y, en los últimos años, ha crecido exageradamente, provocando en su entorno un daño ecológico irremediable.

Los alrededores de Whuhan y el territorio de la provincia de Hubei han sido objeto de una profunda campaña de forestación¹⁷ especialmente de *Platanus orientalis*. Este hecho ha provocado un cambio en la biodiversidad de la zona con la consiguiente modificación de los productos consumidos por los murciélagos¹⁸. Las modificaciones en su metabolismo han podido producir cambios en sus coronavirus que han pasado a humanos por consumo directo de los murciélagos o de los animales que han infectado.

Medio ambiente y salud

Cabe pensar que este daño ecológico ha podido provocar cambios en la flora y fauna que han influido para que un virus, que afectaba solamente a murciélagos, haya pasado a humanos y se haya extendido, como un reguero de pólvora, entre personas de todo el mundo. La superpoblación, la contaminación, la destrucción del medio ambiente y el cambio climático han podido tener influencia en la génesis del covid-19, igual que en otras pandemias y epidemias de las últimas décadas, ébola, sida, gripe aviar, SARS, gripe A (H1N1), MERS y de las que están por venir. Los historiadores de las enfermedades hemos ido relacionando algunas pandemias históricas con zoonosis y con desórdenes medioambientales, como el meteorito o la erupción volcánica del año 536 que pudo estar en el origen de la *pestitis justiniana* (entre el 540 y el 544 en el área mediterránea); la llamada "Pequeña Edad de Hielo" para la peste negra del siglo XIV; la erupción del volcán Tambora, en la isla de Sumbawa (Indonesia) en 1815, responsable de lo que se llamó el "año sin verano" que se vincula con la primera pandemia de cólera (1817-1823) que se extendió por el sudeste asiático. La segunda (1827-1834) llegó a Europa y a América provocando gravísimas consecuencias, igual que las siguientes pandemias cólericas a lo largo de todo el siglo XIX.

Terminamos recordando que la ONU había elegido la capital de Yunnan, Kunming, para celebrar la 15ª Reunión de la Conferencia sobre la Diversidad Biológica del 15 al 28 de octubre de 2020. El Encuentro se ha retrasado por la Pandemia de covid-19¹⁹ y no es casualidad la elección de este lugar que, según el Libro Blanco publicado por sus autoridades, sobre la diversidad biológica de la provincia, tiene el 50% de las especies de China, aunque sólo represente el 4,1% de todo el territorio chino.

Referencias

- Schalk, A.F., Hawn, M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)*, 78 (1931): 413-22.
- Tyrrell D.A.J., Bynoe M.L. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J* 1(5448) (1965): 1467-70.
- Almeida JD, Berry DM, Cunningham CH, Hamre D, Hofstad MS, Mallucci L, McIntosh K, Tyrrell DA. Virology. Coronaviruses. *Nature*. 220 (5168) (November 1968): 650.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 17 (2019): 181-92.
- Gozlan, Marc. Il était une fois les coronavirus. *Réalités Biomédicales*, 27 mars 2020. Consultado el 14 de setiembre de 2020. <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>
- March, Joan. *Medicina Balear* 26 (3) (2011):58.
- Snowden, Frank M. *Epidemics and Society. From the black death to the present*. Yale, University Press, 2019.
- Información extraída del boletín informativo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos... *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. *Información básica sobre el SARS.*, 3 de enero 2020. Consultado el 17 de julio de 2020. <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>
- Yunnan. Wikipedia. 7-12-2013. Consultado el 16 de agosto de 2020. <https://es.wikipedia.org/wiki/Yunnan>
- Se encuentra en el Trópico de Cáncer.
- Peste negra*. Wikipedia. 6-4-2020. Consultado el 15 de agosto de 2020. https://es.wikipedia.org/wiki/Peste_negra
- López Goñi, Ignacio. El origen de la peste en Europa:¿el cambio climático? *Investigación y Ciencia*, 10 de marzo de 2015. Consultado el 16 de agosto de 2020. <https://www.investigacionyciencia.es/blogs/medicina-y-biologia/43/posts/el-origen-de-la- peste-en-europa-el-cambio-climatico-12984>
- European Union. Cordis Europa. El calentamiento global aumenta la prevalencia de la peste, 28 de agosto de 2006. Consultado el 16 de agosto de 2020. <https://cordis.europa.eu/article/id/26232-global-warming-increases-prevalence-of-plague/es>
- Fayanas, Edmundo. La peste del año 1855. *Diario Digital Nueva Tribuna*, 22 de abril de 2020. Consultado el 14 de setiembre de 2020. <https://www.nuevatribuna.es/articulo/cultura---ocio/peste1855-historia-pandemia-covid19-salud-cultura/20200421184858173839.html>
- OMS/WHO. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*. Consultado el 12 de setiembre de 2020. https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
- Mermish, ZA. *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerging Infectious Diseases*. 11 (Nov,19) (2013): 1819-23. Fakhoury, H.; Hajeer, A. Re-emerging Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. The hibernating bat hypothesis. *Annals Thoracic Medicine* 10 (2015): 218-9.
- WHO: Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-1. 21 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
- March, J; Erkoreka, A: "Combatiendo las pandemias desde hace siglos. Nada nuevo bajo el sol. Aprendamos del pasado y no lo repitamos en el futuro". *eldiario.es* 2020/04/04 https://www.eldiario.es/norte/vientodelnorte/coronavirus-salud_6_1013208680.html
- Se populariza la campaña en línea para la plantación voluntaria de árboles en China. *Pueblo en Línea*, 6 de marzo de 2019. Consultado el 15 de mayo de 2020. <http://spanish.peopledaily.com.cn/n3/2019/0308/c31614-9554083.html>
- Gozlan, Rodolphe; Jagadesh, Soushieta. Así influyen los cambios medioambientales en la aparición de nuevas enfermedades. *The Conversation*, 2020. Consultado el 25 de mayo de 2020. <https://theconversation.com/asi-influyen-los-cambios-medioambientales-en-la-aparicion-de-nuevas-enfermedades-131778>
- Shuo, Li. Conferencia sobre biodiversidad: ¿Qué puede aprender Kunming de París? 24 de julio de 2019. Consultado el 1 de agosto de 2020. <https://dialogochino.net/es/clima-y-energia-es/29078-conferencia-sobre-biodiversidad-que-puede-aprender-kunming-de-paris/#.X15bEBLzZH8> Zhengwen, Gao. Aplazada la conferencia 2020 de la ONU sobre diversidad biológica por pandemia. *Oficina Provincial de Ecología y Medio Ambiente de Yunnan*. 22 de mayo de 2020. Consultado el 25 de agosto de 2020. http://spanish.xinhuanet.com/2020-05/22/c_139079916.htm

Una estrategia integral nacional para la COVID-19

A comprehensive national strategy for COVID-19

Víctor Pujol de Lara

Coronel de Infantería. Diplomado de Estado Mayor

Correspondencia

Víctor Pujol de Lara

E-mail: victorpd@hotmai.es

Recibido: 2 - IX - 2020

Aceptado: 21 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.18

Resumen

La pandemia de la COVID-19 ha sido calificada como guerra. Si realmente es una guerra, es conveniente el uso de la doctrina militar y el arte de la guerra, para analizar la campaña del SARS-CoV-2 en España e identificar las lecciones obtenidas tras la primera ofensiva victoriosa del virus. En este ensayo se analiza este conflicto armado entre el nuevo coronavirus por una parte y la Organización Mundial de la Salud, la Unión Europea y el Gobierno de España, al otro lado de la colina, como si se tratara de una campaña militar. Para ello se examinará el liderazgo de los bandos enfrentados en este desigual combate, sus estrategias o la ausencia de ellas, el desarrollo de la campaña del nuevo coronavirus en España, para terminar, concluyendo que es necesario desarrollar una estrategia integral nacional para ganar esta guerra.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, guerra, doctrina militar, campaña militar, estrategia integral nacional.

Abstract

The COVID-19 pandemic has been labeled as a war. If it really is a war, the use of military doctrine and the art of war is appropriate to analyze the SARS-CoV-2 campaign in Spain and identify the lessons learned after the first victorious virus offensive. This essay assesses this armed conflict between the new coronavirus on the one hand and, the World Health Organization (WHO), the European Union and the Government of Spain, on the other side of the hill, as if it were a military campaign. To do this, the leadership of the opposing sides in this unequal combat, their strategies or the absence of them, the course of the new coronavirus campaign in Spain will be examined, to conclude that developing a comprehensive national strategy is necessary to win this war.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, war, military doctrine, military campaign, comprehensive national strategy.

Introducción

“Una pobre estrategia es cara, una mala estrategia puede ser letal, mientras que cuando lo que está en juego es la supervivencia, una muy mala estrategia casi siempre es fatal”. Colin S. Gray, Modern Strategy 1999.

La pandemia de la COVID-19 provocada por el nuevo coronavirus está siendo combatida con intervenciones de salud pública y sanitaria. La inexistencia de una vacuna y de medicación antivírica específica ha obligado a imponer fundamentalmente intervenciones¹ no farmacológicas (NPI) en la mayoría de los países. El resultado de estas políticas sanitarias ha sido muy variable, con países que están saliendo relativamente bien librados de la primera fase como Nueva Zelanda, y otros como España que encabezan la lista en todos los índices negativos² como muertes, contagios por habitantes, personal sanitario afectado, caída del producto interior bruto, destrucción de empleo, etcétera. A pesar de los hechos, el presidente del gobierno se concedió un notable³ en la gestión de

la crisis. También ha afirmado fundar sus acciones en las recomendaciones basadas en la ciencia, tanto de la OMS como a nivel español⁴. Objetivamente, no ha habido autocritica o examen de conciencia real sobre la gestión, ni al parecer se han identificado lecciones para afrontar nuevas olas de la pandemia dado que en agosto somos nuevamente récord de contagios⁵ y estamos a la cola en otros índices como la recuperación económica⁶. Además, el gobierno central delegó la gestión de la pandemia a las comunidades, lo que parece tener un marcado carácter político.

En este ensayo se analizará la crisis como una guerra⁷, dado que así la ha llamado el gobierno, aunque realmente es un problema de seguridad nacional, empleando la doctrina y estrategia militar como herramienta de análisis. Se mostrará que el balance negativo obtenido hasta el momento se basa fundamentalmente en la falta de una estrategia nacional integral para afrontar un desafío que

no es meramente sanitario (aunque sea la dimensión más relevante de la crisis), que la inactividad ha sido el rasgo que más ha definido la gestión hasta el momento y que las decisiones tomadas han llegado tarde y parecen tener más carácter político que científico.

Para ello se examinará el liderazgo de los bandos enfrentados en este desigual combate, sus estrategias o la ausencia de ellas, el desarrollo de la primera campaña del nuevo coronavirus en España, que evaluaremos en el marco de los principios rectores de la Estrategia de Seguridad Nacional, para terminar con unas breves conclusiones.

El liderazgo de los adversarios

Para el tratadista militar prusiano Clausewitz el genio del líder es uno de los factores determinantes en la guerra. Por lo tanto, al analizar una campaña es buena idea comenzar examinando el de los bandos enfrentados.

En un foro como este, intentar explicar a un profesional de la medicina lo que es un virus, sería cuando menos superfluo, sino atrevido y desaconsejable. Por lo tanto, nos limitaremos a decir que, para los efectos de este ensayo, es un patógeno que carece de voluntad y por lo tanto no es capaz de desarrollar estrategias (aunque un virólogo podría refutar este punto). Sus mecanismos de contagio han evolucionado por la presión de la selección natural, hasta convertirlo en muchos casos en una gran amenaza para la salud. Lo importante es entender que desde el punto de vista militar a un virus no se le puede disuadir, ni se le puede "con-vencer", puesto que no tiene voluntad. Desde el punto de vista teórico, es discutible llamar guerra a esta crisis. La guerra, según Clausewitz, es un duelo a gran escala en el que los adversarios pretenden imponer su voluntad con el uso de la fuerza militar. Si al menos uno de los adversarios descritos, carece de voluntad, centrar la estrategia en combatir el coronavirus establece un error de concepto grave. Se confunde el mecanismo, aplanar la curva de contagios, con la finalidad, que debería ser proteger la salud, el bienestar y la forma de vida de los españoles.

Al otro lado de la colina, tenemos una civilización avanzada, científica y tecnológica que se ha dotado de una serie de instituciones especializadas en afrontar los desafíos sanitarios y de salud pública. A nivel global, lidera la Organización Mundial de la Salud (OMS), que el lector de estas líneas conoce bien. Sin embargo, desde el punto de vista militar el rasgo que define la OMS es que es un asesor de las naciones sin capacidad real para decidir. Esto significa que puede aconsejar, pero no puede ordenar a un gobierno que tome medidas. Sí, existe un Reglamento Sanitario Internacional (RSI), de carácter vinculante y al que España está adherido, pero la OMS carece de los elementos esenciales para mandar,

que son la capacidad de premiar y de sancionar las acciones u omisiones de sus recalcitrantes miembros, los estados, que además financian la organización. Este reglamento otorga a la OMS el papel de gestionar la acción mundial contra la propagación internacional de enfermedades. Su alcance es "*prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales*"⁸. En definitiva, mucha responsabilidad y poca autoridad.

A nivel regional, tenemos algunos organismos de la Unión Europea como son la Comisión Europea y el Centro Europeo para la prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). La Comisión, en teoría, coordinado la respuesta común frente al coronavirus y el ECDC que tiene como misión reforzar las defensas europeas frente a las enfermedades infecciosas. El Centro tiene una función, también, asesora y es la Comisión la que puede legislar o regular. El papel de la UE, al igual que el de la OMS en esta crisis serían temas para tratar en extenso en otro momento⁹.

Por lo tanto, es el Gobierno de España el único responsable a nivel político estratégico de la gestión de crisis. En este sentido dispone de una herramienta a medida para ello. La Ley de Seguridad Nacional (LSN) 36/2015. La Ley determina la "seguridad sanitaria" como un ámbito de especial interés. Y tiene la fórmula jurídica de "situación de interés pasa la Seguridad Nacional"¹⁰ como herramienta de gestión de crisis. Las amenazas y desafíos se desarrollan en la Estrategia de Seguridad Nacional (ESN) de 2017, entre las que se encuentran descritas las epidemias y pandemias. La ESN reconoce la imposibilidad de eliminar ese riesgo por completo, por lo que marca la necesidad de desarrollar planes de preparación y respuesta ante amenazas y desafíos sanitarios genéricos y específicos. Es decir, las epidemias y pandemias se consideran un problema de seguridad nacional por su complejidad, por la necesidad de abordarlos de forma integral y los efectos catastróficos que tiene en otros ámbitos además del sanitario. El gobierno decidió, no obstante, crear un Comité ad hoc de Coordinación Interministerial para hacer un seguimiento y evolución del coronavirus y facilitar la respuesta transversal, en lugar de un mecanismo contemplado por la Ley. El Ministerio de Sanidad ha liderado la respuesta del gobierno en ese comité y ha tenido especial relevancia el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), responsable de elaborar y desarrollar los planes de preparación y respuesta frente a las amenazas de salud pública. La estructura sanitaria en España, con la competencia transferida en este ámbito a 19 gobiernos regionales ha sido posiblemente un problema añadido, como cuando

un incendio se produce en el límite entre dos regiones celosas de sus competencias o que simplemente no reconocen la autoridad del gobierno central¹¹. Esta descentralización sanitaria puede que tenga ventajas, pero en el caso de crisis de esta índole genera sobre todo fricción. Además, esta descentralización es usada de forma sectaria para echarse la culpa unos a otros y evitar tomar medidas del que derive coste político. Lo que es un hecho es que la gestión de crisis en una pandemia como esta, es responsabilidad del gobierno y esa responsabilidad no se puede delegar.

Las estrategias enfrentadas

Los virus han desarrollado mecanismos de contagio para parasitar células sanas y multiplicarse. Estos mecanismos, fruto de la selección natural, no son una estrategia propiamente dicha. En cambio, sí lo son las sanitarias para enfrentarse a su propagación, que se deben basar en un conocimiento íntimo de los parámetros epidemiológicos del virus.

En este sentido el CCAES distingue tres niveles de alerta, con una serie de medidas relacionadas, según el grado de virulencia¹³. Nivel 1, de "contención", cuando no hay transmisión comunitaria y no hay entrada masiva de casos importados; nivel 2, "mitigación", "*se declararía cuando haya transmisión comunitaria a grupos identificados y entrada masiva de casos importados*"; el nivel 3, "generalizado", "*implica que la transmisión del coronavirus se está produciendo sin identificar ni lugares ni focos y, además, con una entrada masiva no identificada e imposible de controlar*". En el caso de España, el nivel 1 se mantuvo hasta el 10 de marzo, que se pasó a la "contención reforzada"¹⁴ con una serie de medidas adicionales. El 15 de marzo, se publica el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19¹⁵. En términos de escenarios previstos por el CCAES, equivaldría al nivel 3, "generalización", que, sin embargo, no se llegó a declarar y sin haber pasado nunca por el nivel 2 de "mitigación", aunque en la Comunidad de Madrid, una de las regiones más afectadas al inicio, ya el día 2 de marzo se hablaba de pasar a ese nivel¹⁶.

Y aquí entra en juego un concepto epidemiológico muy bien explicado en el libro "*The rules of contagion*"¹⁷, el número básico de reproducción, R_0 , según explica su autor, es el número de infecciones que una persona contagiada puede generar de media y que predice la gravedad de un brote, epidemia o pandemia. No es un número fijo, sino que depende de una serie de variables. Las variables que determinan este número R_0 = el tiempo que una persona es infecciosa X las oportunidades de infectar a otras personas X la probabilidad de la transmisión de la enfermedad X la cantidad de personas susceptibles. Cuando R_0 es igual o menor que 1, el

brote se extingue por sí mismo, con valor mayor que uno y se tiene un problema. La única forma de actuar sobre la ecuación en el caso del SARS-CoV-2 es con intervenciones no farmacológicas. Desgraciadamente en este caso, todos los factores de la citada ecuación favorecen la propagación del virus. Por todo ello es esencial el factor tiempo en la toma de decisiones. El retraso de días en tomar medidas en una pandemia de este virus puede significar miles de afectados más y el colapso del sistema sanitario¹⁸.

Desarrollo de la campaña

"Hegel dice en alguna parte que todos los grandes hechos y personajes de la historia universal aparecen, como si dijéramos, dos veces. Pero se olvidó de agregar: una vez como tragedia y la otra como farsa." Carl Marx

Tras la breve presentación de los principales actores de esta tragedia y las estrategias enfrentadas, se va a resumir de forma muy concisa la información sobre la COVID-19 disponible en algunos momentos críticos cotejándola con las acciones tomadas.

Es a finales de diciembre de 2019 cuando se notifican una serie de casos de neumonía en Wuhan, que posteriormente se atribuyen a un nuevo tipo de coronavirus. Se especula sobre su origen zoonótico y se afirma que los síntomas son similares a otras enfermedades respiratorias. El 5 de enero, la OMS¹⁹ da el primer parte sobre la nueva enfermedad y publica una guía de prevención para las enfermedades respiratorias con tendencia epidémica²⁰. Esa guía propone a los países una serie de medidas para prepararse ante una posible crisis. El 22 de enero se convoca un comité de emergencias de acuerdo con el RSI para evaluar la amenaza. No se alcanza consenso para declarar una emergencia. Se da información relevante sobre el virus, como que se transmite entre personas, tiene un ritmo reproductivo básico de 1,4 a 2,5 y presenta gravedad en una cuarta parte de los casos diagnosticados. Se recomienda a los países estar preparados para adoptar medidas de confinamiento, vigilancia activa, detección temprana, aislamiento y gestión de casos positivos, así como rastreo de contactos para prevenir la propagación del virus. El 23 de enero el Ministerio de Sanidad en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III elabora un protocolo de actuación²¹. Es la primera acción preventiva. Es un protocolo limitado de vigilancia de casos sospechosos que entren en España procedentes de zonas de riesgo. Se está aplicando una estrategia sanitaria de contención bastante limitada.

El 30 de enero se reúne el comité de emergencias de la OMS y esta vez sí declara la "Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional". Significa que la amenaza va más allá del país de origen, China, y requiere coordinación internacional para su erradicación. Al día

siguiente, el director del CCAES, Fernando Simón, declara que *“España no va a tener, como mucho, más allá de algún caso diagnosticado”*, y que esperan que no haya transmisión local o que sea muy limitada y controlada²².

La OMS publica su plan estratégico de preparación y respuesta²³ el día 3 de febrero, con las medidas de salud pública que los países deben adoptar para prepararse y responder al desafío. El Plan, de haber sido ejecutado, hubiera significado un mejor apresto para responder a la crisis.

La respuesta del gobierno es crear un Comité de Coordinación Interministerial el 4 de febrero, como grupo de trabajo *“para seguir y evaluar la situación, así como coordinar la respuesta transversal del gobierno”*. El ministro Ila informa al Consejo de ministros que España y el Sistema de Salud están preparados para afrontar la situación²⁴.

El ECDC actualiza la situación epidemiológica el 14 de febrero, informando que la evidencia disponible apunta a que la transmisibilidad del virus permite el contagio comunitario sostenido²⁵. Otras instituciones, como el Colegio Imperial de Londres, advierte en su 6º informe de 21 de febrero sobre la COVID-19, que, 2/3 de los casos exportados desde China a otros países permanecen sin descubrir, debido a la sensibilidad relativa de los sistemas internacionales de detección.

El 23 de febrero, Italia informa de grupos de casos en Lombardía y otras regiones, cuya transmisión parece local, no de casos importados. ECDC evalúa la posible aparición de más grupos de casos en otros países de moderado a alto. Además, se indica que una vez importado el virus se transmite con rapidez dado que algunos infectados presentan síntomas leves y no requieren hospitalización²⁶. La respuesta del Ministerio de Sanidad es aumentar la sensibilidad del sistema de detección, incluyendo el control de viajeros procedentes de otras zonas de riesgo como el norte de Italia.

Concluyendo, todo apunta a que las únicas acciones tomadas por las autoridades son un ligero cambio en el protocolo del sistema de detección el 25 de febrero y el cambio de contención a contención reforzada pocos días antes de la proclamación del estado de alarma. Demasiado poco y demasiado tarde.

Evaluación de la primera ola del virus

Siguiendo la lógica de este discurso es necesario valorar la respuesta dada a la crisis usando los principios rectores de la ESN 2017 que son: unidad de acción, anticipación, eficiencia y resiliencia.

El primero, implica que se ha sido capaz de implicar a todos los actores y los recursos del estado, las

empresas y a la sociedad en general. La imagen por desgracia no ha sido de unidad²⁷. Como se ha visto en los debates para los sucesivos estados de alarma, sobre la gestión de la crisis y los ataques cruzados entre el gobierno y comunidades, por ejemplo, por la tragedia en las residencias de ancianos. El gobierno central además ha delegado en las comunidades la gestión de crisis del segundo repunte del coronavirus²⁸.

Posiblemente, el mayor problema ha sido la falta de anticipación. Ya sea debido a la falsa seguridad de la capacidad del Sistema Nacional de Salud²⁹, a la excusa posterior que nadie estaba preparado³⁰, o por los pobres pronósticos del CCAES sobre la evolución de la pandemia, no se tomaron la mayoría de las medidas recomendadas por la OMS, ni se siguieron las pautas de conducta sugeridas por el ECDC³¹. Hasta el inicio del estado de alarma, ni siquiera se compraron mascarillas o equipos de protección para el personal sanitario.

La falta de eficiencia, para priorizar los recursos y su empleo se ha visto, por ejemplo, con la compra de material sanitario durante la crisis con el resultado del mayor número de personal sanitario contagiado en España por su carencia. Siguiendo con el símil bélico, se ha mandado a la infantería al combate cuerpo a cuerpo sin medios adecuados.

En general, la falta de resiliencia de la economía española³², o del Sistema Nacional de Salud, se ha puesto en evidencia. Lo que hace necesario una evaluación independiente³³ de las causas profundas de los malos resultados que hemos obtenido en esta crisis.

Conclusiones

Las crisis ocurren cada vez con más frecuencia. La posibilidad de una pandemia venía siendo advertida por los especialistas desde hace bastante tiempo³⁴ y en el siglo XXI se han dado varios avisos importantes como el SARS, MERS o el Ébola. El cortoplacismo, la falta de miras más elevadas de la política en España, la politización de la crisis, la excesiva descentralización de servicios esenciales, los problemas estructurales del Sistema Nacional de Salud, la inactividad, pero sobre todo la falta de previsión y la ausencia de una estrategia nos han abocado a una situación catastrófica como demuestran los datos objetivos. El por qué hemos salido tan mal parados de la primera fase de la pandemia, debe ser cuidadosamente analizado en todos los ámbitos importantes como el sanitario, el político, el social o el económico. Pero la pandemia actual sigue su curso y debe darse prioridad a desarrollar una estrategia integral nacional³⁵ que aproveche todos los elementos del poder público y privado para responder a nuevas olas del virus y minimizar los efectos negativos de la crisis. Quizás sea una oportunidad para cambiar las cosas a mejor.

Bibliografía

1. El uso de la palabra intervención es para dejar claro que la serie de acciones y omisiones en la gestión de los problemas de salud pública provocados por la COVID-19 no son parte de una estrategia coherente.
2. Expansión Economía, "El Círculo de Empresarios alerta: "Todavía no hemos visto lo peor" por "la ineptitud" en la gestión del Covid", <https://www.expansion.com/economia/2020/09/06/5f552a17468aebd-73f8b4609.html>, fecha de consulta 15.09.2020
3. Tribuna de salamanca, "Sánchez se otorga un "notable" en la gestión y rechaza que una Cataluña independiente tuviera menos muertos", <https://www.tribunasalamanca.com/noticias/sanchez-se-otorga-un-notable-en-la-gestion-y-rechaza-que-una-cataluna-independiente-tuviera-menos-muertos/1589980238>, fecha de consulta 15.09.2020
4. Público, "Pedro Sánchez: "Nos basamos exclusivamente en los criterios de los científicos para la toma de decisiones"", <https://www.publico.es/politica/pedro-sanchez-basamos-exclusivamente-criterios-cientificos-toma-decisiones.html>, fecha de consulta 15.09.2020
5. SAIZ-PARDO Melchor, Ideal, "España pasa de controlar el virus a batir récords de contagios", <https://www.ideal.es/sociedad/salud/espana-pasa-tres-20200914185530-ntrc.html>, fecha de consulta 16.09.2020
6. ALÍAS Marina, Vozpopuli, "La realidad de España: del 'Salimos más fuertes' al furgón de cola en los 'rankings'", https://www.vozpopuli.com/espana/espana-rankings-ocde-eurostat_0_1390961134.html, fecha de consulta 16.09.2020
7. SAENZ DE UGARTE Iñigo, Eldiario.es, "Guerra, enemigo, movilización: el Estado adopta el lenguaje bélico en la batalla contra el coronavirus", https://www.eldiario.es/politica/coronavirus-sanchez-macron_1_1019557.html, fecha de consulta 16.09.2020
8. Además, es paradójico comprobar que a un organismo de salud pública como la OMS se le haga responsable de no interferir con el comercio y el tráfico internacional y actuar de forma proporcionada y restringida. Un delicado equilibrio entre economía y salud. Al final, el resultado es que ni se ha preservado la salud pública, ni se ha salvado la economía.
9. La respuesta de los países miembros de la Unión Europea ha sido fundamentalmente "nacionalista" y ha tenido poco de ejemplar y coordinada.
10. Es la situación de interés para la seguridad nacional, definida en el artículo 23.2: "La situación de interés para la seguridad nacional es aquella en la que, por la gravedad de sus efectos y la dimensión, urgencia y transversalidad de las medidas para su resolución, requiere de la coordinación reforzada de las autoridades competentes en el desempeño de sus atribuciones ordinarias, bajo la dirección del gobierno, en el marco del Sistema de Seguridad Nacional, garantizando el funcionamiento óptimo, integrado y flexible de todos los recursos disponibles."
11. Algo que solo pasa en España.
12. Concepto original de Clausewitz, que indica que todo en la guerra es sencillo, pero la combinación de tantos elementos móviles, al igual que en una máquina compleja, genera fallos que se acumulan haciendo mucho menos eficaz el funcionamiento del sistema.
13. Telemadrid, "Estos son los tres escenarios de alerta previstos ante el coronavirus", <http://www.telemadrid.es/noticias/sociedad/escenarios-alerta-transmission-coronavirus-0-2210178982--20200304120724.html>, fecha de consulta 01.06.2020
14. Departamento de Seguridad Nacional, "Coronavirus (COVID-19) - 10 de marzo 2020", <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-10-marzo-2020>, fecha de consulta 01.06.2020
15. BOE, "Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19", <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>, fecha de consulta 01.06.2020
16. La Vanguardia, "Madrid ya contempla restricciones a la movilidad por el coronavirus", <https://www.lavanguardia.com/local/madrid/20200303/473947643261/aguado-no-descarta-que-madrid-entre-en-la-fase-2-con-restricciones-a-la-movilidad.html>, fecha de consulta 01.06.2020.
17. The Guardian, "The Rules of Contagion by Adam Kucharski review – outbreaks of all kinds", <https://www.theguardian.com/books/2020/mar/25/the-rules-of-contagion-by-adam-kucharski-review-outbreaks-of-all-kinds>, fecha de consulta 01.07.2020
18. El Mundo, Entrevista a Richard Horton, "Si España hubiera ordenado el confinamiento a finales de febrero, la mayoría de las vidas se habría salvado", <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/07/01/5efb559621efa04f218b4701.html>, fecha de consulta 01.07.2020
19. OMS, "Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19", <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>, fecha de consulta 16.09.2020. Aquí se puede consultar la respuesta de la OMS y los enlaces a los principales documentos.
20. WHO guidelines, "Emergencies preparedness, response" "Infection prevention and control of epidemic-and pandemic prone acute respiratory infections in health care", https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_CDS_EPR_2007_6/en/, fecha de consulta 21.09.2020
21. Ministerio de Sanidad, "El Ministerio de Sanidad elabora un protocolo de actuación frente al coronavirus", <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4772>, fecha de consulta 16.09.2020
22. Es difícil entender cómo se puede afirmar algo así en rueda de prensa. Si no disponía de información adecuada, es un pronóstico temerario. Si la información de la que disponía en ese momento la consideraba suficiente, es un grave caso de incompetencia y falta de juicio profesional. Es también posible que simplemente siguiera consignas políticas en lugar de su juicio científico.
23. World Health Organization (WHO), "Strategic preparedness and response plan", <https://www.who.int/publications/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>, fecha de consulta 15.09.2020
24. Ministerio de Sanidad, Notas de prensa 4.02.2020, "El gobierno acuerda la creación del Comité de Coordinación Interministerial ante la amenaza para la Salud Pública producida por el coronavirus", <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=4785>, fecha de consulta 19.09.2020
25. ECDC, "Risk assessment: Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update", <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased>, fecha de consulta 19.09.2020
26. ECDC, "Threat assessment brief: Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation in Italy", <https://www.ecdc.europa>

eu/en/publications-data/outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-situation-italy, fecha de consulta 19.09.2020

27. DEL RIEGO, Carmen, La vanguardia, "Choque Gobierno-oposición por el liderazgo de Sánchez contra la Covid-19", <https://www.lavanguardia.com/politica/20200825/483026999150/gobierno-pedro-sanchez-oposicion-covid.html>, fecha de consulta 19.09.2020

28. PREGO Victoria, El Independiente, "Unas cuantas falsedades envueltas en una dejación de responsabilidad", <https://www.elindependiente.com/opinion/2020/08/26/unas-cuantas-falsedades-envueltas-en-una-dejacion-de-responsabilidad/>, fecha de consulta 19.09.2020

29. Público, "El ministro de Sanidad asegura que el sistema de salud español está preparado para hacer frente al coronavirus", <https://www.publico.es/videos/843870/el-ministro-de-sanidad-asegura-que-el-sistema-de-salud-espanol-esta-preparado-para-hacer-frente-al-coronavirus>, fecha de consulta 19.09.2020

30. JIMENEZ Angel, ConSalud.es, "Illa: "Es necesario aumentar la capacidad y rapidez de respuesta de nuestro sistema sanitario", https://www.consalud.es/pacientes/especial-coronavirus/illa-es-necesario-aumentar-capacidad-rapidez-respuesta-sistema-sanitario_81433_102.html, fecha de consulta 19.09.2020

31. RODERO Pablo, 20 minutos, "La OMS y la UE alertaron al Gobierno de la gravedad del coronavirus desde enero", <https://www.20minutos.es/noticia/4213614/0/oms-ue-alertaron-gobierno-gravedad-covid-enero/>, fecha de consulta 19.09.2020

32. Talent Street, "La crisis como catalizador de cambio: de la resiliencia a la reinención", <https://www.equipo talento.com/talentstreet/noticias/2020/08/06/la-tesis-como-catalizador-de-cambio-de-la-resiliencia-a-la-reinencion/4194/>, fecha de consulta 19.09.2020

33. GARCÍA-BASTEIRO Alberto, ALVAREZ-DARDET Carlos et al, The Lancet, "The need for an independent evaluation of the COVID-19 response in Spain", [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31713-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31713-X/fulltext), fecha de consulta 19.09.2020

34. YEUNG Jessie, CNN Health, "The risk of a global pandemic is growing -- and the world isn't ready, experts say", <https://edition.cnn.com/2019/09/18/health/who-pandemic-report-intl-hnk-scli/index.html>, fecha de consulta 19.09.2020

35. Ver por ejemplo este ensayo donde se argumenta sobre la necesidad de integrar un ciclo de preparación, respuesta y recuperación, en lugar de la simple gestión de crisis. BEDFORD, J., FARRAR, J., IHEKWEAZU, C. et al. A new twenty-first century science for effective epidemic response. *Nature* 575, 130–136 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1717-y>, fecha de consulta 19.09.2020

Efecto de la COVID-19 en Baleares: un estudio interdisciplinar¹

Effect of COVID-19 in the Balearic Islands: an interdisciplinary study

Claudio R. Mirasso²

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos, IFISC (UIB-CSIC)

*1. Parte de este trabajo ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación de España,
a través del Programa de Unidades de Excelencia en I+D María de Maeztu (MDM-2017-0711)*

2. Editor del artículo

Correspondencia

Claudio R. Mirasso

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos,

IFISC (UIB-CSIC) Campus UIB, 07122 Palma

E-mail: claudio@ifisc.uib-csic.es

Recibido: 3 -IX - 2020

Aceptado: 21 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.24

Resumen

Un enfoque multidisciplinar en el estudio de la enfermedad del COVID-19 es crucial para una mejor comprensión de los efectos de la pandemia. Desde el IFISC, y con una visión que emana de la física pero que se sitúa en la frontera con las ciencias de la salud y las ciencias sociales, hemos abordado algunos estudios, que se presentan a continuación, que se apoyan sobre todo en el análisis masivo de datos y el modelado matemático de sistemas complejos. Los objetivos incluyen aspectos como la predicción de una mala evolución en pacientes infectados, el análisis de los condicionantes que conducen a una segunda ola y estudios de movilidad durante el confinamiento.

Abstract

A multidisciplinary approach in the study of the COVID-19 disease is crucial for a better understanding of the effects of the pandemic. IFISC, with its vision that emanates from physics but reaches borders of health and social sciences, has addressed different studies, included below, which rely mainly on Big Data analysis and the mathematical modeling of complex systems. The objectives include aspects such as the prediction of a bad evolution in infected patients, the analysis of the conditioning factors that lead to a second wave and mobility studies during confinement.

Introducción

Desde el primer trimestre de 2020 la pandemia por COVID-19, con mas de 18.000 infecciones en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares, ha sometido a la medicina, el sistema sanitario y la sociedad en general al mayor reto de los últimos años. Tanto el comportamiento epidemiológico de las infecciones como el curso individual de la enfermedad han sido objeto de intenso estudio tras la rápida propagación de la pandemia en todo el mundo.

Con el estudio de datos masivos de los casos ingresados en hospitales de las Illes Balears y la movilidad personal durante la epidemia se pretende aportar explicaciones a la evolución de la enfermedad, la evolución de la pandemia y los contagios. La epidemia de la enfermedad por COVID-19 ha presentado particularidades en las Islas Baleares, debido a su idiosincrasia insular, así como por sus conexiones internacionales y su naturaleza sociológica. La contención de los contagios son uno de los retos mas difíciles en esta epidemia; la

aplicación de medidas como confinamientos selectivos o cuarentenas tras viajes han sido una necesidad en el control de la pandemia en muchas áreas. Un análisis de la movilidad personal permite explicar muchos aspectos de la evolución epidémica, detectar posibles riesgos y evaluar la conveniencia de aplicar medidas de restricción de la movilidad.

Para adecuar las terapias, la vigilancia y los recursos sanitarios, así como para mejorar el pronóstico, tiene vital importancia el identificar casos de infección por SARS-CoV-2 con altas probabilidades de evolucionar hacia estadios mas graves de la enfermedad. Para determinar el pronóstico de la enfermedad se han propuesto diferentes escalas con factores concretos, la mayoría de ellas basadas en escalas previas para la evaluación de infecciones respiratorias o del paciente crítico; pocos trabajos han intentado hallar un modelo pronóstico basado en la combinación y estudio de datos masivos.

Los modelos de compartimentos para el estudio de la propagación de COVID-19, que incluyan ciertas variables como el número de susceptibles, infectados, recuperados, etc., han sido ampliamente utilizados durante estos meses con resultados más o menos acertados. En cualquier caso, los resultados a los que nos llevan los modelos, analizados con precaución, pueden ser de mucha utilidad para predecir la propagación de la enfermedad.

Las técnicas de análisis de datos masivos nos permiten el estudio de la expansión de la epidemia en base a movilidad de teléfonos móviles en la fase de expansión del virus y también el análisis de un gran número de datos clínicos que permita hallar patrones de alto riesgo.

A continuación, se presentan tres trabajos realizados por investigadores del IFISC en colaboración con

investigadores de reconocidas instituciones científicas. En el primero de ellos, realizado en colaboración con investigadores del Hospital Universitario Son Espases y de la Universidad Tecnológica de Tartu, Estonia, se aborda la posibilidad de generar un modelo predictivo combinado de la mala evolución clínica de pacientes ingresados con sospecha elevada o con COVID-19 confirmados utilizando herramientas de aprendizaje automático. En el segundo trabajo se aborda, en colaboración con investigadores de Hospital Clínic de Barcelona, el Instituto de Investigación Vall d'Hebron y el Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Suiza, un modelo que simula los efectos de una segunda ola de COVID-19 sobre las Islas Baleares. Finalmente, en el tercer trabajo se presenta un estudio de la movilidad de las personas antes, durante y después del confinamiento utilizando datos masivos de telefonía móvil.

COVID-19: Predicción de eventos de hospitalización en UCI / muerte usando registros médicos de atención y herramientas de aprendizaje automático

COVID-19: Predicting ICU hospitalization/death events using medical care records and machine learning tools

Tarun Khajuria¹ , J. Albert Pou Goyanes² , Claudio R. Mirasso³ , Raúl Vicente¹ 

1. Institute of Computer Science, University of Tartu, Estonia

2. Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Son Espases, Palma

3. Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos, IFISC (UIB-CSIC), Campus UIB

Introducción

La historia natural de la enfermedad por COVID-19 tiene un curso extremadamente variable en función del individuo que se infecta por SARS-CoV-2, en algunos casos condicionando el estado crítico de los pacientes e incluso su muerte. Por ello, detectar signos precoces que pronostiquen la mala evolución de la enfermedad se ha revelado como un objetivo científico vital para poder aplicar terapias tempranas y estratificar el nivel asistencial adecuado para cada paciente, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos.

El aprendizaje automático, también llamado "machine learning", es una herramienta útil para el análisis de datos complejos que permite identificar patrones de mal pronóstico, algo que no sería posible definir con las herramientas clásicas para identificar un factor de riesgo¹⁻². Identificar pacientes con alto riesgo de mala evolución clínica es vital para iniciar actuaciones precoces encaminadas a mejorar su pronóstico, ya que los tratamientos antivirales son más efectivos en fases más tempranas de la enfermedad³. Asimismo, los tratamientos moduladores de la inmunidad y la

respuesta inflamatoria son también más eficaces si se aplican precozmente sobre fases iniciales de la cascada inflamatoria⁴⁻⁵. Un patrón que prediga adecuadamente el mal pronóstico de cada caso puede tener un notable impacto en la evolución de los casos de alto riesgo correctamente identificados.

Los sistemas de información del Servei de Salut de les Illes Balears han monitorizado los datos clínicos, analíticos, somatométricos, epidemiológicos y demográficos, lo que permite constituir un gran corpus de datos por paciente, indispensable para la aplicación de técnicas de estudio de datos masivos para hallar combinaciones pronosticas óptimas, incluyendo en el análisis un gran número de parámetros.

El objetivo del presente estudio es utilizar las historias clínicas durante el tratamiento de la enfermedad COVID 19 para predecir la gravedad de la evolución clínica de los pacientes. En particular, desarrollamos un algoritmo de predicción para clasificar a los pacientes en dos categorías: "Evolución grave" en la que el paciente muere

a causa de la enfermedad o necesita ser ingresado en la UCI, y “Evolución no grave” en la que es probable que el paciente no tenga una evolución clínica grave y sea dado de alta. Las predicciones se hacen utilizando las pruebas realizadas durante la estancia del paciente en el hospital hasta algunos días antes de que se produzca el evento (admisión en la UCI/muerte o alta). El uso de los registros de salud explorados durante este estudio incluye: análisis de sangre, atributos físicos (como el IMC), inmunología, gasometría, coagulación y signos vitales. El algoritmo desarrollado predice utilizando estas medidas el resultado de un nuevo paciente en la categoría “Evolución severa” o “Evolución no severa” aprendiendo de las medidas y resultados de pacientes anteriores. Por lo tanto, este tipo de algoritmo aprende las reglas para predecir el resultado utilizando únicamente ejemplos de evolución grave a partir de datos anteriores.

Extracción de datos y características

El conjunto de datos consistía en 381 pacientes positivos para COVID-19 admitidos en el Hospital Son Espases durante los meses de marzo a abril de 2020. Los datos de cada prueba realizada durante la estancia en el hospital se registran en el formato del valor de los datos de la medición junto con la marca de tiempo en que se obtuvieron los resultados de la prueba. Si alguna prueba se repite a lo largo de un día (digamos que la temperatura se obtuvo 3 veces al día para un paciente), promediamos el valor de los datos para cada tipo de registro durante ese día. También agregamos las lecturas de los datos de varios días con dos medidas, la media aritmética de las lecturas y la tendencia. La tendencia se cuantifica ajustando una línea recta, utilizando los puntos de datos para un tipo de prueba/medida y utilizando la pendiente de esa línea para cuantificar la tendencia de los valores en los días observados.

Las predicciones se realizan utilizando datos de 2, 3 o 5 días antes del evento. Por lo tanto, cada medida tomada del paciente en este período se representa por la media y la pendiente de la tendencia, como características finales para la tarea de clasificación que representan la salud del paciente. Esto dio como resultado una combinación de 147 características o rasgos por paciente que el algoritmo aprende a considerar o combinar de diferentes maneras para formar sus predicciones.

El algoritmo predictivo

El algoritmo de aprendizaje automático que exploramos para predecir la gravedad clínica se basa en árboles de decisión⁶. Utilizamos un tipo de algoritmo de árbol de decisión llamado clasificador de aumento de gradiente⁷. Este algoritmo comienza aprendiendo un árbol de decisión y luego mejora de forma iterativa creando un nuevo árbol

de decisión centrado en aquellos datos (pacientes) en los que el árbol anterior funciona mal. Finalmente, teniendo en cuenta todos los árboles individuales que se crearon durante el proceso, el algoritmo hace una predicción del resultado de un determinado paciente.

El 80% de los pacientes son utilizados por el algoritmo para el entrenamiento, es decir, para aprender las reglas necesarias para predecir el resultado sobre pacientes que nunca ha visto. El 20% restante de los pacientes se utilizaron para testear el modelo en pacientes que el algoritmo no utilizó durante el aprendizaje. Una comparación de las predicciones de los resultados del algoritmo, para este 20% de pacientes, que revele una gravedad clínica verdadera nos da el rendimiento del algoritmo. El proceso se repite 5 veces con la asignación aleatoria de pacientes en los grupos de entrenamiento y pruebas para comprobar si las reglas aprendidas por el algoritmo se generalizan en los diferentes pacientes.

Resultados

Entrenamos tres algoritmos para predecir la gravedad clínica de los pacientes de 2, 3 y 5 días antes de los eventos de muerte/ingreso a la UCI o alta. Cada algoritmo tenía como objetivo combinar decenas de características clínicas de los pacientes para formar una predicción para su respectivo horizonte de tiempo. El rendimiento de los tres algoritmos se muestra en la **tabla 1**. Observamos que la precisión (proporción de predicciones globales correctas) y la sensibilidad (proporción de casos de evolución grave correctamente predichos) es muy alta, >92%, para el caso de predicción de 2 días. La sensibilidad en este caso es > 70%. Sin embargo, la sensibilidad disminuye significativamente a medida que aumenta el horizonte de predicción (por ejemplo, 5 días). Esto se debe en parte al hecho de que a medida que aumenta el horizonte de predicción hay menos pacientes para los que se dispone de pruebas clínicas muchos días antes de que ingresen en la UCI. En otras palabras, muchos casos graves pasan poco tiempo en el hospital antes de ser admitidos en la UCI y, por lo tanto, los algoritmos tienen menos datos de los que aprender.

Para mejorar esta predicción, damos una importancia adicional a la categoría de evolución severa en nuestro algoritmo. Esto mejora la sensibilidad haciendo que el algoritmo preste más atención a esta categoría y evite errores como clasificar erróneamente a un paciente cuya salud empeorará. Con este cambio, el algoritmo tiene una buena sensibilidad (> 59 %) incluso para predicciones de 5 días. Además, es posible identificar del entrenamiento cuáles fueron las variables clínicas más importantes para hacer las predicciones. Esto es especialmente interesante si se quiere entender e interpretar cómo el algoritmo aprende a tomar sus decisiones. En nuestro caso, investigamos qué medidas clínicas eran más

importantes para los árboles de decisión aprendidos por el algoritmo. Las variables encontradas usando este método son (en orden descendente de importancia): Temperatura axilar media, saturación media de O₂,

frecuencia cardíaca media, procalcitonina media, tendencia de los eosinófilos, tendencia de plaquetas, valor medio del dímero D, valor medio de Ck, tendencia de la bilirrubina total y tendencia del fibrinógeno.

Tabla 1: Resultados de la precisión, sensibilidad y matriz de confusión (número de verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos) producidos por el algoritmo cuando se aplica para predecir la gravedad clínica en los horizontes de predicción de 2, 3 y 5 días.

	5 días antes del evento				3 días antes del evento				2 días antes del evento			
# de pacientes	247				285				309			
Pacientes con "Evolución severa"	37				53				61			
Precisión	0.86261				0.88771				0.92688			
Sensibilidad	0.21621				0.62264				0.70491			
Matriz de Confusión	Predicho				Predicho				Predicho			
	Verdadero		NS	S	Verdadero		NS	S	Verdadero		NS	S
		NS	41	1		NS	44	2.4		NS	47.2	0.8
		S	5.8	1.6		S	4.0	6.6		S	3.6	8.6
	Con un mayor peso para la clase de evolución severa											
	Precisión	0.83404				0.85263				0.87071		
Sensibilidad	0.59459				0.73584				0.77049			
Matriz de Confusión	Predicho				Predicho				Predicho			
	Verdadero		NS	S	Verdadero		NS	S	Verdadero		NS	S
		NS	36.8	5.2		NS	40.8	5.6		NS	43	5
		S	3.0	4.4		S	2.8	7.8		S	2.8	9.4

NS: Evolución no severa S: Evolución severa

Referencias

- Burdick H. et al., "Prediction of respiratory decompensation in Covid-19 patients using machine learning: The READY trial". *Comput Biol Med.*, 124, 103949, (2020). doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103949.
- Ma X, et al., "Development and validation of prognosis model of mortality risk in patients with COVID-19". *Epidemiol Infect.*, 148, e168, (2020) doi: 10.1017/S0950268820001727.
- Wang Y, et al., "Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial". *Lancet* 395, 1569, (2020). doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- Ramiro S, et al., "Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study". *Ann Rheum Dis.* 79, 1143, (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
- Maskin LP, et al., "High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial". *Trials* 21, 743, (2020). doi: 10.1186/s13063-020-04646-y.
- Liaw A, Wiener M. "Classification and regression by random Forest", *The Newsletter of the R Project*, 2/3, 18 (2002).
- Friedman JH. "Greedy function approximation: a gradient boosting machine", *Ann. Statist.* 29, 1189 (2001).

Análisis de Riesgo de Segunda Ola de COVID-19 en las Islas Baleares

Risk Analysis of Second Wave of COVID-19 in the Balearic Islands

Víctor M. Eguíluz¹, **Juan Fernández-Gracia¹**, **Jorge P. Rodríguez²**, **Juan M. Pericàs^{3,4}**, **Carlos Melián^{1,5,6}**

1. Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC (CSIC-UIB) 2. Institute for Scientific Interchange, Italy
 3. Infectious Disease Department, Hospital Clínic de Barcelona 4. Vall d'Hebron Institute for Research (VHIR), Barcelona
 5. Department of Fish Ecology and Evolution, EAWAG Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Centre of Ecology, Evolution and Biogeochemistry, Switzerland 6. Institute of Ecology and Evolution, Aquatic Ecology, University of Bern, Switzerland

Introducción

Hasta la fecha, se han elaborado varios modelos matemáticos para ayudar a la formulación de políticas para la COVID-19 en una amplia gama de intervenciones en diversos países, que abarcan desde las estrategias de ensayo hasta las medidas de cierre¹⁻⁶. Aunque la modelización de las pandemias no carece de defectos, y sus escenarios previstos no pueden adoptarse sin crítica y, por lo tanto, traducirse directamente en políticas⁷, la modelización puede ser un valioso instrumento de apoyo para orientar la política cuando se evalúa de manera integrada.

El análisis de datos en condiciones de aislamiento, como en los cruceros marítimos, nos permite abordar algunas cuestiones clave relativas al riesgo de segundas olas en un entorno sin perturbaciones externas^{9,10}. El estudio de la evolución del patógeno en islas ofrece la oportunidad de conocer cómo se produce la propagación y cómo las restricciones de movilidad afectan la propagación en zonas relativamente aisladas, ya sea debido a los cierres de transporte implementados para contener la propagación de COVID-19 o debido a sus condiciones geográficas. El cierre de las Islas Baleares incluye el cierre de aeropuertos y puertos para los pasajeros, lo que hace del archipiélago un sistema prácticamente cerrado. Por lo tanto, las Islas Baleares presentan una excelente oportunidad para explorar cómo el confinamiento y las medidas posteriores afectan a las segundas olas.

Modelo

En este trabajo presentamos un modelo compartimentado para las islas Baleares que incluye, además de los compartimentos susceptibles (S), enfermos (D) y recuperados (R), un compartimento expuesto (E) y un compartimento infeccioso presintomático (I) para incorporar el período de incubación, ya que los tiempos de transición entre estos dos últimos compartimentos son cruciales para la modelización de la COVID-19^{3,4}. Debido al tamaño de la población, podemos implementar un modelo en el que consideramos a cada habitante como un individuo. Cada individuo se ubica en uno de los 67 municipios determinado por el censo. La movilidad entre municipios se incluye utilizando los datos de desplazamiento del censo de 2011 proporcionados por el INE¹¹. Los estados de los individuos corresponden a un modelo SEIDR: S , susceptible; E , expuesto, correspondiente al período latente; I , infeccioso, correspondiente al período presintomático; D , enfermo, correspondiente a estar infectado con o sin síntomas; y R , recuperado. Las transiciones entre estos estados son las siguientes: S se convierte en E en contacto con un individuo infectado (I o D) con probabilidad β . Después de un período de latencia T_{lat} días, E se convierte en I ; después de un período infeccioso presintomático T_{inf} días I se convierte en D , y después de duración de la enfermedad T_{dis} , D se convierte en R .

Durante un día, el modelado procede de la siguiente manera:

1. Se considera la población en su lugar de residencia, para cada municipio se seleccionan parejas de individuos en el mismo municipio, digamos i y j . Luego, actualiza su estado de acuerdo a las reglas dinámicas. Para cada municipio p , N_p pares son elegidos al azar donde N_p es el tamaño de la población del municipio p .
2. Se consideran los individuos distribuidos en los municipios de trabajo. Para cada municipio p' , elegimos pares $N_{p'}$ de individuos al azar que trabajan en el mismo municipio.
3. Se reanuda desde 1.

Los detalles del modelo se pueden encontrar en: VM Eguiluz, J Fernández-Gracia, JP Rodríguez, JM Pericás, CJ Melián, medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20089623>

Resultados

A continuación, comparamos los resultados del modelo e identificamos los valores de los parámetros que mejor se ajustan a los datos. Los datos de los infectados activos y los casos acumulados se obtienen del Ministerio de Sanidad¹². En particular, los informes oficiales proporcionan datos sobre el número acumulado de infectados, curados y fallecidos. El número de casos activos se toma como la diferencia entre el número acumulado de casos infectados y las muertes y las curaciones.

Una vez calibrado el modelo, exploramos la probabilidad de un escenario de segunda ola en función de la fecha inicial del primer caso importado y el número de casos importados antes del cierre. La introducción de un solo caso infectado importado después de que haya expirado la primera ola se correlaciona fuertemente con el riesgo de una segunda ola (**Figura 1a**). La intensidad y la duración de la segunda ola dependen de valores específicos que captan las condiciones aplicables cuando aparecen casos recién infectados, por ejemplo, la probabilidad de transmisión, que depende de los hábitos de la población, la higiene y el distanciamiento social, y la restricción de la movilidad. El pico de la segunda ola es muy sensible al valor real del número de casos durante la primera ola, sintomáticos y asintomáticos, que a su vez depende de la fecha de la primera exposición. Como era de esperar, la intensidad del segundo pico es más pronunciada cuantos menos casos hubo en la primera ola, ya que el número de susceptibles restantes tras esa primera ola es mayor.

Suponiendo que los individuos recuperados obtienen inmunidad, exploramos el número estimado de casos infectados bajo dos escenarios de inmunización basados en la fecha de la primera infección y el número de casos importados antes del cierre del transporte aéreo y

marítimo (**Figura 1b**). En primer lugar, analizamos cómo la estimación de los individuos infectados es sensible al número de casos reales, controlado en el modelo con la fecha de la primera infección. Exploramos el rango temporal de la primera infección desde el 28 de enero (que corresponde a la estancia en Francia de la primera persona detectada con COVID-19 en Baleares antes de regresar a Mallorca) hasta el 7 de febrero (que corresponde a 30 días antes del 10º caso confirmado). En segundo lugar, exploramos las estimaciones bajo el supuesto de que más de un caso importado podría haber pasado desapercibido en las Islas Baleares antes del cierre de los aeropuertos. En función de estos dos parámetros, el rango de inmunización va desde el 3% hasta el 64%. Asumiendo inmunidad después de la recuperación, el llegar a la inmunización de rebaño en la población depende sensiblemente de la fecha de la primera infección y del número de casos importados antes del cierre del transporte aéreo y marítimo. La interpretación de la inmunización de rebaño indica que si los individuos infectados se vuelven inmunes, entonces el 20% de la inmunización de rebaño impide la propagación para números reproductivos inferiores a 1,25. Suponiendo que el primer caso estuvo expuesto a la infección durante su estancia en Francia en los últimos días de enero, el porcentaje de la población infectada puede llegar al 50%, lo que podría impedir un segundo pico elevado, para valores del número reproductivo básico inferiores a 2. Por el contrario, si el primer caso se infectó 30 días antes de que se notificaran 11 casos confirmados en las Islas Baleares, el porcentaje de individuos infectados podría

ser inferior al 10%, con lo que se estaría muy lejos de la inmunidad potencial de rebaño (sólo para valores del número básico de reproducción inferiores a 1,1).

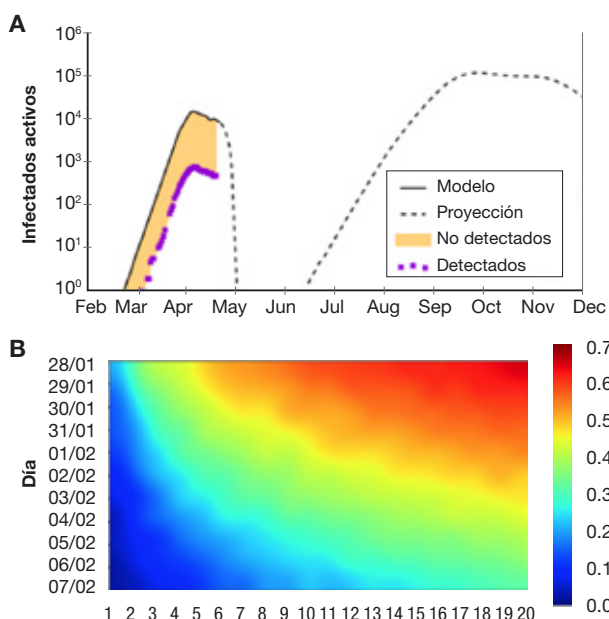
Nuestro estudio muestra que un modelo que incluye cinco compartimentos, junto con información sobre la movilidad entre municipios puede utilizarse para captar la propagación de las epidemias en una comunidad cerrada. La validación del modelo con los datos oficiales nos permitió obtener los parámetros que mejor se ajustaban a los datos. Nuestra exploración del modelo sugiere que la población de las Islas Baleares está por debajo del umbral de inmunización del rebaño y, por lo tanto, es susceptible a nuevos brotes dependiendo de cómo se adquiere la inmunidad y cómo se aplican las restricciones de movilidad. En particular, la movilidad y la probabilidad de transmisión, que dependen del uso general de máscaras y protocolos de higiene por parte de la población, podrían alterar la tasa de ataque.

El modelo también tiene varias limitaciones: falta una estructura poblacional más detallada, que permita evaluar los riesgos de las subpoblaciones que están expuestas de forma diferente al virus, como la población de ancianos o los trabajadores sanitarios; no se considera una transmisión ambiental²⁶; considera que los individuos asintomáticos y sintomáticos son infecciosos de la misma manera, aunque la excreción vírica en los individuos asintomáticos es efectivamente menor⁵; no contempla el hecho de que los individuos infectados sintomáticos modifiquen su movilidad de manera drástica, ya sea si se les pone en cuarentena en su casa o se les admite en un hospital; y asume que los individuos tienen garantizada la inmunidad al virus, al menos para las escalas de tiempo exploradas aquí.

El uso de herramientas de modelización es un complemento de los estudios de campo que pueden utilizarse para anticipar el progreso de una pandemia y ayudar así a las autoridades sanitarias a tomar decisiones. En el caso de las Islas Baleares, hay dos ventajas principales en cuanto a la precisión de los modelos. En primer lugar, como la incidencia durante el primer pico fue relativamente baja y la capacidad hospitalaria, incluidas las camas de la UCI, no se superó, el escenario previsto de una segunda ola con más intensidad es más factible que en otras zonas. En segundo lugar, el tamaño relativamente pequeño de las Islas Baleares y la organización de los sistemas de salud y vigilancia epidemiológica hacen que el recuento oficial de los casos notificados sea más fiable que en otras zonas, debido a que las bajas tasas de pruebas, la sobrecarga de los hospitales y la falta de recopilación centralizada de datos obstaculizaron las estimaciones iniciales.

La realización de nuevos estudios de modelización de futuras oleadas de COVID-19 en combinación con nuevos datos reforzará el conocimiento de los mejores supuestos teóricos.

Figura 1 A: Ajuste del modelo a los datos y proyección a la segunda ola. Las cruces moradas representan los datos del número de infectados activos en Baleares del 26 de febrero al 13 de abril; la línea sólida negra es nuestro mejor ajuste si la epidemia comenzase el 7 de febrero con un solo infectado; la línea punteada es la proyección, primero del fin de la primera ola y luego de la segunda ola que empezamos con un solo infectado el día 6 de junio; el área sombreada anaranjada representa los infectados que según el modelo no fueron detectados. **B.** Porcentaje de infectados durante la primera ola en función del día de introducción de infectados y de cuántos infectados se introducen¹⁰.



Referencias

1. K. Leung, J.T. Wu, D. Liu, G.M. Leung. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modeling impact assessment. *Lancet* 395, P1382-93 (2020).
2. Lei Zhang, Mingwang Shen, Xiaomeng Ma, Shu Su, Wenfeng Gong, Jing Wang, Yusha Tao, Zhuoru Zou, Rui Zhao, Joseph Lau, Wei Li, Feng Liu, Kai Ye, Youfa Wang, Guihua Zhuang, Christopher K Fairley. What is required to prevent a second major outbreak of SARS-CoV-2 upon lifting the quarantine of Wuhan city, China. *medRxiv* 2020.03.24.20042374 (2020); doi: 10.1101/2020.03.24.20042374.
3. Alex Arenas, Wesley Cota, Jesus Gomez-Gardeñes, Sergio Gómez, Clara Granell, Joan T. Matamalas, David Soriano-Panos, Benjamin Steinegger. A mathematical model for the spatiotemporal epidemic spreading of COVID19. *medRxiv* (2020). 03.21.20040022; doi: 10.1101/2020.03.21.20040022.
4. Xi He, Eric H. Y. Lau, Peng Wu, Xilong Deng, Jian Wang, Xinxin Hao, Yiu Chung Lau, Jessica Y. Wong, Yujuan Guan, Xinghua Tan, Xiaoneng Mo, Yanqing Chen, Baolin Liao, Weilie Chen, Fengyu Hu, Qing Zhang, Mingqiu Zhong, Yanrong Wu, Lingzhai Zhao, Fuchun Zhang, Benjamin J. Cowling, Fang Li and Gabriel M. Leung. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* (2020); doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
5. Neil M Ferguson, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Natsuko Imai, Kylie Ainslie, Marc Baguelin, Sangeeta Bhatia, Adhiratha Boonyasiri, Zulma Cucunubá, Gina Cuomo-Dannenburg, Amy Dighe, Ilaria Dorigatti, Han Fu, Katy Gaythorpe, Will Green, Arran Hamlet, Wes Hinsley, Lucy C Okell, Sabine van Elsland, Hayley Thompson, Robert Verity, Erik Volz, Haowei Wang, Yuanrong Wang, Patrick GT Walker, Caroline Walters, Peter Winskill, Charles Whittaker, Christl A Donnelly, Steven Riley, Azra C Ghani. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team Report. (2020), March 16; doi: 10.25561/77482. Available at: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
6. Robert Verity, Lucy C Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg, Hayley Thompson, Patrick G T Walker, Han Fu, Amy Dighe, Jamie T Griffin, Marc Baguelin, Sangeeta Bhatia, Adhiratha Boonyasiri, Anne Cori, Zulma Cucunubá, Rich FitzJohn, Katy Gaythorpe, Will Green, Arran Hamlet, Wes Hinsley, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Steven Riley, Sabine van Elsland, Erik Volz, Haowei Wang, Yuanrong Wang, Xiaoyue Xi, Christl A Donnelly, Azra C Ghani, Neil M Ferguson. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* (2020) Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
7. D. Sridhar, M.S. Majumder. Modelling the pandemic. *BMJ* 369, m1567 (2020). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1567>
8. Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo, Marta Colaneri, Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy, *Nat. Med.* (2020) <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
9. K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 25, pii=2000180 (2020); doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
10. S. Zhang, M. Diao, W. Yu, L. Pei, Z. Lin, D. Chen. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis*; 93, 201-4 (2020).
11. Censo de Población y Viviendas 2011. Instituto Nacional de Estadística (Spain). <https://www.ine.es>. Accessed: March 30, 2020.
12. https://covid19.isciii.es/resources/serie_historica_acumulados.csv. Accessed: April 12, 2020.

Movilidad durante la pandemia

Mobility during the pandemic

Mattia Mazzoli  y **José Javier Ramasco** 

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejo (IFISC, CSIC-UIB), Campus UIB

Introducción

A finales de marzo, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) lanzó, apoyado por donaciones de empresas, un conjunto de proyectos para estudiar distintos aspectos de la COVID-19. Los más importantes son los grandes proyectos de vacunas o de medicamentos para paliar los síntomas más agudos de la enfermedad. Una de esas donaciones, proveniente de AENA, dio lugar al proyecto Distancia-COVID (<https://distancia-covid.csic.es>), coordinado desde el IFISC y el Centro de Estudios Avanzados de Blanes, y con tres objetivos bien definidos:

1) Crear un observatorio de la movilidad durante la pandemia. En un estudio reciente hemos probado que el número de casos y, como consecuencia, el número de personas ingresadas en UCI y fallecidas está fuertemente ligadas a la movilidad¹. Es por lo tanto fundamental estudiar cómo los distintos niveles de medidas, desde el confinamiento más duro de marzo hasta las fases de desescalada o los confinamientos perimetrales de septiembre, afectan a la movilidad.

2) Caracterizar los cambios de comportamiento de los individuos respecto al virus. Se han lanzado encuestas desde la web del proyecto para explorar el grado de adherencia a las medidas de protección y los cambios en los patrones de contacto: con cuánta gente nos encontramos, por cuánto tiempo y de qué manera.

3) Toda la información sobre movilidad y contactos se incluirá en modelos que permitirán estudiar mejor futuros escenarios y posibles políticas de salud pública.

Los resultados que presentamos aquí, conciernen a la movilidad detectada del análisis de llamadas de telefonía móvil. En el estudio se han considerado los desplazamientos entre provincias desde el 4 de marzo

de 2020 hasta la actualidad. En algunas regiones, cómo Asturias, Baleares, Cantabria y Madrid se ha estudiado, además, la movilidad entre municipios. La información tiene la forma de número de viajes entre distintas zonas geográficas y, para evitar problemas de privacidad, solo se procesa en el caso en que se hagan más de 10 viajes (ver **figura 1** con los viajes entre municipios baleares el 18 de marzo de 2020). Se tomó como referencia el 4 de marzo por dos motivos: por ser miércoles, dado que los fines de semana la movilidad muestra patrones muy diferentes al estar dominada por actividades de ocio en lugar de viajes casa-trabajo como el resto de días de la semana y, también, porque fue semanas antes de que se comenzase a sentir los efectos de la pandemia en España.

Figura 1: Viajes entre los municipios de baleares el 18 de marzo de 2020. La escala del código de color es logarítmica en base 10, 1 significa 10 viajes, 2 significan 100 y 4 significan 10,000.



En el resto del texto nos centraremos solo en los resultados a nivel de municipios en Baleares. Inicialmente, las primeras semanas tras el estado de alarma hubo bajadas notables respecto a la movilidad del 4 de marzo. Inicialmente sucedió de forma escalonada como se ve en la **figura 2**, la movilidad entre municipios se redujo hasta el entorno del -50% (la mitad) el 18 de marzo y cayó hasta el rango -70 - -80 % en las semanas de

confinamiento más duro en abril. Después de eso, en mayo se observa una reactivación de la movilidad según se fue avanzando en las fases de la desescalada. Curiosamente la movilidad entre municipios se recuperó casi en su totalidad a finales de mayo, aunque la desescalada solo se cerró a principios de junio. La movilidad interna cuenta una historia muy diferente porque las reducciones son menores. Los viajes se

realizaron mayoritariamente dentro del mismo municipio y, mayormente, por causas como compras necesarias (alimentación, farmacias, etc.) o desplazamientos al trabajo. Se puede obtener también una visión interesante

si los desplazamientos se representan sobre un mapa, seleccionando tres de los días mostrados en la **figura 2**. Los niveles de movilidad entre y dentro de los municipios se muestran en la **figura 3**.

Figura 2: Diferencias relativas en la movilidad entre las distintas fechas marcadas y el 4 de marzo. A la izquierda movilidad entre municipios en Baleares y a la derecha movilidad interna. Una diferencia de -100% significa la desaparición del flujo de viajes, un 0% que ha permanecido igual y un +100% que se ha doblado.

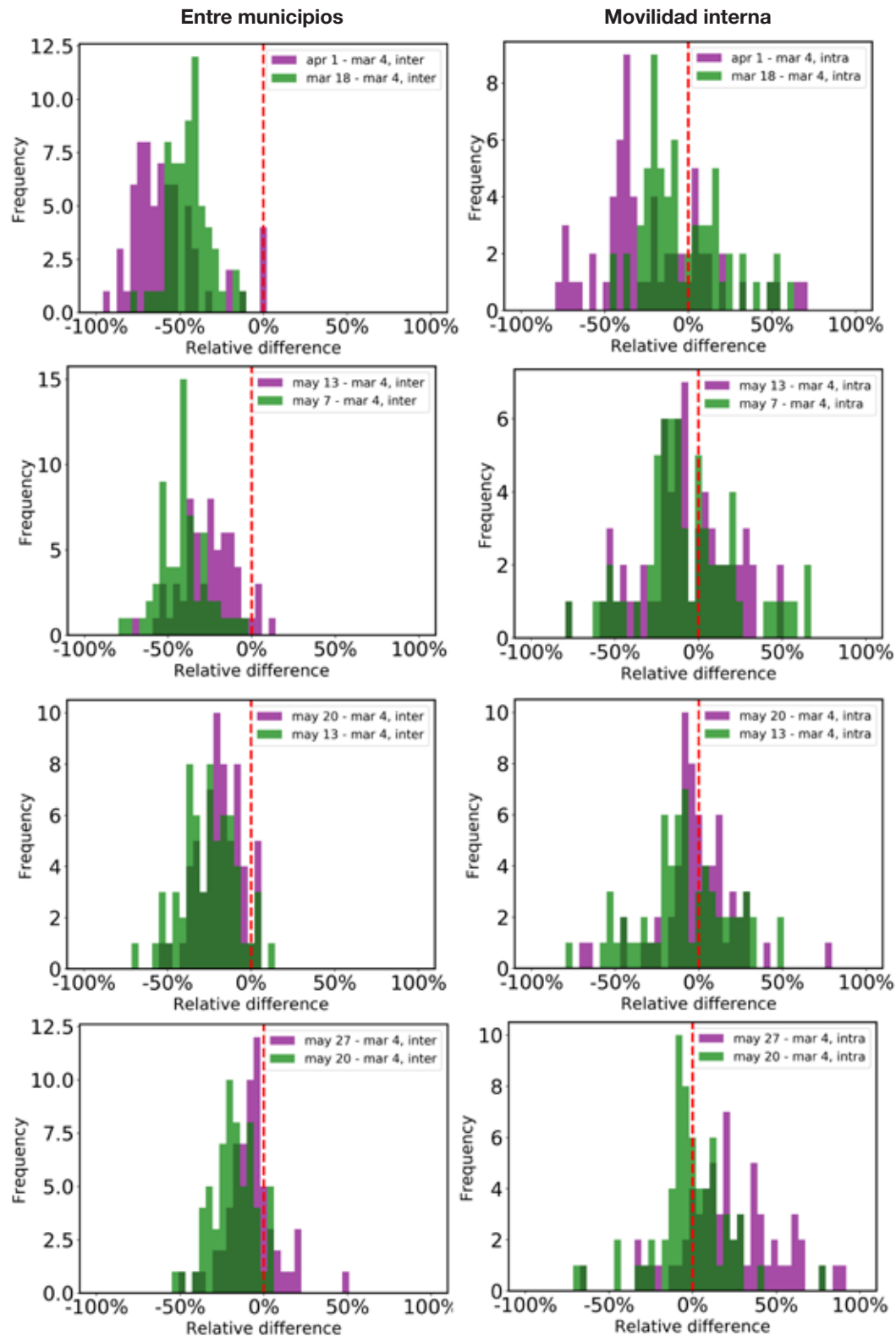
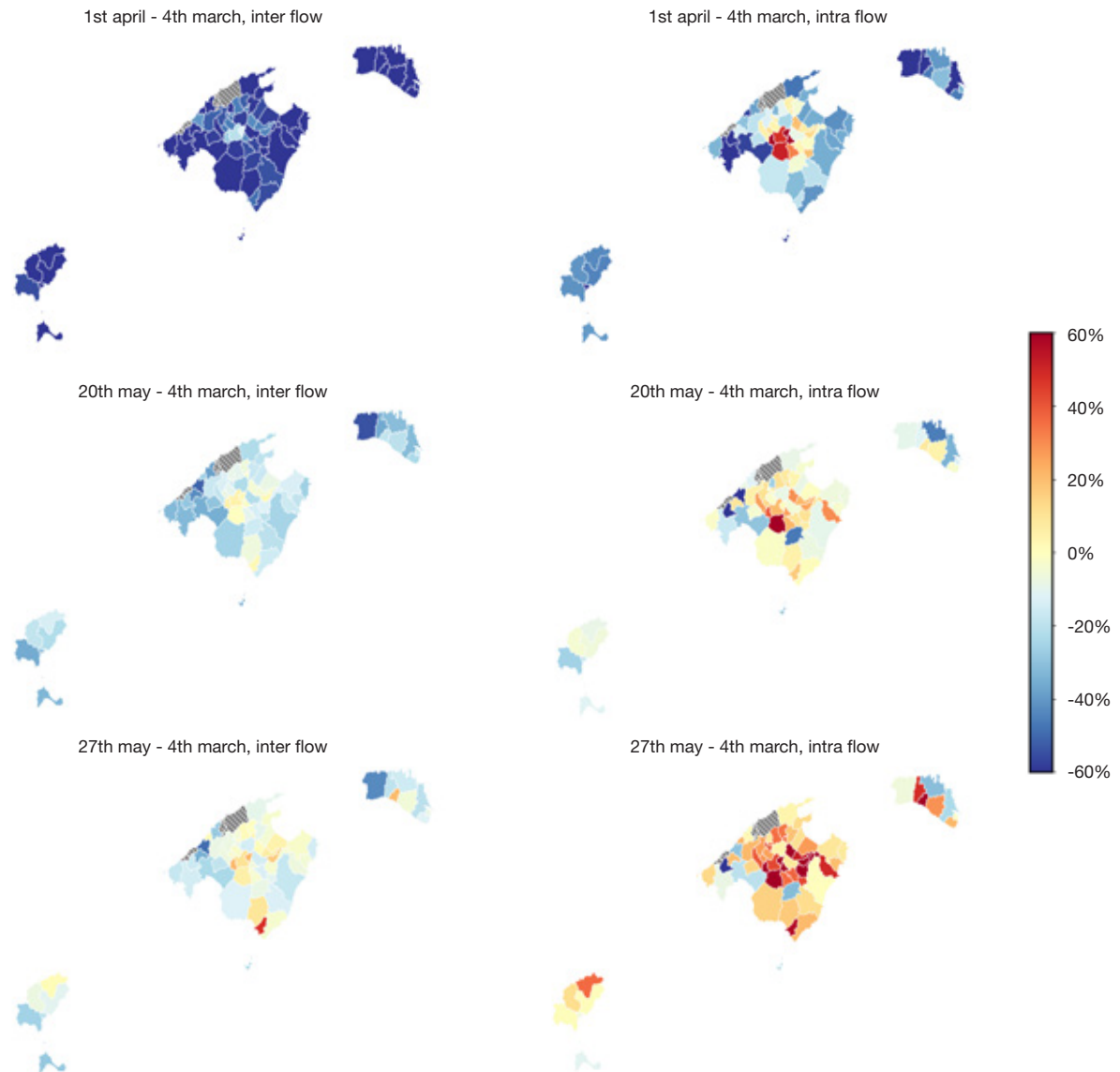


Figura 3: Movilidad a nivel de municipios en Baleares para el 1 de abril (arriba), 20 de mayo (medio) y 27 de mayo (abajo). Los cambios relativos se miden comparando con la movilidad pre pandemia del 4 de marzo. A la izquierda (derecha) viajes entre (dentro) de los municipios.



Como se ve en la **figura 3**, aunque los viajes entre municipios bajaron fuertemente, se han ido recuperando según pasa el tiempo. Incluso en fase 3 a finales de mayo, se observa una movilidad similar a aquella de marzo antes del confinamiento. Lo mismo se puede ver para la movilidad interna, aunque la reducción es mucho menor y la activación ha sido mucho más notable. Curiosamente, tanto en movilidad interna como externa Palma ha necesitado mucho más tiempo para recuperarse, mientras que los municipios del centro se han activado antes y más fuertemente. Es importante recordar que las actividades agrícolas y ganaderas fueron consideradas esenciales y que son

más importantes cuando avanza la estación. Además, la parte de población que venía a Palma a trabajar se ha visto obligada a quedarse en sus municipios de origen, lo que también ha contribuido a aumentar la movilidad interna.

En resumen, la movilidad es una cuestión fundamental para luchar contra las enfermedades infecciosas. Los patógenos utilizan a las personas, no solo como fuentes de recursos para reproducirse sino también como vehículos. En el IFISC hemos desarrollado un proyecto que nos permite tener un observatorio sobre la movilidad tanto a nivel estatal como balear.

Referencias

1. Mattia Mazzoli, David Mateo, Alberto Hernando, Sandro Meloni, Jose Javier Ramasco medRxiv: 2020.05.09.20096339; doi.org/10.1101/2020.05.09.20096339

ORIGINAL

Pandemia por Coronavirus en Illes Balears, primera onda epidémica

Coronavirus pandemic in the Balearic Islands, first epidemic wave

Jaume Giménez Durán, Antonio Pareja Bezares, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Nuñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Servei d'Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública i Participació. Conselleria de Salut i Consum. Govern de les Illes Balears

Correspondencia

Jaume Giménez Durán

Servei d'Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública i Participació

Conselleria de Salut i Consum. Govern de les Illes Balears

Carrer de Jesús 38 A - Palma

E-mail: jgimenez@dgsanita.caib.es

Recibido: 2 -IX - 2020

Aceptado: 21 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.34

Resumen

Se describe la aparición y difusión de la nueva enfermedad COVID-19 desde el aspecto de la vigilancia epidemiológica. El virus SARS-CoV-2 ha producido una pandemia global en la que estamos inmersos todavía. La aparición del nuevo virus ha representado un desafío de dimensiones colosales en todos los aspectos: virología, conocimiento de la transmisión, enfoques terapéuticos, protección de población más vulnerable, vacunas, etc. Los servicios de vigilancia epidemiológica de España se han enfrentado a la necesidad de controlar la enfermedad y registrar su evolución. Los intentos iniciales de controlar posibles brotes como en 2003 con la epidemia del SARS fueron inútiles, la nueva enfermedad ha mostrado ser mucho más contagiosa y difícil de aislar. Se describen las características de la primera onda epidémica en las Islas Baleares desde el inicio de la enfermedad hasta el final del periodo de desconfinamiento y del estado de alarma el 21 de junio de 2020.

Palabras clave: COVID-19, Epidemiología, Vigilancia, Pandemia.

Abstract

The appearance and spread of the new COVID-19 disease are described from the epidemiological surveillance aspect. The SARS-CoV-2 virus has produced a global pandemic in which we are still immersed. The appearance of the new virus has represented a challenge of colossal dimensions in all aspects: virology, knowledge of transmission, therapeutic approaches, protection of the most vulnerable population, vaccines, etc. The epidemiological surveillance services of Spain have faced the need to control the disease and record its evolution. Initial attempts to control possible outbreaks such as in 2003 with the SARS epidemic were unsuccessful, the new disease has proven to be much more contagious and difficult to isolate. The characteristics of the first epidemic wave in the Balearic Islands are described from the onset of the disease to the end of the period of de-confinement and the state of alarm on June 21, 2020.

Keywords: COVID-19, Epidemiology, Surveillance, Pandemic.

Introducción

En diciembre de 2019 las autoridades sanitarias de China comunicaron la aparición de 27 casos de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei). Se sospechaba etiología vírica y los primeros casos tenían en común la exposición a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente fue

denominado SARS-CoV-2. La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19. El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en su reunión del 30 de enero de 2020. Posteriormente, la OMS lo reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020¹.

En España, cada comunidad autónoma (CCAA) tiene las competencias de salud pública y ejerce la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Los acuerdos en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud entre el Ministerio de Sanidad y las CCAA rigen las decisiones prácticas que en cada momento se deben ir incorporando en la vigilancia de las llamadas "Enfermedades de Declaración Obligatoria" (EDO). Por otra parte, el Centro de Control de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio (CCAES) actúa como punto focal internacional respecto a las obligaciones de vigilancia del RSI.

Desde principios de enero de 2020, el CCAES² empezó a movilizar a los servicios de epidemiología de las CCAA para transmitir la información que se iba obteniendo sobre el nuevo SARS-CoV-2 a través de la OMS y el ECDC (Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades). La información que llegaba desde China parecía muy importante en cuanto a la necesidad de alertar a los sistemas de vigilancia de todos los países. En ese momento inicial, con grandes lagunas en el conocimiento de las características de transmisibilidad del nuevo virus, se creía que China podría controlar la expansión del brote de Wuhan dada su experiencia años atrás con la epidemia del SARS (2003) y gracias a todas las medidas de contención, aislamiento y vigilancia que se estaban implantando en ese país. Sus esfuerzos gigantescos como la construcción en tiempo récord de un hospital dedicado al SARS-CoV-2, la prórroga de vacaciones del Año Nuevo Chino y finalmente el cierre en cuarentena de la región de Wuhan, con alrededor de 45 millones de personas, condicionaron a la OMS para que no se cerraran las fronteras de China al tráfico y comercio internacional. En esos momentos todos los países del mundo seguían con atención la evolución de acontecimientos en China y esperaban que la nueva enfermedad se pudiera controlar allí suponiendo que bastaría incrementar la vigilancia epidemiológica de posibles brotes de expansión de la enfermedad puntualmente en algún otro país, para controlarlos como se hizo en 2003 con el SARS³.

En esa situación de máxima alerta internacional se empezaron a detectar a mediados de enero algunos casos de COVID19 entre personas de origen chino, o de otras nacionalidades que habían viajado a Wuhan, otras regiones de China o incluso a algún otro país asiático adonde hubiera llegado algún caso también. Así las cosas, se detectó en Alemania la primera agrupación de casos COVID19 en Europa. Se trataba de una empresa multinacional con negocios en China. Durante la última semana de enero se detectó el primer caso positivo de COVID19 en España, en las Islas Canarias. Era un turista alemán que había estado en contacto con personas del brote de Alemania. Posteriormente, en la primera semana de febrero, se detectó el segundo caso de España, concretamente en Baleares, en un residente

mallorquín de origen británico, (**Tabla I**). Este paciente había estado esquiendo en los Alpes franceses en compañía de amigos llegados de diversos lugares, entre ellos un británico procedente de Singapur que estuvo en contacto con un infectado, (**Figura 1**).

Tabla I: Características de los dos primeros casos COVID19 detectados en España.

Características	Caso 1	Caso 2
CCAA	Canarias	Baleares
Sexo	Hombre	Hombre
Edad	26	47
Fecha inicio síntomas	29/01/2020	29/01/2020
Síntomas	Fiebre	Mialgia y distermia
Enfermedad de base	Sobrepeso/Obesidad	Ninguno
Hospitalización	30/01/2020	07/02/2020
Exposición de riesgo	Contacto caso 2019-nCov confirmado	Contacto caso 2019-nCov confirmado
Lugar de exposición	Múnich (Alemania)	Les Contamines (Francia)
Ámbito exposición	Hogar	Vacaciones/hogar
Diagnóstico	SARS-CoV-19	SARS-CoV-19
Fecha diagnóstico	31/01/2020	09/02/2020
Coinfección	No	No
Caso importado	Sí	Sí
Evolución	Curación	Curación

El inicio, la fase de control epidemiológico

El primer caso de Baleares fue alertado desde Gran Bretaña por el "Public Health Service" (PHS) británico ya que era un contacto estrecho de un caso británico procedente de Singapur que estuvo esquiendo en los Alpes. Esto sucedía a pocos días de la notificación del caso en Canarias. En aquel momento estos primeros casos en España fueron ingresados en hospitales y aislados en habitaciones con presión negativa, aunque afortunadamente presentaron sintomatología muy leve. Los familiares también fueron ingresados en el hospital en cuarentena hasta comprobar su evolución.

En el momento de la detección del primer caso de Baleares, la confirmación diagnóstica mediante técnicas moleculares de PCR ("Polymerase Chain Reaction") se realizaba de forma centralizada en Majadahonda (Madrid) en el laboratorio del Centro Nacional de Microbiología (CNM). Todavía no se disponía de los reactivos específicos para el nuevo virus en todas las CCAA. Inmediatamente se movilizaron todas las consejerías de salud para dotar al menos a su laboratorio de referencia del material necesario para hacer PCR para SARS-CoV-2. También algunos laboratorios de la medicina privada, entre ellos alguno de Baleares, que sería de mucha utilidad para el estudio de los contactos estrechos inicialmente.

El primer caso COVID19 en Baleares, detectado el 7 de febrero, dio lugar al inicio de un estudio de contactos (ECC) rápido y exhaustivo. Era necesario para poner en cuarentena a quienes fueran contactos estrechos

y evitar que se produjera un primer brote a partir de ese único caso. El servicio de epidemiología, con la colaboración del paciente, pudo determinar quiénes y cuantas personas fueron contactos estrechos de este primer caso durante los 5 primeros días desde el inicio de síntomas. El ámbito familiar, el más fácil de determinar comprendía 3 personas convivientes (esposa e hijas); el ámbito laboral fue nulo dado que el caso trabajaba en su propio domicilio; el ámbito social fue más numeroso:

- Pasajeros sentados en las dos filas alrededor del caso que viajaron en avión en los vuelos de Ginebra a Barcelona y luego de Barcelona a Palma, tripulación incluida.
- Taxista que lo llevó desde el aeropuerto a casa cuando regresó de esquiar.
- Padres y profesores de la escuela de las hijas, con quienes conversó cuando las acompañaba a la escuela.
- Fiesta de cumpleaños infantil a la que acudieron sus hijas y él como acompañante, estando en contacto con diversas familias, incluida alguna profesora de la escuela.

El total de contactos estrechos que se pudo determinar fue de 71 personas, entre adultos y niños. Después de ser contactados desde el servicio de epidemiología se les hizo un seguimiento activo telefónico diario con ayuda del personal del Servicio de Atención Médica Urgente (SAMU) 061 del IB-Salut. A todos ellos se les hizo vigilancia activa durante los 14 días posteriores a la exposición de riesgo. La recomendación para seguir por los contactos estrechos relacionados con el ámbito escolar (profesores

o niños) fue la cuarentena domiciliaria. Debían controlar su temperatura cada 12 horas y avisar si presentaban cualquier sintomatología. Al resto de contactos adultos, se les recomendó distanciamiento social y familiar, control de temperatura y seguimiento telefónico, pero se les permitía ir a su trabajo si no tenían síntomas.

El seguimiento de estos primeros contactos hizo necesaria la toma de frotis para PCR al desarrollar una docena de estas personas alguna sintomatología. En esta actividad Baleares fue pionera en mantener en sus casas a estos contactos mientras se desplazaba a domicilio un vehículo especial del SAMU 061, con personal sanitario equipado con trajes de protección individual (EPI's), para tomarles muestra de frotis nasofaríngea y llevarla al laboratorio para hacer PCR. Ninguno de los contactos fue positivo y se pudo acabar el seguimiento a los 14 días.

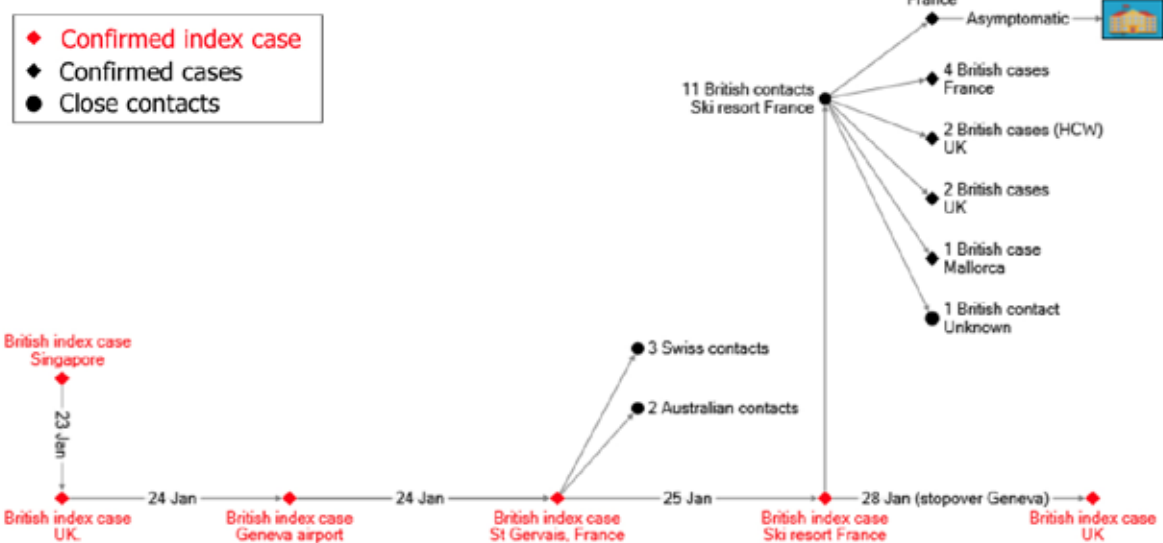
La difusión del virus, fase de contención

Los criterios de riesgo epidemiológico para ser casos COVID19 fueron revisados casi semanalmente en la Ponencia de Alertas y Emergencias Sanitarias a medida que se iban conociendo nuevas informaciones sobre el virus y su evolución epidemiológica internacional.

El criterio de riesgo por contacto con animales desapareció del listado de factores pronto. El 6 de febrero se incluyó el criterio de casos graves hospitalizados por cuadros respiratorios de etiología incierta una vez descartados virus y otros gérmenes habituales, siempre que hubiera

Figura 1: Agrupación de casos relacionados con un resort de esquí en los Alpes franceses.

Transmission chain of cases related to the French ski resort cluster (n=11)



(Fuente: ECDC)

el antecedente de un viaje a China. Mientras tanto la evolución de la epidemia iba avanzando en algunos países de Asia (China aparte de Hubei, Corea del Sur, Japón y Singapur). Así el 19 de febrero se introdujo en los criterios de riesgo el haber viajado a alguno de los países citados. También se modificó el criterio B) de sospecha clínica en aquellos casos hospitalizados por procesos respiratorios de etiología incierta y/o evolución tórpida, ahora sin el antecedente de viajes. De esta manera se pretendía detectar la posible transmisión comunitaria del virus.

El análisis de los primeros casos en investigación en España, tanto de los descartados como de los confirmados por SARS-CoV-2, puso en marcha la dinámica de notificación desde la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las CCAA (RENAVE) al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) a través de la plataforma vía Internet SIVIES y al CCAES. Este último remite información al ECDC, cumpliendo así con las obligaciones de vigilancia nacionales e internacionales. Las CCAA iniciaron la notificación diaria al Ministerio de Sanidad de las cifras de casos confirmados de COVID19 que se iban acumulando: total de casos, casos en profesionales sanitarios, hospitalizaciones, ingresos en UCI, fallecidos y casos recuperados. La notificación de esta nueva "EDO" incluye información clínico-epidemiológica consensuada y aprobada por la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y la RENAVE. La información recogida en estas notificaciones es crucial para determinar características clínicas, epidemiológicas y virológicas de los casos de infección por SARS-CoV-2 que se identifican en España.

El CNE⁴ a 20 de febrero de 2020, había recibido información de 25 casos descartados y dos casos positivos a SARS-CoV-2. Los 25 casos investigados y descartados, se identificaron en ocho CCAA:

Andalucía, Canarias, Castilla La Mancha, Comunitat Valenciana, Madrid, Murcia, País Vasco y Baleares. El número de investigaciones varió entre 1 en Castilla La Mancha, Comunitat Valenciana y Murcia, y 6 en Baleares y Canarias. De los 25 casos de los que se disponía de información, 11 tenían antecedentes de contacto estrecho con un caso confirmado de contagio por SARS-CoV-2, ocho tenían antecedentes de viaje a la provincia de Hubei, en China y tres habían tenido contacto con un enfermo afecto de una infección respiratoria. Hay que recordar que en ese momento sólo se hacía un estudio de "caso en investigación" a aquellos pacientes que pudieran acreditar algún tipo de riesgo epidemiológico, (Tabla II). Además, se consideraba que los casos de COVID19 sólo podían transmitir la infección desde que iniciaban síntomas y durante los primeros 5 días, básicamente a personas que fueran "contactos estrechos". Esto se vería más tarde como erróneo⁵. Se ha comprobado que los casos pueden ser contagiosos desde al menos dos días antes de iniciar síntomas, que estos síntomas pueden ser muy poco manifiestos, –pauci u oligosintomáticos–, e incluso más tarde se consideraría que los casos podían ser asintomáticos⁶ y a pesar de ello llegar a producir transmisión (Figuras 2 y 3).

Tabla II: Antecedentes epidemiológicos de riesgo de los casos en investigación por SARS-CoV-2 que han sido descartados (N=25) con datos a 20 de febrero de 2020.

Antecedentes epidemiológicos de riesgo	Nº	(%) ¹
Contacto con un enfermo de infección respiratoria aguda	3	30
Viaje a Hubei	8	44
Contacto estrecho con casos SARS-CoV-19 probable o confirmado	11	61
Visita a centro sanitario	0	0
Trabajador sanitario	0	0
Contacto con animales	0	0

(Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica RENAVE, CNE -ISCIH-).

Figura 2: Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas. (Fuente: CCAES)

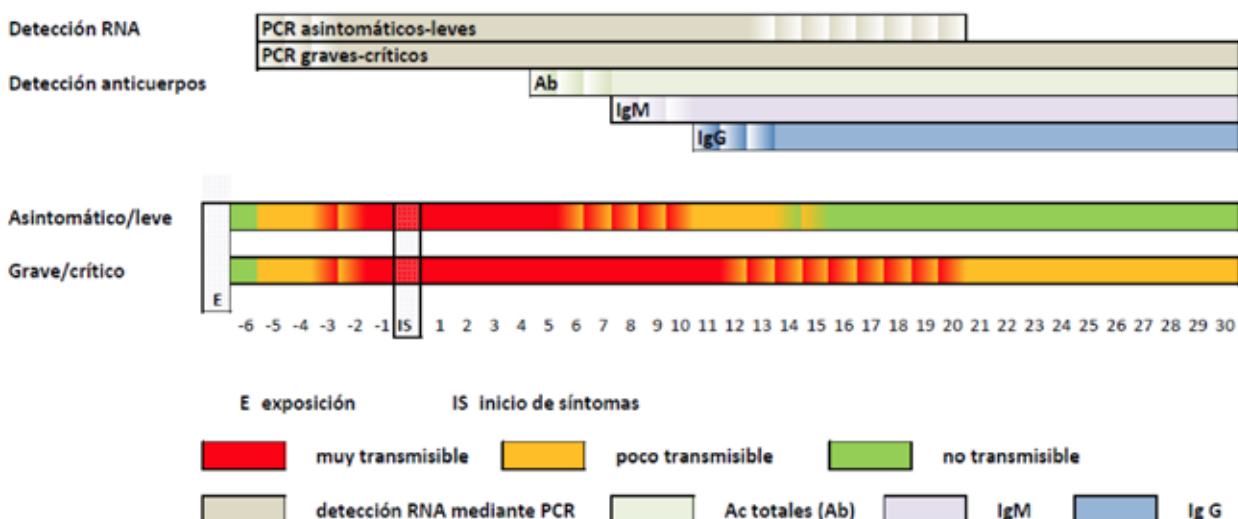
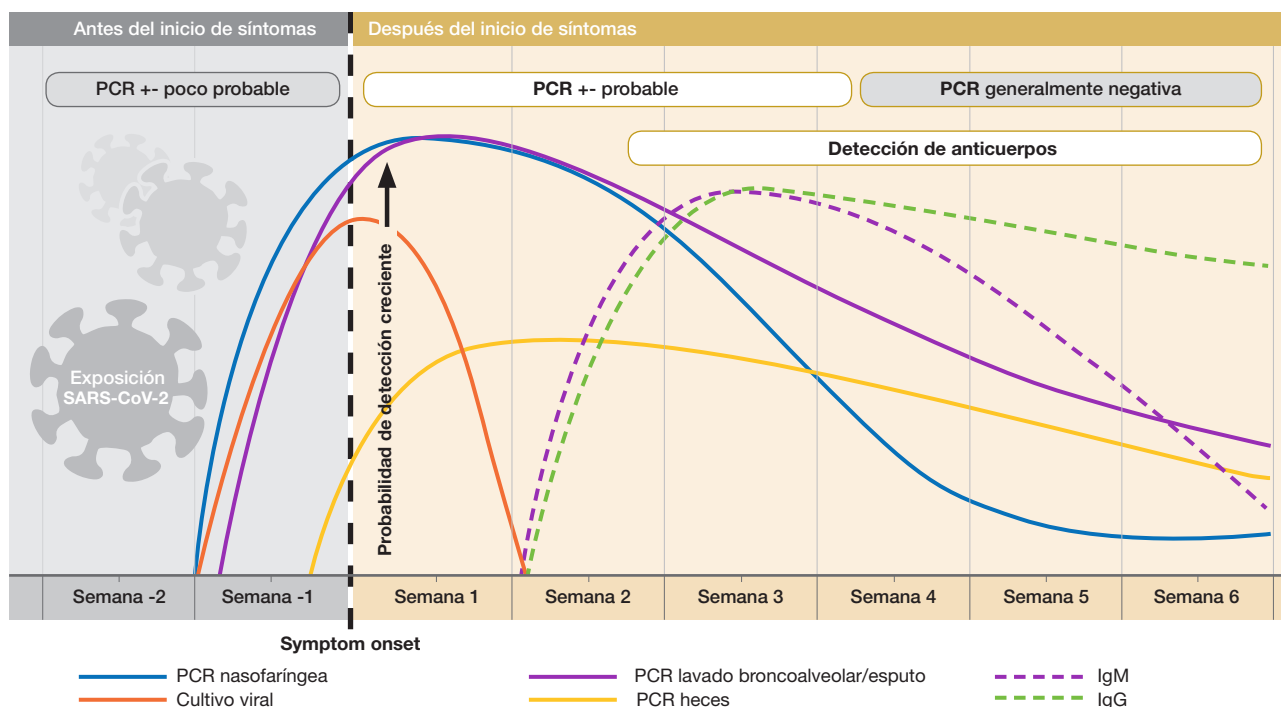


Figura 3: Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA.



El 21 de febrero se detectó un brote importante de COVID19 en varios pueblos de la región italiana de Lombardía, que llevaron al gobierno italiano a decretar un aislamiento perimetral de la zona. A los pocos días, dado el incremento de casos, su gravedad y la evidencia de transmisión comunitaria, debieron aislar varias regiones del norte italiano, con el consenso del ECDC. A partir de entonces, concretamente desde el 24 de febrero empezaron a detectarse en diversas CCAA de España casos en personas que habían viajado al norte de Italia en fechas recientes.

En Baleares el segundo caso confirmado también fue importado, en este caso desde Bérgamo, Italia, con inicio de síntomas el 27 de febrero. El tercer caso inició síntomas el 2 de marzo, procedía de Milán. A partir de la primera semana de marzo empezó un goteo continuado de casos importados cuya exposición de riesgo se había dado en el norte de Italia, y posteriormente en Madrid, donde ya empezaba a haber un número importante de casos. Así las cosas, el 5 de marzo ya se habían notificado en España un total de 237 casos, y en Baleares 6 casos, (Tabla III, Figura 4).

A partir del principio del mes de marzo, aumentó el número de consultas de personas que cumplían o así lo creían alguno de los criterios de riesgo epidemiológico para ser casos de la nueva COVID19. La atención telefónica del 061 empezó a ser difícil de manejar por el volumen de consultas y los criterios epidemiológicos cambiantes que se les hacían llegar. También llevaban a

cabo el seguimiento telefónico que implicaba la vigilancia activa de los contactos estrechos de casos. El servicio de epidemiología daba apoyo como consultores para los supervisores de la sala del 061. La difusión de la epidemia fue muy rápida, casi explosiva. Entre el 5 y el 14 de marzo, cuando se declaró el estado de alarma, se estaba ya haciendo el seguimiento de 54 casos confirmados: 8 casos importados de Italia (7) y Portugal (1); 18 casos extracomunitarios (procedentes de otras CCAA, básicamente Madrid) y 28 casos autóctonos (11 profesionales de medicina o enfermería y 17 sin riesgo conocido) figura 5.

Además de estos 54 casos confirmados se estaba siguiendo la evolución clínica en aislamiento de 276 "casos en investigación". Esta denominación correspondía a personas que habían presentado alguna situación considerada de riesgo epidemiológico y / o presentaban sintomatología compatible, (Tabla IV). A estos casos se les pedía una prueba de PCR, pero se hallaban pendientes de resultados que tardaban más de una semana dados los medios disponibles en aquellos momentos. A todos ellos hay que sumar otras 196 personas calificadas como contactos estrechos en seguimiento, y que debían recibir las llamadas telefónicas y la atención consiguiente. Todo este volumen de casuística confirmada o provisional sumaba 526 personas sólo entre el 6 y el 14 de marzo. Es decir, los casos confirmados el 5 de marzo se había multiplicado por 9 en una semana (Figura 6).

Tabla III: Situación en España a 5 de marzo 2020.

Distribución de casos por comunidades autónomas

CCAA	Casos nuevos desde la última actualización 04.02.2020 18h	Total casos acumulados	IA	Casos UCI	Fallecidos	Casos con vínculo o secundarios	Sin vínculo	PERSONAL SANITARIO
Andalucía	0	12	0,143	1	0	12	0	4
Aragón	-	1	0,076	1	0	0	0	0
Asturias	2	5	0,489	2	0	0	3	0
Baleares	1	6	0,522	0	0	0	0	0
Canarias	0	8	0,372	0	0	8	0	1
Cantabria	-	10	1,721	-	0	10	0	0
Castilla La Mancha	1	13	0,639	1	0	0	0	0
Castilla y León	0	11	0,458	1	0	0	0	2
Cataluña	9	24	0,313	0	0	15	0	3
Ceuta	-	0	0,000	-	0	0	0	0
C. Valenciana	-	19	0,380	-	1	0	0	0
Extremadura	0	6	0,562	0	0	6	0	0
Galicia	0	1	0,037	0	0	0	0	0
Madrid	20	90	1,351	2	1	7	7	3
Melilla	-	0	0,000	-	0	0	0	0
Murcia	0	0	0,000	0	0	0	0	0
Navarra	0	3	0,459	1	0	0	0	0
País Vasco	-	17	0,770	-	1	0	2	4
La Rioja	4	11	3,472	0	0	9	0	2
TOTAL	37	237	0,508	9	3	67	12	19

Total acumulados
ESTUDIADOS: 7.846
TOTAL CONFIRMADOS: 237
CASOS PENDIENTES DE RESULTADOS*: 234 (*datos de 11 CCAA)

Figura 4: Primeros casos en diversas CCAA de España. Fuente: CCAES, Ministerio de Sanidad

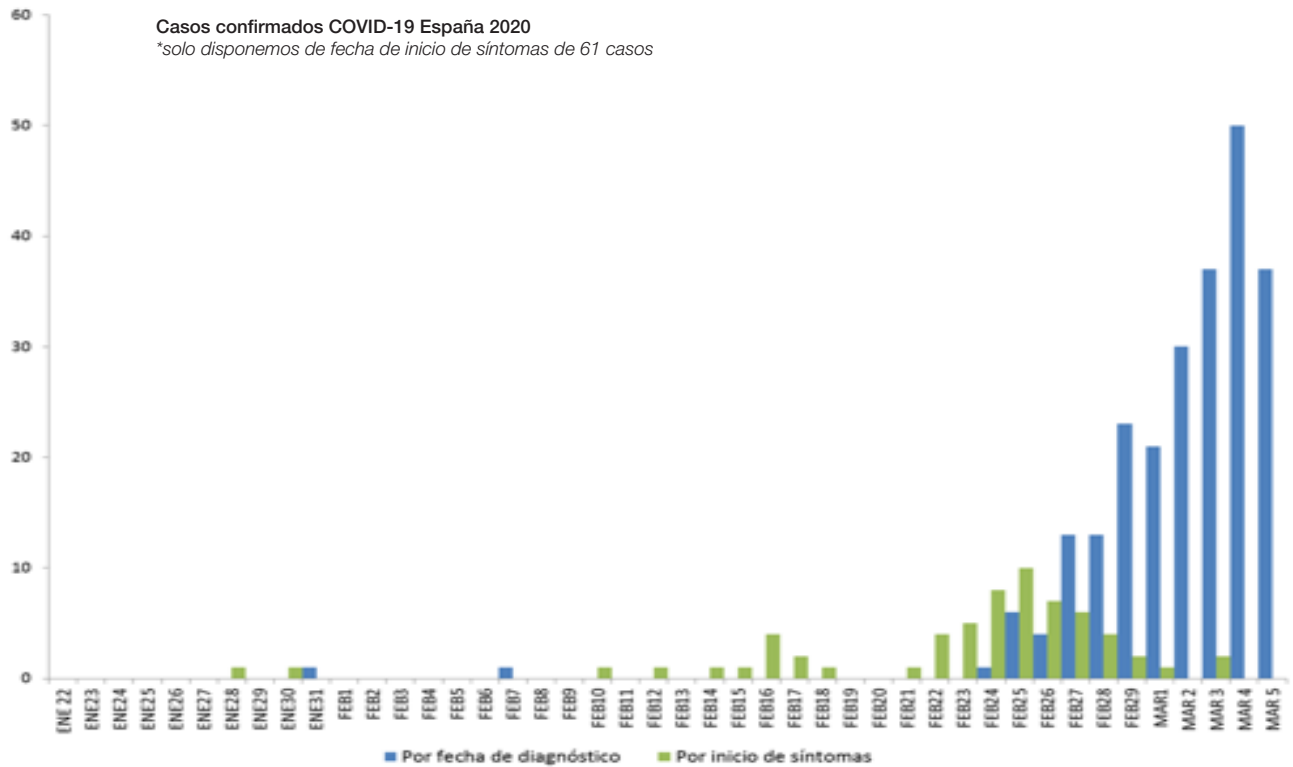


Tabla IV: ILLES BALEARS. Casos en investigación, pendientes de PCR entre el 5 y el 14 de marzo de 2020.

CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS	MALLORCA	MENORCA	IBIZA	FORMENTERA	Isla no conocida/ No residente
Contactos estrechos de casos diagnosticados	57	4	5	–	7
Viaje a Zonas de Transmisión					
ITALIA	17	–	1	–	5
MADRID	84	8	20	4	17
LA RIOJA			1		
ASIA (JAPÓN / SINGAPUR)	1	–	–	–	1
ALEMANIA (RENANIA)	1	–	–	–	–
Criterio B):					
Hospitalización por cuadros respiratorios graves	8	1	–	–	–
Sin criterio / No conocido	28	–	4	2	–
TOTAL: 276	196	13	31	6	30

Figura 5: Primeros casos COVID-19 hasta el 5 de marzo, según fecha de inicio de síntomas.

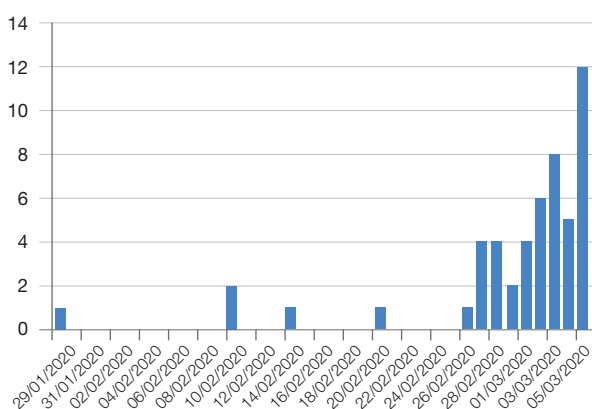
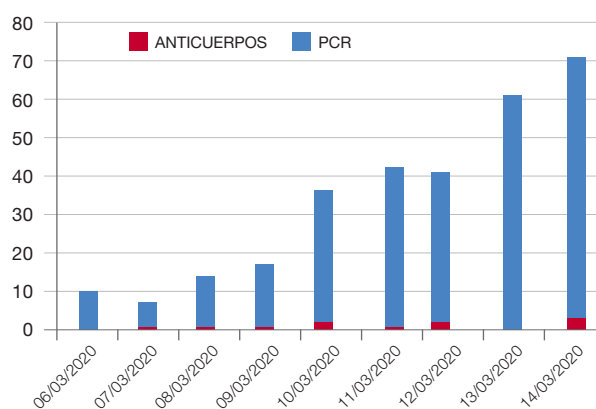


Figura 6: Primeros casos COVID-19 entre el 6 y el 14 de marzo, según fecha de inicio de síntomas.



A principios del mes de marzo se empezaron a utilizar como pruebas diagnósticas nuevos tests basados en la detección de anticuerpos, con diverso éxito hasta que se dispuso de serologías mediante técnicas de alto rendimiento, que ofrecían alta fiabilidad. A las dificultades diagnósticas por falta de material para muestras de PCR y capacidad de los laboratorios se añadía la escasez general de material de protección para los sanitarios (mascarillas, batas, guantes, etc.). Este era un problema generalizado en muchos países occidentales que dependían de la fabricación en China, que por motivos obvios se había limitado primero y repartido después de forma desigual entre los diversos países compradores. Todo esto llevó a un incremento del riesgo y aparición de casos entre los profesionales de la sanidad⁷ y sobre todo de centros sociosanitarios.

La explosión de la pandemia, fase de mitigación

El rápido incremento exponencial de casos confirmados o en investigación, y sobre todo la aparición de casos graves de enfermedad respiratoria hospitalizados sin que presentaran criterios epidemiológicos de sospecha

indicaban que existía ya una gran tasa de transmisión comunitaria del virus. La situación era similar en diversos países de Europa, Asia y empezaba a pasar en América. La OMS hizo una declaración el 11 de marzo reconociendo que nos enfrentamos a una pandemia global por SARS-CoV-2. A partir de ese día y sobre todo desde el 14 de marzo cuando el Gobierno central declaró el “estado de alarma” iniciamos la fase de mitigación en la lucha contra la pandemia. En esta fase, reconocida ya la transmisión comunitaria del virus, no era posible identificar cadenas de transmisión de contagios o brotes y además tanto el servicio de epidemiología como la atención sanitaria se hallaban desbordados o al borde de estarlo.

En las Baleares se produjo el primer caso mortal el 12 de marzo. Fue diagnosticado en una persona ingresada en UCI con criterio B: “caso hospitalizado por proceso respiratorio de etiología incierta y/o evolución tórpida, sin antecedente epidemiológico valorable”. El caso era una paciente vulnerable, enferma renal en hemodiálisis, y dada su relación con el hospital, sanitarios y otros pacientes vulnerables se hizo necesaria una cuarentena del personal sanitario que la había atendido desde el inicio hasta el momento del diagnóstico, además de los compañeros de diálisis y por supuesto la familia. Esta

situación inesperada, dejó claramente establecido que el virus circulaba ya ampliamente por la comunidad, que existía amplia transmisión comunitaria dado que estaba afectando cada vez a un número mayor de casos sin que se pudiera establecer un vínculo epidemiológico entre ellos, sin criterios de riesgo por viajes ni contacto con otros casos diagnosticados y lo que es más grave, que ya estaba afectando a personas vulnerables y sanitarios. De hecho, estas situaciones en las que se intentaba detectar casos por el criterio B, ya había puesto en alerta a los servicios sanitarios del país tras la primera defunción por COVID-19 registrada en España, concretamente en la Comunidad Valenciana. Se trataba de un caso que había fallecido en enero y del que se analizaron a posteriori muestras que confirmaron su infección por virus SARS-CoV-2, sin que en ningún momento se hubiera podido demostrar ningún criterio epidemiológico de riesgo. Esta misma situación se había producido en otros países recientemente, cuando revisaron autopsias de éxitus del mes de enero, concretamente en Francia y en Italia.

El origen de los primeros casos COVID-19 que se detectaron en Baleares se podría explicar en parte por la entrada del virus en las Illes Balears atendiendo a tres periodos diferentes: el inicio (febrero) hasta el 5 de marzo, ente el 5 y el 14 de marzo y después del 14 de marzo (**Figuras 7, A y B**). En el inicio los casos fueron claramente importados desde países terceros donde existían casos que se estaban empezando a diagnosticar. Con cifras globales de diagnósticos confirmados registrados ya a final de junio podemos decir ahora que estos casos importados en febrero representaron un porcentaje valorable junto a los extracomunitarios (procedentes

de otras CCAA), que fueron disminuyendo dado que después del estado de alarma se limitaron mucho los viajes hasta el archipiélago Balear. Si hasta el 5 de marzo hubo un 14% de importados (7 casos) y 18% de extra-CCAA (9 casos), sobre un total de 51 diagnosticados, estos porcentajes bajaron al 2% de importados (6 casos) y 5% de extra-CCAA (16 casos) sobre un total de 299 casos hasta el 14 de marzo. Con posterioridad a la declaración del estado de alarma y la imposición de limitaciones de la movilidad estos porcentajes desaparecieron prácticamente.

Desde el inicio del estado de alarma la actividad de todo el Sistema Nacional de Salud, y de los Servicios de Vigilancia Epidemiológica en las Direcciones Generales de Salud Pública quedaba dirigida a intentar mitigar las consecuencias ya imparable de la pandemia declarada recientemente. El riesgo de colapso sanitario era ya una realidad en algunas CCAA y prácticamente todas se hallaban en riesgo. De hecho, la rapidez con la que se multiplicaban los casos no daba oportunidad para hacer casi ninguna intervención de salud pública, excepto el confinamiento. Es verdad que en los primeros días del estado de alarma no se limitaron muchas actividades, empezando por la actividad laboral. Pero dada la multiplicación de casos se hizo necesaria una limitación máxima de las actividades sociales y económicas en el país. La movilidad general hubo de restringirse al máximo dejando sólo exentas a las personas con profesiones esenciales: servicios sanitarios y sociosanitarios, policías, bomberos, sector de la alimentación, sector agrícola, servicios de limpieza, transporte de mercancías esenciales y servicios profesionales-técnicos de urgencias diversas.

Figura 7A: Origen de los primeros casos COVID-19 en las ILLES BALEARS. Desde el inicio hasta el 5 de marzo.

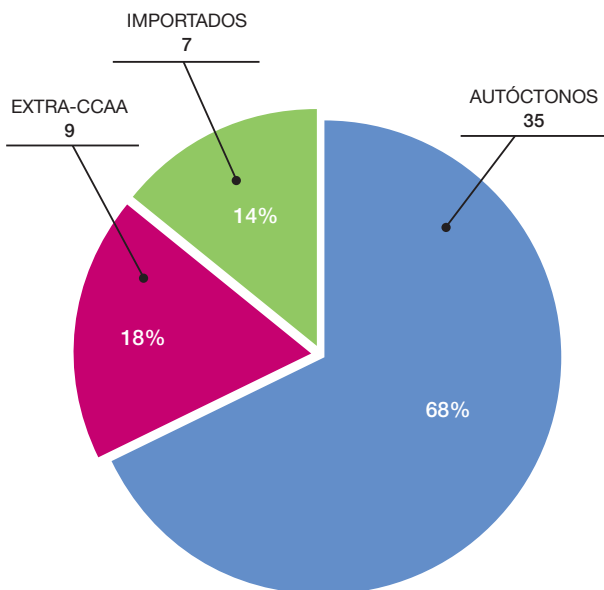
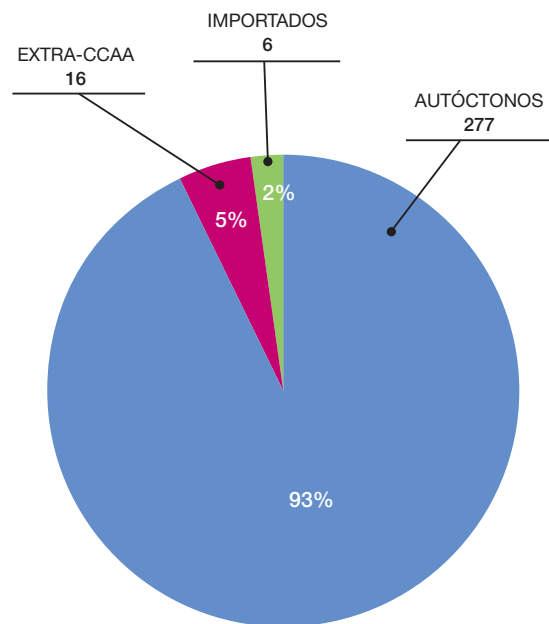


Figura 7B: Origen de los primeros casos COVID-19 en las ILLES BALEARS. Del 5 al 14 de marzo.



La curva exponencial de casos y el aplanamiento de la curva

El aumento del número de casos diario a mediados de marzo era tan rápido que dibujaba una curva exponencial ascendente. La situación era recurrente en todas las CCAA y en diferentes estados europeos, que eran los que se empezaban a afectar más gravemente en esos momentos (**Figura 8 A, B**). Los casos que se podían confirmar al inicio eran prácticamente los más graves, dado que debían acudir al hospital donde se les podía hacer la prueba de PCR en urgencias al ingresar. Aunque esto fue así mayoritariamente, en Illes Balears las Gerencias de Atención Primaria organizaron un sistema de atención domiciliaria y seguimiento de casos sintomáticos no-graves, mediante lo que se llamó UVACS (Unidades Volantes de Atención a la COVID-19). Estas unidades de atención domiciliaria sustituyeron en su función inicial a los servicios del SAMU-061, que recuperaron su actividad principal de atención a las urgencias médicas.

Figura 8A: Evolución COVID-19 en el primer mes desde el estado de alarma. Casos confirmados, hospitalizados en planta y en UCI.

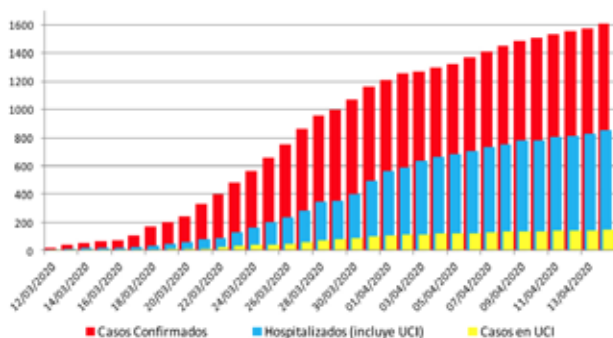
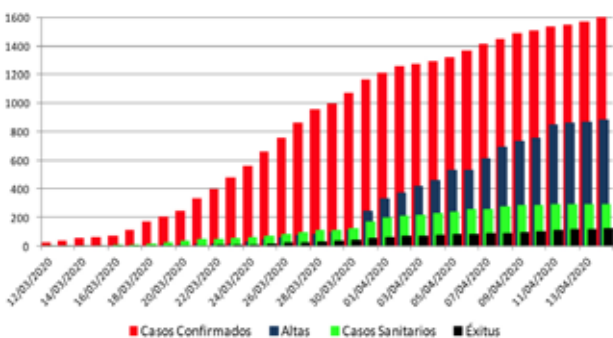


Figura 8B: Evolución COVID-19 en el primer mes desde el estado de alarma. Casos confirmados, altas hospitalarias, casos en sanitarios y éxitos.



El confinamiento global del país era una decisión desesperada para reducir la velocidad de los contagios y el colapso del sistema sanitario del país. El objetivo estaba claro, reducir toda la mortalidad posible y evitar el colapso de los hospitales y las UCIS. La situación fue muy diversa en cada CCAA, siendo las de mayor

densidad de población las que se llevaron la peor parte, especialmente en el ámbito de las residencias sociosanitarias. La población de mayor edad y/o con patologías previas son las personas más vulnerables ante cualquier enfermedad aguda, y la COVID-19 hizo estragos en muchas residencias de la tercera edad. El personal sociosanitario no estaba suficientemente preparado ni disponía de medios de protección al inicio de la pandemia, especialmente en las residencias privadas más pequeñas e infradotadas de personal. Este problema agravó la letalidad de la COVID-19 y obligó a intervenir residencias privadas en muchas CCAA.

La velocidad de contagio de la infección, representada por el número de reproducción instantáneo (R_t), indicaba que por cada caso confirmado al principio de marzo se producían más de tres casos secundarios en Baleares. El volumen de casos confirmados durante la semana se multiplicaba por varios factores en la siguiente. Afortunadamente el confinamiento empezó a dar resultado como se esperaba, aunque más lento en unas CCAA que en otras. En Baleares, se consiguió frenar la velocidad de contagio a final de marzo, siendo la semana 13 (del 23 al 29 de marzo) la de más incidencia de nuevos casos confirmados, alcanzándose el pico de incidencia, con 647 casos en una semana, (**Figuras 9 y 10**). A pesar de ello, los hospitales y las UCIs en las Baleares estaban en un nivel de ocupación muy alto, aunque no tanto como en otras CCAA.

Figura 9: Evolución del número R_t y aplanamiento de la curva de casos acumulados.

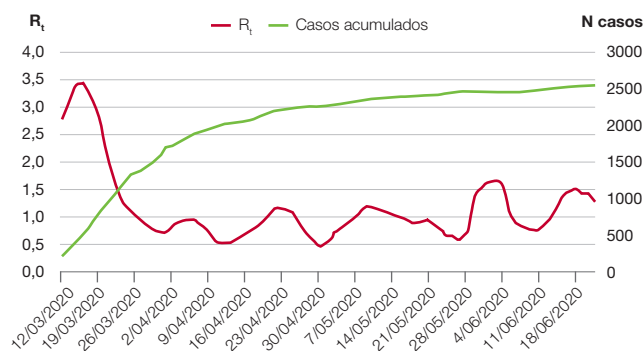


Figura 10: Evolución semanal de casos y semana pico de la primera onda pandémica.

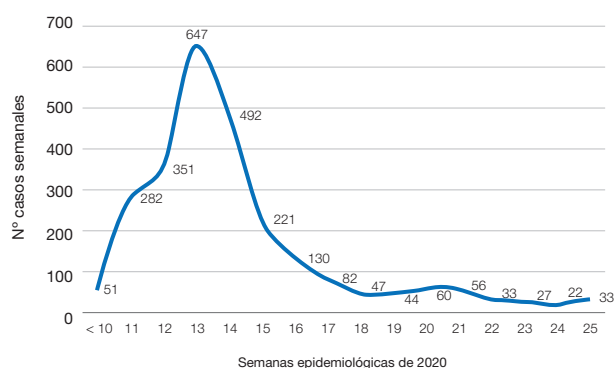


Figura 11 A: Casos acumulados de COVID-19 desde marzo hasta el 21 de junio. Casos confirmados, hospitalizados en planta y en UCI.

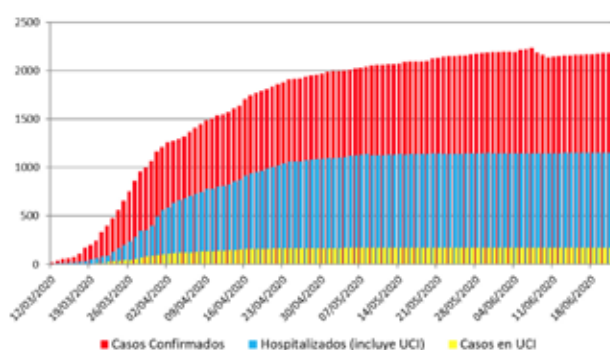


Figura 11 B: Casos acumulados de COVID-19 desde marzo hasta el 21 de junio. Casos confirmados, altas hospitalarias, casos en sanitarios y éxitos.

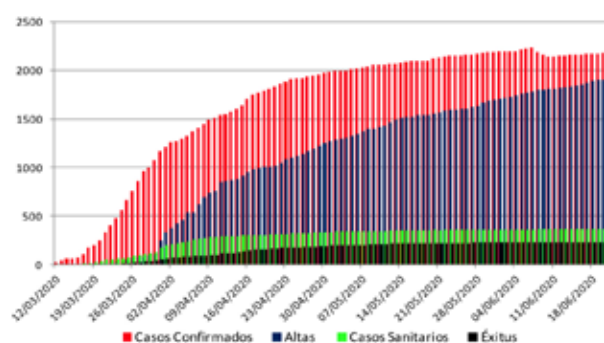


Tabla V: ILLES BALEARS. Casos diagnosticados durante el estado de alarma (14 de marzo al 21 de junio).

ESTADO DE ALARMA		AUTÓCTONOS	EXTRA-CCAA	IMPORTADOS	TOTAL GENERAL
Semana 1ª	Del 14 al 21 de marzo	345	6	-	351
Semana 2ª	Del 22 al 28 de marzo	646	1	-	647
Semana 3ª	Del 29 marzo al 4 de abril	492	-	-	492
Semana 4ª	Del 5 al 11 de abril	221	-	-	221
Semana 5ª	Del 12 al 18 de abril	130	-	-	130
Semana 6ª	Del 19 al 25 de abril	82	-	-	82
Semana 7ª	Del 26 abril al 2 de mayo	47	-	-	47
Semana 8ª	Del 3 al 9 de mayo	44	-	-	44
Semana 9ª	Del 10 al 16 de mayo	60	-	-	60
Semana 10ª	Del 17 al 23 de mayo	56	-	-	56
Semana 11ª	Del 24 al 30 de mayo	33	-	-	33
Semana 12ª	Del 31 mayo al 6 de junio	27	-	-	27
Semana 13ª	Del 7 al 13 de junio	22	-	-	22
Semana 14ª	Del 14 al 21 de junio	32	-	1	33
GLOBAL ESTADO DE ALARMA		2.237	7	1	2.245

Tabla VI: Casos confirmados sintomáticos. Variables básicas a 22/06/2020.

CASOS Y TASAS (por 100.000). Datos acumulados a 22/06/2020						
Edad	Total	Casos		Total	Tasas	
		Mujeres	Hombres		Mujeres	Hombres
0-9	12	4	8	10,7	7,3	13,8
10-19	36	16	20	30,5	27,9	32,9
20-29	179	116	63	133,4	173,6	93,6
30-39	258	153	105	141,7	170,0	114,1
40-49	360	184	176	178,3	189,5	168,0
50-59	368	190	178	229,3	238,4	220,3
60-69	290	136	154	254,7	232,0	278,7
70-79	311	147	164	402,6	355,7	456,4
80-89	241	138	103	598,4	559,0	660,8
≥ 90	127	90	37	1.405,8	1.392,3	1.439,7
Total	2.182	1.174	1.008	189,8	203,6	176,0

Fuente: COVID-19. Illes Balears. Informe 10-2020, Servicio de Epidemiología. http://www.caib.es/sites/epidemiologia/ca/coronavirus_2019-ncov/

Además, los pacientes con COVID-19 en UCI eran de más edad que los de hospitalización convencional, presentaban más factores de riesgo, más letalidad y requerían mayor tiempo de ingreso en UCI.

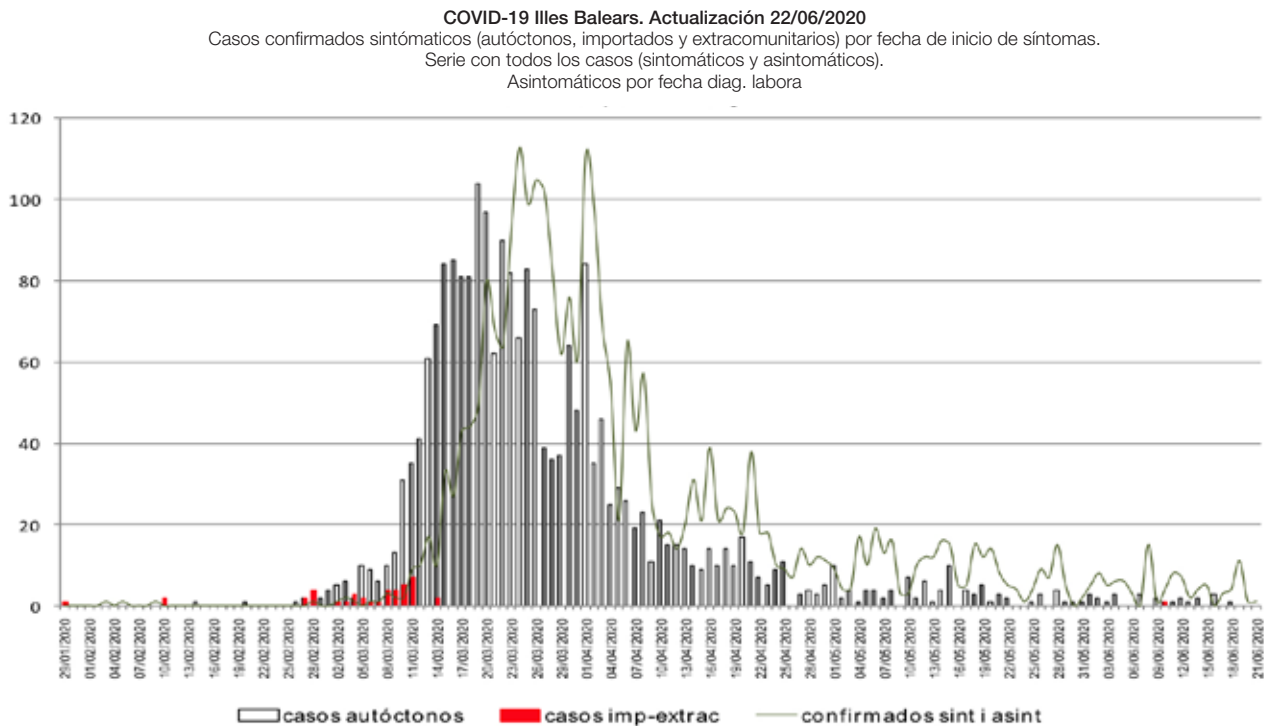
El periodo del “estado de alarma” se declaró en España el 14 de marzo y con prórrogas sucesivas cada 15 días se alargó hasta el 21 de junio, en total fueron 14 semanas (Tabla V). Este periodo comprende unas semanas iniciales de confinamiento total de la población y posteriormente el inicio escalonado de las fases de desconfinamiento⁸ según la evolución de cada CCAA. En Baleares⁹ el volumen de casos confirmados sintomáticos al final de este periodo fue de 2.182 (ver

Tabla VI) teniendo en cuenta la fecha de diagnóstico, figuras 11 A y B. En estas figuras se aprecia una corrección a la baja de los datos acumulados alrededor del 7 de junio. Por esas fechas se produjo otro cambio en el recuento indicado por el Ministerio, en el sentido de no incluir como confirmados aquellos casos que fueron diagnosticados dos meses antes mediante pruebas rápidas de anticuerpos, dada la baja fiabilidad que presentaron estas pruebas. Hay que recordar que, con posterioridad al 11 de mayo, fecha en que a nivel nacional se dio paso al enfoque de la vigilancia COVID-19 desde la Atención Primaria, también cambió el modo de recuento de los casos confirmados. Dado que para entonces ya se había solucionado

prácticamente y desde hacía semanas la escasez de materiales para hacer PCR y se había aumentado mucho la capacidad de los laboratorios clínicos de todas las CCAA. Por tanto, a la cifra total de casos sintomáticos hay que sumar los casos asintomáticos

que se habían detectado con anterioridad al 11 de mayo, pero el Ministerio los excluía del recuento, más los casos asintomáticos que si entraron en el recuento desde el 11 de mayo, en total 2.574 casos en las Islas Baleares, **figura 12**.

Figura 12: Curvas epidémicas desde el primer caso hasta el 21/6/2020.



La priorización de la Atención Primaria

Las UVACS hicieron una actividad muy relevante dando servicio desde la atención primaria a los casos leves que debían aislarse en su domicilio, pero recibían asistencia o consejo sanitario, así como seguimiento clínico en previsión de que pudieran empeorar. Los medios de comunicación difundieron una campaña de información al público en general para aconsejar que no se acudiera a los centros de salud en caso de presentar algún síntoma compatible con la enfermedad COVID-19. Se intentaba así evitar que los centros de atención primaria, sobre todo las consultas o salas de espera pudieran convertirse en lugares de posible contagio múltiple de personas vulnerables por exposición a casos leves iniciales de COVID-19. Afortunadamente la onda epidémica estacional de gripe en Baleares ya estaba en descenso desde hacía unas semanas y extinguida desde la semana epidemiológica 11/2020 (del 9 al 15 de marzo). Esta situación fue de ayuda para los clínicos de manera que ante sintomatología leve de tipo gripal pudieran sospechar y enfocar el diagnóstico como posible COVID-19 y actuar en consecuencia, pues en las primeras semanas no existían los medios para hacer

pruebas de PCR a todos los pacientes sospechosos. De esta manera, durante los tres primeros meses de la pandemia hubieron de aislarse en su domicilio un porcentaje no despreciable de lo que se denominó “casos posibles” de COVID-19. Estos casos posibles eran personas con infección respiratoria aguda leve a quienes no se les podía realizar una prueba de diagnóstico microbiológico. Estos pacientes fueron seguidos mediante atención telefónica desde sus centros de salud o bien a domicilio cuando era necesario, así como derivados al hospital aquellos casos que empeoraban.

Ciertamente estos casos no confirmados inicialmente no pudieron ser diagnosticados en muchos casos hasta después del 11 de mayo, fecha en la que cambió la estrategia de vigilancia y control de la COVID-19 a nivel nacional, pasando a empoderar la atención primaria como el primer lugar para detectar, diagnosticar y controlar a los casos de COVID-19 antes de que tuvieran que ir a los servicios de urgencias hospitalarias. Desde entonces las muestras de frotis para PCR se recogían por diversos circuitos desde la Atención Primaria. El inicio

de esta estrategia¹⁰ significó un cambio también en el recuento de casos confirmados a nivel nacional, dado que a partir de esta fecha todas las CCAA notificaban al Ministerio también los casos asintomáticos que se descubrían al hacer PCR a contactos estrechos de casos confirmados, por ejemplo, en las residencias de ancianos¹¹, en los hospitales, etc. Con esta estrategia dejaban de producirse “casos posibles”, dado que cualquier caso sospechoso debía ser testado. Además, los que habían sido previamente clasificados como posibles podrían ser atendidos ahora en atención primaria y realizarles una serología de alto rendimiento para detectar si presentaban anticuerpos tipo IgM o IgG. En muchos de estos casos, que se habían recuperado a veces con secuelas, –tos residual, astenia, disnea de esfuerzo, anosmia persistente etc.–, se pudo comprobar que presentaban anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2, es decir habían pasado la infección y serían clasificados como “casos de infección resuelta”.

Otra categoría de casos que también han sido registrados, aunque no se ha difundido tanto su recuento es la de “casos probables”. Se trata de pacientes que presentan cuadros de infección respiratoria grave, con neumonía bilateral comprobada radiológicamente y de características compatibles con la COVID-19, pero que resultan negativos en las pruebas de PCR. Se supone que en estos casos hay diversos factores que podrían estar influyendo, desde la baja carga vírica de alguno de los enfermos, pasando por errores en la obtención y manejo de la muestra o bien de la técnica de PCR.

Los diferentes riesgos

Como consecuencia del inicio de la pandemia de COVID-19 en la que todavía estamos inmersos¹², hemos de lamentar las defunciones de un número importante de personas. La COVID-19 es altamente contagiosa y sus efectos discriminan entre las personas de forma que las más vulnerables por razón de edad avanzada o patologías previas son las que acumulan mayor riesgo de mortalidad. Un factor agravante de esta situación es además la convivencia con otras personas vulnerables en un entorno cerrado o casi, como son las residencias de ancianos¹³. En algunas de estas instituciones se ha producido un alto índice de mortalidad durante la primera onda epidémica. No han sido las únicas personas afectadas, por desgracia, también ha existido diversas situaciones que han afectado a multitud de casos¹⁴. Aunque las personas jóvenes también se han visto afectadas por la enfermedad, su riesgo de mortalidad ha sido mucho menor y prácticamente inexistente entre los niños, (Figura 13).

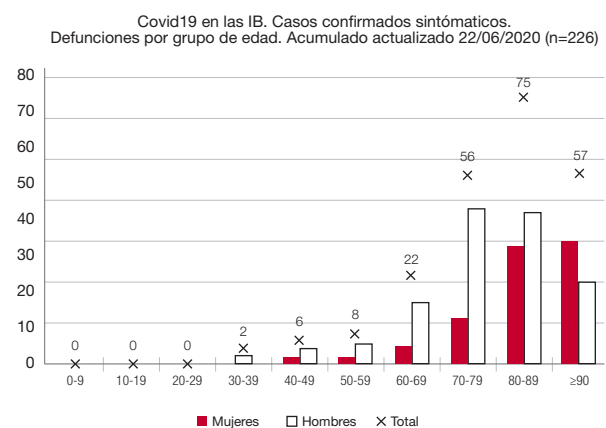
La mortalidad global por COVID-19 recogida hasta el 21 de junio fue en Baleares de 226 casos. De estos, en Mallorca sucedieron 200, en Ibiza 13, en Menorca 12 y

en Formentera 1. En el cómputo global, los éxitos entre usuarios de las residencias geriátricas de las diferentes islas fueron 73, es decir un 32 % de la mortalidad.

La difusión de la enfermedad se sustenta básicamente en las interacciones con otras personas, ya sean del ámbito familiar, laboral o social. También en la forma de relacionarnos, la proximidad entre personas, o bien el espacio de convivencia habitual. Se han visto durante la primera onda epidémica unas diferencias importantes en las tasas de incidencia entre diferentes barriadas o municipios, más fácilmente detectables si consideramos las diferentes Zonas Básicas de Salud (ZBS), figura 14. De facto, podemos intuir que las zonas con mayor densidad de población serán las más afectadas dado que es más probable que haya mayor interacción social entre sus habitantes. De la misma manera, parece más probable que aumente la incidencia entre aquellas personas cuyas condiciones de vivienda podríamos considerar como de hacinamiento. Esto se ha visto reflejado en algunos brotes detectados a principio del verano, entre trabajadores agrícolas “temporeros” que tenían dificultades de alojamiento. Pero no sólo esas condiciones extremas, también se ha empezado a poder relacionar la mayor tasa de incidencia de COVID-19 en barriadas donde el nivel socioeconómico de las personas es más bajo, y por tanto suelen vivir en espacios más pequeños, y en ocasiones compartidos por mayor número de personas¹⁵.

Finalmente, observar cómo ha evolucionado esta primera onda epidémica del SARS-CoV-2 en las diferentes islas de las Baleares: la cifra total de casos confirmados sintomáticos en residentes de Mallorca hasta el 21 de junio fue de 1.897 con una tasa de incidencia acumulada hasta entonces de 211,7 (casos/10⁵ habitantes); en Ibiza fueron 187 casos, que representan una tasa acumulada de 126,4 (casos/10⁵ h.); en Menorca 93 casos, tasa acumulada 99,6 (casos/10⁵ h.); y en Formentera 5 casos, tasa acumulada de 8,3 / 10⁵ h.

Figura 13: Defunciones por COVID-19, actualizadas a 22/06/2020.



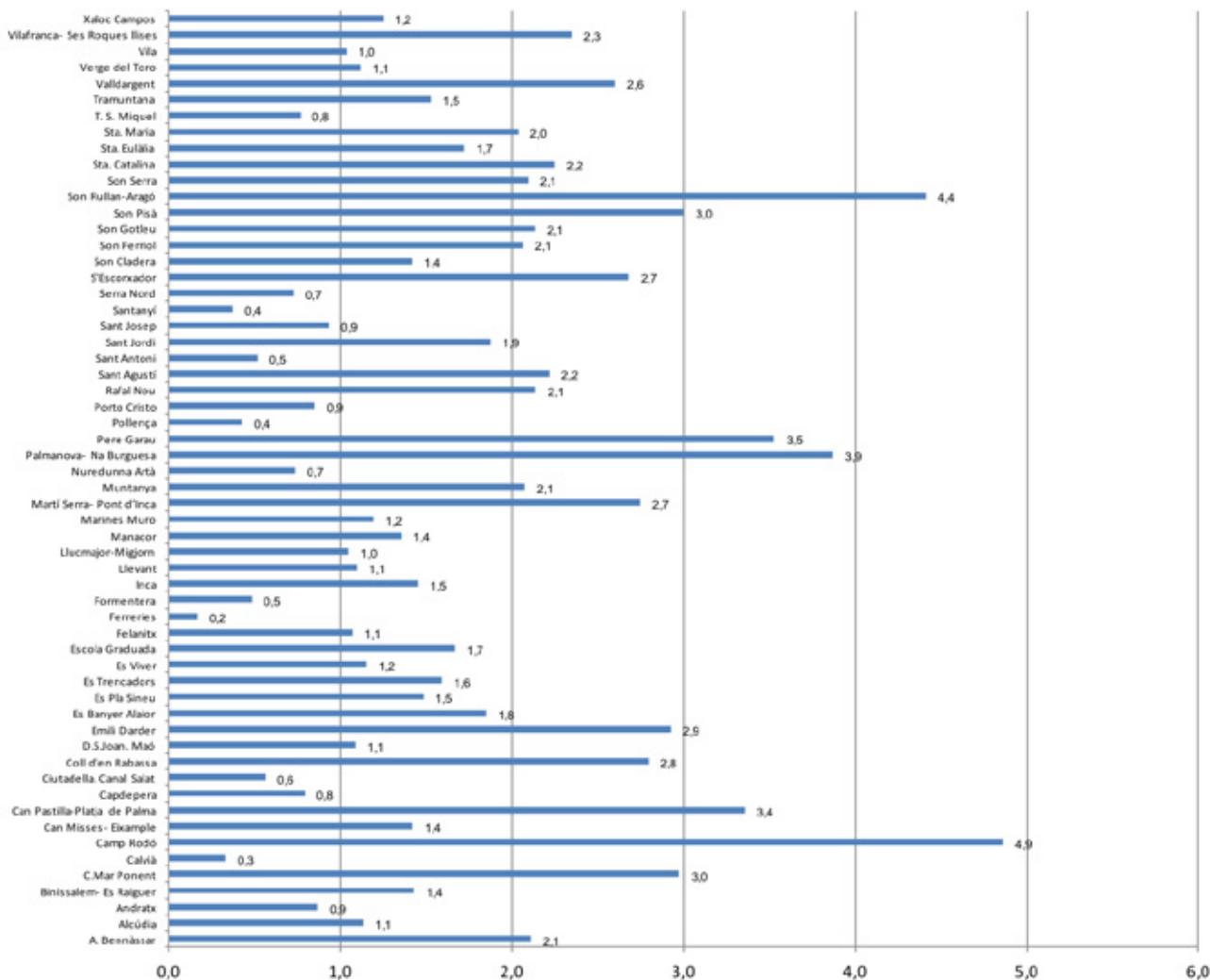
Fuente: COVID-19. Illes Balears. Informe 10-2020, Servicio de Epidemiología.
http://www.caib.es/sites/epidemiologia/ca/coronavirus_2019-ncov/

Una información más detallada de la evolución del riesgo epidémico y las tasas de incidencia que han presentado las diferentes islas nos las ofrecen los diagramas de riesgo que el servicio de epidemiología ha podido elaborar con la colaboración de un equipo de personas de la Universidad Politécnica de Barcelona (UPC) que constituyen un grupo de trabajo específico en temas de control de epidemias, BIOCOSM (Figuras 15 A, B y 16). En estos diagramas, se sitúan sobre un plano con diferentes colores de riesgo, -verde, amarillo, naranja y rojo-, unos puntos que indican la posición de riesgo calculado para un día definido, teniendo en cuenta para ello en el eje de abscisas (x) la tasa de incidencia acumulada de los 14 días previos por cada 100.000 habitantes (IA-14); y en el eje de ordenadas (y) el valor del número reproductivo instantáneo (Rt)

correspondiente a un día definido, calculándolo según los 7 días previos. Los colores del fondo del plano donde se sitúan los puntos de posición diaria están obtenidos mediante el cálculo del “índice potencial de crecimiento epidémico” –EPG, en inglés–, o bien llamado en lenguaje periodístico: índice de rebrote. Este es un valor numérico obtenido al multiplicar para cada punto de un día definido el valor de su R_t por la tasa de incidencia acumulada de ese día (IA-14). Por convención se determina que valores de este índice EPG por debajo de 30 indican riesgo bajo (verde), hasta 70 riesgo moderado (amarillo), hasta 100 riesgo moderado-alto (naranja) y por encima de 100 riesgo alto (rojo). En las gráficas podemos así ver el recorrido de riesgo que ha efectuado cada isla desde el inicio de la aparición de casos en las Baleares.

Figura 14: Casos confirmados sintomáticos. Aproximación a la distribución por zona básica

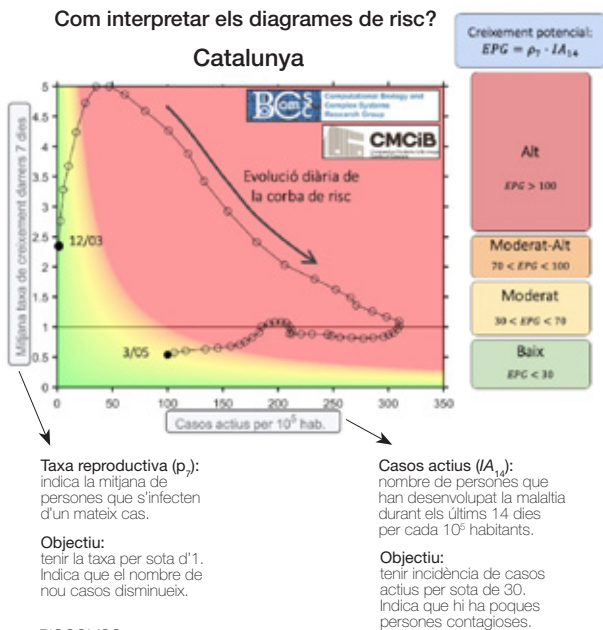
Covid19 en las IB. Casos confirmados sintomáticos. Aproximación a la incidencia por zona básica. Tasa por 1.000 (77 casos sin zona asignada)



Fuente: COVID-19, Illes Balears. Informe 10-2020, Servicio de Epidemiología. http://www.caib.es/sites/epidemiologia/ca/coronavirus_2019-ncov/

Figura 15 A y B: Diagramas de riesgo epidémico

A



B

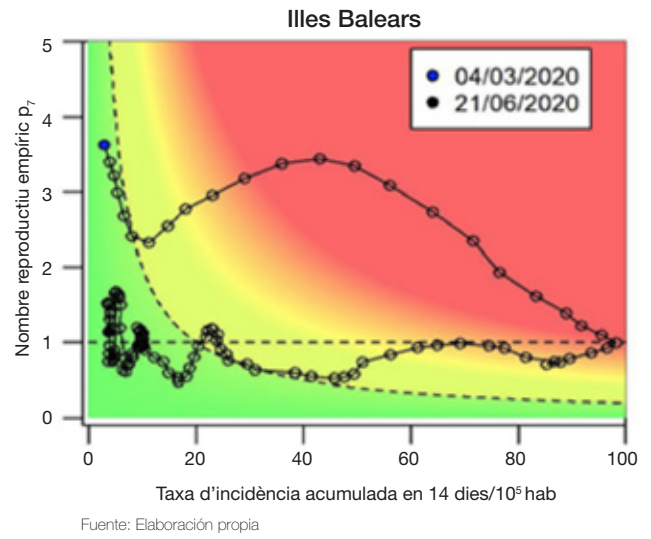
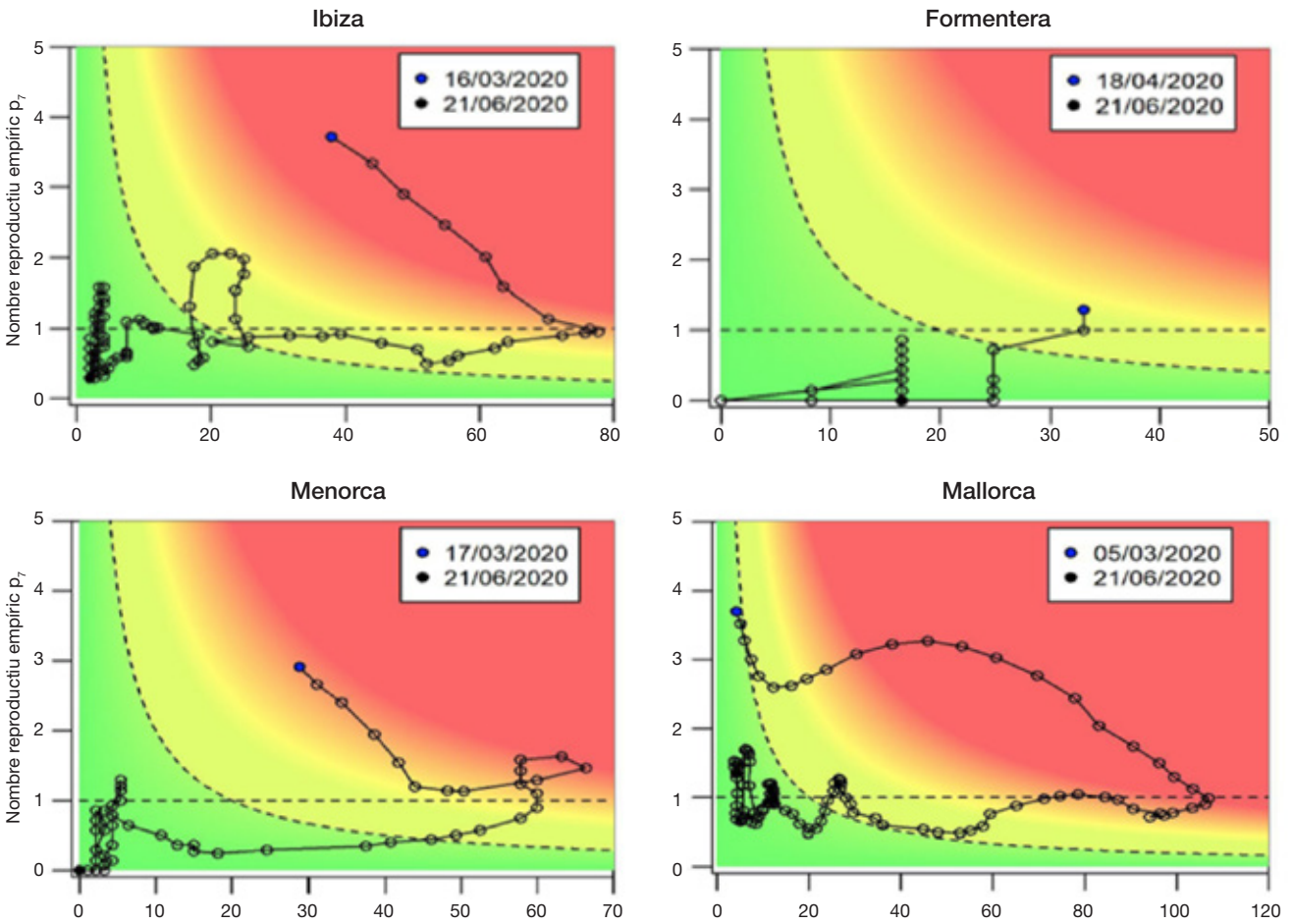


Figura 16: Diagramas de riesgo epidémico de las diferentes islas.



Agradecimientos

- Gerencia del 061 de Mallorca, personal médico y de enfermería que trabajaron tanto desde la central de coordinación para seguimiento y vigilancia telefónica, como en los domicilios de los posibles casos, siendo pioneros en España en la toma de muestras para PCR a domicilio.
- Laboratorio de biología molecular de la Clínica Rotger, dirigido por el Dr. Francesc Aliaga, que ofrecieron generosamente sus servicios al inicio de la pandemia para realizar las PCR de los primeros contactos que debían ser testados.
- Al Servicio Balear de Prevención Laboral, responsable del seguimiento de los contactos en tripulaciones aéreas, por su colaboración en la vigilancia.
- A todos los profesionales sanitarios/as, tanto hospitalarios como de Atención Primaria que se enfrentaron al inicio de la pandemia a situaciones de riesgo en su consulta y en los domicilios sin tener los necesarios materiales de protección: mascarillas, batas, etc.
- A los profesionales de la UPC de Barcelona, grupo BIOCUMSC que nos han ayudado a elaborar nuestros diagramas de riesgo epidémico por islas.
- A Miquel Salvà Garví, estadístico de la DG de Salut Pública i Participació de Illes Balears, por su ayuda imprescindible para elaborar nuestros diagramas de riesgo epidémico.

Bibliografía

1. OMS – WHO mensaje del Director General: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Ministerio de Sanidad, documentos para profesionales en internet: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf
3. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382:1564-7.
4. Casos investigados en España por SARS-CoV-2. Informe SARS-CoV-2 nº 2. 20 de febrero de 2020. RENAIVE, CNE -ISCIII. Consultable en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAIVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%20c2%ba%202_20febrero2020_ISCIII.pdf
5. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 3 de julio 2020. CCAES. Consultable en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200703_ITCoronavirus.pdf
6. Sethuraman, Jeremiah, Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 5 de junio de 2020; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374370/>
7. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation> consultado el 25 de septiembre de 2020.
9. COVID-19. Illes Balears. Informe 10-2020, Servicio de Epidemiología. Disponible en: http://www.caib.es/sites/epidemiologia/ca/coronavirus_2019-ncov/
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/contact-tracing-covid-19-evidence-scale-up-assessment-resources>
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA>
12. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report- 115 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 14 September 2020]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200514-covid-19-sitrep-115.pdf?sfvrsn=3fce8d3c_6
13. Comas-Herrera A, Zalakaín J, Litwin C, Hsu AT, Lemmon E, Henderson D, et al. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. London: International Long-term Care Policy Network (ILPN) and Care Policy and Evaluation Centre (CPEC) at the London School of Economics and Political Science (LSE); 2020 [updated 26 June 2020]. Available from: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eleventh update, 10 August 2020. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-20200810.pdf>
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance on the provision of support for medically and socially vulnerable populations in EU/EEA countries and the UK during the COVID-19 pandemic, 3 July 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Medically-and-socially-vulnerable-populations-COVID-19.pdf>

Encuesta sobre la situación de los profesionales de la salud bucodental de las islas baleares frente al COVID-19 en tiempo de confinamiento de la población e inicio de la desescalada

Survey on the situation of professionals of oral health in the Balearic Islands against COVID-19 in time of confinement population and start of de-escalation

Pere Riutord Sbert¹ , **Nora López Safont²** , **Ángel Arturo López González³** , **Pedro Alomar Velasco⁴**, **Thais Pereira⁵** , **Diego González Carrasco⁶**

1. Presidente del Consejo Asesor para la investigación 2. Secretaria Académica 3. Profesor 4. Vicedecano y Jefe de estudios
5. Coordinadora de proyectos de aprendizaje a través de la investigación 6. Presidente del Patronato.
Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB

Correspondencia

Pere Riutord

Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB

E-mail: pereriutord@gmail.com

Recibido: 26 -VIII - 2020

Aceptado: 23 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.49

Resumen

Introducción: La Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB, ante la situación creada por el COVID-19, ha realizado una encuesta dirigida a odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) de las Islas Baleares, con el objeto de conocer varios aspectos de relevancia de su situación laboral y personal frente al COVID-19, así como las medidas adoptadas y el grado de funcionamiento de las Clínicas dentales (CD) y los Laboratorios de prótesis dental (LP), durante el confinamiento de la población y el inicio de la desescalada. El objetivo del estudio es conocer los cambios producidos en la atención bucodental de la población durante esta etapa de pandemia.

Material y método: Encuesta de auto relleno online, con acceso libre a los 1.482 profesionales implicados en la atención bucodental de la población de las Islas Baleares, mediante un estudio cuantitativo, descriptivo, anonimizado, con recogida de datos entre los días 1 y 30 de junio de 2020, mediante un formulario servido a través de la aplicación Gsuit de Google Forms, sin contener ningún dato identificativo de los participantes.

Resultados: Las respuestas recibidas por los 148 profesionales que han rellenado el formulario, por sí mismas ya reportan unas tendencias porcentuales concretas, siendo necesario estimar los valores medios e intervalos de confianza (95%) contra hipótesis nulas debidamente estructuradas, tras el cruce de aspectos sociodemográficos, de equipos de protección individual, de contagios, de funcionamiento de Clínicas dentales y Laboratorios de prótesis, observando la existencia de diferencias significativas entre ellos.

Conclusiones: La población encuestada presenta una mayor exposición al riesgo de contraer la infección viral que en la población general. Alrededor del 30% de los encuestados ha mantenido su actividad habitual y alrededor del 15% declaró haber cerrado su centro. Lo más frecuente es el uso conjunto de mascarillas quirúrgicas y FFP2, aunque entre los técnicos superiores en prótesis dental (PD) es más frecuente el uso de las mascarillas quirúrgicas.

Discusión: En referencia a los datos observados en las encuestas realizadas a nivel nacional, cabe destacar una participación del medio urbano en el 83% de los encuestados en las Islas Baleares frente al 58% a nivel nacional, el uso de trajes impermeables en el 78,7% de las Islas Baleares frente al 15% a nivel nacional y en cuanto a la adquisición de EPIs, sólo el 11,5% de encuestados en las Islas Baleares ha tenido dificultades para obtenerlos, frente al 80% de los profesionales a nivel nacional. El número de test realizados a los profesionales encuestados para el diagnóstico del COVID-19, alcanza al 43,9% en las Islas Baleares frente al 1% de los profesionales a nivel nacional, lo que justifica el infradiagnóstico de COVID-19 entre estos últimos.

Palabras clave: COVID-19, odontología, salud bucodental, equipos de protección individual.

Abstract

Introduction: The ADEMA-UIB University School of Dentistry, faced with the situation caused by COVID-19, has carried out a survey for dentists and stomatologists, superior technicians in oral hygiene and superior technicians in dental prosthesis of the Balearic Islands, in order to know various important aspects of their work and personal situation in relation to COVID-19, as well as the measures adopted and the functionality of the Dental Clinics and the Dental Prosthesis Laboratories, during the confinement of the population and the start of de-escalation. The aim of the study is to know the changes produced in the oral care of the population during this stage of the pandemic.

Material and method: We carried out an online self-filling survey, with free access to the 1,482 professionals involved in oral care of the population of the Balearic Islands. The data has been collected between days 1 and 30 of June 2020, through a form served through the Google Forms Gsuit application. This study is quantitative, descriptive and anonymous.

Results: The responses received by the 148 professionals who filled in the form, already reported specific percentage trends. After comparing their sociodemographic aspects, individual protection equipment, infections and operations of dental clinics and prosthetic laboratories, significant differences between them were observed.

Conclusions: The surveyed population presented a greater exposure to the risk of contracting the viral infection than in the general population. Around 30% of those surveyed have maintained their usual activity and around 15% have declared that they have closed their center. Furthermore, the most frequent masks used by them were surgical masks and FFP2, although among the higher technicians in dental prosthesis the use of surgical masks was more frequent.

Discussion: In reference to the data observed in the surveys carried out at a national level, it is worth highlighting some differences between the results from the Balearic Islands surveys and the national ones. While the Balearic Islands had a percentage of 83% in relation to the participation of the urban environment, the national surveys reported a percentage of 58%. Moreover, the use of waterproof suits resulted in 78,7% in the Balearic Islands compared to 15% at a national level and around 11,5% of the participants had difficulties to obtain PPEs in the Islands compared to 80% at a national level. Finally, the number of tests for the diagnosis of COVID-19 which have been carried out on the surveyed professionals reached 43.9% in the Balearic Islands compared to just 1% of professionals nationwide, which justifies the underdiagnoses of COVID-19 among the country.

Keywords: COVID-19, dentistry, oral health, personal protective equipment.

Introducción

1. Justificación

En diciembre de 2019 surgió un agrupamiento de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2. La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19. El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) en su reunión del 30 de enero de 2020. Posteriormente, la OMS lo reconoció como una pandemia global el 11 de marzo de 2020¹.

En España, las comunidades autónomas (CCAA) notifican diariamente al Ministerio de Sanidad las cifras de casos confirmados acumulados de COVID-19: total de casos, casos en profesionales sanitarios, hospitalizaciones, ingresos en UCI, fallecidos y casos recuperados².

La Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB, ante la situación creada por el COVID-19, ha realizado una encuesta dirigida a odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), con el objeto de conocer varios aspectos de relevancia de su situación laboral y personal frente al COVID-19 desde el inicio de la pandemia, así como las medidas adoptadas y el grado de funcionamiento de las Clínicas dentales (CD) y los Laboratorios de prótesis dental (LP), durante el confinamiento de la población y el inicio de la desescalada. En ella se recogen, entre otros, los ítems

generales de las dos encuestas nacionales que realizó el Consejo General de Dentistas de España el 6 de abril³ y el 11 de mayo⁴ de 2020, realizadas conjuntamente con la Sociedad Española de Salud Pública Oral (SESPO).

Para poder disponer de una base de datos amplia y multidisciplinar que nos permita obtener una visión global de la asistencia bucodental frente a la nueva situación provocada por el COVID-19, se tendrán en cuenta las principales ocupaciones profesionales que participan en la misma, principalmente odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), para disponer de información para adecuar las medidas de protección necesarias frente al COVID-19 en cada una de las diferentes profesiones que participan y optimizar los protocolos para llevar a cabo unos tratamientos responsables y seguros para los pacientes en las Clínicas dentales (CD) y una seguridad en el manejo de los materiales odontológicos en los Laboratorios de prótesis dental (LP).

Vistas las respuestas recibidas de los participantes, las cuales por sí mismas ya reportan unas tendencias concretas, es necesario estimar los valores medios e intervalos de confianza (95%) contra hipótesis nulas debidamente estructuradas.

2. Objetivos

Los objetivos del estudio pretenden tener conocimiento de varios aspectos relacionados con los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), en las Clínicas dentales (CD) y en los Laboratorios de prótesis dental (LP), frente a la pandemia por el COVID-19 en la Comunidad autónoma de las Illes

Balears, durante el confinamiento de la población e inicio de la desescalada.

Los objetivos del estudio serán:

- a. Conocer la prevalencia de los contagios por el COVID-19 en los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD)
- b. Tener conocimiento de los cambios producidos en la atención bucodental por parte de los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), en las Clínicas dentales (CD) y en los Laboratorios de prótesis dental (LP).
- c. Conocer la influencia sociodemográfica en la adaptación de las Clínicas dentales (CD) y los Laboratorios de prótesis dental (LP).
- d. Conocer los equipos de protección individual (EPI's) utilizados por los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD).
- e. Tener conocimiento del cumplimiento de las recomendaciones oficiales en las Clínicas dentales (CD) y los Laboratorios de prótesis dental (LP).
- f. Tener conocimiento del contagio/contacto de los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) con pacientes afectados por el COVID-19.

3. Hipótesis

El manejo de los pacientes por parte de los profesionales que participan en la atención bucodental, ha precisado hasta la fecha de unos métodos de barrera que proporcionen seguridad de los tratamientos frente a enfermedades infecto-contagiosas, principalmente frente al síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) y a los diferentes tipos de hepatitis víricas, entre otras.

La utilización de autoclaves, desinfección de superficies, protección profesional con guantes y mascarillas y la utilización de material desechable, ha sido la norma durante estos últimos años para asegurar unos tratamientos seguros para el profesional y el paciente con el objeto de evitar contagios directos y/o cruzados.

Con la aparición de esta nueva pandemia provocada por el COVID-19, los métodos de barrera utilizados hasta la fecha por los profesionales que participan en los tratamientos bucodentales, no proporcionan las mismas garantías de seguridad, debido al alto grado de contagiosidad y gravedad del COVID-19, siendo necesaria la adecuación de nuevas medidas de protección individual.

Esta situación ha creado un estado de inseguridad entre los profesionales que dan cobertura a la atención bucodental de los ciudadanos, siendo necesaria una información y un estudio contrastado para adecuar con garantías unos protocolos objetivos y adecuados a las nuevas necesidades de protección, incluso en la modificación de técnicas que utilicen aerosoles de refrigeración del material rotatorio clínico, muy utilizado en odontoestomatología.

Todo ello implica el conocimiento pormenorizado de la situación actual de los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), frente a la pandemia producida por el COVID-19 en la Comunidad autónoma de las Illes Balears, por lo que la Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB cree imprescindible la realización de una encuesta de la que se puedan obtener datos relevantes para conocer los cambios producidos en la atención bucodental por parte de los profesionales y su estudio, para dar respuesta a muchas incógnitas que van surgiendo en la atención bucodental durante esta etapa de pandemia, incluso aplicables en etapas venideras y en otros territorios con características similares.

Material y método

Se presenta una encuesta que se compone de 9 apartados:

1. Datos sociodemográficos.
2. Datos profesionales.
3. Contagio de profesionales.
4. Cambio en los hábitos de trabajo.
5. Tipos de mascarillas y EPIs.
6. Información de los profesionales.
7. Atención de pacientes con COVID-19 en las Clínicas dentales (CD).
8. Procesado de impresiones o material en contacto con la boca del paciente en los Laboratorios de prótesis dental (LP).

Los diferentes ítems de la encuesta han ido dirigidos a los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) cuando se refieren a aspectos individuales, en tanto que al referirse a aspectos del centro, bien sea la Clínica dental (CD) o el Laboratorio de prótesis dental (LP), han ido dirigidos al Director autorizado por las autoridades sanitarias.

La encuesta se ha enviado a través de los correos electrónicos de los profesionales odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB), técnicos superiores en prótesis dental (PD), Clínicas dentales (CD) y Laboratorios de prótesis

dental (LP) publicados en los directorios de los colegios y asociaciones profesionales referenciados en la Comunidad autónoma de las Illes Balears.

1. Metodología de la encuesta

- Encuesta de auto relleno online, con acceso libre a todos los odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) de las Illes Balears.
- Estudio cuantitativo, descriptivo, anonimizado.
- Universo del análisis comprendido por odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB), técnicos superiores en prótesis dental (PD), Clínicas dentales (CD) y Laboratorios de prótesis dental (LP) de las Illes Balears.
- La recogida de datos se ha realizado entre los días 1 y 30 de junio de 2020.
- La encuesta se ha enviado junto con la hoja de información al participante (HIP) y el consentimiento informado (CI), aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de las Illes Balears (nº IB 4236/20 PI), el cual al ser aceptado, permite contestar el formulario servido a través de la aplicación Gsuit de Google Forms, facilitando retomar las respuestas en hoja de calculo y cuadros de gráficas que se obtienen de la aplicación, sin contener ningún dato identificativo, ni la dirección del correo electrónico que lo genera, por lo que la protección de datos queda garantizada y la encuesta absolutamente anonimizada.
- La encuesta ha permanecido abierta 30 días y el tiempo para responder se ha limitado a 30 minutos y sólo se ha podido enviar una encuesta por participante.

2. Selección de los participantes

El formulario de la encuesta se ha enviado a todos los colegiados odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) de las Illes Balears.

No existen criterios de exclusión puesto que la única condición es que sean profesionales colegiados en ejercicio, salvo que no acepten el consentimiento informado para participar en la encuesta.

El cuestionario se ha rellenado sin los datos personales de los participantes, de modo que la encuesta ha sido absolutamente anónima y voluntaria, cuyo responsable del correcto funcionamiento del programa y su custodia ha sido a cargo del delegado de protección de datos de la Escuela Universitaria de Odontología ADEMA-UIB.

El universo al que ha sido dirigida la encuesta ha sido de 797 odontólogos y estomatólogos (OE), 500 técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y 185

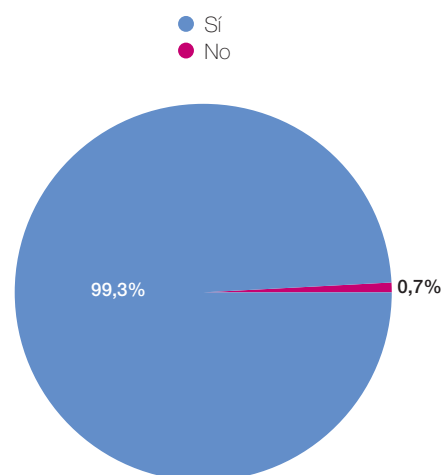
técnicos superiores en prótesis dental (PD), con un total de 1.482 receptores.

3. Hojas de recogida de datos

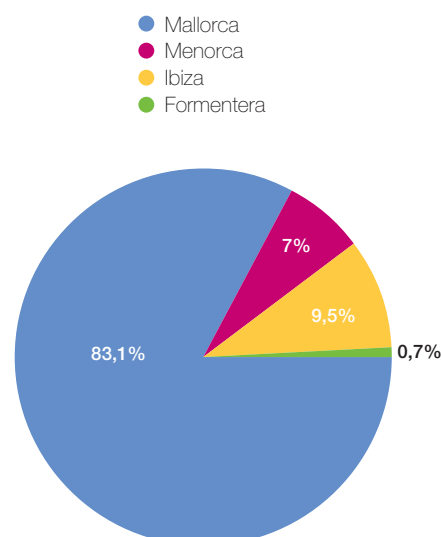
Una vez aceptado el consentimiento informado (CI) por parte del participante, las respuestas requeridas en la encuesta han quedado registradas de forma automática en el servidor del programa Gsuit de Google, una vez que se ha rellenado el formulario y el participante ha clicado "enviar". Por lo tanto, no ha habido una hoja específica de respuesta para cada participante, sino que las respuestas se han ido acumulando y una vez cerrado el período de 30 minutos para poder responder el formulario, todos los datos se han exportado posteriormente a las hojas de cálculo para proceder al análisis de los resultados, una vez cerrado el período de 30 días, iniciado el día 1 de junio de 2020 y finalizado el día 30 del mismo mes.

4. Resultados

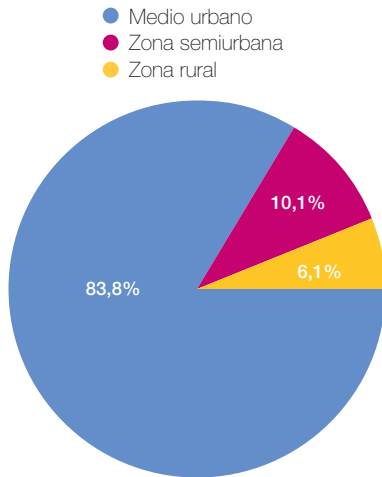
1. CONSENTIMIENTO INFORMADO (148 respuestas)



2. ÁREA DE PROCEDENCIA (148 respuestas)



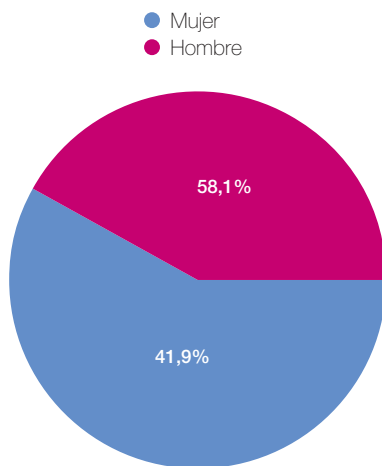
3. TIPOLOGÍA POBLACIONAL (148 respuestas)



4. EDAD (148 respuestas)

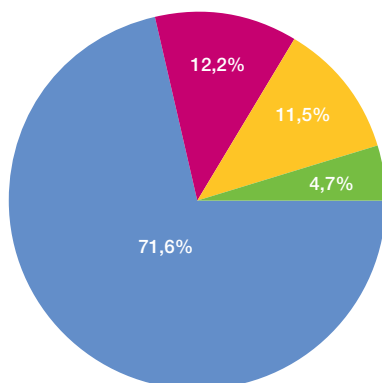
- De 20 a 63 años (100%)
- Pico máximo 39 años (10,1%)

5. SEXO (148 respuestas)

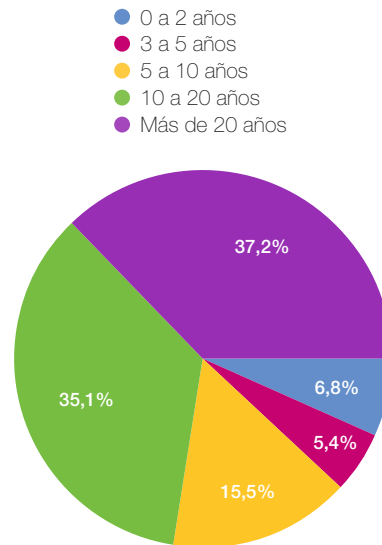


6. TIPO DE PROFESIONAL (148 respuestas)

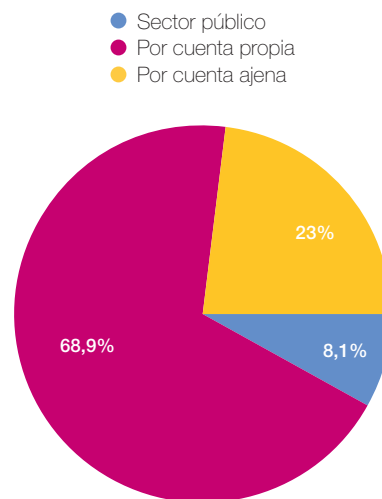
- Odontólogo
- Higienista bucodental
- Protésico dental
- Otros: Aux. administrativo, Gerente, Estomatólogos, Odontólogo y gerente



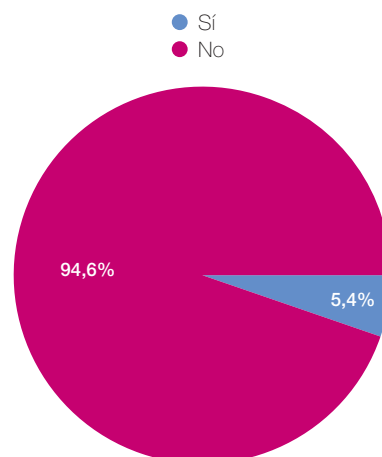
7. AÑOS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL (148 respuestas)



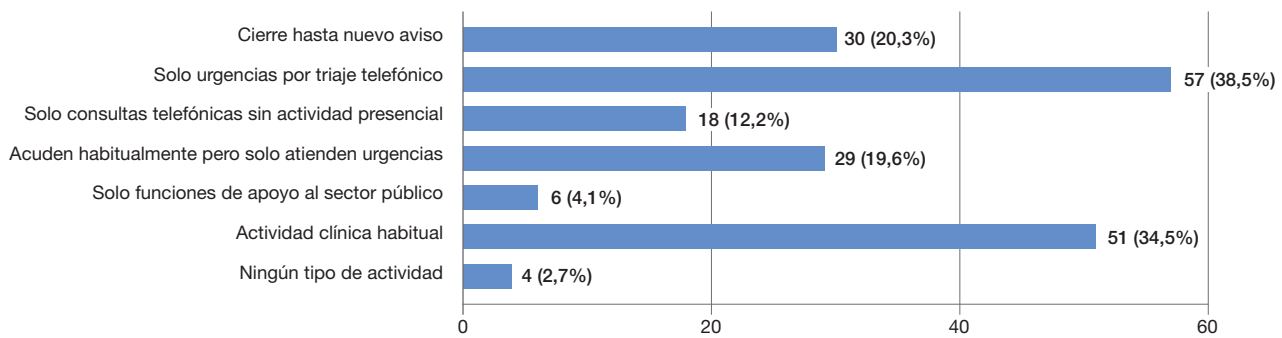
8. VINCULACIÓN LABORAL (148 respuestas)



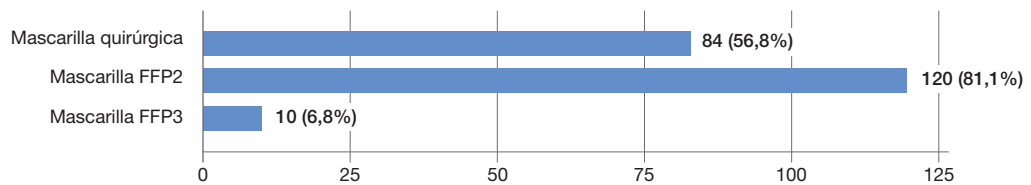
9. ¿HA PASADO LA ENFERMEDAD DEL COVID-19? (148 respuestas)



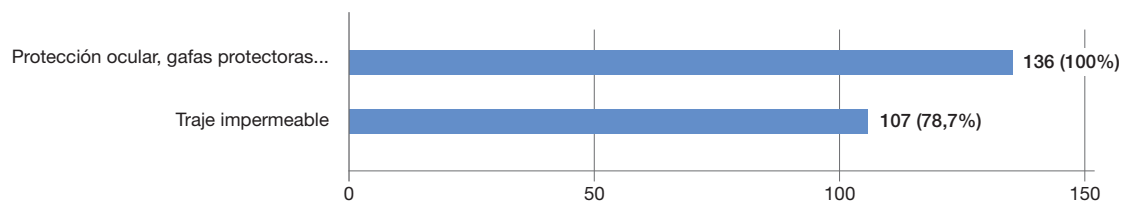
10. ¿CÓMO HAN CAMBIADO SUS HÁBITOS DE TRABAJO? (148 respuestas)



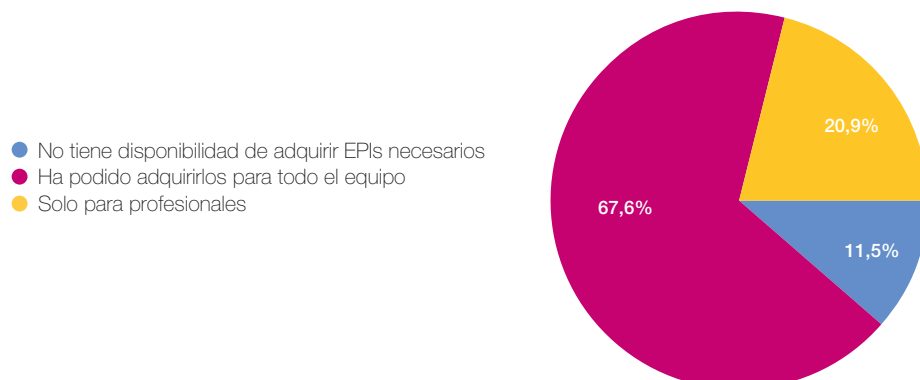
11. ¿QUÉ TIPO DE MASCARILLAS ESTÁ USANDO DESDE EL 14 DE MARZO? (148 respuestas)



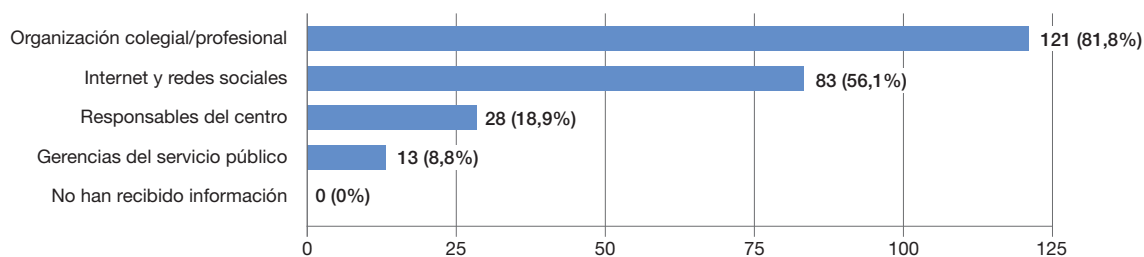
12. ¿QUÉ OTRO EPI ESTÁ UTILIZANDO HABITUALMENTE? (Opcional) (136 respuestas)



13. ¿QUÉ DISPONIBILIDAD DE EPIs TIENEN EN ESTOS MOMENTOS LAS CLÍNICAS DENTALES Y LOS LABORATORIOS DE PRÓTESIS DENTAL? (Opcional) (148 respuestas)

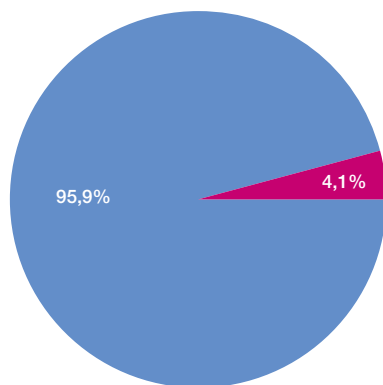


14. CUÁL ESTÁ SU MAYOR FUENTE DE INFORMACIÓN EN RELACIÓN AL COVID-19 Y ASISTENCIA CLÍNICA? (148 respuestas)



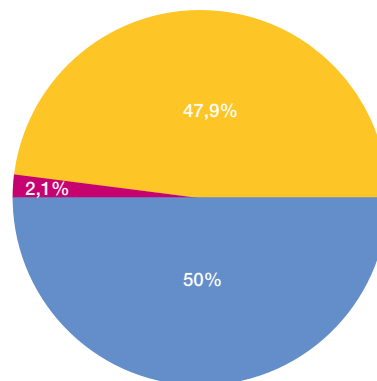
15. ¿ESTÁ CUMPLIENDO CON LAS RECOMENDACIONES OFICIALES? (148 respuestas)

- Cumplen siempre o casi siempre las recomendaciones oficiales
- No cumplen las recomendaciones oficiales



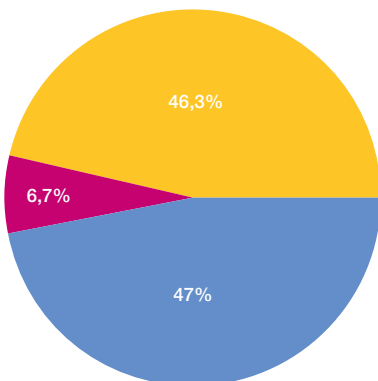
17. REFERENTE A LOS LABORATORIOS DE PRÓTESIS DENTAL, ¿HA PROCESADO IMPRESIONES O MATERIAL QUE HAYA ESTADO EN CONTACTO CON LA BOCA DE PACIENTES CON COVID-19? (Respuesta si aplica) (94 respuestas)

- No saben si el material procesado proviene de un paciente con COVID-19
- Saben que el material procesado proviene de un paciente diagnosticado de COVID-19
- Razonablemente convencidos de que el material procesado procede de un paciente con COVID-19



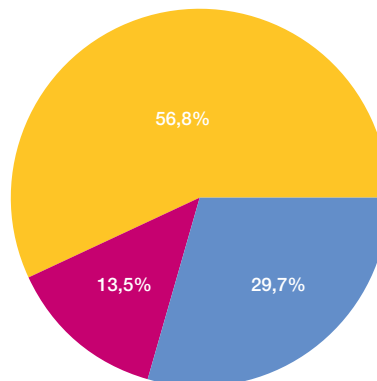
16. REFERENTE A LAS CLÍNICAS DENTALES, ¿HA ATENDIDO A PACIENTES CON COVID-19? (Respuesta si aplica) (134 respuestas)

- No saben si algún paciente atendido podía presentar el COVID-19
- Han atendido a pacientes claramente diagnosticados
- Razonablemente convencidos de que sus pacientes no presentan COVID-19



18. ¿HA SENTIDO O SIENTE MIEDO A CONTRAER LA INFECCIÓN? (148 respuestas)

- Muy preocupados por el riesgo de contraer la infección
- No sienten ningún temor
- Les preocupa pero no en exceso



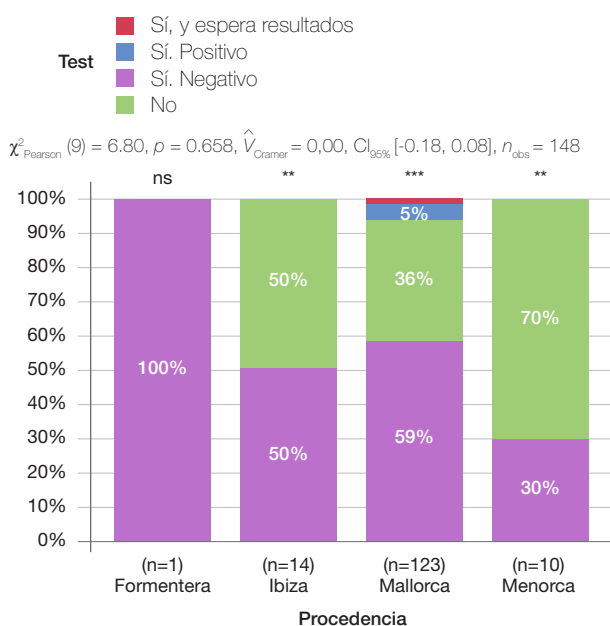
5. Análisis estadístico

Vistas las respuestas recibidas de los participantes, las cuales por sí mismas ya reportan unas tendencias concretas, es necesario estimar los valores medios e intervalos de confianza (95%) contra hipótesis nulas debidamente estructuradas.

Análisis 1

De acuerdo a los datos generados en la encuesta, de un total de 148 profesionales, 6 reportaron haber tenido un resultado positivo al test para infección por COVID-19. Atendiendo a su procedencia, estos casos de contagio están distribuidos según indica el siguiente gráfico (Figura 1):

Figura 1: Gráfico de barras representativo de la distribución muestral de las respuestas a la pregunta: ¿Le han realizado algún test frente al COVID-19?, según la procedencia de los profesionales encuestados.



In favor of null: $\log_e(BF_{01})=7.81$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Los 6 casos positivos se localizan en Mallorca, en donde el total de encuestados fue 123. Esto quiere decir que la proporción muestral de casos confirmados por el test en Mallorca es del 4.88%.

Una pregunta de interés es si podemos, a partir de estos datos, comparar el nivel de exposición al riesgo de estos profesionales con el de la población en general.

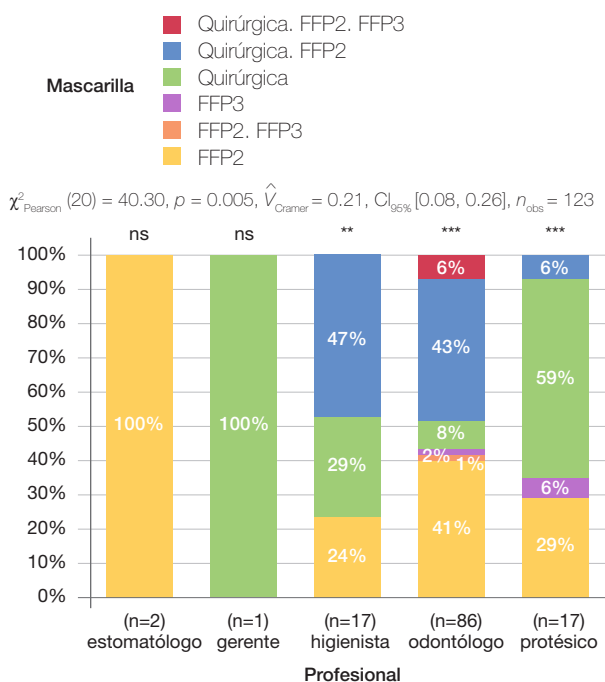
En lo que sigue, vamos a enfocarnos en el caso de Mallorca. De acuerdo con los datos reportados en el Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la Infección por SARS-COV-2 en España, del 6 de julio de 2020⁵, la prevalencia estimada de sujetos con anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en toda España es alrededor de un 0,63%, mientras que específicamente en Baleares es cercana al 0,21%.

Consideremos ahora la población de profesionales que nos interesa y veamos si la muestra obtenida es compatible con un valor poblacional de la proporción de infectados igual al 0,21%. Para un 95% de confianza, el p-valor del test de proporciones resulta menor a 0.05, lo que implica que, en Baleares, la prevalencia estimada de profesionales de la salud bucodental con anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 es mayor que la de la población general.

Análisis 2

En cuanto a la frecuencia en el uso de los distintos tipos de mascarillas, los patrones según el tipo de profesional se pueden ver en la figura 2:

Figura 2: Porcentaje de uso de los distintos tipos de mascarillas por los diferentes tipos de profesionales.



In favor of null: $\log_e(BF_{01})=2.23$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

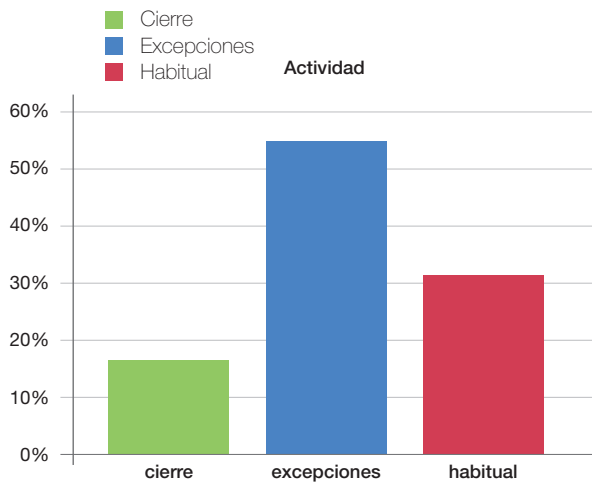
Mientras que entre odontólogos-estomatólogos (OE) y técnicos superiores en higiene bucodental (HB) lo mas frecuente es el uso conjunto de mascarillas quirúrgicas y FFP2 (43% y 47% respectivamente), entre los técnicos superiores en prótesis dental (PD) es más frecuente el uso de las mascarillas quirúrgicas (59%).

Análisis 3

En cuanto a la pregunta: ¿Cómo han cambiado sus hábitos de trabajo?, agrupamos las respuestas según 3 categorías: los que respondieron diciendo que su actividad no se vio modificada (esta respuesta corresponde a "habitual"), los que respondieron que suspendieron sus actividades de manera total ("cierre") y los que siguieron con su trabajo atendiendo únicamente emergencias y/o consultas por vía telefónica ("excepciones").

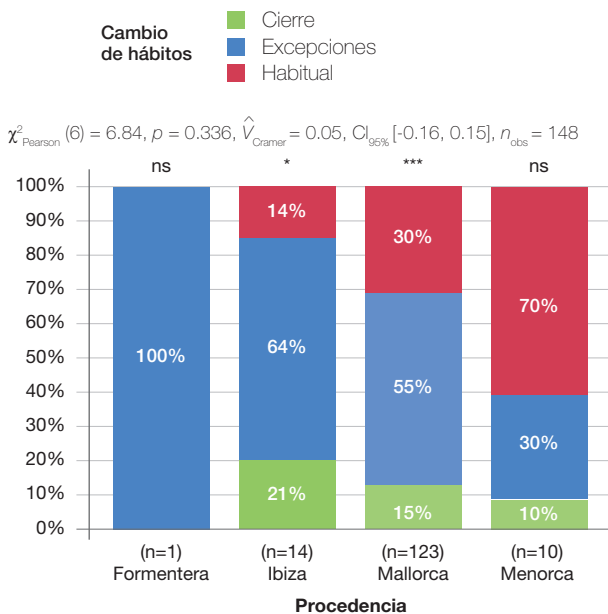
De acuerdo a la encuesta, los porcentajes globales de cada una de estas respuestas son los representados en la **figuras 3a y 3b**:

Figura 3a: ¿Cómo han cambiado sus hábitos de trabajo?



Veamos cómo se distribuyen estos tipos de respuestas según la procedencia:

Figura 3b: Gráfico de barras representativo de la distribución muestral de las respuestas a la pregunta: ¿Cómo han cambiado sus hábitos de trabajo?, según la procedencia de los profesionales encuestados.



In favor of null: $\log_e(BF_{01})=7.56$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

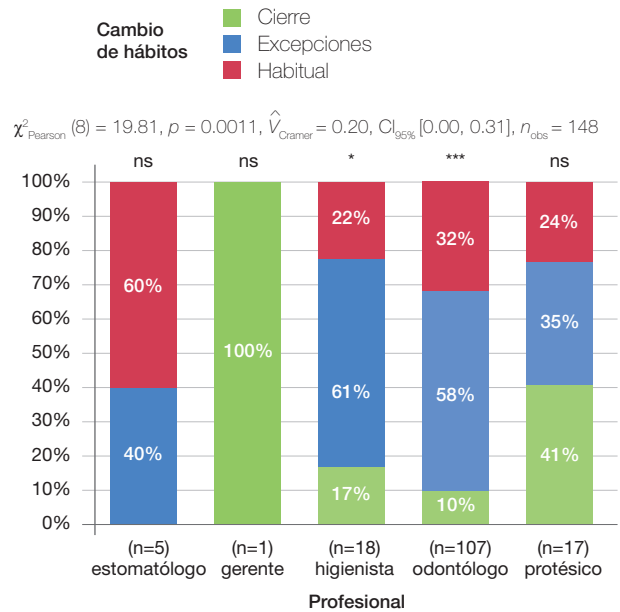
El 30% de los encuestados (37 sujetos) en Mallorca respondió no haber modificado sus hábitos de trabajo, mientras que en el resto de las islas (Formentera+Ibiza+Menorca) este porcentaje es 32% (8 sujetos de un total de 25). De acuerdo a estas cifras y al test de comparación de proporciones: resulta que estas diferencias no son estadísticamente significativas (p -valor=0.8164).

Por otra parte, si comparamos los porcentajes de profesionales de Mallorca que indicaron haber cerrado (15% o 18 sujetos) con el porcentaje que los que lo hicieron en el resto de las islas (4 sujetos de 25 o 16%): resulta que tampoco hay diferencias significativas (p -valor=0.7674).

Análisis 4

Los porcentajes de los distintos tipos de profesionales que continuaron con su actividad habitual resultaron los que se indica en la **figura 4**:

Figura 4: Distribución muestral de las respuestas a la pregunta: ¿Cómo han cambiado sus hábitos de trabajo?, según el tipo de profesional.



In favor of null: $\log_e(BF_{01})=4.92$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Resultando que, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de técnicos superiores en higiene bucodental (HB), odontólogos-estomatólogos (OE) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) que mantuvieron su actividad habitual (p -valor>0.3).

En cambio, el test de comparación de proporciones entre los odontólogos-estomatólogos (OE) que cerraron y los técnicos superiores en prótesis dental (PD) que también lo hicieron: indica una diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0.003), lo que implica que la proporción de técnicos superiores en prótesis dental (PD) que cerraron es significativamente mayor que la de odontólogos-estomatólogos (OE).

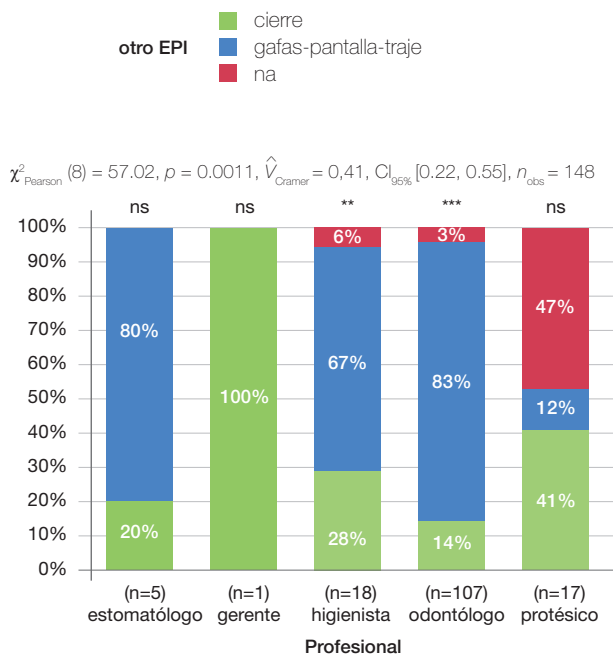
Entre odontólogos-estomatólogos (OE) y técnicos superiores en higiene bucodental (HB) esta diferencia no es significativa (p -valor=0.42); como tampoco lo es entre técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD).

Análisis 5

En lo que se refiere al uso de otros EPI por los distintos tipos de profesionales:

El comportamiento mayoritario de técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y odontólogos-estomatólogos (OE) fue el de usar gafas, pantallas y traje, sin diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de cada grupo.

Figura 5: Uso de otros EPI por los distintos tipos de profesionales.



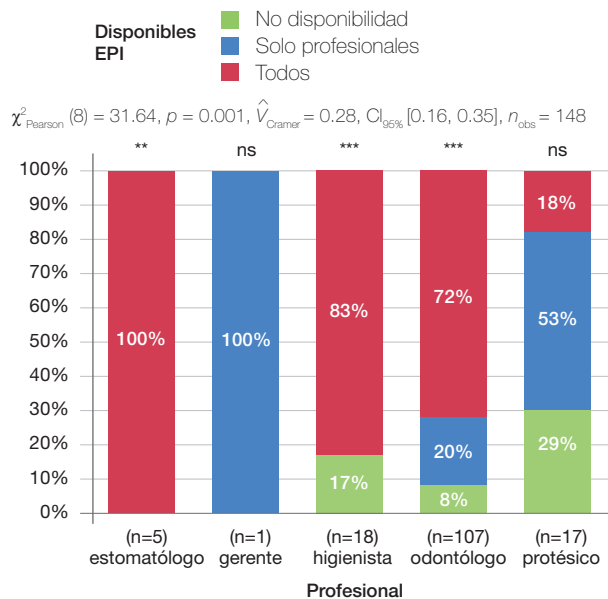
In favor of null: $\log_e(BF_{01}) = -10.84$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Análisis 6

Hubo un 29% de técnicos superiores en prótesis dental (PD) (5 de los 17 encuestados) que reportaron no tener disponibilidad para adquirir los EPI necesarios. Este porcentaje se reduce a 17% entre los técnicos superiores en higiene bucodental (HB) (3 de 18) y al 8% entre los odontólogos-estomatólogos (OE) (9 de 107).

De acuerdo al test de proporciones correspondiente, la diferencia es estadísticamente significativa entre técnicos superiores en prótesis dental (PD) y odontólogos-estomatólogos (OE); de manera que hay un porcentaje significativamente mayor de técnicos superiores en prótesis dental (PD) (p -valor= 0.0246) que no tienen disponibilidad de adquirir los EPI en comparación con los odontólogos-estomatólogos (OE).

Figura 6: Disponibilidad de otros EPI según el tipo de profesional.

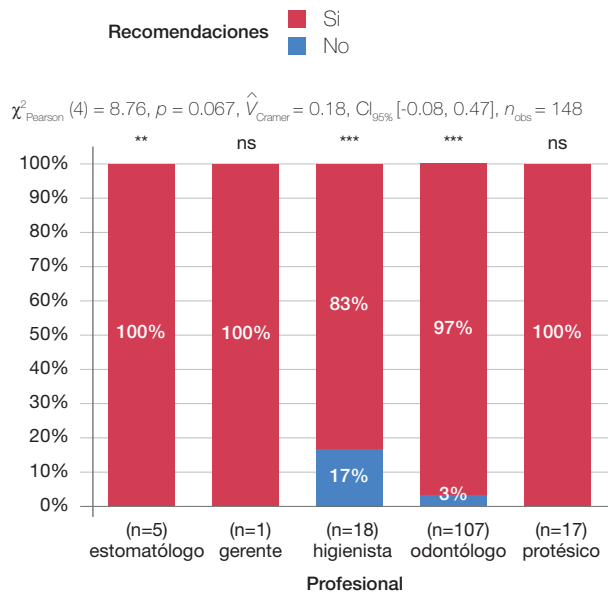


In favor of null: $\log_e(BF_{01}) = -3.31$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Análisis 7

Referente al cumplimiento de las recomendaciones oficiales según el tipo de profesional:

Figura 7: ¿Está cumpliendo con las recomendaciones oficiales?



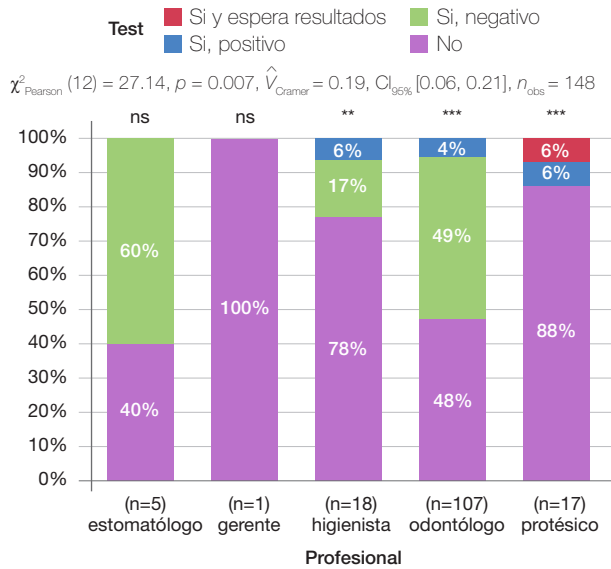
In favor of null: $\log_e(BF_{01}) = 0.79$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Únicamente entre técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y odontólogos-estomatólogos (OE) hubo profesionales que señalaron no haber seguido las recomendaciones oficiales. Entre los primeros el porcentaje resultó el 17% (3 sujetos de 18), mientras que entre los segundos del 3% (3 sujetos) y el test de comparación de proporciones: indica que el porcentaje es significativamente mayor (p -valores=0.03843) entre los técnicos superiores en higiene bucodental (HB).

Análisis 8

Referente a la atención de pacientes con Covid-19 en las clínicas dentales:

Figura 8: ¿Ha atendido pacientes con COVID-19?



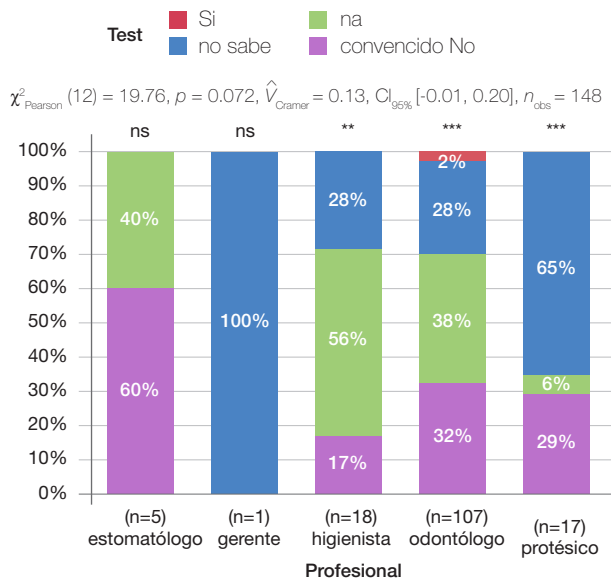
In favor of null: $\log_e(BF_{01}) = -1.53$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Los técnicos superiores en higiene bucodental (HB), odontólogos-estomatólogos (OE) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), respondieron haber atendido pacientes con resultado positivo al test para COVID-19. Los porcentajes no presentan diferencias significativas (p -valor > 0.5).

Análisis 9

Referente al procesado de impresiones o material que haya estado en contacto con la boca de pacientes con COVID-19:

Figura 9: ¿Ha procesado material que haya estado en contacto con la boca de pacientes con Covid-19?



In favor of null: $\log_e(BF_{01}) = 5.93$, sampling=independent multinomial, $\alpha = 1.00$

Únicamente entre odontólogos-estomatólogos (OE) se reportaron casos de procesamiento de este tipo de material.

Conclusiones

Una vez analizada la encuesta, se han obtenido unas conclusiones referente a la situación actual de los profesionales y centros que participan en la atención bucodental de la población de las Illes Balears frente a la pandemia desencadenada por el COVID-19, durante la etapa de confinamiento de la población e inicio de la desescalada.

A partir de los resultados, hemos obtenido una información porcentual de cada ítem de la encuesta que se debe tener en consideración aunque no se incluya en este apartado. Tras el análisis estadístico, hemos observado si existen o no diferencias significativas cruzando los diferentes ítems, a partir de las cuales hemos obtenido las siguientes conclusiones del estudio:

1. La prevalencia del Covid-19, medida según la proporción de sujetos que reportaron resultados serológicos positivos, es mayor entre los profesionales de Mallorca que entre los de las restantes islas.
2. La población encuestada presenta una mayor exposición al riesgo de contraer la infección viral que en la población general.
3. Alrededor del 30% de los encuestados respondió no haber modificado sus hábitos de trabajo manteniendo su actividad habitual, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos encuestados.
4. Alrededor del 15% de los encuestados declaró haber cerrado, no habiendo diferencias significativas entre islas.
5. La proporción de técnicos superiores en prótesis dental (PD) que cerraron es significativamente mayor que la de odontólogos y estomatólogos (OE).
6. Odontólogos y estomatólogos (OE), técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD) respondieron haber atendido a pacientes con resultado positivo al test del COVID-19, aunque los porcentajes no presentan diferencias significativas entre ellos.
7. Mientras que entre odontólogos y estomatólogos (OE) o técnicos superiores en higiene bucodental (HB) lo más frecuente es el uso conjunto de mascarillas quirúrgicas y FFP2, entre los técnicos superiores en prótesis dental (PD) es más frecuente el uso de las mascarillas quirúrgicas.
8. En las Clínicas dentales (CD), el comportamiento mayoritario fue el usar gafas, pantallas y traje, sin diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de los diferentes profesionales.
9. Hay un porcentaje significativamente mayor de técnicos superiores en prótesis dental (PD) que no tienen disponibilidad de adquirir EPIs, en comparación con los odontólogos y estomatólogos (OE).

10. Entre los profesionales que señalaron no haber seguido las recomendaciones oficiales, el porcentaje es significativamente mayor entre los técnicos superiores en higiene bucodental (HB).
11. Únicamente entre odontólogos y estomatólogos (OE) se reportaron casos de procesamiento de material que estuvo en contacto con la boca de pacientes con COVID-19.

Discusión

La muestra analizada corresponde al conjunto de respuestas a una encuesta distribuida telemáticamente que, voluntariamente, fue completada por un grupo de profesionales de la salud bucodental de las Islas Baleares. Podemos observar el número de contagios diagnosticados entre los profesionales implicados en la atención bucodental de la población, destacando una mayor exposición al riesgo de contraer el COVID-19 que en la población general.

Observamos también los cambios llevados a cabo por los profesionales que realizan la atención bucodental a los ciudadanos de las Islas Baleares, desde el cierre de las Clínicas dentales (CD) y Laboratorios de prótesis dental (LP), hasta la modificación de los protocolos de protección de los profesionales, de los pacientes y de los materiales procesados para la elaboración de prótesis y aparatología bucodental frente al COVID-19. Podemos observar unos nuevos protocolos que se han ido aplicando, no sin inconvenientes añadidos, como el desabastecimiento de EPIs, el desconocimiento de la nueva situación frente a posibles contagios y el temor de unos y otros frente a esta pandemia de alcance aún por determinar.

Hemos incluido, además de odontólogos y estomatólogos (OE), al personal que está también implicado en la atención bucodental, como es el caso de los técnicos superiores en higiene bucodental (HB) y técnicos superiores en prótesis dental (PD), debido a que de este modo, dispondremos de una situación más abierta de todos los condicionantes que están implicados en posibles contagios, siendo la información obtenida más acorde con la realidad.

Como referencia, disponemos de dos encuestas muy próximas a la que hemos realizado, como son las llevadas a cabo por el Consejo General de Dentistas de España conjuntamente con la Sociedad Española de Salud Pública Oral (SESPO), una iniciada el pasado mes de abril³ y otra el mes de junio⁴ de 2020, con las que podremos reafirmar aspectos concretos, así como evidenciar diferencias inherentes a la insularidad de nuestra Comunidad autónoma y la diferente prevalencia de contagios que de ello se deriva, en estos casos únicamente referidos a odontólogos y estomatólogos

(OE). Cabe remarcar los datos reportados en el Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la Infección por SARS-COV-2 en España, del 6 de julio de 2020⁵.

Las Islas Baleares representan una unidad geográfica y administrativa que puede considerarse una población de referencia frente al COVID-19, con unas características extrapolables a otras comunidades similares. Debido a ello, hemos creído necesario diferenciar esta encuesta de las realizadas en el conjunto del estado español, al considerar que deben confluir otros aspectos determinantes de esta pandemia y no sólo las recomendaciones y actuaciones políticas específicas de cada país.

Con el análisis de la encuesta, podemos dar respuesta también a la participación de las cuatro zonas geográficas insulares, los equipos de protección individual EPIs utilizados con el grave problema que ha supuesto el desabastecimiento de los mismos, así como las recomendaciones de las autoridades sanitarias a medida que se han ido estableciendo nuevos protocolos de aplicación en los centros sanitarios.

En referencia a los datos observados en las encuestas realizadas a nivel nacional, cabe destacar una participación profesional del medio urbano en el 83% de los encuestados en las Islas Baleares, frente al 58% a nivel nacional. Otro dato diferencial a destacar es el uso de trajes impermeables de los profesionales encuestados, que en el caso de las Islas Baleares representa el 78,7%, frente al 15% a nivel nacional. En cuanto a la adquisición de EPIs, sólo el 11,5% de encuestados en las Islas Baleares ha tenido dificultades para obtenerlos, frente al 80% de los profesionales a nivel nacional. En cuanto al cumplimiento de las recomendaciones oficiales, sólo el 4,1% de los profesionales encuestados de las Islas Baleares no las cumplen, frente al 32% de los encuestados de España. Otro dato a destacar es el número de test realizados a los profesionales encuestados para el diagnóstico del COVID-19, alcanzando al 43,9% de los encuestados en las Islas Baleares, frente al 1% de los profesionales a nivel nacional. Debido a este último dato, no es de extrañar que a nivel nacional sólo se diagnosticaran 14 profesionales de los 4.298 participantes en la primera encuesta, frente a los 6 diagnosticados en las Islas Baleares de los 148 participantes.

Destacar también la importancia de la difusión de los resultados de la presente encuesta en los medios adecuados, con el fin de implementar nuevas medidas en las Clínicas dentales y los Laboratorios de prótesis dental, ante un futuro incierto en cuanto a una segunda ola de contagios por el COVID-19. Asimismo serán necesarios más estudios para optimizar la atención bucodental de la población en época de pandemia en la que estamos.

Bibliografía

1. who.int [internet]. Geneva: who;2020 [actualizado 11 March 2020; citado 4 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. boe.es [internet]. Madrid: BOE; 1960 [actualizado 17 abril 2020; citado 4 mayo 2020]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-4493
3. consejodentistas.es [internet]. Madrid: Consejo Dentistas; 2020 [actualizado 17 Abril 2020; citado: 4 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-consejo/notas-de-prensa-consejo/item/1767-el-10-de-los-dentistas-en-cuestados-ha-estado-en-contacto-con-el-virus-covid-19-y-el-2-ha-pasado-la-enfermedad.html>
4. consejodentistas.es [internet]. Madrid: Consejo Dentistas; 2020 [actualizado 24 Junio 2020; citado: 1 Julio 2020]. Disponible en: <https://www.consejodentistas.es/comunicacion/actualidad-consejo/notas-de-prensa-consejo/item/1822-9-de-cada-10-dentistas-se-ha-reincorporado-a-su-actividad-de-forma-habitual-durante-la-fase-de-desescalada-por-la-covid-19.html>
5. ine.es [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística;2009 [actualizado 1 Julio 2020; citado 14 Julio 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=4128#!tabs-tabla>

Características virológicas y diagnóstico del SARS-CoV-2

Virological characteristics and diagnosis of SARS-CoV-2

Jordi Reina, Pablo Fraile

Unidad de Virología. Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Jordi Reina

Unidad de Virología. Hospital Universitario Son Espases

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 25 -VIII - 2020

Aceptado: 23 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.62

Resumen

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida. Una semana después se aisló en estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV y posteriormente SARS-CoV-2. Este virus pertenece al género Coronavirus y subgénero Sarbecovirus (beta-coronavirus, beta-2b). Presenta un genoma ARN de una sola cadena de unos 30.000 nucleótidos y seis ORF. La principal proteína, tanto funcional (unión receptor ACE2 celular) como inmunogénica, es la denominada S o espícula, siendo la base para el diagnóstico y la futura vacuna. El SARS-CoV-2 tiene como reservorio natural a los murciélagos salvajes y como posible huésped intermedio se postula el pangolín. La proteína S del nuevo coronavirus presenta <75% de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos pero una identidad del 93% con la procedente del coronavirus del murciélago (BatCoV RaTG13). El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se realiza preferentemente mediante una RT-PCR basada en los genes S (cribado), RpRd y N que le dan una elevada sensibilidad y especificidad. La serología puede ser útil es el diagnóstico de enfermedad y en los estudios de seroprevalencia.

Palabras clave: SARS-CoV-2, características virológicas, diagnóstico.

Abstract

On December 31, 2019, an outbreak of pneumonia of unknown etiology was detected in the city of Wuhan (China). A week later, a new coronavirus, initially designated as 2019-nCoV and later SARS-CoV-2, was isolated from these patients. This virus belongs to the genus Coronavirus and subgenus Sarbecovirus (beta-coronavirus, beta-2b). It has a single-stranded RNA genome of about 30,000 nucleotides and six ORFs. The main protein, both functional (cellular ACE2 receptor binding) and immunogenic, is the so-called S or spicule, being the basis for diagnosis and the future vaccine. SARS-CoV-2 has wild bats as its natural reservoir and the pangolin is postulated as a possible intermediate host. The S protein of the new coronavirus presents <75% similarity with that of the other known coronaviruses but 93% identity with that of the bat coronavirus (BatCoV RaTG13). The diagnosis of SARS-CoV-2 infection is preferably carried out by means of RT-PCR based on the S (screening), RpRd and N genes that give it high sensitivity and specificity. Serology can be useful in the diagnosis of disease and in seroprevalence studies.

Keywords: SARS-CoV-2, virological characteristics, diagnosis.

Introducción

Hasta 2019 se conocía la existencia de dos coronavirus que también habían infectado de forma epidémica a la población humana. El SARS-CoV apareció en 2002 en la provincia china de Guangdong y se extendió por todo el sudeste asiático. El último caso confirmado fue en septiembre de 2003. Este virus infectó a unas 8000 personas y causó 774 fallecimientos (tasa de letalidad del 9.5%). Su índice de contagiosidad presentó un valor de cerca de 4, lo que facilitó su rápida expansión^{1,2}.

En 2012 apareció en Oriente Medio un nuevo coronavirus que causó procesos respiratorios graves y que fue designado como MERS-CoV. En todos los casos en

que está implicado este virus puede encontrarse un vínculo epidemiológico con la península arábiga, aunque un importante brote se exportó a Corea del Sur^{3,4}. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV sigue circulando en la actualidad y presenta una tasa de letalidad cercana al 35% y una contagiosidad no superior a 1 y por ello no ha mostrado una capacidad de difusión excesiva, estando confinado a la zona geográfica de origen²⁻⁴.

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020 se aisló

de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV^{5,6}. El 11 de Febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2⁷. Sin embargo Jiang et al.⁸ han sugerido que se denomine como PARS (*pneumonia-associated respiratory syndrome*) y al nuevo coronavirus como PARS-CoV, para mantener la terminología utilizada en los dos anteriores coronavirus. Pero tras algunas discrepancias han sugerido designar a esta nueva enfermedad como TRAS (*transmissible acute respiratory syndrome*) y al virus como TRAS-CoV; sin embargo esta designación no ha sido aceptada por el Comité Taxonómico Internacional^{1,4}.

constituyen multitud de especies animales (mamíferos y aves), debiendo considerarse su infección humana como una zoonosis. Fueron descritos por primera vez en 1966 a partir de las secreciones nasales de un paciente con rinitis^{8,9}. Los incluidos en el grupo de los alfa-coronavirus como el 229E (1a) y el NL63 (1b) producen infecciones respiratorias leves o moderadas, mientras que algunos de los miembros del grupo beta-coronavirus como el OC43 (2a) y el HKU1 (2a) también producen este tipo de infecciones. Mientras que el resto de este subgrupo, como el SARS-CoV (2b) y el SARS-CoV-2 (2b) y el MERS-CoV (2c) son causantes de epidemias e infecciones respiratorias graves (**Figura 2**)^{4,9,10}.

Características generales del SARS-CoV-2

Los coronavirus son unos virus redondeados de unos 120-160 nm de diámetro rodeados de una envoltura lipídica externa derivada de la membrana citoplasmática de la célula que infectan. Reciben su nombre de "corona" por el aspecto que presentan en microscopía electrónica, en la cual el gran tamaño de la proteína externa o espícula les confiere un aspecto de corona alrededor del cápside del virus (**Figura 1**).

Los coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero sus huéspedes naturales preferentes los

Figura 1: Imagen de microscopía electrónica del SARS-CoV-2 en la que se observan las espículas de la envoltura que le dan un aspecto de corona.

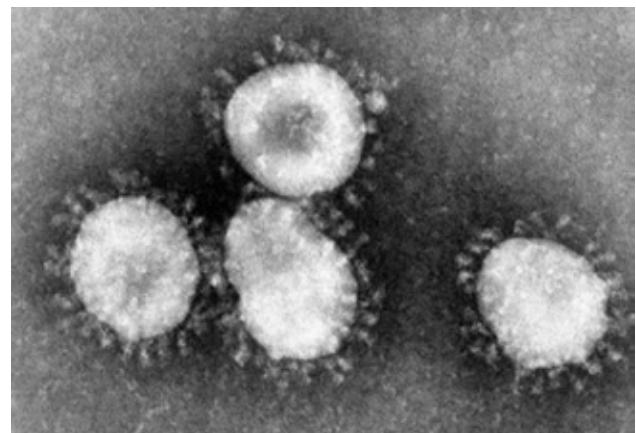
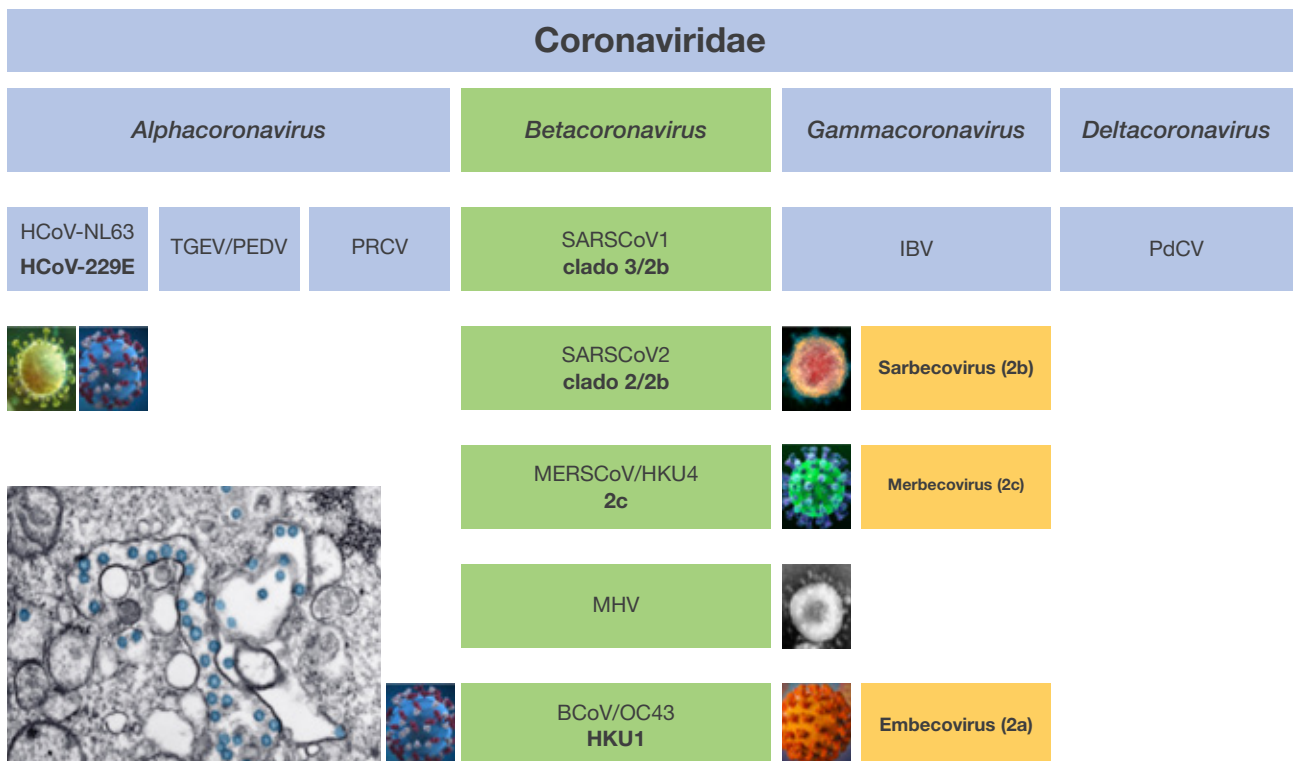
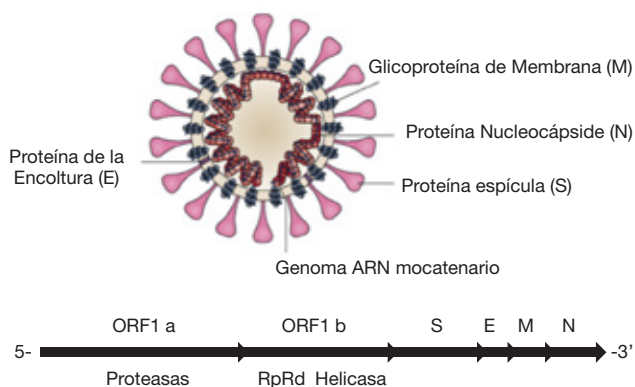


Figura 2: Clasificación taxonómica actual de la familia Coronaviridae y sus diferentes géneros y clados (modificado de Cui et al.¹²).



El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae* y subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano¹⁰ (**Figura 2**). El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena (monocatenario) de unos 30.000 nucleótidos y seis ORF (open reading frames), idénticos al resto de coronavirus, que codifican las proteínas del nucleocápside (N), de la envoltura lipídica (E), de la membrana (M) y de la espícula externa (S), además de varios genes adicionales de carácter regulador^{5,6,10} (**Figura 3**).

Figura 3: Estructura esquemática general de los coronavirus humanos y su organización genómica con las cuatro principales proteínas (modificado de Cui et al.¹²).



La mayoría de estos genes sólo presentan una homología del 80% con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo los genes implicados en la replicación (ORF1a y b) presentan una homología del 94% con este virus^{1,11-13}. A pesar de ello la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd, gen ORF 1b) y el gen S, muestran que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13). La proteína S del nuevo coronavirus presenta <75% de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos pero una identidad del 93% con la procedente del coronavirus del murciélago anterior. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV-2, que sería algún murciélago salvaje del sudeste asiático. Según Zhou et al.^{6,12} este coronavirus sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago (80-85%) y el de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario).

La proteína S de la superficie de los coronavirus es la encargada de su unión al receptor celular y del proceso de fusión con la misma, determinando con ello el tropismo y la capacidad de transmisión en un nuevo

huésped, además de ser el antígeno inmunodominante y el reconocido más intensamente por el sistema inmune del huésped^{14,15}. Para que la proteína S pueda ejercer su función debe ser hidrolizada por las proteasas pulmonares dando lugar al fragmento S1, responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión. A pesar de que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se encuentran en diferentes linajes genéticos, poseen alrededor de 50 aminoácidos conservados en la posición S1, mientras que la mayoría de los procedentes de murciélagos muestran importantes variaciones antigénicas en esta zona sensible^{10,11}.

La capacidad de la proteína S1 para unirse a la célula se localiza en el dominio C-terminal de la misma. Los estudios filogenéticos de esta zona han demostrado que la perteneciente al SARS-CoV-2 es casi idéntica a la del SARS-CoV y está más alejada de la cepa homóloga del murciélago, lo cual hace pensar en un proceso evolutivo de adaptación a los receptores de las células humanas siguiendo el mismo proceso que hizo el SARS-CoV en 2002¹¹. Al igual que muchos otros virus con genoma ARN, la tasa de mutación de los coronavirus es de 10^{-4} sustituciones nucleotídicas/por posición/año, produciéndose básicamente en los primeros ciclos replicativos. Es por ello sorprendente que las secuencias genéticas de los SARS-CoV-2 de diferentes pacientes sean absolutamente idénticas (99.9%). Este dato sugiere que este nuevo coronavirus se originó de una única fuente en un período de tiempo muy corto y fue detectado de forma muy precoz en los primeros días de su diseminación humana^{11,14-17}.

En el estudio realizado por Tang et al.¹⁸ sobre más de 100 secuencias genéticas del SARS-CoV-2 se ha demostrado la existencia inicial de dos variantes o tipos genómicos denominados S y L. Se postula que la variante S, algo más corta, podría ser la original iniciadora de la epidemia y procedente del huésped intermedio. Mientras que la variante L evolucionó a partir de la anterior y representaría la forma genómica adaptada a la especie humana. Al inicio de la epidemia existía un ligero predominio de la forma S pero a mediados de enero la variante L representaba el 70% de las detectadas en los pacientes. Se ha postulado que este variante se ha convertido en predominante por su mayor capacidad de transmitirse o de replicarse a nivel celular humano¹⁸.

El SARS-CoV-2 infecta y se replica de forma eficiente en los neumocitos, macrófagos y células dendríticas de las partes más profundas del parénquima pulmonar en las que reside el receptor celular ACE-2 (*angiotensin converting enzyme II*) que es utilizado por este virus para unirse a estas células e iniciar el proceso infeccioso^{5,10,11}. Este receptor celular es el mismo que utilizó el SARS-CoV para infectar al ser humano; de modo que la patofisiología del nuevo coronavirus a nivel pulmonar probablemente sea muy parecida, con un predominio

evidente de las neumonías graves y baja afectación del tracto respiratorio superior¹⁹⁻²¹. Diferentes estudios han demostrado la presencia de este receptor ACE2 en otros territorios corporales como el corazón, intestino, riñón y vejiga urinaria (22) y más recientemente a nivel cerebral²³. Este hecho podría explicar alguna de las manifestaciones clínicas de la infección aunque no se ha podido comprobar que en estos territorios existan las proteasas capaces de activar a la proteína S del nuevo coronavirus. Aunque se ha observado que esta proteína posee un punto de corte o activación diferente al descrito en el SARS-CoV que le permite ser activado por las denominadas proteasas transmembrana de serina o furina-like que sí están ampliamente distribuidas en las células de estas zonas orgánicas^{22,23}.

El estudio de Wan et al.¹⁴ indica la posibilidad de que una única mutación en la posición N501T de la proteína S1 pueda incrementar de forma significativa la capacidad para unirse al receptor ACE2; debiendo monitorizarse la evolución de la misma. Así mismo ha comprobado, de acuerdo con la afinidad de la proteína S1 por el ACE2, que el nuevo coronavirus no es capaz de infectar a la civeta (intermediario del SARS-CoV) ni tampoco a los ratones, por ello no se podrán utilizar como modelos experimentales salvo que se modifiquen genéticamente. Los animales que si han mostrado capacidad para ser infectados por el SARS-CoV-2 son los cerdos, hurones, gatos y primates no humanos, de modo que podrían ser huéspedes intermediarios y/o modelos de experimentación¹⁴⁻¹⁷.

Reservorio y huésped intermedio

De acuerdo con los conocimientos obtenidos con los coronavirus causantes del SARS y el MERS, también el SARS-CoV-2 debería presentar como reservorio natural alguna de las múltiples especies de murciélagos que habitan el sudeste asiático, o quizás en la profundidad de África. Los análisis genéticos y filogenéticos han mostrado su elevada relación con varios coronavirus de estos mamíferos y muy estrechamente con los relacionados con el causante del SARS^{1,2,5}.

A pesar de la importancia de los murciélagos en la biología evolutiva de los coronavirus, en el caso del nuevo coronavirus no parece que se haya producido el paso directo desde este animal al ser humano⁶. Las principales razones que apoyan este hecho es que: (a) el brote se inició a finales de diciembre de 2019, período en el cual la mayoría de especies de murciélagos de la región de Wuhan están hibernando; (b) según los epidemiólogos chinos en el mercado de Huanan (Wuhan) no se encontraron ni se vendían murciélagos, ya que era de pescado y mariscos, aunque si se encontraron otros mamíferos convencionales; (c) la identidad de la secuencia genética del SARS-CoV-2 y su homóloga bat-SL-CoVZC45 es inferior al 90% lo cual indica que forma una rama filogenética distinta del humano,

por lo que este virus del murciélago y su semejante (bat-SL-CoVZC21) no se pueden considerar como los ancestros directos del humano; y (d) en los coronavirus previos causantes de epidemias humanas siempre se pudo encontrar un huésped intermedio, por lo tanto en este caso también debe de existir^{11,16}.

Dos especies animales fueron inicialmente las candidatas a huésped intermediario, algunas serpientes o un mamífero con escamas denominado pangolín. El estudio de Ji et al.¹⁵ ha postulado que el nuevo coronavirus es una cepa recombinante entre una procedente del murciélago y otra de algunas especies de serpiente de la zona epidémica y que la zona afectada corresponde a los nucleótidos 21.500-24.000 del gen que codifica la proteína S1 (determinante del tropismo humano). La secuencia de este reptil le habría permitido al nuevo virus adquirir la capacidad para infectar al ser humano. Sin embargo es la primera vez que se describen a las serpientes como huéspedes de los coronavirus y el análisis de Robertson et al.²⁴ no confirma los hallazgos previos¹⁵. Por otro lado Lam et al.²⁵ mediante análisis metagenómicos, han descrito por primera vez la presencia de secuencias genéticas en el pangolín de Malasia (*Manis javanica*) filogenéticamente relacionadas con el SARS-CoV-2, especialmente en la secuencia que codifica la proteína S de unión al receptor ACE2 celular. Estos autores consideran que este mamífero debería ser considerado como el huésped intermediario y retirarlo de los mercados para prevenir nuevas transmisiones zoonótica.

Diagnóstico virológico del SARS-CoV-2

Actualmente, las pruebas de amplificación genómica o de ácidos nucleicos (RT-PCR), la tomografía computarizada (TAC) y algunos parámetros hematológicos son las herramientas principales que se utilizan para el diagnóstico clínico de la infección por el SARS-CoV-2. El diagnóstico específico de la infección por este virus debe realizarse mediante una RT-PCR en tiempo real que detecte las dianas propias de este virus (preferentemente los genes E y NP), junto al gen común de la ARN-polimerasa (RpRd)²⁶. La RT-PCR permite realizar no sólo el diagnóstico inicial, es la técnica que más precozmente detecta el virus (2-3 días de la infección) sino el seguimiento (carga viral) y la cinética replicativa del virus en cada paciente. En estos momentos se considera que es la técnica diagnóstica de referencia de mayor sensibilidad y especificidad, siempre que la muestras respiratorias (aspirado nasofaringe u otras) o de otro tipo (heces, sangre, orina) se recojan de forma adecuada. Se recomienda además para el cribado de las personas asintomáticas, monitorización de los contactos y la vigilancia activa de nuevos casos^{26,27}.

Se ha observado que la RT-PCR puede permanecer positiva hasta 30 días en personas en los cuales la sintomatología ya ha desaparecido. Por ello debe valorarse

de forma individualizada el proceso de desaislamiento de estos pacientes mientras mantengan positiva esta prueba. Debe recordarse que lo que detecta es tan solo una parte del genoma del virus de modo que no podemos saber con total seguridad si el virus posee capacidad replicativa o infectiva, aunque se ha comprobado que en ausencia del virus no hay contagiosidad. La presencia del virus en la orofaringe con elevada carga viral incluso antes de la aparición de los síntomas, aunque sin una demostrada capacidad replicativa en esta zona, es la que determina la transmisibilidad del virus. Evidentemente asociada a los mecanismos que facilitan la expansión de los mismos como la tos, estornudo y expectoración, sin olvidar el importante papel del contacto directo a través de las manos u otros fómites de la persona infectada^{16,17}.

Zou et al.²⁸ han analizado la carga viral del SARS-CoV-2 en la faringe y fosas nasales de personas sintomáticas y no sintomáticas y han observado que las cargas más elevadas se detectan a partir del momento de inicio de los síntomas y que es algo mayor en las fosas nasales. Es especial relevante el dato de que la carga viral de las personas asintomáticas es muy similar a la de los sintomáticos y puede persistir en algunas ocasiones hasta 5 días, lo cual apoya la posible transmisión eficiente de este tipo de personas. En otro estudio se ha comprobado que la carga viral es más elevada en las personas de >70 años y en la enfermedad grave, además de prolongarse la excreción viral un mayor número de días, probablemente debido a la disminución de la respuesta inmune innata de estas personas²⁹.

Un estudio realizado por Zhang et al.²⁷ ha confirmado la presencia del SARS-CoV-2 en la faringe, heces y sangre de los mismos, de modo que podría transmitirse por estas tres rutas, aunque su presencia se ha detectado sólo por biología molecular y no puede asegurarse su capacidad infectiva en un nuevo huésped. También han observado como pacientes con frotis faríngeo negativo se podía detectar el virus en las heces, especialmente a los 4-5 días de inicio de la sintomatología, produciéndose un paso secuencial oro-fecal. Según estos autores no podría descartarse la infección con solo un frotis faríngeo negativo, aunque la vía aérea sigue siendo la principal ruta de transmisión del virus. Además en todos los pacientes se pudo detectar la presencia de respuesta inmune en forma de IgM e IgG específicas²⁷.

A pesar de la elevada eficacia este tipo de pruebas genómicas pueden presentar algunas limitaciones como presentar tiempos de respuesta largos, generalmente tardan unas 3-4 horas para la obtención de los resultados; su realización es complicada ya que requieren de laboratorios certificados, equipos costosos y técnicos capacitados para realización e interpretación de las mismas y además, como ya se ha mencionado, pueden presentar resultados falsos negativos si las muestras no se obtienen de forma adecuada. Todas estas limitaciones

hacen que la RT-PCR no sea adecuada para el diagnóstico y la detección rápida y simple de pacientes con sospecha clínica. Por lo tanto, existe una necesidad disponer de una prueba rápida, fácil de usar, sensible y precisa para identificar rápidamente a los pacientes infectados de SARS-CoV-2 para prevenir la transmisión del virus y asegurar el tratamiento oportuno de los pacientes²⁶⁻²⁸.

La detección de anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 en la sangre del paciente es una buena opción para un diagnóstico rápido, simple y altamente sensible. Es ampliamente aceptado que la IgM proporciona la primera línea de defensa durante las infecciones virales, antes de la generación de respuestas de IgG adaptativas y de alta afinidad que son importantes para la inmunidad a largo plazo y la memoria inmunológica. Se ha observado que después de la infección por SARS, el anticuerpo IgM puede ser detectado en sangre del paciente a los 3-6 días después de la infección, mientras que la IgG puede detectarse después de 8 días. Dado que el SARS-CoV-2 pertenece a la misma familia se asume que su proceso de generación de anticuerpos es similar, y la detección de anticuerpos IgG e IgM es un marcador de infección. Además, la detección de anticuerpos IgM tiende a indicar una exposición reciente (se postula que permanecen positivos sólo durante 30 días), mientras que la detección de anticuerpos IgG indica la exposición al virus hace algún tiempo (infección pasada) y probablemente permanecerán presentes a lo largo de la vida (inmunidad duradera). Por lo tanto, la detección rápida de anticuerpos IgM e IgG puede aportar valor al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad COVID-19. La serología podría ser útil para conocer los casos asintomáticos y para los estudios de seroprevalencia dentro de una población determinada²⁹⁻³².

En la actualidad ya se ha diseñado un diagnóstico serológico (ELISA para IgG e IgM) utilizando la nucleoproteína (NP) del coronavirus del murciélago que presenta una identidad genética del 92% y no muestra reacción cruzada con la del resto de coronavirus^{11,13,28}. Los resultados demuestran que el 94.8% de los pacientes presentaban IgM e IgG positivas de forma simultánea en el momento del estudio serológico y que a los 5 días del inicio de la clínica el 50% de los pacientes ya presentaban una IgG-positiva y a los 14 días el 100% de los mismos^{26,27}. Sin embargo parece que en el futuro el mejor antígeno para detectar la máxima sensibilidad de los estudios serológicos se obtendrá con la utilización de la proteína S del SARS-CoV-2, ya que es la proteína más externa del virus y la que induce la máxima respuesta inmunológica; además se ha observado *in vitro* que los anticuerpos dirigidos contra esta proteína poseen capacidad de neutralizar al virus e impedir la infección de nuevas células²⁹⁻³². Sin embargo debe recordarse que la sensibilidad y especificidad de los ensayos serológicos es variable dependiendo del antígeno utilizado y del sistema de lectura. De este modo los tests rápidos

(inmunocromatografía) poseen una menor sensibilidad que la serología convencional (enzimoinmunoensayos o quimioluminiscencia)^{31,32}.

Los estudios sobre la utilidad de la detección de antígenos propios del virus en las muestras respiratorias, parecen demostrar que presentan mayor sensibilidad en las muestras nasales debido a la mayor carga viral presente en ella. Estas pruebas se basan en la detección de alguna de las proteínas del virus obtenidas tras un proceso de lisis y purificación de los mismos. Por lo tanto la eficacia de los mismos va a variar ampliamente entre las diferentes alternativas comerciales, aunque experiencias previas con otros virus como la gripe, predicen sensibilidades entre el 30-40%. En un reciente estudio comparativo, en el que se detectaba como antígeno viral la proteína N (nucleocápside), cuando la RT-PCR era positiva a <40 Ct (baja carga viral) la sensibilidad era tan solo del 68%, aunque la especificidad del 100%. Pero en las muestras de alta carga (Ct <30) la sensibilidad alcanzó al 98%, manteniendo la especificidad del 100%³³. Además en este estudio se pudo detectar la presencia de este mismo antígeno en el 73.8% de los orinas de pacientes positivos en muestras respiratorias³³.

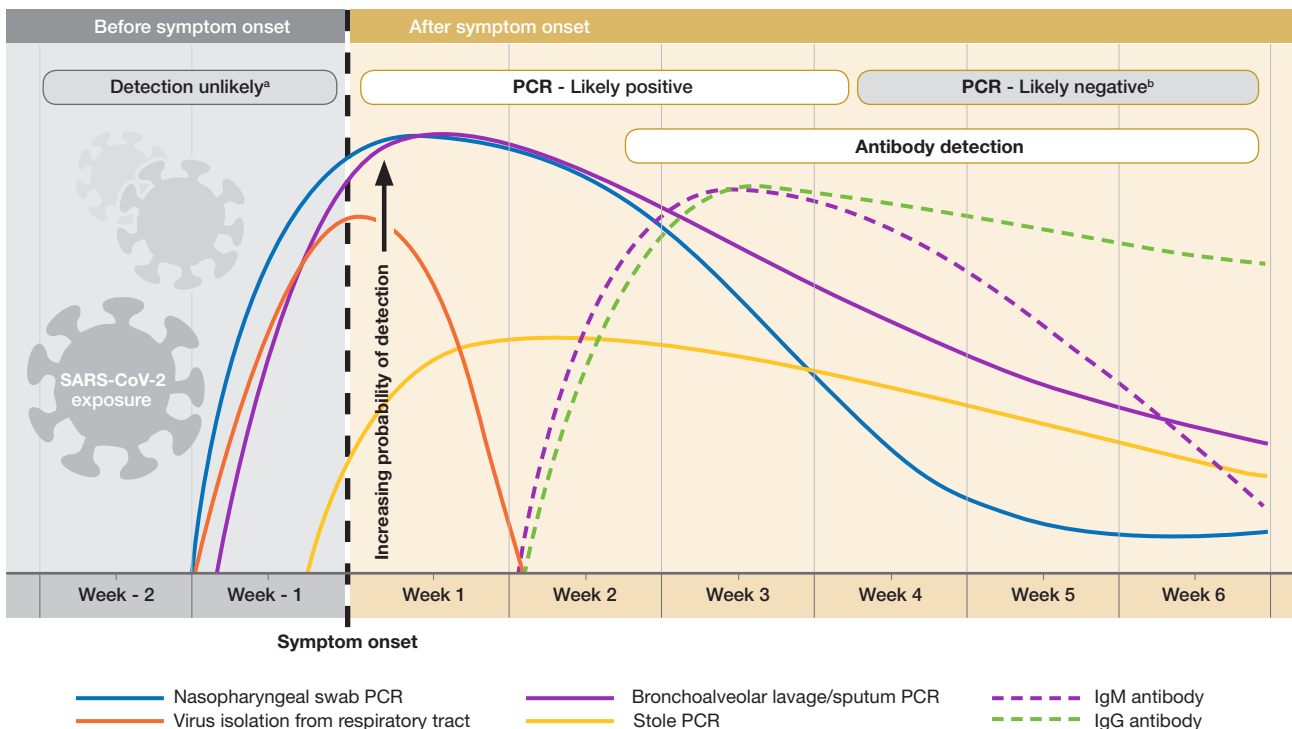
Debido por lo tanto a estas discrepancias y variabilidad analítica de las técnicas de detección antigénica rápidas es muy importante analizar previamente la sensibilidad y especificidad de las mismas antes de utilizarlas de una forma rutinaria. Tanto las técnicas serológicas rápidas como las antigénicas (individuales) presentan además el inconveniente de no permitir el estudio de gran cantidad de muestras de forma simultánea y no pueden aplicarse

para estudios de seroprevalencia para el diagnóstico de confirmación, por ello la interpretación de todas estas pruebas debe seguir los protocolos establecidos por las autoridades sanitarias³⁴, en base a las recomendaciones internacionales (**Figura 4**)³⁵.

Existe también la posibilidad de utilizar como metodología diagnóstica el aislamiento de este virus en cultivos celulares utilizando las líneas Vero y Huh7. El efecto citopático se detecta a los 3 días de incubación y puede detectarse mediante una inmunofluorescencia dirigida contra la NP¹⁹. Sin embargo para utilizar los cultivos celulares es preciso disponer de medidas extremas de bioseguridad que no están al alcance de todos los laboratorios. Podrían ser útiles en aquellos pacientes que a pesar de la mejoría clínica total siguen presentando una RT-PCR positiva durante un largo período de tiempo, en este caso el no aislamiento del SARS-CoV-2 en el cultivo celular indicaría la presencia de fragmentos genómicos y ausencia de virus replicativo e infeccioso con lo cual la capacidad de contagio sería mínima^{19,20}.

Estamos frente al reto que nos ofrece una nueva pandemia de infección respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Todavía desconocemos muchos aspectos virológicos, epidemiológicos y clínicos de esta infección, por ello a medida que aparezcan nuevos estudios podremos ir actualizando nuestro conocimiento. Una vez más nos enfrentamos a una nueva pandemia viral sin antivirales específicos ni vacuna, y de nuevo sólo las recomendaciones epidemiológicas clásicas (aislamiento, vigilancia y seguimiento) permitirán hacerle frente como ha ocurrido en otras situaciones parecidas.

Figura 4: Resumen del diagnóstico virológico y serológico del SARS-CoV-2 (tomado de Sethurahan et al.³⁵).



Bibliografía

- Velavan TP, Meyer CG. The Covid-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 2020. <https://doi.org/10.1111/TM.13383>.
- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91:264-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
- Editorial. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0).
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12:135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
- Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>.
- Guarnier J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol* 2020. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029>.
- Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS?. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25708>.
- Liu SL, Saif L. Emerging viruses without borders: the Wuhan coronavirus. *Viruses* 2020; 12:130. <https://doi.org/10.3390/v12020130>.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev* 2019; 17:181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus 2019-nCoV may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>.
- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China. Key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2000929>.
- Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large "first generation" human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev* 2020. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036/5775463>.
- Xu Z, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S et al. Pathological findings of COVID-19 associate with acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J X et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Chen Zhou M, Dong X, Qu F, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RAN-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
- Robertson D, Jiang X. nCoV's relationship to bat coronaviruses and recombination signals no snakes. <https://virological.org/t/ncovs-relationship-to-bat-coronaviruses-recombination-signals-no-snakes/331> (acceso 23 de enero 2020).
- Lam TTY, Shum MH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.945485>.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (acceso 3 de febrero 2020).
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
- Zou LZ, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>.
- Jia X, Zhang P, Tian Y, Wang J, Zeng H, Wang J et al. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029025>.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
- Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032524>.
- Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2. 22 de Junio de 2020.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* May 6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.

Alteraciones hematológicas y COVID-19

Hematological disorders and COVID-19

Joan Besalduch

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Correspondencia

Joan Besalduch
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
E-mail: joan.besalduch@gmail.com

Recibido: 1 -IX - 2020

Aceptado: 2 -XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.69

Resumen

Este trabajo analiza las alteraciones hematológicas en enfermos con infección por SARS-CoV-2. Los pacientes de COVID-19, presentan en general una clínica respiratoria. Muchos pacientes con infección COVID-19 severa, desarrollan complicaciones tromboembólicas relacionadas con la coagulopatía, que se asocian a deterioro respiratorio y muerte. Los estudios de la hemostasia en estos pacientes pueden confundirse con el de otras alteraciones, que se ven de forma regular en la coagulación intravascular diseminada, sepsis o microangiopatía trombótica. Sin embargo, tanto la clínica como los datos de laboratorio, son diferentes a los presentados por esta enfermedad. La infección COVID-19 grave parece causar una profunda alteración del sistema de la coagulación con cambios inflamatorios combinados con lesiones endoteliales, con la liberación de factor Von Willebrand y activadores del plasminógeno. Esta coagulopatía contribuye a la trombosis microvascular, la deposición de fibrina y las complicaciones tromboembólicas.

Todo ello, ha puesto de manifiesto la necesidad de utilizar tratamientos anticoagulantes, normalmente heparinas de bajo peso molecular, en dosis profilácticas o terapéuticas.

Por otra parte, se discute la utilización del plasma de donante convaleciente para el tratamiento de esta enfermedad, y el papel de los grupos sanguíneos del sistema ABO en la incidencia y gravedad de la infección.

Palabras clave: Coagulopatía, D-Dímero, heparina de bajo peso molecular, COVID-19, Plasma Inmune.

Abstract

This work analyses haematological alterations in patients with SARS-CoV-2 infection. Patients with COVID-19 generally have respiratory pathology. Many patients with severe COVID-19 infection develop thromboembolic complications related to coagulopathy, which are associated with respiratory deterioration and death. Hemostatic studies in these patients may be confused with other alterations, which are seen on a regular basis in disseminated intravascular coagulation, sepsis or thrombotic microangiopathy. However, both the clinical and the laboratory data are different from those presented by this disease. Severe COVID-19 infection appears to cause a profound alteration of the coagulation system with inflammatory changes combined with endothelial lesions, with the release of Von Willebrand factor and plasminogen activators. This coagulopathy contributes to microvascular thrombosis, fibrin deposition and thromboembolic complications.

All this has highlighted the need to use anticoagulant treatments, usually low molecular weight heparins, in prophylactic or therapeutic doses.

On the other hand, the use of convalescent donor plasma for the treatment of this disease is discussed, as well as the role of the blood groups of the ABO system in the incidence and severity of infection.

Keywords: Coagulopathy, D-dimer, low molecular weight heparin, COVID-19, Convalescent plasma.

Introducción

La infección por el SARS-CoV-2, que origina la COVID-19, puede presentarse inicialmente con unos hallazgos clínicos inespecíficos, principalmente respiratorios. Se sabe que el virus se une a receptores ACE-2, expresados en las células endoteliales respiratorias, desde donde entra en el organismo. La replicación viral produce una respuesta caracterizada en los casos graves por una disregulación de la inflamación y la coagulación.

Entre las alteraciones hematológicas que produce esta infección, se supo desde el principio, que estaba asociada a linfopenia, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, que inicialmente se identificaron como Coagulación Intravascular Diseminada (CID).

Ninguna de estas manifestaciones es extraña a una neumonía vírica de las conocidas que frecuentemente iban ligadas a una excesiva respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas.

El grado de linfopenia se ha ligado a la severidad y mortalidad por la infección, sobre todo en lo referente al descenso de los linfocitos T8. A medida que surgían las diferentes descripciones del síndrome se evidenció, que en los casos graves existía también una elevación importante del D-Dímero, del Fibrinógeno, del Factor VIII, del Factor V y del Factor Von Willebrand (FVW)¹⁻⁶.

Todo ello ocurría con una discreta trombocitopenia y con valores casi normales de los tiempos plasmáticos de la coagulación. Por ello, en la mayoría de los casos, no se trataba de una CID, porque no había consumo de factores de la coagulación ni trombocitopenia ni tampoco existían signos de microangiopatía. Tampoco se parecía a una trombosis inducida por cáncer, ni a la tormenta de citoquinas ligada a tratamientos inmunológicos con receptores antigénicos de células T.

Los casos de hipercoagulabilidad en enfermos graves fueron cada vez más evidentes, como también lo fue la asociación de los niveles elevados de D-Dímero con la mortalidad⁷⁻⁸.

Sabemos que la elevación de D-Dímero no es específica de trombosis: es frecuente en sepsis, inflamación, cáncer e incluso en el embarazo. También se comenzaron a reportar la oclusión por coágulos de los catéteres venosos y arteriales.

Debido a estos hallazgos, de forma empírica, se comenzaron a utilizar los tratamientos anticoagulantes, unidos a otras terapéuticas, para evitar la progresión de la enfermedad⁹.

Sin embargo, la fisiopatología del daño multiorgánico producida por la COVID-19, sigue siendo un tema de

especulación. Hay pocos datos AP, debido a la escasez de necropsias realizadas. La pregunta es, si la trombosis microvascular es la causa del daño tisular o más bien es el daño tisular la causa de la trombosis.

Tromboinflamación e hipercoagulabilidad en la COVID-19

Aunque los hallazgos principales de la COVID-19 son una respuesta inflamatoria excesiva y alteraciones respiratorias, las manifestaciones hematológicas de esta infección no son raras siendo la principal, como hemos visto, las complicaciones trombóticas, tanto venosas como arteriales.

El rol de las plaquetas y otras células sanguíneas en la fisiopatología de esta enfermedad está en discusión. En el caso de las plaquetas, es conocido su papel en la inducción de trombosis en infecciones víricas, de la misma forma que el daño endotelial induce a la liberación de agonistas de la activación plaquetar y con ello la iniciación de la hemostasia primaria¹⁰⁻¹¹.

La inflamación, puede estar aumentada en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, obesidad. Todas estas condiciones inducen a una hiperreactividad plaquetar. Se ha demostrado, que las plaquetas tienen cambios en la expresión génica y en su función en pacientes con COVID-19 y también que, en enfermos críticos ingresados en la UCI por la enfermedad, las plaquetas muestran una hiperagregabilidad con tendencia a unirse a los monocitos mucho mayor que en los enfermos con una infección leve¹²⁻¹³.

Todo ello, induce a pensar en un papel de las plaquetas en la fisiopatología de la enfermedad y en postular la introducción de los anti-agregantes plaquetares en el tratamiento de estos pacientes, aunque aun se precisan más estudios para poder utilizar esta terapia de forma generalizada.

Uno de los mecanismos que distingue una infección por SARS-Cov-2 de otras coagulopatías comúnmente observadas en pacientes con infección grave, es el daño directo a las células endoteliales¹⁴. Esto da lugar a una liberación masiva de componentes celulares endoteliales, como los multímeros del FVW y los activadores del plasminógeno. En pacientes con inflamación sistémica, los niveles de ADAMTS-13 están descendidos, por lo que no pueden degradarse de una manera proporcional los multímeros generados del FVW. Esta acumulación de multímeros induce a la trombosis microvascular¹⁵. Por otra parte, la liberación del activador de plasminógeno da como resultado una generación de plasmina y puede explicar el aumento excesivo de los niveles de D-dímero. Sin embargo, puede haber otros efectos, ya que las infecciones por

coronavirus parecen estar asociadas con una activación típica del sistema fibrinolítico¹⁶.

También se sabe desde hace años, que existe una fuerte conexión entre la coagulación broncoalveolar y la fibrinólisis y la patogénesis del síndrome del distrés respiratorio agudo (ARDS), en el que se produce una deposición de fibrina intrapulmonar. La medición de los factores de coagulación y fibrinólisis en el líquido broncoalveolar ha demostrado que la generación de trombina intrapulmonar, está insuficientemente equilibrada por factores de anticoagulantes fisiológicos y fibrinólisis endógena¹⁷. Últimamente, se ha descrito que la elevación del factor V por encima del rango superior de referencia, se asocia a mayor incidencia de trombosis en pacientes graves ingresados por COVID-19¹⁸.

Todos estos trabajos intentan explicar el mecanismo fisiopatológico de la trombosis en esta enfermedad, que aun no es del todo conocido. Harán falta contribuciones futuras de los numerosos grupos que en estos momentos están estudiando el tema, para poder refinar el tratamiento.

Tratamientos antitrombóticos

Al objetivarse la importancia de la trombosis en los pacientes de COVID-19, se inició de forma empírica el uso de anticoagulantes, fundamentalmente las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), en dosis profiláctica o terapéutica al observarse un descenso de la mortalidad en los pacientes tratados en diferentes estudios, la mayoría de los cuales retrospectivos^{9,19-22}.

Es interesante valorar el papel de la heparina, con el efecto anticoagulante, añadido al efecto anti-inflamatorio, al ligarse a las moléculas de adhesión L y P Selectina y regular la acción de la Interleuquina-6²³.

En un amplio estudio retrospectivo sobre 4.389 pacientes hospitalizados por COVID-19, se analizaron la asociación de anticoagulación con HBPM y mortalidad, necesidad de intubación, sangrado y hallazgos en la necropsia. En un sub-análisis se estudió la anticoagulación profiláctica vs terapéutica iniciada antes de las 48 h del ingreso de los pacientes. La mortalidad y la necesidad de intubación fue menor en los tratados con anticoagulación, tanto terapéutica como profiláctica en relación al no tratamiento anticoagulante. Apenas hubo diferencia de sangrado mayor entre los grupos²⁴.

Otro estudio de 449 pacientes COVID-19, demostró disminución de la mortalidad en pacientes tratados con HBPM frente a los no tratados, solamente en el grupo con D-Dimero >6 veces el límite alto de la normalidad (32,8% vs 52,4%).²⁵

En un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico de

490 pacientes, se correlacionaron diferentes marcadores inflamatorios y de la hemostasia: Proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación, Ferritina, Procalcitonina, D-Dimero, Fibrinógeno, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada, y recuento de plaquetas. Aunque muchos de los marcadores de la inflamación y la coagulación se correlacionaron con resultados clínicos, el D-Dimero fué el mas importante. Los niveles de D-Dimero superiores a 2.500 ng/mL (más de 5 veces el valor límite de la normalidad), se asociaron con 7, 2 y 15 veces la posibilidad de riesgo de trombosis, progresión a enfermedad crítica y mortalidad, respectivamente. El sangrado grave en estos pacientes no fue significativo²⁶.

Aunque el hecho de usar HBPM en cualquier paciente COVID-19 ingresado es generalmente aceptado, hay un debate sobre la dosis a emplear. Dado que hay informes en que la trombosis se produce a pesar del uso profiláctico de la HBPM, la escalada de dosis puede emplearse empíricamente o en función del aumento de los valores D-Dimero. Idealmente, debemos esperar a que los ensayos clínicos aleatorizados en marcha den los resultados, para valorar de una forma exacta que pacientes deben tratarse empíricamente y la dosis a emplear.

De cualquier forma, diferentes Sociedades Científicas, han redactado recomendaciones sobre el uso de anticoagulantes en esta enfermedad. En general las recomendaciones son las de emplear profilaxis en todos los pacientes COVID-19 y dosis terapéuticas en pacientes con factores de riesgo elevados o enfermedad tromboembólica ya establecida²⁷⁻²⁹.

Tratamiento con plasma inmune

El uso de plasma de paciente convaleciente para tratamiento de enfermedades infecciosas es un método comprobado desde hace mas de 100 años en pacientes con difteria y otras enfermedades. Recientemente, debido a las epidemias causadas por diferentes coronavirus, SARS-CoV-1, MERS y SARS-CoV-2, este tipo de tratamiento ha suscitado un interés renovado. Hay datos aislados del uso en pacientes COVID-19 y existen mas de 70 ensayos clínicos en diferentes fases en todo el mundo³⁰⁻³³.

Un aspecto fundamental, para evitar la transmisión de patógenos que puedan existir en el donante, es el de inactivarlos mediante diferentes técnicas ya normalmente utilizadas en los Bancos de Sangre y Centros de Transfusión. Hay diferentes metodologías en la selección de los donantes y en el sistema de transfusión al paciente en estos estudios. Asimismo, se trabaja a nivel industrial para obtener pools de cientos de donantes, tal y como se realiza para la manufactura de los preparados de inmunoglobulinas

y factores de coagulación. Diferentes Agencias han editado recomendaciones para el uso controlado de este tipo de terapia. Así, en los Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA y coordinado por la FDA/Mayo Clinic un programa de acceso ampliado (EAP) que ha llevado al tratamiento de más de 30.000 pacientes a 8 de julio de 2020 (<https://www.uscovidplasma.org>). Un informe preliminar sobre los primeros 20.000 pacientes (66% en unidades de cuidados intensivos) confirma la seguridad (<1% de los acontecimientos adversos graves y 14,9% mortalidad a los 14 días) y sugiere un beneficio en comparación con los resultados con las cohortes históricas, especialmente si se administra CP antes de la ventilación mecánica³⁴. Del mismo modo, el Ministerio de Sanidad Español ha publicado unas Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) Versión 2.0 15 de Abril 2020. En ellas, se indica la posibilidad de realizar estudios observacionales, en paralelo a los estudios aleatorizados, ya que estos últimos tardarán un tiempo significativo en producir resultados³⁵.

Con la misma filosofía, la FDA y la Unión Europea^{36,37} ha autorizado recientemente el uso terapéutico del plasma para la COVID-19 de forma urgente, a la vista de los diferentes estudios publicados disponibles, dos de ellos aleatorizados^{32,38}, que han demostrado eficacia y escasos efectos secundarios.

Es de prever, que a medida que se vayan conociendo resultados de los numerosos ensayos en marcha, si estos son positivos, las ramas de los pacientes sin plasma se suspenderán por razones éticas. Lo que si parece claro, es que el uso de plasma en esta situación, ha de ser lo mas precoz posible, para tener los resultados apetecidos.

Grupos ABO y COVID-19

Se ha especulado sobre si las personas con determinados grupos sanguíneos son mas susceptibles de enfermar por el virus o si la enfermedad en ellos es mas grave. Algunos autores han hallado relación entre el grupo A y mayor gravedad e incidencia en comparación con el grupo O. Otros estudios han desmentido esta asociación³⁹⁻⁴¹.

Recientemente un amplio estudio genómico ha hallado relación entre el locus 9q34.2, coincidente con el locus de los grupos ABO, y la gravedad del proceso. Así, el grupo O ofrecería protección mientras que el grupo A tendría el mayor riesgo de complicaciones graves⁴².

En resumen, algunos autores se preguntan si la COVID-19 es una nueva enfermedad hematológica con perfiles fisiopatológicos que se están explorando⁴³. Si entendemos la fisiopatología podremos tratar la enfermedad de forma apropiada. La diversidad de la enfermedad hace que existan elementos aun no bien comprendidos en los procesos de infección, inflamación y patología hematológica. Existen cuestiones urgentes que resolver, relacionadas con el diagnóstico, fisiopatología y tratamiento: coagulación/trombosis, epidemiología/ factores socio-económicos, señales inflamatorias/ citoquinas, transfusión de plasma como tratamiento. La ansiada vacuna, la reducción de replicación del virus, impedir la entrada interactuando con los ACE-2 pueden ser caminos válidos para controlar la pandemia. El empleo de trasplante de células mesenquimales puede ser la respuesta a la tormenta de citoquinas y al daño vascular. Existen varios ensayos en marcha para valorar otros anticoagulantes diferentes a la heparina para el tratamiento de estos pacientes. Esperemos que todos estos esfuerzos consigan el control de la enfermedad.

Bibliografía

- 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.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1294-7. doi:10.1007/s00134-020-06028-z
- F. Wang, J. Nie, H. Wang, Q. Zhao, Y. Xiong, L. Deng, S. Song, Z. Ma, P. Mo, Y. Zhang, Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia, *J Infect Dis* (2020).
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- Xu B, Fan CY, Wang AL, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1):e51-e60. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. Published online April 17, 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- 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 JTH*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
- Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>. Epub ahead of print.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149.
- Koupenova M, Freedman JE. Platelets and immunity: going viral. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1605-7.

11. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [published correction appears in Nat Rev Immunol. 2020; 20 (7):448]. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389-91.
12. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317-29
13. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020 136(11):1330-41
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
15. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Thromb Haemost.* 2020;10.1055/s-0040-1715841. doi:10.1055/s-0040-1715841
16. Liu ZH, Wei R, Wu YP, et al. Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy. *Biomed Environ Sci.* 2005;18(4):260-4
17. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):17-25. doi:10.1111/jth.12047
18. Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2020; 1-9. https://doi.org/10.1002/ajh.25979
19. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001. Epub ahead of print.
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
21. Ayerbe, L., Risco, C. & Ayis, S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* 50, 298-301(2020). https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z
22. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear J -Cardiovasc Pharmacother* 2020:1-2. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa036
23. Mummery RS, Rider CC. Characterization of the heparin-binding properties of IL-6. *J Immunol* 2000 Nov 15;165(10):5671-9. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5671.
24. Nadkarni GN, Lala. A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 26 Epublished DOI:10.1016/j.jacc.2020.08.041
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 May.; 18 (5):1094-9 https://doi.org/10.1111/jth.14817
26. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
28. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2020) 50:72-81 https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z
29. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2138-44. https://doi.org/10.1111/jth.15004
30. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. 2020. Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev* 33:e00072-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00072-20.
31. Li L; Zhang W, Hu Y, et al; Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70. doi:10.1001/jama.2020.10044
32. Liu, S, Lin H, Bainei, et al., Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv, 2020: p. 2020.05.20.20102236. https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236
33. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood.* 2020;136(6):755-9.
34. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97 https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
35. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID-19_RecPlasma_donantes.pdf
36. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion: Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use European Commission Directorate-General For Health and Food Safety.2020;1993684. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
37. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma US Food and Drug Adm. 2020: May 1.https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma
38. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al., Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2020 Jul 15: 102875. doi: 10.1016/j.transci.2020.102875 [Epub ahead of print]
39. Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups [published online ahead of print, 2020 Jun 19]. *Transfusion.* 2020;10.1111/trf.15946. doi:10.1111/trf.15946
40. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Brit J Haematol* 2020;10.1111/bjh.16797. doi:10.1111/bjh.16797
41. Latz, C.A., DeCarlo, C., Boitano, L. et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol* 99, 2113-8 (2020). https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1
42. The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522-34
43. Debuc, B., Smadja, D.M. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell Rev and Rep* (2020). https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4

An innovative, reusable and sustainable face-seal device to improve protection efficacy of surgical masks against COVID-19

Un dispositivo de sellado facial innovador, reutilizable y sostenible para mejorar la eficacia de protección de las mascarillas quirúrgicas contra COVID-19

Pere Riutord-Sbert¹, Joan Ernest de Pedro Gómez^{1,2}, Thais Cristina Pereira¹, Nora López-Safont¹, Irene García-Mosquera^{1,3}, Juan Jiménez-Recaredo¹, Pedro José Alomar-Velasco¹, Hernán José Paublini-Oliveira¹, Jorge Dominguez-Pérez¹, Diego González-Carrasco¹, Ángel Arturo López-González^{1,4}

1. ADEMA School of Dentistry -University of the Balearic Islands, 2. Department of Nursing and Physiotherapy - University of the Balearic Islands, 3. Department of Mathematics and Informatics - University of the Balearic Islands, 4. Occupational Risk Prevention Service, Balearic Islands Health Service

Correspondencia

Thais Cristina Pereira

ADEMA School of Dentistry -University of the Balearic Islands

C/ Gremi Passamaners, 11, 07120 - Palma de Mallorca (Balearic Islands - Spain)

Tel.: +34 871 77 03 07

E-mail: thaiscpereira7@gmail.com

Recibido: 7 -IX - 2020

Aceptado: 23 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.74

Abstract

The outbreak of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has had a direct impact on the global health system, causing an alarming shortage of Personal Protective Equipment (PPE). Recent studies have shown that a significant number of healthcare professionals have been contaminated by the COVID-19 at their workplace due to the lack of appropriate PPE. Consequently, the PEE requirements have changed, making the use of filtering face-piece respirators (FFR) N95 and NK95 (FFP2 or FFP3, respectively) mandatory in place of the surgical masks previously used by healthcare professionals. Applying individualized face-seal devices in surgical masks, such as a thermoplastic resin ring, may significantly avoid inhalation of unfiltered air. Besides reducing leakage around the mask, which could convert surgical masks into PPE dual masks due to the high percentage of face-seal, it would allow a bidirectional protection for both healthcare professionals and patients, thus becoming a medical device. The polylactic acid (corn starch) thermoplastic resin ring is the device proposed here to be used in order to decrease leakage of potentially contaminated air. The use of poly lactic acid is of particular interest due to the fact that is a material appropriate for sanitary use, reusable and biodegradable. Therefore, healthcare professionals and organizations can maintain clinical activity in a cost-efficient manner whilst improving clinical safety.

Keywords: COVID-19, Personal Protective Equipment, surgical masks.

Resumen

El brote de la pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS CoV-2) ha tenido un impacto directo en el sistema de salud mundial, provocando una alarmante escasez de Equipos de Protección Personal (EPP). Estudios recientes han demostrado que un número significativo de profesionales de la salud han sido contaminados por la COVID-19 en su lugar de trabajo debido a la falta de EPP apropiado. En consecuencia, los requisitos de PEE han cambiado, haciendo obligatorio el uso de respiradores con máscara filtrante (FFR) N95 o NK95 (FFP2 o FFP3, respectivamente) en lugar de las mascarillas quirúrgicas previamente utilizadas por los profesionales sanitarios. La aplicación de dispositivos de sellado facial individualizados en máscaras quirúrgicas, como un anillo de resina termoplástica, puede evitar significativamente la inhalación de aire sin filtrar, además de reducir las fugas alrededor de la máscara, lo que podría convertir las máscaras quirúrgicas en máscaras duales de EPP debido al alto porcentaje de sellado facial, lo que permitiría una protección bidireccional tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes, convirtiéndose así en un dispositivo médico. El anillo de resina termoplástica de ácido poliláctico (almidón de maíz) es el dispositivo propuesto aquí para ser utilizado, con el fin de disminuir la fuga de aire potencialmente contaminado. El uso de ácido poliláctico es de especial interés debido a que es un material apropiado para uso sanitario, reutilizable y biodegradable. Por tanto, los profesionales sanitarios y las organizaciones pueden mantener una actividad de forma rentable, al tiempo que mejora la seguridad clínica.

Palabras clave: COVID-19, equipos de protección personal, mascarilla quirúrgica.

Introduction

The outbreak of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has had a direct impact on the global health system, causing an alarming shortage of Personal Protective Equipment (PPE)^{1,2}. This shortage, together with an increasing demand, has resulted in exaggerated costs and a global depletion of mask reserves³. Health care professionals belong to a highly exposed group who are particularly vulnerable to COVID-19⁴, being classified by the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) as “very high risk” of infection based on exposure⁵. Consequently, the PPE requirements have changed, making the use of filtering face-piece respirators (FFR) N95 and NK95 (FFP2 or FFP3, respectively) mandatory in place of the surgical masks⁶ previously used by health care professionals.

Among the most common transmission routes for COVID-19, the most critical one for healthcare professionals occurs when working in direct contact with secretions or oropharyngeal exudates of a patient. In such conditions, the quantitative presence of COVID-19 is proportional to the viral load of the infected person, who can transmit the virus to the environment through Flüge drops expelled via expiration, speech or cough. In turn, these exhaled particles represent a potential mode of infection when inhaled by another person present in such environment⁷. Since there is strong evidence showing that severe acute respiratory distress syndrome virus (SARS) spreads through aerosol transmission, it can be assumed that COVID-19 can also be spread by the aerosols generated by high-speed engines with water cooling systems used during dental and medical procedures^{9,10}.

Recent studies have shown that a significant number of healthcare professionals have been contaminated by the COVID-19 at their workplace due to a lack of appropriate PPE¹¹. More specifically, the surgical masks commonly used by these professionals do not ensure the required protection, mainly because of an inadequate face-seal. In turn, FFR are now being recommended by the governing health administrations because of the suitable face-seal they provide¹². However, a study showed that only 13.6% of individuals achieve an optimal face-seal when using FFR¹³, due to the non-individualized, standardized character of manufacturing.

To date, there are no studies published comparing the efficacy of surgical masks versus FFR regarding infection by COVID-19. Besides, a recent systematic review and meta-analysis failed in demonstrating the superiority of FFR in comparison with surgical masks during the influenza virus pandemic¹⁴.

Respiratory Protection Equipment

In reference to the Respiratory Protection Equipment (RPE) that must be used by health care professionals, and which are considered half masks based on UNE Standards and European Regulations, there are three categories of masks:

1. Surgical masks: Half respiratory masks which are considered a medical device and can be classified as Type II and Type IIR, regulated by the UNE-EN14683: 2019 + AC: 2019¹³ standard or its equivalent in the USA. NIOSH-21CFR878.4040 standard. Bacterial Filtration Efficiency (BFE) % tests (TYPE II > 98, TYPE IIR > 98) are performed.
2. Filtering face-piece respirators (FFR): Half respiratory masks which are considered PPE and not medical devices, classified as FFP2 and FFP3, and regulated by the UNE-EN149:2001+A1: 2010¹⁴ standard or its equivalent in the USA. NIOSH-42CFR84 standard N95 OR NK95. These masks are not submitted to biological tests.
3. Dual Masks: Half respiratory masks that possess the technical and functional properties of both surgical masks and FFR, complying with both standards. The aim of these masks is to provide a bidirectional protection for both the healthcare professional and the patient, taking into account what is stated in the Decrees Regulation 1591/2009¹⁵ and 1407/1992¹⁶.

Hypothesis

Applying individualized face-seal devices in surgical masks, such as a thermoplastic resin ring, may significantly avoid inhalation of unfiltered air. Besides reducing leakage around the mask, which could convert surgical masks into PPE dual masks due to a high percentage of face-seal, it would allow a bidirectional protection for both healthcare professionals and patients, and thus becoming a medical device. The face-seal device would be an improvement compared to the FFR, which are manufactured using standardized sizes and designed with cephalometric patterns that in many cases differ from the morphogenetic typology of the individual.

Hypothesis Evaluation

The polylactic acid (corn starch) thermoplastic resin ring is the device proposed to be used in order to decrease the leakage of potentially contaminated air. Polylactic acid is appropriate for sanitary use, reusable, biodegradable and allows for disinfection with 0.1% sodium hypochlorite²¹. The thermoplastic ring can be adapted by digital pressure on the facial surface of each individual using a surgical

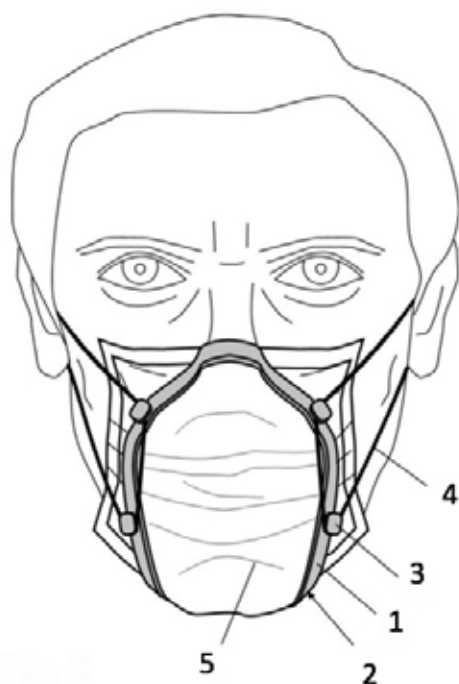
mask, after pre-heating it by immersing the device in warm water at 60°C for 1-2 min. When it cools down to room temperature, it hardens after 15-20 seconds and maintains the exact anatomical shape of the individual's facial surface, and thus it is personalized to the user. Since it is reusable, if it is heated again it loses its shape and can be readapted to the facial surface of the same or another individual after disinfection. Thus, the device can guarantee a face-seal in a surgical mask, since it is well-adapted to the peripheral area by means of a controlled elastic traction on the individual's facial surface.

In order to control the pressure used in the thermoplastic device, an adjustable safety dynamometer (Medicaline Orthodontics, 2779ML1, Castellón, Spain) will be used, with a bilateral traction control and measuring the tension exerted on the peripheral hooks of the face-seal device. Then, this same tension can be used in all individuals, determined by comfort and safety of the elastic system at 4.5 N.

Consequences of the hypothesis and discussion

Contrary to FFR (FFP2 and FFP3), the surgical masks' fabric is the only one that is submitted to controls against biological risks, as stated in the Standards UNE-EN14683: 2019 + AC: 2019 (13), UNE-EN149: 2001 + A1: 2010¹⁴ and Regulation (EU) 2020/403¹⁷. Therefore,

Figure 1: Representative image of the surgical mask sealed with the thermoplastic resin Ring Face-Seal device, where 1: thermoplastic resin ring; 2: area of peripheral sealed; 3: thermoplastic resin ring traction hook; 4: elastic; 5: surgical mask.



in order to provide a safe use, FFR should be covered by a surgical mask when using it, although this would not comply with the provisions of the breathability tests. However, this aspect would not be compromised when using the surgical masks with the face-seal device proposed here, since these tests are inherent to the characteristics of the filtering fabric that were submitted to bidirectional tests against biological agents.

Thus, this innovative device offers an improvement in clinical safety for both patients and health care professionals, by providing a new and optimal option of respiratory protection against COVID-19 infection. Moreover, it means that surgical masks, which have a reduced cost and great availability, can still be used together with the face-seal device proposed. Therefore, health care professionals and organizations can maintain their clinical activity in a cost-efficient manner whilst improving clinical safety.

Figure 2: Representative image of the frontal view of the Thermoplastic resin ring, where 1: Thermoplastic resin ring; 2: area of peripheral seal; 3: thermoplastic resin ring traction hook.

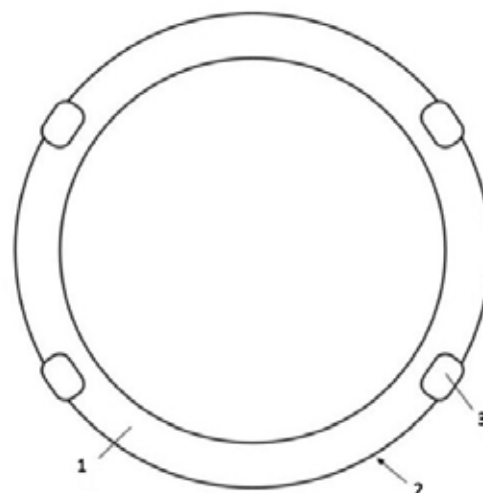
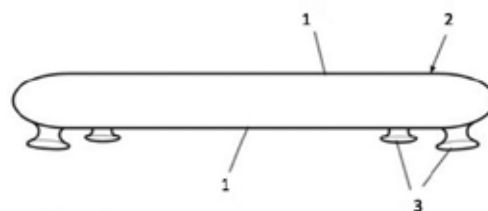


Figure 3: Representative image of the lateral view of the thermoplastic resin ring, where 1: thermoplastic resin ring 2: area of peripheral seal; 3: thermoplastic resin ring traction hook.



References

1. Practice BB. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-23.03.2020. World Heal Organ [Internet]. 2020;2019(March):2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Accessed on: May 12th 2020.
2. Garcia Godoy LR, Jones AE, Anderson TN et al. Facial protection for healthcare workers during pandemics: a scoping review. *BMJ Glob Heal*. 2020 May; 5(5): e002553.
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on 2019 novel coronavirus - 2020:2019-20. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-novel-coronavirus---7-february-2020> Accessed on: May 12th 2020.
4. Dave M, Seoudi N, Coulthard P. Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic. 2020, 395 (10232): 1257.
5. OSHA. Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. Saf Heal [Internet]. 2020; Available from: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf>. Accessed on: May 12th 2020.
6. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020, 99(5):481-7.
7. Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2063.
8. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. *Cdc* [Internet]. 2020;2:1-10. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>. Accessed on: May 12th 2020.
9. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):9.
10. Prati C, Pelliccioni GA, Sambri V, Chersoni S, Gandolfi MG. COVID-19: its impact on dental schools in Italy, clinical problems in endodontic therapy and general considerations. *Int Endod J* 2020; 53(5): 723-5.
11. Heron JBT, Hay-David AGC, Brennan PA. Personal protective equipment and Covid 19- a risk to healthcare staff?. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(5):500-2.
12. Wen Z, Yu L, Yang W et al. Assessment the protection performance of different level personal respiratory protection masks against viral aerosol. *Aerobiologia (Bologna)*. 2013;29(3):365-72.
13. FREMAP - Mutua de Accidentes de Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad. Eficacia de la utilización de los equipos de protección respiratoria. Evaluación cuantitativa del ajuste facial en mascarillas autofiltrantes. 2011, 1-94.
14. Long Y, Hu T, Liu L et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med*. 2020;13(2):93-101.
15. Comité técnico CTN 111 Aparatos y dispositivos médicos y quirúrgicos. Norma Española Mascarillas quirúrgicas Requisitos y métodos de ensayo. 2020.
16. Norma NIOSH-21CFR878.4040. Page Last Updated: 09/19/2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=878.4040>. Accessed on: May 12th 2020.
17. INSST-CNMP - INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO-CENTRO NACIONAL DE MEDIOS DE PROTECCION. Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcados. 2010; 23-5.
18. Norma NIOSH-42CFR84 Page last reviewed: March 4, 1997 (archived document). Content source: National Institute for Occupational Safety and Health. <https://www.cdc.gov/niosh/nppt/topics/respirators/pt84abs2.html>. Accessed on: May 12th 2020.
19. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios (Texto Consolidado). *Boletín Of del Estado*. 2009; 268:39.
20. Ministerio de Relaciones con las Cortes y de la Secretaría del Gobierno. Real Decreto 1407/1992, de 20 de noviembre, por el que se regulan las condiciones para la comercialización y libre circulación intracomunitaria de los equipos de protección individual. *Boletín Of del Estado* [Internet]. 1992;(311, 28 de diciembre):44120 a 44131. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1992-28644>. Accessed on: May 12th 2020.
21. Diario Oficial de la Unión Europea. Recomendación (UE) 2020/403 de la Comisión de 13 de marzo de 2020 relativa a la evaluación de la conformidad y los procedimientos de vigilancia del mercado en el contexto de la amenaza que representa el COVID-19. 2020;(April 2019):1-42.

Proyecto para la autofabricación de mascarillas con filtros bioactivos y tecnología de impresión 3D para la lucha contra la COVID en Baleares

Project for the self-manufacturing of masks with bioactive filters and 3D printing technology for the fight against COVID in the Balearic Islands

Bartomeu Alorda ¹, **José Reyes** ², **Yolanda González Cid** ¹, **Pilar Roca** ²

1. Grupo de eHealth y Telemedicina multidisciplinar mediante sistemas Inteligentes ciberfísicos (IDISBA).

2. Grupo multidisciplinar de oncología traslacional (GMOT) del Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IDISBA).

Correspondencia

José Reyes

Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IDISBA)

Hospital Universitari Son Espases

Ctra. de Valldemossa, 79 - 07120 Palma de Mallorca

E-mail: jose.reyes@hcin.es

Recibido: 14 -IX - 2020

Aceptado: 23 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.78

Resumen

La pandemia creada por la COVID19 está revisando todos los protocolos que hasta ahora se venían poniendo en marcha en la sanidad pública. Uno de ellos es el abastecimiento de equipos de protección individual de los centros sanitarios y hospitales que se vio comprometido durante los primeros meses de una pandemia con afectación global. Dependiendo del suministro exterior de equipos de protección personales no contribuye a una rápida respuesta de protección. El proyecto Mask3D4All pretende definir un proceso de autoproducción de mascarillas faciales con capacidades virucidas mediante la evaluación de técnicas de fabricación 3D y la incorporación de soluciones salinas en los elementos filtrantes. Los resultados de este proyecto permitirán definir un protocolo de autoprotección no solo válido para los puntos calientes sanitarios, sino también para la protección del resto de la población y centros sociales al basar los estudios en materiales de fabricación nacional para afrontar un posible cierre del comercio entre países.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, EPI (Equipo Protección Individual), Mascarilla Respiratoria, Impresión 3D.

Abstract

All the protocols that have been implemented up to now in public health are reviewing due to the pandemic created by COVID19. One of them is the supply of individual protection equipment to health centers and hospitals that was compromised during the first months of a globally affecting pandemic. Relying on the outside supply of personal protective equipment does not contribute to a rapid protection response. The Mask3D4All project aims to define a process for the self-production of face masks with virucidal capabilities through the evaluation of 3D manufacturing techniques and the incorporation of saline solutions in the filter elements. The results of this project will make it possible to define a self-protection protocol not only valid for health hot spots, but also for the protection of the rest of the population and social centers by basing the studies on nationally manufactured materials to face a possible closure of trade between countries.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, IPE (Individual Protection Equipment), Respiratori Mask, 3D Impression.

Introducción

Durante la primera ola de la pandemia por la Covid-19, el conjunto de los profesionales sanitarios de Baleares vivimos una situación inédita. Se tuvo que dejar de lado las actividades convencionales y todos los profesionales, independientemente de su formación de base, arrimaron el hombro para superar la situación.

Una de las particularidades más destacadas de la crisis, fue la absoluta dependencia en todos los aspectos de la llegada del material de protección desde fuera de las

Islas Baleares. En un momento además crítico en el que todos los territorios y países pugnaban en el extranjero para conseguir material compitiendo entre sí.¹⁻²

En toda la CCAA no se producían ni mascarillas quirúrgicas ni gel hidroalcohólico que pudieran abastecer las necesidades locales, pero la situación era dramática, pues en toda España existía una única fábrica de mascarillas FFP2 o FFP3. Tal vez uno de los principales mensajes que nos deja esta crisis sea el de

que no podemos tener una dependencia completa del exterior en temas tan sensibles como el de los equipos de protección individual (EPIs) de los profesionales sanitarios, ni el de la población en general si se requiere de una protección global. Esto se ve agravado por el hecho de que algunos de los materiales recibidos no fueron de la calidad adecuada tanto en España como en otros países³.

En la búsqueda de una menor dependencia de equipos llegados del exterior y con la idea de introducir estrategias para la protección, recuperamos la información de un estudio⁴⁻⁵, desarrollado durante la crisis del SARS, en el cual se apuntaba que mediante la salinización de los filtros de las mascarillas, se podía conseguir que tuviesen un cierto efecto virucida, contribuyendo a la destrucción de las partículas virales acumuladas en los filtros.

Este fue el inicio de una historia preciosa que muestra cómo el desarrollo de los proyectos innovadores ha de ser multipolar y cómo la cooperación entre personas y equipos de diferentes ámbitos contribuye enormemente al desarrollo de la investigación y el desarrollo. No en vano debemos recordar que la investigación avanza gracias al talento de las personas, de ahí la importancia de crear un espacio de formación y crecimiento.

Con la idea de implementar el desarrollo del filtro con posible efecto virucida, en plena pandemia, la Dra. Pilar Roca, Catedrática de Bioquímica de la UIB, replicó en su laboratorio el proceso de salinización de los filtros, y tuvimos así las primeras muestras de filtros salinizados. Ver **imágenes 1 y 2**.

Dejamos como impresión personal el impacto de ir al Campus vacío en plena pandemia, para visitar a Pilar en el laboratorio y constatar la evidencia del proceso realizado. En este sentido, otra reflexión que es necesario aprender en situación de una pandemia de tipo biosanitario, hace referencia a la necesidad de mantener operativos los centros de investigación para prestar ayuda de emergencia. Como así hicieron el equipo de voluntarios que puso las impresoras 3D de la UIB a trabajar para hacer llegar piezas bajo solicitud de los diferentes hospitales de la Isla (<https://diari.uib.cat/Hemeroteca/El-coneixement-aplicat-simprimeix-en-3D-per-fer.cid631089>).

Una vez tuvimos indicios de que el filtro se podría fabricar, era necesario disponer de un soporte sobre el que ponerlo... Aquí se conformó realmente el equipo investigador completo con la llegada de Bartomeu Alorda y Yolanda González coordinadores de la iniciativa de impresión 3D de la UIB. De esta forma se gestó el proyecto Mask3D4ALL (<https://mask3d4all.uib.cat/>) que pretende dar pautas y recomendaciones para la autofabricación de una mascarilla reutilizable implementada con tecnología de impresión 3D y con la aplicación

Imagen 1: Resultados salinización diferentes tejidos.

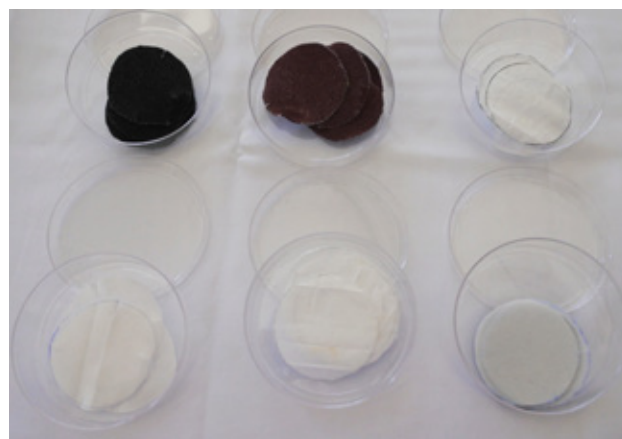
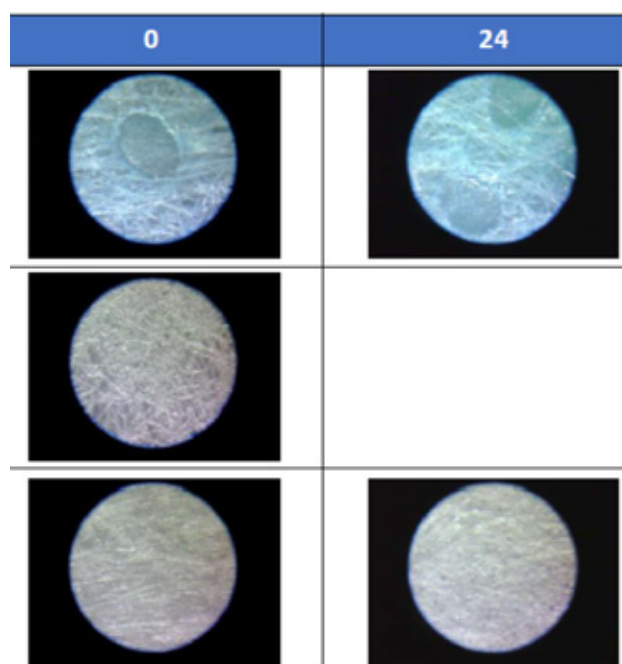


Imagen 2: Imagen al microscopio de los diferentes filtros tras el proceso de salinización.



de filtros virucida de fácil obtención. Las líneas del trabajo contemplan la construcción de las mascarillas como soporte reutilizable para usar filtros que permitan tanto la optimización de las mascarillas de protección disponibles en el centro en el momento del brote inicial, como la producción de filtros bioactivos con propiedades virucidas frente al COVID19.

La pandemia del COVID-19 ha puesto de manifiesto la gran importancia de disponer de recursos propios para generar Equipos de Protección Individual (EPI) en los propios centros sanitarios en situación de rápida expansión de enfermedades respiratorias. Estos recursos han de permitir dotar de las EPIs apropiadas al personal sanitario, ya sea optimizando el material de protección ya disponible en el centro o introduciendo soluciones de reciclaje eficientes que aporten capacidad de protección

en una primera respuesta rápida a la espera de la llegada del suministro de las EPIs definitivas. La rápida disponibilidad de EPIs respiratorias para todo el personal sanitario es un punto crítico para una respuesta efectiva reduciendo el riesgo de contagio del personal del centro. Esta capacidad de rápida respuesta es básica para poder asegurar el esfuerzo del sistema sanitario a medio y largo plazo mientras dure la enfermedad, reduciendo la posibilidad de contagio y el número de profesionales sanitarios afectados, ya que una reducción importante en el personal sanitario podría hacer imposible la respuesta efectiva de los equipos humanos de los hospitales.

El diseño de un modelo de mascarilla 3D como soporte reutilizable para el uso de filtros bioactivos cumplirá con el objetivo de dotar a los centros sanitarios de capacidad para auto proveerse de estos elementos de protección contribuyendo así a la rápida respuesta de protección adaptada a las necesidades concretas de cada centro. Además, disponer de capacidades de auto-producción de EPIs configurables para múltiples usos en función del filtro aplicado, abre la posibilidad de adaptarse a múltiples usos y casuísticas que requieren de grados de protección sanitaria distinta para una respuesta eficiente (centros críticos, centros de atención primaria, personal sanitario en ambulancias, farmacias, centros residenciales, ...).

En el proyecto Mask3D4All se está investigando el uso eficiente del material de filtraje para evaluar el uso de filtros en mascarillas 3D y obtenidos a partir de estas tres ideas principales:

- a) el reciclaje de material médico homologado, que permita la optimización de los recursos materiales disponibles en el centro sanitario.
- b) creación de nuevos filtros basados en el uso de soluciones salinas de fácil acceso y producción para el recubrimiento de materiales textiles en casos de pandemias globales, que aumente la capacidad de auto-producción de cada centro para una rápida respuesta hasta la llegada del material definitivo.
- c) evaluación de nuevos materiales locales que tengan capacidad de filtrado bioactivo que puedan ser aportados por empresas locales ante un eventual cierre del comercio entre territorios.

Conclusiones

El correcto desarrollo de este proyecto permitiría un gran avance en la lucha contra la Covid-19 en Baleares que abriría la puerta a implantar protocolos de auto-creación en los centros sanitarios.

Imagen 3: Ejemplo de modelos de mascarilla impresa en 3D en valoración.

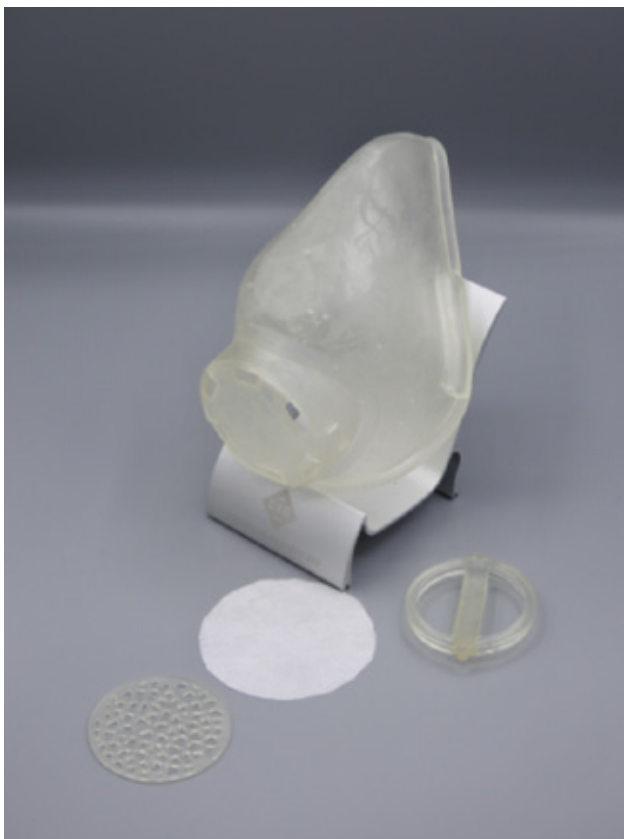




Foto del equipo investigador.

Por un lado dispondríamos de un modelo de mascarilla en impresión 3D propio, que permitiría evitar en el futuro la dependencia de materiales llegados del exterior. Esto es de una importancia estratégica para una comunidad de carácter insular como Baleares.

Por otro lado, el desarrollo de un filtro con capacidad virucida mediante salinización de filtros de mascarillas quirúrgicas o filtros de tela, daría a su vez una autonomía completa a la CCAA para desarrollar EPIs específicas contra la Covid19, mejorando tanto la protección en los

centros sanitarios como aportando una herramienta útil para la autoprotección de la población en general.

En este sentido, el equipo investigador quiere dar las gracias por la financiación recibida en la convocatoria de COVID19 realizada por la Conselleria de Salud y Consumo mediante el Instituto de investigación sanitaria de las Illes Balears. Sirva este proyecto como ejemplo del claro beneficio de la inversión en I+D+i sostenida en el tiempo y orientada a la resolución de retos de la sociedad que se basa en una colaboración multidisciplinar de campos tan diversos como el sanitario, la ingeniería i la bioquímica.

Referencias

1. Oliva A, Caputo M, Grassi S, et al. Liability of Health Care Professionals and Institutions During COVID-19 Pandemic in Italy: Symposium Proceedings and Position Statement..J Patient Saf. 2020 Sep 15.
2. Dai T, Zaman MH, Padula WW, Davidson PM. Supply chain failures amid Covid-19 signal a new pillar for global health preparedness..J Clin Nurs. 2020 Jul 3:10.
3. Plana D, Tian E, Cramer AK, et al. Assessing the quality of nontraditional N95 filtering face-piece respirators available during the COVID-19 pandemic. medRxiv. 2020 Jul 27:2020.07.25.20161968. doi: 10.1101/2020.07.25.20161968. Preprint.
4. Quan, F.S. et al. (2017) Universal and reusable virus deactivation system for respiratory protection. Sci. Rep. 7, 39956
5. Rubino I, Choi HJ, Respiratory Protection against Pandemic and Epidemic Diseases. Trends Biotechnol. 2017 Oct;35(10):907-910.

Impacto de la pandemia por SARS-CoV2 en la economía de Baleares

Impact of the SARS-COV2 pandemic in the Balearic economy

José M^a Vicens Gómez

Presidente del Cercle d'Economia de Mallorca

Correspondencia

José M^a Vicens Gómez

Cercle d'economia de Mallorca

Av. de Jaume III, 12, 07012 - Palma de Mallorca

E-mail: josemvicens@gmail.com

Recibido: 7 -IX - 2020

Aceptado: 21 - X - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.82

Resumen

Un virus ARN desconocido en 2019, ha puesto en evidencia la fragilidad de la economía del planeta. La rapidez de la expansión de la pandemia causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2, y las necesarias medidas de contención adoptadas por los gobiernos, han paralizado la vida económica, laboral y social y han alterado, de forma abrupta, la evolución económica global. La actividad y el empleo han sufrido una caída muy pronunciada, generalizada por diferentes zonas geográficas y particularmente intensa en el sector servicios. Las restricciones de movilidad han tenido una incidencia especialmente acusada en el comercio y en los sectores ligados al desplazamiento de las personas como es el turismo. Por eso, aunque todos los países y todas las comunidades autónomas se resienten de la crisis derivada de esta emergencia sanitaria, la pandemia no afecta por igual a todas ellas, siendo las Islas Baleares el territorio español más perjudicado.

Palabras clave: Crisis Covid-19, impacto económico, Producto Interior Bruto, Islas Baleares.

Abstract

An unknown RNA virus in 2019 has highlighted the fragility of the planet's economy. The rapid expansion of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 betacoronavirus, and the necessary containment measures adopted by governments, have paralyzed economic, working and social life and have abruptly altered global economic evolution. Activity and employment have suffered a very pronounced drop, generalized by different geographical areas and particularly intense in the services sector. Mobility restrictions have had a particularly pronounced impact on commerce and sectors linked to the movement of people, such as tourism. Therefore, although all countries and all autonomous communities suffer from the crisis derived from this health emergency, the pandemic does not affect all of them equally, with the Balearic Islands being the most affected Spanish territory.

Keywords: Covid 19 crisis, economic impact, Gross Domestic Product, Balearic Islands.

Introducción

Todo pasa demasiado rápido. Anunciado con el inicio del año, hace ahora apenas nueve meses, un nuevo coronavirus surgido de un mercado de Wuhan –su foco inicial–, fue secuenciado y bautizado como SARS-CoV2 –solo pocos días más tarde–, y desde allí ha recorrido todo el planeta a una velocidad inusitada afectando gravemente a la salud de las personas y paralizando, al mismo tiempo, la vida laboral, económica y social de continentes, países y regiones¹.

Este nuevo virus invisible, sorprendente y silencioso – se transmite también a través de asintomáticos– es la causa única y fundamental de una crisis sanitaria sin precedentes cercanos, que fue declarada pandemia por la OMS el 11 de Marzo de 2020, pero también es la causa fundamental de una crisis total y global, una auténtica “pancrisis” de magnitud colosal que alcanza a todas las sociedades, a todos los sectores de actividad y a todo el planeta².

Caídas del PIB

La veloz expansión de la pandemia –su curva epidemiológica–, desbordando sistemas asistenciales y mortuorios, y las necesarias medidas de contención iniciales que adoptaron la mayoría de países, han alterado de forma abrupta también “las curvas económicas” al uso y han puesto de manifiesto que, como las personas, las economías son muy frágiles y vulnerables. A pesar de su naturaleza global, esta crisis sanitaria está teniendo un impacto económico heterogéneo en los distintos países, reflejo de diferentes variables como son la severidad de la epidemia y fases de la misma (olas), la duración del periodo de restricciones a la actividad y movilidad, así como las características estructurales de cada una de las economías³.

En efecto, según datos de Eurostat el producto interior bruto (PIB) de la eurozona se desplomó un 12,1 % y el del conjunto de la Unión Europea (UE) un 11,7% en el segundo trimestre a causa de la pandemia de la COVID-19, en ambos casos es la mayor caída desde que comenzaron los registros. La caída del PIB de España es la más acusada, con un 18,5 %, tras la bajada del 5,2% en los tres primeros meses de 2020, seguida de Hungría (-14,5%), Portugal (-13,9%) y Francia (-13,8%). Alemania, la principal economía de la Unión Europea, registró una caída del 10,1%, un desplome sin precedentes desde la posguerra. Las economías que sufrieron un menor impacto negativo en el trimestre fueron las de Finlandia (-3,2%), Lituania (-5,1%) y Dinamarca (-7,4%)⁴.

En el primer trimestre del año, cuando comenzaron a imponerse las primeras medidas de confinamiento para contener la expansión de la pandemia en países como Italia o España, la contracción había sido del 3,6 % en la eurozona y del 3,2 % en los veintisiete, con el citado -5,2% para nuestro país. No obstante, el periodo entre abril y junio más que triplicó la caída por la extensión generalizada de estas medidas y el parón casi total de la actividad económica, pese a que muchos países empezaron a suavizar las restricciones en mayo. De esta forma España suma dos descensos consecutivos de magnitud desconocida, han provocado una caída a plomo del PIB equivalente a casi una cuarta parte de nuestro Producto Interior Bruto, dicho de otra manera, se dejó “de producir” por valor de 300.000 millones de euros, un decrecimiento sin precedentes sólo comparable a la caída registrada en 1936 en plena Guerra Civil⁵.

Sin embargo este desplome, tanto por la contracción de la demanda interna como por el hundimiento de los mercados internacionales, no ha afectado por

igual a todos los territorios, a todas las comunidades autónomas, fundamentalmente porque el peso de ramas de actividad más afectadas no es el mismo. Las restricciones de actividad y movilidad han tenido una incidencia especialmente acusada en los sectores ligados a la movilidad y en los que la interacción final con las personas es muy importante como los vinculados a las actividades turísticas. De esta forma, el descalabro del PIB en Baleares es el más acusado de todas las regiones españolas según la Autoridad independiente de responsabilidad Fiscal (AIREF). (Figuras 1 y 2). (La estimación que ha ofrecido el Govern Balear de la caída económica en el segundo trimestre, es aún superior, del 40,5%, pero para poder comparar entre los diferentes territorios con datos homogéneos, en este trabajo utilizamos los datos de la AIREF)^{6,7}.

Figura 1: Evolución del PIB intertrimestral en Baleares y decremento del PIB interanual en las Comunidades Autónomas. Elaboración propia con datos de AIREF⁶

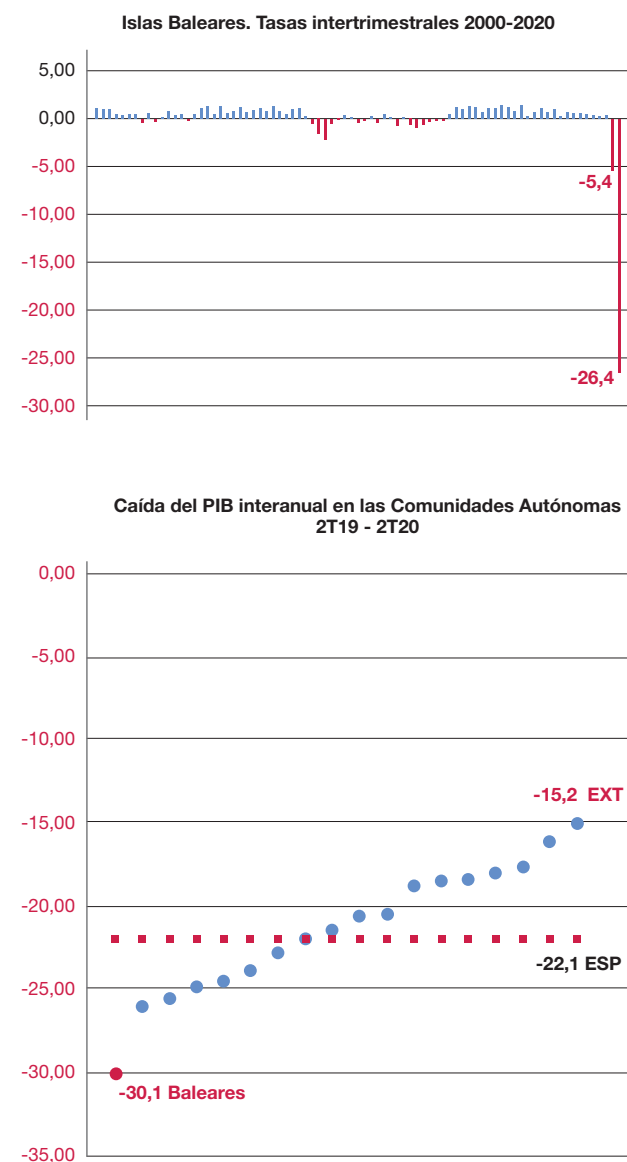
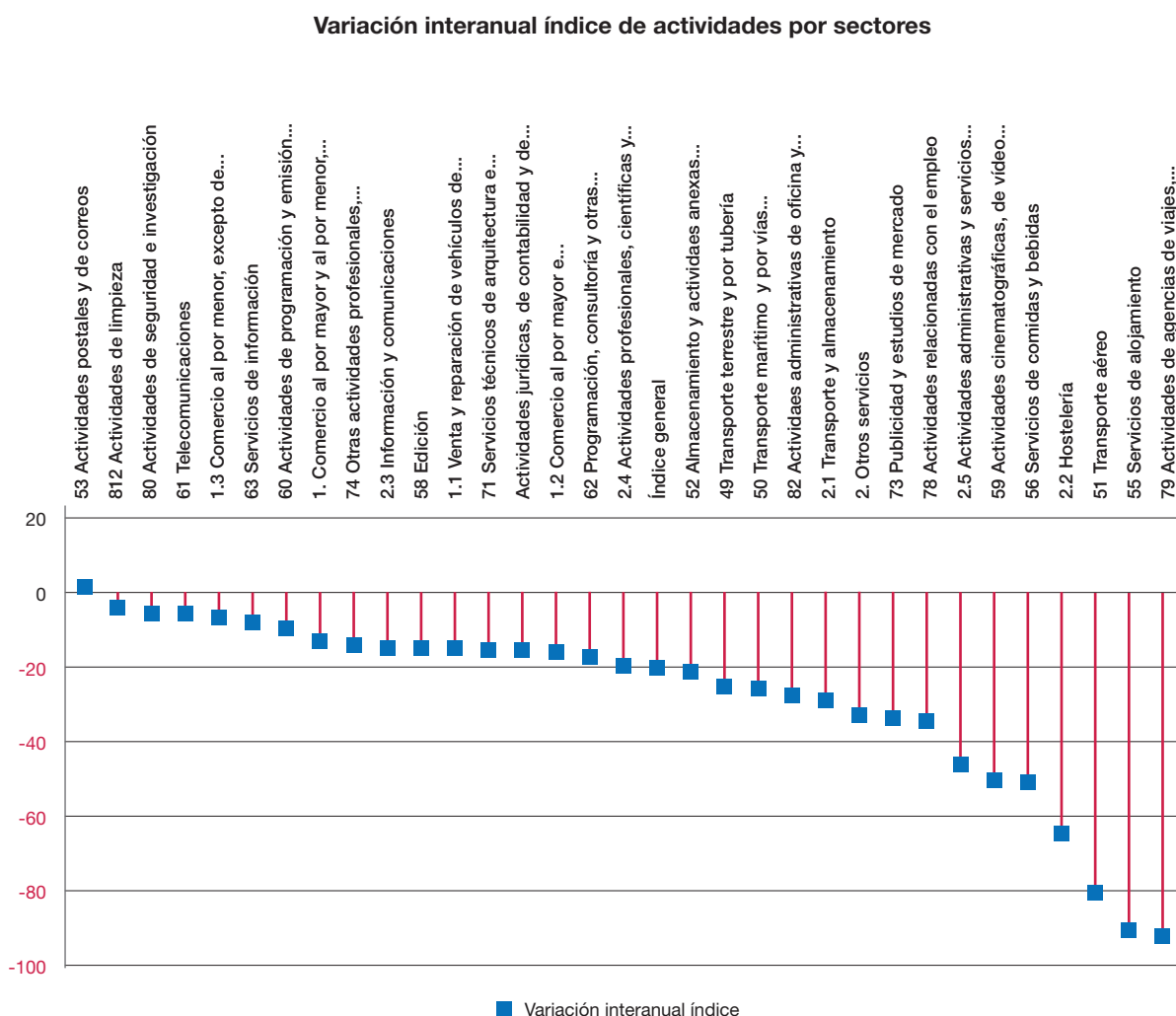


Figura 2: Índice de actividad por sectores. Variación interanual primer semestre 2020.



Las cifras, aunque lógicamente provisionales, son abrumadoras y reflejan las consecuencias directas, indirectas o de arrastre inducidas por la crisis COVID-19 en los diversos sectores de actividad que se resumen en la **figura 2**. En ella puede observarse precisamente que los decrementos más intensos en actividad se han producido en los sectores de agencias de viajes (-90%), servicios de alojamiento (-90%), transporte aéreo (-80%), restauración y hostelería (-64%) todos ellos relacionados con nuestra principal actividad económica, el turismo⁹.

En las series del INE que arranca en 1970, no hay ni de lejos, nada parecido. Como se observa en la gráfica 1, en el peor trimestre de la anterior crisis financiera (2008-2012), entre diciembre de 2008 y enero de 2009, el PIB intertrimestral en Baleares “solo” retrocedió un -3,8 % (-1,6 y -2,2 respectivamente)⁹.

La diferente estructura económica de las CA puede observarse en la **tabla I** ordenada por la actividad en

comercio, transporte y hostelería de mayor a menor. La actividad económica de Baleares se basa en estas actividades y en las actividades inmobiliarias que explican, de manera directa, casi la mitad de nuestro PIB⁹.

En general, aquellas regiones que tienen una estructura productiva con un elevado peso de las actividades más afectadas por la crisis bien ligadas a servicios (Baleares, Canarias, Cataluña, Valencia) o industriales (Navarra, La Rioja) han sufrido un impacto mayor. En sentido contrario, las comunidades autónomas con un mayor peso del sector primario o de la administración pública (Extremadura, Castilla-La Mancha), servicios industriales menos afectados por la crisis han sufrido un impacto menor.

En la **figura 3**, puede observarse la matriz de correlaciones entre el decrecimiento del PIB en el primer semestre y las diferentes ramas de actividad de las Comunidades autónomas.

Tabla I: PIB de España 2019. Estructura porcentual de las diferentes ramas de actividad en las Comunidades Autónomas. Elaboración propia.

RAMAS DE ACTIVIDAD														
CA	Sectores	Agricultura, ganadería, y pesca	Industrias extractivas; energía; agua, saneamiento, residuos y descontaminación	Construcción	Comercio; transporte y almacenamiento; hostelería	Actividades inmobiliarias	Información y comunicaciones	Actividades financieras y de seguros	Actividades profesionales y técnicas; actividades administrativas y servicios auxiliares	Administración pública y defensa; seguridad social obligatoria; educación; actividades sanitarias y de servicios sociales	Actividades artísticas, recreativas y de entretenimiento; reparación de artículos de uso doméstico y otros servicios	Impuestos netos sobre los productos	TOTAL PIB 2019	% fila
	Baleares	0,6%	5,0%	7,7%	32,9%	13,7%	1,6%	3,0%	8,4%	13,6%	4,3%	9,3%	33.715.716	2,7
Canarias	1,5%	5,6%	5,8%	31,6%	11,4%	2,1%	2,6%	7,1%	18,0%	5,0%	9,3%	47.212.011	3,8	
Cataluña	1,1%	17,1%	5,1%	22,6%	11,1%	3,0%	3,4%	9,3%	14,1%	4,0%	9,3%	236.739.456	19,0	
C Valenciana	2,0%	16,9%	6,6%	22,1%	11,4%	1,8%	3,2%	6,6%	15,7%	4,4%	9,3%	115.455.764	9,3	
Murcia	5,3%	16,7%	6,1%	21,8%	9,4%	1,3%	2,9%	5,9%	17,7%	3,8%	9,3%	32.671.380	2,6	
Madrid	0,1%	9,0%	4,7%	21,6%	9,1%	8,6%	5,3%	13,9%	13,7%	4,8%	9,3%	239.878.164	19,3	
Gacilia	4,8%	16,3%	7,0%	21,1%	9,5%	1,9%	3,1%	6,2%	16,9%	3,9%	9,3%	64.865.315	5,2	
Andalucía	6,2%	10,4%	6,4%	20,9%	11,5%	1,7%	3,3%	6,0%	19,8%	4,3%	9,3%	166.073.061	13,3	
Asturias	1,2%	17,4%	6,7%	19,6%	11,9%	2,1%	3,4%	6,3%	17,8%	4,3%	9,3%	23.924.572	1,9	
Cantabria	1,5%	19,0%	6,8%	19,0%	12,3%	1,6%	3,0%	5,8%	17,2%	4,5%	9,3%	14.288.250	1,1	
Aragón	6,2%	19,0%	6,0%	18,9%	9,7%	1,8%	3,4%	5,4%	16,8%	3,6%	9,3%	38.394.905	3,1	
Ceuta	0,1%	4,9%	4,7%	18,7%	9,3%	0,9%	2,1%	3,8%	42,4%	3,7%	9,3%	1.755.353	0,1	
Castilla y León	3,4%	18,0%	6,4%	18,5%	10,2%	1,5%	3,6%	5,4%	19,9%	3,9%	9,3%	59.486.723	4,8	
P Vasco	0,6%	21,5%	6,7%	18,5%	10,2%	2,4%	3,2%	7,7%	15,7%	4,3%	9,3%	74.779.729	6,0	
Castilla -La Mancha	8,0%	17,4%	6,7%	17,8%	9,6%	1,3%	3,2%	3,8%	18,9%	4,1%	9,3%	42.558.604	3,4	
Mejilla	0,0%	4,1%	5,3%	17,7%	9,7%	0,7%	2,2%	4,4%	42,8%	3,8%	9,3%	1.609.776	0,1	
La Rioja	5,9%	23,4%	5,9%	17,5%	9,4%	1,3%	3,3%	4,8%	15,6%	3,6%	9,3%	8.785.785	0,7	
Navarra	3,7%	27,8%	5,5%	17,3%	8,1%	1,3%	2,9%	6,0%	14,4%	3,7%	9,3%	21.332.864	1,7	
Extremadura	8,6%	11,7%	7,1%	16,9%	10,1%	1,3%	3,4%	4,2%	23,5%	3,9%	9,3%	20.653.810	1,7	
Total	2,7%	14,3%	5,9%	21,6%	10,5%	3,3%	3,6%	8,3%	16,3%	4,3%	9,3%	1.244.181.238	100,0	

Figura 3: Matriz de correlaciones entre las distintas ramas de actividad y la caída del PIB interanual en las CA. Elaboración propia.

	CAÍDA DE PIB	Agricultura, ganadería y pesca	Industrias; energía; agua, saneamiento, residuos	Construcción	Comercio; transporte; hostelería	Actividades inmobiliarias	Información y comunicaciones	Actividades financieras y de seguros	Act. prof., científicas y técnicas; act. administrativas y serv. aux.	Adm. Pública; S.S. obligatoria; educación; act. sanit. y de servicios sociales	Act. artísticas, recreat y reparación de art. de uso doméstico y otros servicios	Impuestos netos sobre los productos
CAÍDA DE PIB												
Agricultura, ganadería y pesca	,518											
Industrias; energía; agua, saneamiento, residuos												
Construcción												
Comercio; transporte; hostelería	-,584	-,484	-,753									
Actividades inmobiliarias			-,539	,505	,605							
Información y comunicaciones		-,478		-,599								
Actividades financieras y de seguros				-,502			,887					
Act. prof., científicas y técnicas; act. administrativas y serv. aux.		-,728		-,517			,902	,677				
Adm. Pública; S.S. obligatoria; educación; act. sanit. y de servicios sociales	,738	,660							-,636			
Act. artísticas, recreat. y reparación de art. de uso doméstico y otros servicios		-,610	-,621		,537	,493	,489		,533			
Impuestos netos sobre los productos												

Estos derrumbes que hemos comentado son inéditos. Difícilmente podíamos imaginar una caída tan repentina y brusca del PIB. En la crisis de 2008 el origen fue financiero, por un sobrecalentamiento de la actividad real. Fue una crisis financiera que impactó en la economía real. Esta vez la causa de la crisis no es económica, es sanitaria, médica. Un virus de 60-100 nanómetros ha producido una parálisis social con una doble crisis al unísono: crisis de oferta y crisis demanda. Se han cerrado fronteras para el movimiento de personas y de muchas mercancías. En nuestro caso después de un cierre de Puertos y Aeropuertos en Marzo, decretado por la autoridades locales, hemos visto como otros países, Reino Unido y Alemania principalmente, bloqueaban o restringían el movimiento de sus ciudadanos hacia Baleares como destino. En la figura 4 ilustra el enorme impacto de estas medidas sobre el nº de personas que año tras año nos visitaban. En el año 2019, hasta el mes

de Julio Baleares recibió 7.888.257 turistas extranjeros, este año 2020 en el mismo periodo la cifra alcanza sólo 1.022.283, o sea, un 87% inferior al año precedente, lo que se traduce en una disminución del gasto turístico de -7.236 millones de euros de Enero a Julio de 2020. El gasto turístico internacional supuso para Baleares 14.865 euros en el 2019¹⁰.

Como puede observarse en la figura siguiente –figura 5– las ramas de actividad relacionadas con el Turismo (Comercio, Hostelería, Act Inmobiliaria, y Construcción) explican un 30-40 % del PIB de la Comunidades, excepto en Baleares y Canarias regiones insulares que alcanzan, o superan, el 50%. También existe una correlación inversa entre el “peso” de la Administración Pública y los servicios públicos fundamentales (que en Baleares un 13,6 %) y el impacto de la crisis provocado por la pandemia medido como decremento de PIB interanual.

Figura 4: Comparación del número de turistas internacionales llegados a Baleares (2019-2020) y del gasto turístico en el mismo periodo.

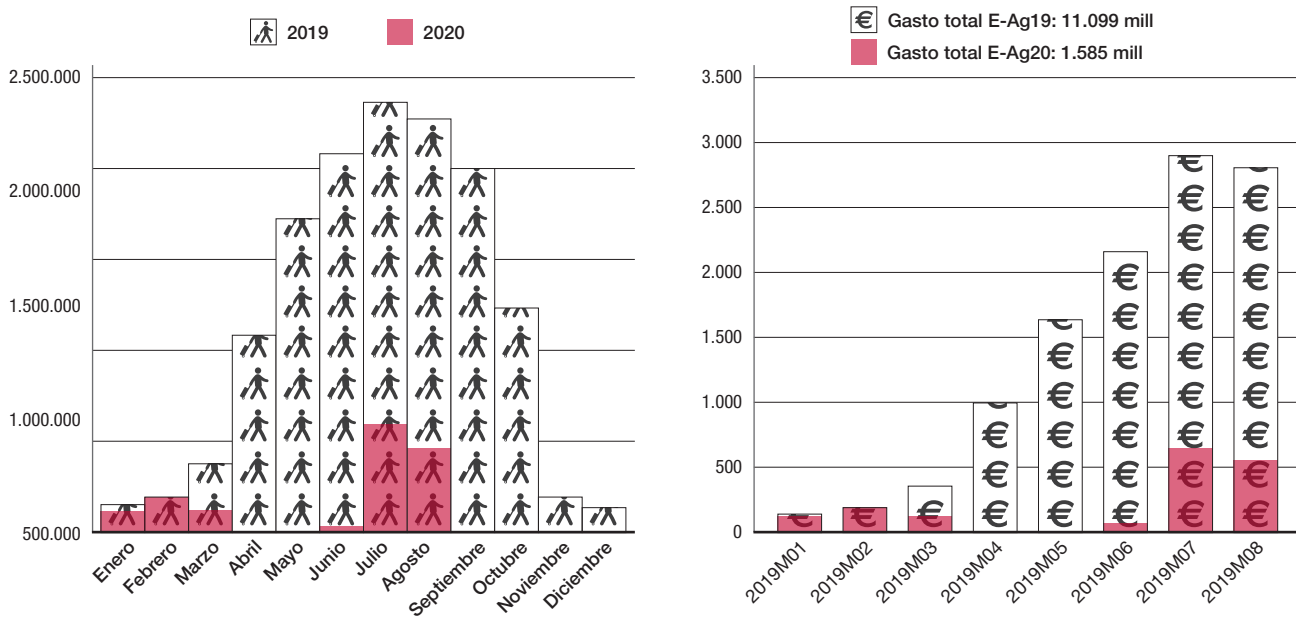
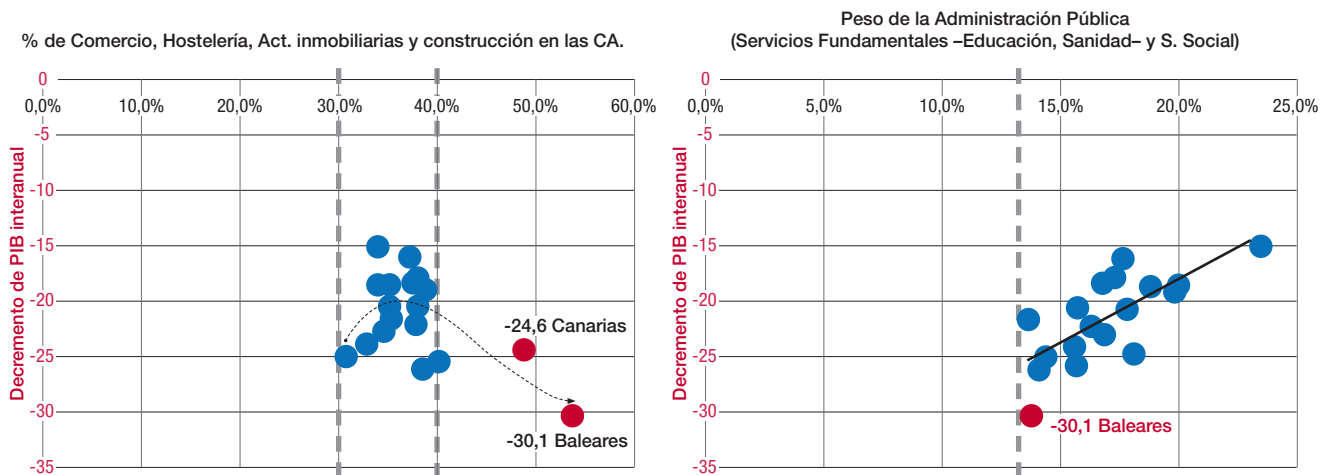


Figura 5: Estructura económica de las CA y caída del PIB interanual. Elaboración Propia.



Impacto sobre el empleo

El confinamiento, con las restricciones a la movilidad y toda la economía paralizada excepto las actividades que se consideraban esenciales, tuvo consecuencias sobre el empleo de forma inevitable. La figura de los Expedientes de Regulación Temporal de Empleo (ERTE) ha evitado la destrucción de muchos puestos de trabajo indefinidos, pero aun así el paro se ha casi duplicado y los trabajadores temporales han sido los más perjudicados. Precisamente, Baleares ha sido la comunidad autónoma donde más trabajadores afiliados han entrado en ERTE, en y la que más ocupados ha perdido en términos proporcionales. Así, según datos del Ministerio de la Seguridad Social el mes de marzo

y abril, meses que se ha iniciado el confinamiento de casi toda la población en España, el impacto sobre el mercado laboral fue del 23,1 por ciento de trabajadores afectados por despidos y por ERTES.

Otra vez, y en consonancia con las caídas de actividad, las regiones más afectadas han sido las comunidades que más dependen del turismo: las Islas Baleares y Canarias con un impacto del 38,6 por ciento y del 37,1 por ciento, respectivamente.

Es decir, el impacto ha sido superior del 30 por ciento, siendo las únicas Comunidades Autónomas que

llegaron a este nivel de afectación en el mes de Abril. En la **figura 6** puede observarse la relación existente entre el descenso de PIB y la disminución del número de ocupados en las Comunidades Autónomas en el segundo trimestre de 2020 comparado con el mismo trimestre del año anterior. Por último, en la **figura 7** se muestra la evolución de la tasa de paro por trimestres para hombres y mujeres en nuestra comunidad y en el resto de España¹⁰.

Conclusiones

Aunque los datos son provisionales, la economía española ha sufrido una contracción sin precedentes en la historia moderna como consecuencia de la pandemia por SARS-Cov-2. Todas las comunidades autónomas se han resentido, sin embargo, la crisis económica no ha impactado por igual a todos los territorios, fundamentalmente porque el peso de los sectores más afectados, su estructura económica, no es la misma. Las restricciones a la movilidad han tenido una incidencia especialmente acusada en las regiones con mayor peso en el comercio, turismo y transporte. Baleares –con Canarias– se lleva, de momento, la peor parte de todas las comunidades con un desplome del PIB en el primer semestre de 2020 que supera en 8 puntos la media de España. Más allá de la cifras el impacto en la salud, en la economía y en la vida social es monumental.

Figura 6: Decremento de PIB y Disminución de ocupados por CA 2T 2020/2019.

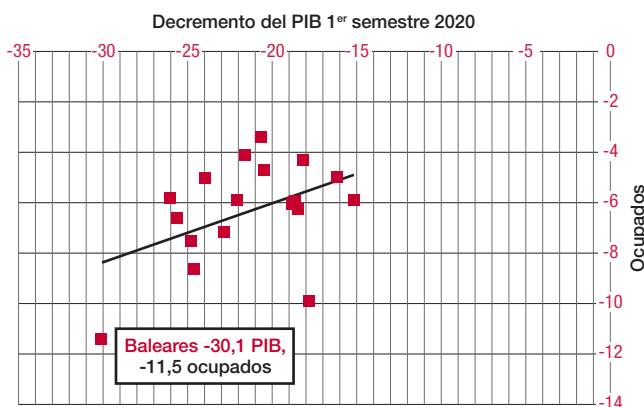
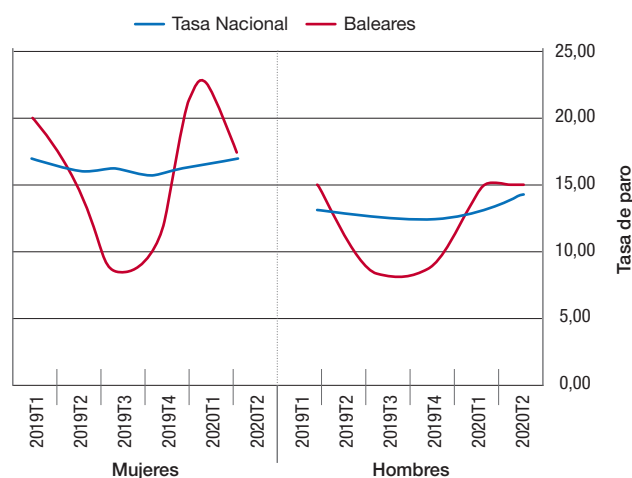


Figura 7: Tasas de paro por distintos grupos de edad, sexo y comunidad autónoma.



Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727.
2. OMS: www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-
3. FMI. <https://www.imf.org/es/Topics/imf-and-covid19>
4. EUROSTAT. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/covid-19/economy>
5. FBBVA. https://www.fbbva.es/wpcontent/uploads/2003/09/DE_2003_LPrados_EI_progreso_economico.pdf
6. AIREF (Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal). <https://www.airef.es/es/datalab/estimacion-pib-trimestral-por-ccaa/>
7. <https://www.europapress.es/illes-balears/noticia-pib-baleares-hundio-405-abril-junio-caida-mas-fuerte-historia-govern-20200902122935.html>
8. INE. <https://www.ine.es/covid/indicadores.htm?ComboSub=on>
9. INE. <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion>.
10. INE. Tasas de paro por Comunidad Autónoma. <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=979&capsel=990>

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2

Infection prevention and control measures: the case of SARS-CoV-2

Antonio Pareja Bezares, Jaume Giménez Durán, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Núñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Servei d'Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública i Participació. Conselleria de Salut i Consum

Correspondencia

Antonio Pareja

Conselleria de Salut i Consum

Direcció General de Salut Pública i Participació

Servei d'Epidemiologia

E-mail: tpareja.bezares@gmail.com

Recibido: 14 -IX - 2020

Aceptado: 4 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.88

Resumen

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. En ausencia de una vacuna eficaz y segura para proteger a las personas de adquirir y desarrollar la COVID-19, la implementación de medidas, generales y específicas, de prevención y control de infecciones son las intervenciones de salud pública más eficaces contra el SARS-CoV-2. En la mayoría de las situaciones, se deben implementar varias medidas de prevención y control de infecciones simultáneamente para maximizar la efectividad de las mismas. Entre las medidas preventivas generales hay que destacar: distancia física, higiene respiratoria e higiene de manos, limpieza del medio ambiente, aislamiento de casos, cuarentena de contactos estrechos y atención a poblaciones vulnerables incluyendo residentes en centros de larga estancia. En los cuidados sanitarios aplicar las precauciones para transmisión de contacto y por gotas, además de precauciones por aire cuando se realicen técnicas que generen aerosoles. Hay más de 100 vacunas en investigación, de ellas más de 50 vacunas se están ensayando en humanos. Para contener este virus y otros virus nuevos, no hay opción para el error o la relajación de los más altos estándares de todos los componentes de la vigilancia, prevención y control de infecciones.

Palabras clave: COVID-19, prevención, control, vacunas.

Abstract

COVID-19 disease is an emerging infectious disease caused by a new coronavirus, SARS-CoV-2. In the absence of an effective and safe vaccine to protect people from acquiring and developing COVID-19, the implementation of general and specific infection prevention and control measures are the most effective public health interventions against SARS-CoV-2. In most situations, multiple infection prevention and control measures must be implemented simultaneously to maximize their effectiveness. Among the general preventive measures, we must highlight: physical distance, respiratory hygiene and hand hygiene, cleanliness of the environment, isolation of cases, quarantine of close contacts and care for vulnerable populations including residents in long-stay centers. In health care, apply precautions for contact and droplet transmission, in addition to precautions by air when performing techniques that generate aerosols. There are more than 100 vaccines under investigation, of which more than 50 vaccines are being tested in humans. To contain this virus and other new viruses, there is no option for error or relaxation of the highest standards of all components of infection surveillance, prevention and control.

Keywords: COVID-19, prevention, control, vaccines.

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Este virus es filogenéticamente distinto de los coronavirus humanos y animales previamente conocidos, pero muy próximo al virus del SARS. El virus SARS-CoV-2 se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019. Parece ser que surgió en el sur de China en noviembre de 2019 y de aquel pequeño brote inicial se ha llegado a esta pandemia.

En ausencia de una vacuna eficaz y segura para proteger a las personas de adquirir y desarrollar la COVID-19, la implementación de medidas, generales y específicas, de prevención y control de infecciones son las intervenciones de salud pública más eficaces contra el SARS-CoV-2. En la mayoría de las situaciones, se deben implementar varias medidas de prevención y control de infecciones simultáneamente para maximizar la efectividad de las mismas.

Hay medidas de prevención y control de infecciones, como el cierre de escuelas y negocios, restricciones de viaje, limitaciones de actividades de la vida diaria y otras, que tienen como objetivo prevenir la difusión del virus, pero que tienen graves consecuencias personales, sociales y económicas. Por tanto, estas repercusiones deben preverse y, siempre que sea posible, abordarse antes y durante la implementación de las medidas de prevención y control de infecciones. Lograr un cumplimiento público generalizado y sostenido de cualquiera de estas medidas es fundamental para su eficacia. Es por ello que, cualquier plan de implementación de medidas de prevención y control de infecciones debe ir acompañado de una estrategia de comunicación sólida.

Además, hay datos que indican que la imposición de medidas restrictivas y de prohibición durante la primera fase de la pandemia de COVID-19 en Europa se asoció con un aumento de los niveles de estrés, los síntomas de depresión y de la soledad de las personas en general¹. La incertidumbre sobre la duración probable de las medidas, así como la pérdida real o potencial de ingresos durante este período, se han identificado como factores determinantes clave de estas condiciones^{2,3}. También ha habido informes de que el distanciamiento físico dentro de los hogares donde un miembro de la familia está enfermo puede considerarse socialmente muy difícil y no siempre factible⁴.

Para esta revisión, las medidas de prevención y control de infecciones frente al SARS-CoV-2 se han agrupado en tres grandes apartados. El primero desarrolla las medidas generales para la prevención y control de infecciones dirigidas al medio ambiente, las personas y la comunidad. Un segundo apartado propone medidas

de prevención y control dirigidas a cuando se presta atención sanitaria y sociosanitaria, tanto a nivel de Atención Primaria y Comunitaria como a nivel de centros hospitalarios. Y, por último, en el tercer apartado, se aporta información de como están las fases de investigación y desarrollo de las diferentes vacunas que se están probando en humanos fundamentalmente.

Medidas generales para la prevención y el control de infecciones

Las medidas generales de prevención y control de infecciones se resumen en las que van dirigidas a las Personas, las dirigidas al Medio Ambiente y las dirigidas a la Comunidad. Para la elaboración de este apartado se ha utilizado como referencia y guía, tanto en forma como en contenido, el documento elaborado por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) "Guidelines for the implementation of non-pharmaceutical interventions against COVID-19" y que se publicó el 24 de septiembre⁵.

A. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas a las Personas

A.1. Distancia física o social

Evitar el contacto físico y mantener una distancia física de entre 1 y 2 metros se considera una medida preventiva y de control clave y se ha promovido ampliamente a nivel mundial. La relación entre la proximidad a una persona infecciosa y el riesgo de transmisión del virus está en continua revisión. Además, el riesgo de transmisión está influenciado por varios factores que hacen que cada situación de contacto sea única. Los factores que influyen en el riesgo de transmisión son el entorno (en interiores o al aire libre), si la persona infectada está tosiendo, estornudando o hablando en el momento del contacto, la duración de la exposición y las condiciones ambientales como temperatura, humedad y tipo de flujo de aire. El riesgo de transmisión también está relacionado con otros factores como la concentración de partículas virales en las gotículas respiratorias y la cantidad de gotículas producidas^{6,7}. Además de garantizar una distancia adecuada, se pueden utilizar barreras físicas, como pantallas transparentes, para reducir la exposición a gotas infecciosas, especialmente en entornos donde hay múltiples interacciones y no es posible el distanciamiento físico (por ejemplo, personal de cajas en centros comerciales). Se puede utilizar cartelería como recordatorio para mantener una distancia física, especialmente en lugares que tienden a estar abarrotados. Las marcas en suelo espaciadas a la distancia recomendada, las marcas de los asientos y la reordenación de los muebles también pueden facilitar la implementación de la medida en los lugares donde la gente se reúne, como tiendas, transporte público y restaurantes.

A.2. Higiene respiratoria

La higiene respiratoria se refiere a cubrirse la boca y la nariz al toser y estornudar (por ejemplo, utilizando un pañuelo de papel) con el objetivo de reducir la transmisión de persona a persona a través de gotículas respiratorias, que son un modo conocido de transmisión de los coronavirus. Se recomienda ampliamente en las pautas de salud pública para todos los entornos comunitarios (hogar, escuelas, lugares de trabajo, entornos de atención sanitaria, cuidados, etc.) en todo momento para todos los virus respiratorios incluido el SARS-CoV-2. Es necesario suministrar los materiales adecuados (por ejemplo, pañuelos de papel, cubos de basura con pedal, etc.). Es importante que los pañuelos desechados se eliminen correctamente y de forma inmediata después de su uso y luego se debe hacer higiene de manos, ya sea con solución hidroalcohólica o con agua y jabón.

A.3. Higiene de manos

La higiene de manos se refiere al lavado de manos frecuente y adecuado con agua y jabón o la limpieza de manos con soluciones hidroalcohólicas. Las manos deben lavarse regularmente con agua y jabón durante 40-60 segundos y 20-30 segundos si es con soluciones hidroalcohólicas. Si las manos están visiblemente sucias utilizar siempre el lavado con agua y jabón⁸. La higiene de las manos se recomienda como una medida clave en múltiples entornos (entornos sanitarios y comunitarios) para la prevención de la COVID-19, según la evidencia de estudios sobre la gripe y otras infecciones víricas respiratorias y la capacidad del SARS-CoV-2 para sobrevivir en superficies y objetos ambientales⁹⁻¹¹. Se recomienda repetidamente el cumplimiento de las medidas adecuadas de higiene de las manos durante el transcurso de la pandemia de la COVID-19 y como una buena práctica para la prevención de todas las enfermedades infecciosas transmitidas por contacto directo o a través de las secreciones respiratorias. La higiene de las manos es un problema conductual complejo y el cumplimiento ha sido errático, incluso entre los trabajadores sanitarios¹². Factores como el conocimiento, las percepciones, la aceptabilidad social y las señales de comportamiento juegan un papel clave en la adherencia y deben abordarse mediante campañas de información y educación específicas. La disponibilidad generalizada de instalaciones para hacer higiene de manos, con agua y jabón y/o soluciones hidroalcohólicas es fundamental y debe garantizarse.

A.4. Mascarillas

Una mascarilla quirúrgica es un dispositivo sanitario que cubre la boca, la nariz y el mentón y que proporciona una barrera que limita la transmisión de un agente infeccioso entre el personal sanitario y los pacientes. El personal sanitario utiliza las mascarillas quirúrgicas para evitar que las gotículas respiratorias grandes y las salpicaduras lleguen a su boca y nariz y al mismo tiempo para ayudar

a reducir y/o controlar la propagación de dichas gotículas en su origen, actuando como barrera. Las mascarillas quirúrgicas cumplen con los requisitos definidos en la norma europea EN14683:2014. Las mascarillas no quirúrgicas (mascarillas comunitarias) incluyen varias formas de máscaras comerciales o de fabricación propia y cubiertas faciales de tela y otros materiales, como papel. No están estandarizados y no están diseñadas para su uso en entornos sanitarios o por profesionales sanitarios.

Una mascarilla filtrante (o FFP por sus iniciales en inglés) está diseñada para proteger al usuario de la exposición a contaminantes en el aire (por ejemplo, agentes infecciosos inhalados como gotículas grandes o pequeñas) y se consideran como equipo de protección personal (EPP). Los trabajadores sanitarios utilizan principalmente mascarillas filtrantes para protegerse, fundamentalmente durante los procedimientos que generan aerosoles^{13,14}.

Existe evidencia que muestra el efecto protector de las mascarillas en la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2. Dicha evidencia muestra que las mascarillas no solo son efectivas para reducir la liberación de secreciones respiratorias (control de la fuente)¹⁵, sino también para proteger de infecciones a las personas que las usan correctamente (autoprotección)¹⁶.

Uso de mascarillas en la comunidad

Es importante considerar la implementación del uso de mascarillas en la comunidad, en lugares con transmisión comunitaria de la COVID-19, cuando no se pueda garantizar la distancia física, tanto en interiores (por ejemplo, supermercados, tiendas y transporte público) como en entornos al aire libre muy concurridos y abarrotados. Según la base de datos de medidas de respuesta del ECDC, 25 países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (EU/EEA) y el Reino Unido han implementado recomendaciones nacionales para el uso de mascarillas. En la mayoría de los países, el uso de mascarillas es obligatorio en espacios públicos cerrados o en el transporte público.

Estudios recientes sugieren que las mascarillas comunitarias (no quirúrgicas) hechas de algodón y materiales sintéticos tienen propiedades de filtrado favorables que podrían compararse a las mascarillas quirúrgicas¹⁷⁻²³. Sin embargo, todo va a depender del material y la confección de la mascarilla, incluyendo las capas (3 a 16 capas)²⁴ y la combinación de materiales. Aunque hay que dejar claro que, hasta ahora, ningún estudio ha evaluado directamente el efecto de las mascarillas comunitarias no quirúrgicas sobre la transmisión del SARS-CoV-2.

El uso adecuado de las mascarillas en general es la clave de la efectividad y puede mejorarse mediante una orientación clara y campañas de comunicación y

educación adecuadas. La decisión de introducir el uso obligatorio de mascarillas en entornos comunitarios debe tener en cuenta el contexto local, la disponibilidad de las mismas para la población general y los recursos disponibles para supervisar su correcta implementación. El uso de mascarillas en la comunidad debe considerarse como una medida complementaria y no como un reemplazo de las otras medidas preventivas que se recomiendan para reducir la transmisión comunitaria²⁵. El cumplimiento del uso de mascarillas se ve afectado por varios factores, como la disponibilidad, el sexo, la edad y las percepciones de vulnerabilidad y gravedad de la enfermedad. Las mujeres y los ancianos están más dispuestos a usar mascarillas que los hombres y los jóvenes²⁶.

Otro elemento que se debe considerar son las posibles implicaciones ambientales del uso generalizado de mascarillas. La producción y eliminación de grandes cantidades de mascarillas comunitarias hechas de materiales sintéticos puede tener un impacto dañino en el medio ambiente, si no se gestiona adecuadamente²⁷.

El efecto del uso de mascarillas depende de la frecuencia de la enfermedad en la comunidad y habría que acentuar su uso en entornos con transmisión comunitaria generalizada. En lugares sin una transmisión comunitaria significativa, los daños y costos potenciales pueden superar el beneficio^{27,28}.

A.5. Pantallas faciales y gafas

Las pantallas faciales (viseras) y las gafas protectoras se utilizan en el cuidado de la salud en combinación con las mascarillas para evitar que las gotúculas infecciosas lleguen a los ojos. Una revisión sistemática de las pruebas del SARS, MERS y COVID-19 en entornos sanitarios ha demostrado que la protección ocular es eficaz para prevenir infecciones²⁹. Sin embargo, debido a la falta de evidencia de la efectividad de las pantallas faciales en la comunidad y la preocupación sobre la protección óptima contra aerosoles, solo se recomienda su utilización en combinación con mascarillas.

A.6. Guantes

El uso de guantes para la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2 se considera ineficaz. No existe una transmisión documentada del SARS-CoV-2 por contacto directo a través de la piel. Para evitar llevar material infeccioso de objetos y superficies a la boca, la nariz o los ojos, la estrategia más eficaz es cumplir una correcta y estricta higiene de manos estricta, además de higiene respiratoria³⁰. Por lo tanto, no se recomiendan los guantes como medida de protección personal contra la COVID-19 en la comunidad. Los guantes no confieren un beneficio adicional y pueden provocar una higiene de manos inadecuada y una mayor contaminación de las superficies³⁰.

B. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas al Medio Ambiente

B.1. Limpieza del medio ambiente

El SARS-CoV-2 puede sobrevivir en el medio ambiente⁸ y se ha identificado en superficies de contacto frecuente en centros sanitarios y sociosanitarios^{10,30}. Al igual que con otros virus respiratorios, se supone que tocar superficies contaminadas y luego llevar el virus a la nariz, la boca o los ojos a través de las manos es una forma de transmisión. Por eso, se recomienda la limpieza ambiental para disminuir la propagación del virus por esta vía.

El SARS-CoV-2 es un virus ARN envuelto y, por lo tanto, es sensible a los detergentes y desinfectantes comunes eficaces contra los virus. En situaciones en las que existe transmisión comunitaria generalizada, se recomienda la limpieza y desinfección periódicas de las superficies de los espacios públicos³¹. Siempre limpiando previamente a la desinfección. La desinfección sin limpieza no tiene valor.

Se pueden usar detergentes estándar para limpiar superficies que se tocan con frecuencia. En entornos donde hay pacientes con COVID-19 (ámbito socio-sanitario o domicilios), se recomienda la descontaminación de las superficies con lejía doméstica diluida u otros desinfectantes activos contra virus después de una limpieza regular con detergente estándar³¹.

Otros métodos de desinfección de superficies, como la pulverización (también llamada fumigación) de desinfectantes al aire libre o en grandes superficies interiores (salas, aulas o edificios), o el uso de radiación de luz ultravioleta, no se recomiendan en la comunidad debido a la falta de efectividad, posibles daños al medio ambiente y posible exposición de las personas a sustancias químicas irritantes³².

B.2. Ventilación

Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado pueden desempeñar un papel complementario en la disminución de la transmisión en los espacios cerrados (incluidos los medios de transporte) al aumentar la tasa de renovaciones de aire, disminuir la recirculación de aire y aumentar el uso de aire exterior. En todo momento debe garantizarse el número mínimo de renovaciones de aire por hora, de acuerdo con la normativa de construcción aplicable. Por tanto, incrementar el número de renovaciones de aire por hora reducirá el riesgo de transmisión en espacios cerrados. Esto puede lograrse mediante ventilación natural o mecánica, dependiendo del entorno^{32,33}. Debe evitarse siempre que sea posible el uso de aire recirculado sin filtración³⁴.

La mala ventilación en espacios cerrados se asocia con una mayor transmisión de infecciones respiratorias³⁵. Varias investigaciones de brotes han demostrado que la transmisión de COVID-19

es particularmente eficaz en espacios cerrados y abarrotados. No hay ninguna evidencia sobre la eficacia de los métodos de descontaminación del aire (por ejemplo, irradiación con luz ultravioleta) para su uso en entornos comunitarios.

Asegurar el cumplimiento de una ventilación óptima adaptada a cada entorno interior particular podría ser fundamental para prevenir brotes y eventos de amplificación de la transmisión.

C. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas a la Comunidad

C.1. Limitar las interacciones físicas interpersonales cercanas

C.1.1. Aislamiento de casos sintomáticos no hospitalizados

Esta medida se refiere al aislamiento de casos confirmados o sospechosos de COVID-19 manejados en domicilios o instalaciones de aislamiento dedicadas a tal fin durante un período de tiempo definido. Aunque todas las personas sintomáticas deben someterse a una prueba diagnóstica (por ejemplo, RT-PCR) para SARS-CoV-2³⁶, en situaciones de transmisión comunitaria generalizada o cuando la capacidad de los laboratorios no es suficiente, se puede dar una recomendación general para que las personas con síntomas compatibles con la COVID-19 se queden en casa. El objetivo de la medida es reducir la posibilidad de que individuos posiblemente infecciosos entren en contacto con otros. La identificación temprana de casos para asegurar un rápido aislamiento y rastreo de contactos es de suma importancia para prevenir una mayor propagación del virus en la comunidad³⁷.

Se ha informado de zonas con transmisión local muy intensa de SARS-CoV-2 en Europa y en otros lugares^{38,39}. Estas áreas a menudo tenían una alta densidad de población y las cadenas iniciales de transmisión no se detectaron hasta que se produjo una transmisión generalizada. En tales situaciones, las estrategias de hacer cribados masivos de toda la población (testar a todos los individuos, independientemente de los síntomas) pueden ser apropiadas. Este enfoque permitiría a las autoridades de salud pública identificar la mayoría de los casos infecciosos de COVID-19 en un momento dado (incluyendo casos presintomáticos, paucisintomáticos y asintomáticos), lo que permitiría su rápido aislamiento e interrupción de las cadenas de transmisión. Esta estrategia, dependiendo del tamaño y la densidad de población del área afectada, y la capacidad de detectar, testar y aislar, así como de rastrear y poner en cuarentena los contactos de los casos, podría ser más rentable que introducir y garantizar el cumplimiento a largo plazo de medidas de salud pública más estrictas. Sin embargo, la

efectividad/rentabilidad de este enfoque sigue siendo desconocida y la estrategia del cribado masivo no debe comprometer la accesibilidad de las pruebas para aquellos que son sintomáticos. Sin un análisis y una notificación oportunos para aislar los casos, el cribado masivo poblacional por sí solo no sería eficaz para reducir la transmisión.

Se sugiere que el autoaislamiento de las personas con síntomas de una infección respiratoria puede reducir la transmisión de la enfermedad y limitar la propagación del virus en la comunidad durante una epidemia, como se observa durante las epidemias y pandemias de gripe⁴⁰. Durante la pandemia de COVID-19 hasta el momento, la mayoría de las intervenciones se han implementado en paralelo o en rápida sucesión en la mayoría de los países, por lo que es difícil separar y cuantificar el efecto individual de cada intervención. No obstante, la evidencia de la pandemia de la COVID-19 sugiere que el aislamiento es una medida eficaz para reducir la transmisión⁴¹. Un estudio con modelos matemáticos estimó que una alta proporción de casos necesitaría autoaislarse y una alta proporción de sus contactos estrechos necesitarían ser rastreados y puestos en cuarentena con éxito, para mantener el número de reproducción efectiva por debajo de uno en ausencia de otras medidas⁴². Otro estudio sugiere que la detección temprana, el autoaislamiento, la higiene adecuada de las manos y la cuarentena domiciliaria serán probablemente más eficaces que las restricciones de viaje y otras restricciones generales para mitigar esta pandemia⁴³.

C.1.2. Cuarentena de los contactos

La cuarentena de contactos se refiere a la segregación de personas sanas que han tenido una exposición de alto riesgo a un caso confirmado de COVID-19. La recomendación suele ser la autocuarentena en casa o en una instalación dedicada a tal efecto y el autocontrol para detectar la aparición de síntomas compatibles con la COVID-19. Las autoridades de salud pública pueden llamar a la persona de contacto durante el período de cuarentena para monitorizar activamente los síntomas. El objetivo es la detección precoz de casos y la separación de otras personas sanas para evitar la transmisión si se desarrolla la enfermedad, incluso durante las fases asintomáticas, presintomáticas o subclínicas de la enfermedad.

La evidencia reciente de la pandemia de COVID-19 sugiere que la cuarentena puede ser efectiva para reducir la transmisión y prevenir nuevos casos o muertes por COVID-19, si se implementa precozmente y en combinación con otras medidas de salud pública^{44,45}. Los datos relacionados con las pandemias de gripe también indica que poner en cuarentena a las personas expuestas puede retrasar el pico de una epidemia local durante las primeras etapas, ayudando así a reducir la carga de la enfermedad y retrasar una mayor propagación⁴⁰.

El cumplimiento y la aceptabilidad pueden variar. La experiencia de pandemias anteriores y la epidemia de SARS mostró que el cumplimiento era subóptimo en comunidades con similitudes culturales con Europa^{46,47}. Cuando se implementan medidas de cuarentena, se deben tener en cuenta las leyes y regulaciones nacionales. En general, la cuarentena puede reducir el número de casos y retrasar el pico de transmisión y la eficacia de esta medida aumenta cuando se implementa en combinación con otras medidas.

C.1.3. Protección de poblaciones vulnerables

Estas recomendaciones se refieren a intervenciones que tienen como objetivo específico proteger a las personas vulnerables desde el punto de vista sanitario y social.

Las personas sanitariamente vulnerables son aquellas con un riesgo elevado de enfermedad grave y muerte debido a la COVID-19. Se incluyen, entre otros, personas mayores de 65 años, personas que viven en centros de atención de larga estancia y personas con problemas de salud crónicos añadidos, como obesidad, diabetes e hipertensión arterial⁴⁸.

Los grupos socialmente vulnerables incluyen a las personas que están más expuestas a sufrir las consecuencias de las medidas restrictivas y prohibitivas impuestas (sentimientos de abandono, soledad), y que al mismo tiempo son menos capaces de cumplirlas debido a sus condiciones de vida^{49,50}. Estos grupos incluyen personas con discapacidades físicas, mentales, intelectuales o sensoriales de larga evolución, personas sin hogar, personas que viven en entornos domésticos con abusos, personas trabajadoras sexuales y otros^{48,51}. Estos grupos también tienen más probabilidades de vivir en entornos donde el riesgo de brotes de SARS-CoV-2 es mayor.

C.1.4. Recomendar “grupos burbuja” o “burbujas sociales”

Un enfoque para reducir la intensidad del distanciamiento físico implica crear las “burbujas sociales”^{50,52}. Reunirse constantemente con las mismas personas, ya sean amigos o compañeros de trabajo, puede permitir un mayor grado de contacto, al tiempo que minimiza el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 y los brotes asociados.

Este enfoque se ha utilizado en varios países (por ejemplo, Nueva Zelanda, Bélgica y el Reino Unido) para mitigar el efecto negativo del aislamiento social al permitir un aumento de los contactos sociales y limitar el riesgo de transmisión⁵³.

Parece ser que ningún estudio ha evaluado, hasta el momento, el efecto específico de las “burbujas sociales” en los datos de la vida real. El efecto de la medida se ha demostrado en datos simulados mediante estudios de modelos matemáticos⁵⁴.

C.1.5. Centros de larga estancia, incluyendo Residencias

Los países europeos han informado de muertes atribuidas a COVID-19 entre el 5-6% de todos los residentes actuales en Centros de Larga Estancia (CLE), además han notificado que hasta el 66% de todos los casos mortales han ocurrido entre residentes de CLE^{54,55}. Es por ello que este tipo de instituciones requieren de una atención específica.

El entorno cerrado de los CLE facilita la propagación de enfermedades infecciosas entre los residentes. Además, los residentes suelen ser médicamente y/o socialmente vulnerables, y necesitan supervisión constante y cuidados de enfermería altamente calificados^{56,57}. La rápida propagación del SARS-CoV-2 dentro y entre CLE está impulsada por la dinámica de transmisión de COVID-19; el potencial de transmisión asintomática entre el personal y los residentes, la disponibilidad relativamente baja de pruebas periódicas para el personal y los residentes, en particular al (re) ingreso, y la tendencia del personal a trabajar en más de un CLE a la vez^{55,58}.

Los factores que han obstaculizado la respuesta al COVID-19 en los CLE incluyen la disponibilidad insuficiente de EPP y recursos humanos; capacitación insuficiente en prevención y control de infecciones, incluido el uso de EPP y manejo de casos, y la tasa relativamente baja de ingresos hospitalarios desde CLE⁵⁸⁻⁶¹.

Se recomienda que, en áreas con transmisión comunitaria, el personal de CLE que brindan atención a las personas residentes o tienen contacto con ellas o áreas comunes deberían considerar el uso de mascarillas quirúrgicas en todo momento, además de realizar una meticulosa higiene de manos de manera frecuente. También se recomienda mejorar la higiene de las manos y el distanciamiento físico entre, los visitantes y las personas residentes e incluso restringir las visitas y actividades no esenciales en áreas con transmisión comunitaria generalizada. Aunque todo ello debe hacerse de una manera equilibrada entre lo que son las necesidades de atención e interacción social de las personas residentes⁶².

Las consideraciones pertinentes para los CLE, además de la prevención y el control de enfermedades infecciosas, están contenidas en el informe de política de la OMS “Prevención y manejo de la COVID-19 en los servicios de atención a largo plazo”⁶³ y la guía de trabajo técnico “Fortalecimiento de la respuesta del sistema de salud: prevención y manejo la pandemia de la COVID-19 en los servicios de atención a largo plazo en la Región de Europa de la OMS”⁶⁴. Estas consideraciones incluyen los impactos psicológicos que resultan de las medidas que limitan las interacciones interpersonales; el impacto en la salud de un acceso reducido a una atención médica externa adecuada y de una atención potencialmente reducida debido a la

escasez de personal; los requisitos de salud mental para el personal, para las personas residentes y los familiares y el requisito de garantizar el acceso a servicios de cuidados paliativos dignos durante esta pandemia.

C.1.6. Limitar el tamaño de las reuniones

Limitar el tamaño de las reuniones en interiores y exteriores es una medida para reducir la probabilidad de que el SARS-CoV-2 se propague a un gran número de personas. Esta intervención se recomienda cuando hay transmisión comunitaria, sean cuales sean los niveles de incidencia. Independientemente del número de personas a las que se les permita reunirse, siempre deben existir medidas de distanciamiento interpersonal, junto con recomendaciones sobre medidas personales, como higiene de manos e higiene respiratoria y el uso de mascarillas comunitarias. Se deben considerar medidas organizativas adicionales, como la cancelación, el aplazamiento o la reorganización de eventos, según la situación epidemiológica que se esté produciendo.

Las reuniones masivas aumentan el número de contactos cercanos entre personas durante largos períodos, a veces en espacios cerrados. Por lo tanto, las reuniones masivas pueden llevar a la introducción del virus en la comunidad que alberga el evento y/o facilitar la transmisión y propagación del virus. El papel potencial de las concentraciones masivas en la propagación del SARS-CoV-2 se ha documentado durante el curso de la pandemia de la COVID-19⁶⁵. Las personas vulnerables pertenecientes a grupos de alto riesgo deben abstenerse de asistir a reuniones masivas cuando haya transmisión comunitaria del SARS-CoV2.

Medidas específicas de prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria y cuidados

A continuación, se presentan medidas específicas de prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria y cuidados a casos sospechosos o confirmados de la COVID-19.

A. Cribado y triaje para identificar de forma precoz las personas con sospecha de COVID-19 y la rápida aplicación de las medidas de prevención y control de las fuentes de infección.

Para posibilitar la detección rápida y el inmediato aislamiento o separación de los casos en quienes se sospeche la COVID-19 es esencial cribar a todas las personas en el primer punto de contacto con el centro sanitario, sin por ello olvidar a los pacientes que ya están ingresados.

La prevención del contagio de la COVID-19 en los centros sanitarios exige, además, la rápida detección de los pacientes ya ingresados que puedan estar contagiados, bien por no haber sido detectados durante el proceso

de cribado y triaje, bien por haberse infectado en el propio centro. Esto puede resultar bastante difícil, dado el gran número de infecciones respiratorias agudas que se atienden de ordinario y los cuadros clínicos atípicos que presenta la COVID-19⁶⁶.

B. Aplicación de las precauciones estándar a todos los pacientes

El objetivo de las precauciones estándar es impedir el contagio de patógenos que se transmiten por vía sanguínea u otras vías, de fuentes tanto conocidas como desconocidas. Se trata del nivel básico de precaución para hacer frente a las infecciones que se debe aplicar, como mínimo, al atender a cualquier tipo de paciente. Las precauciones estándar son, entre otras, la higiene de manos, la higiene respiratoria, el uso del equipo de protección personal (EPP) adecuado conforme al riesgo evaluado⁶⁷, la limpieza del entorno y la gestión segura de los residuos. Aunque en el primer apartado de la revisión "Medidas generales para la prevención y el control de infecciones" se ha hablado de algunos aspectos que aquí vuelven a aparecer, hay que distinguir que las recomendaciones no son las mismas, van dirigidas al ámbito sanitario y sociosanitario y además no se aplican igual.

B.1. Higiene de las manos

La higiene de las manos constituye una de las medidas más eficaces para impedir la propagación de la COVID-19 y de otras enfermedades infecciosas. Para que sea óptima, el personal sanitario debe cumplir los siguientes principios^{68,69}:

- Aplicar las medidas de higiene de las manos conforme a las indicaciones recogidas en el documento de la OMS *Sus cinco momentos para la higiene de las manos*, en los cinco momentos siguientes: antes de tocar al paciente, antes de realizar una tarea limpia o aséptica, después del riesgo de exposición a líquidos biológicos, después tocar al paciente y después del contacto con el entorno del paciente;
- La higiene de las manos consiste en lavárselas con un gel hidroalcohólico específico para ese fin que contenga al menos un 70% de alcohol, o bien con agua y jabón y secarse con toallitas desechables;
- Cuando las manos no estén visiblemente sucias es preferible lavarlas con el gel hidroalcohólico;
- Cuando estén visiblemente sucias es conveniente lavarlas con agua y jabón y secarlas con toallitas desechables;
- La higiene de las manos debe hacerse con la técnica adecuada y durante el tiempo indicado (20 a 30 segundos con gel hidroalcohólico y 40-60 segundos con agua y jabón).

B.2. Higiene respiratoria

Se deben aplicar las siguientes medidas de higiene respiratoria:

Tabla I: Ejemplo de elementos del equipo de protección personal (EPP) que se recomienda utilizar en el contexto de la COVID-19, en función del entorno, el personal implicado y el tipo de actividad*.

Entorno	Personal que debe usar el EPP	Actividad	Tipo de EPP o de procedimiento
Sala o habitación del paciente	Personal de salud	Atender directamente a enfermos COVID-19 sin realizar procedimientos que generen aerosoles	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes • Protección ocular • Aplicar medidas higiene de manos
	Personal de salud	Atender directamente a enfermos COVID-19 en lugares donde se realicen con frecuencia procedimientos que generan aerosoles**	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla autofiltrante que cumpla la norma tipo FFP2/FFP3, o equivalente • Bata • Guantes • Protección ocular • Delantal • Aplicar medidas higiene de manos
	Personal de limpieza	Entrar en una habitación que aloje a pacientes COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes de alta resistencia • Protección ocular (si se prevén salpicaduras de material orgánico o productos químicos) • Calzado de trabajo cerrado • Aplicar medidas de higiene de manos
Espacio de consulta (tanto para Atención Primaria y Comunitaria como para Atención Hospitalaria)	Personal de salud	Exploración física a pacientes con síntomas indicativos de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes • Protección ocular • Aplicar medidas de higiene de manos
	Personal de salud	Exploración física a pacientes sin síntomas indicativos de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de EPP, de acuerdo con las precauciones estándar y la evaluación del riesgo • Aplicar medidas de higiene de manos

* Además de utilizar el EPP apropiado, es necesario realizar con frecuencia medidas de higiene de manos y aplicar las precauciones pertinentes al toser y estornudar. Después de usar el EPP, este se debe desechar en un contenedor de residuos apropiado. Asimismo, se deben aplicar medidas de higiene de manos antes de ponerse el EPP y después de quitárselo.

** Intubación endotraqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual previa a la intubación, broncoscopia.

- Mostrar información gráfica que indique la necesidad de cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo desechable o, en su defecto, con el pliegue interior del codo al toser o estornudar;
- Realizar higiene de manos si se entra en contacto con secreciones respiratorias o con objetos que puedan estar contaminados con secreciones respiratorias;
- Facilitar una mascarilla quirúrgica a los pacientes presuntamente infectados por el SARS-CoV-2.

B.3. Uso del Equipo de Protección Personal

El uso racional y correcto del EPP reduce la exposición a los agentes patógenos. Igual de contraproducente es, porque aumenta el riesgo de contagio, la falta de EPP adecuado como el exceso de material (doble mascarilla, protección ocular doble con gafas y pantalla facial completa), o el utilizar elementos protectores no indicados (gorros, o cubre zapatos). Ver la **tabla I**. La eficacia del EPP depende directamente de que:

- El personal haya sido instruido sobre cómo colocarse y quitarse correctamente el equipo⁷⁰;
- Haya acceso rápido y en cantidad suficiente de material a reponer;
- Se realice correctamente la higiene de las manos^{68,69};
- El personal cumpla las medidas previstas⁷¹;
- El personal de prevención y control de infecciones lleve a cabo una supervisión periódica y realice observaciones correctoras^{68,71,72}.

B.4. Limpieza del entorno

Hay que procurar que los procedimientos de limpieza y desinfección se apliquen de manera correcta y sistemática. Todas las superficies de las instalaciones sanitarias deben limpiarse y desinfectarse de forma metódica, sobre todo las que se toquen mucho, y siempre que se aprecie que están visiblemente sucias o queden contaminadas con líquidos biológicos⁷³. En aquellos entornos en que se admitan pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados, la frecuencia de la limpieza dependerá del tipo de zona asistencial y de las superficies. La OMS dispone de orientaciones detalladas sobre la limpieza y desinfección del entorno en el marco de la COVID-19⁷⁴. Los aparatos y equipos médicos, la ropa sanitaria, los utensilios de cocina y los residuos sanitarios deben ser manipulados de acuerdo con los procedimientos rutinarios de bioseguridad⁷³⁻⁷⁷.

B.5. Gestión de los residuos

Los residuos sanitarios que se produzcan durante la atención a los pacientes con COVID-19, sospechosos o confirmados se considerarán infecciosos y serán recogidos de forma segura en contenedores con bolsa plástica y en recipientes para objetos corto-punzantes claramente señalizados⁷⁷.

C. Aplicación de precauciones complementarias

Las evidencias actualmente disponibles indican que la COVID-19 puede transmitirse de persona a persona

por varias vías diferentes. La infección se transmite principalmente a través de gotículas respiratorias (superiores a 5 µm) que contienen el virus SARS-CoV-2 y por contacto directo⁷⁸⁻⁸². La transmisión indirecta a través de fómites que han sido contaminados por secreciones respiratorias también se considera posible, aunque hasta ahora no se ha documentado la transmisión a través de fómites. Como tampoco se ha documentado el papel de otras vías de transmisión (por ejemplo, fecal-oral o sanguínea).

La transmisión aérea difiere de la transmisión por gotículas en que el vehículo de propagación son núcleos goticulares (en general partículas de un diámetro inferior a 5 µm) y que también albergan virus en su interior. Estos núcleos goticulares se consideran que permanecen en el aire más tiempo y llegan a viajar distancias superiores a un metro. La transmisión aérea del virus de la COVID-19 es posible en determinadas circunstancias. La transmisión a través de aerosoles probablemente se produce en espacios cerrados (aerosoles de corto alcance), donde muchas personas permanecen durante períodos muy prolongados de tiempo. También se sabe que ocurre en entornos sanitarios durante la realización de procedimientos que generan aerosoles (por ejemplo, intubación). Aunque se han encontrado partículas virales, en muestras de aire tomadas en habitaciones de pacientes con la COVID-19 que no habían sido sometidos a ningún procedimiento que generase aerosoles, no se ha podido cultivar nunca este coronavirus a partir de esas partículas víricas aéreas, y que sería un paso esencial para determinar la infectividad de dichos elementos^{10,83,84}.

La transmisión de personas asintomáticas es difícil de cuantificar. Los datos disponibles, derivados principalmente de estudios observacionales, varían en calidad y parece que tienden al sesgo de publicación^{85,86}. Los estudios con modelos matemáticos (no revisados por pares) han sugerido que las personas asintomáticas podrían ser las principales "impulsoras" del crecimiento de la pandemia de COVID-19^{87,88}.

C.1. Aislamiento de pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada

Se hará aislamiento de los pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada en habitaciones individuales o, de no ser esto posible, agrupados en una misma habitación o sala.

C.2. Precauciones frente a la transmisión por contacto y por gotículas respiratorias

Además de las precauciones estándar, todas las personas, ya sean familiares, visitantes o personal sanitario, deberán tomar precauciones frente a la transmisión por contacto y por gotículas respiratorias antes de entrar en las habitaciones de pacientes con la COVID-19 o sospecha de la misma.

C.3. Precauciones frente a la transmisión por vía aérea

Algunos procedimientos realizados durante la atención sanitaria o los cuidados, que generan aerosoles, están asociados a un aumento del riesgo de transmisión de coronavirus (SARS, MERS-CoV y SARS-CoV-2)⁸⁹⁻⁹¹. Entre las que se encuentran: intubación traqueal, ventilación no invasiva (BiPAP, CPAP, etc.), traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de una intubación, broncoscopia, inducción de esputo con nebulización de solución salina hipertónica y autopsias. No está claro si los aerosoles generados durante la administración de tratamientos nebulizados o la oxigenoterapia de alto flujo son infecciosos, pues los datos sobre este aspecto son por el momento insuficientes.

El personal responsable de realizar los procedimientos que generen aerosoles o que estén presentes en el entorno donde se les practiquen a los pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada deberán:

- Usar un EPP adecuado: una mascarilla autofiltrante FFP2 o FFP3 o equivalente^{92,93}. Los demás elementos del EPP consisten en un protector ocular (gafas de seguridad o protección facial), bata de manga larga y guantes. Si la bata no es de tejido hidrófugo, el personal que lleve a cabo los procedimientos generadores de aerosoles usará un delantal impermeable cuando se prevea la proyección de grandes salpicaduras, que podrían atravesar la bata.

C.4. Duración de las precauciones complementarias

Siempre deben aplicarse las precauciones estándar. Las precauciones para evitar la transmisión por contacto o por gotículas respiratorias solo se suspenderán previa consulta con el personal médico y teniendo en cuenta si se ha resuelto el cuadro clínico o el número de días transcurridos desde el resultado positivo del análisis molecular de una muestra de las vías respiratorias altas. En pacientes sintomáticos, estas precauciones adicionales pueden suspenderse 10 días después de la aparición de los síntomas, siempre y cuando no hayan tenido fiebre ni síntomas respiratorios durante al menos tres días previos de forma consecutiva. En el caso de los pacientes asintomáticos, se puede poner fin al aislamiento 10 días después de la primera RT-PCR positiva⁹⁴. Aunque algunos pacientes han dado positivo en la prueba molecular de la COVID-19 varios días después de que desaparecieran sus síntomas, de momento se desconoce si pueden transmitir el virus, ya que solo se han detectado fragmentos de ARN vírico⁹⁵.

Medidas para la prevención y el control de infecciones: Vacunas

Con frecuencia se afirma que se necesita un promedio de 17 años para que la evidencia de investigación llegue a la

práctica clínica⁹⁸. La situación epidémica mundial está haciendo que ese tiempo promedio para el desarrollo de una vacuna frente a la COVID-19 se intente acortar al máximo, y como plantean Stephen R. Hanney y cols “¿por qué podrían tardar 17 meses y no 17 años?”⁹⁹.

Las vacunas generalmente requieren años de investigación y pruebas antes de llegar a su utilización clínica, pero los científicos se están apresurando e intentan producir una vacuna segura y eficaz contra el coronavirus SARS-CoV-2 para el próximo año. En el momento de redactar esta revisión se están probando más de 50 vacunas en ensayos clínicos en humanos y más de 100 vacunas preclínicas están bajo investigación activa en animales. El trabajo comenzó en enero con la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2. Los primeros ensayos de seguridad de vacunas en humanos se iniciaron en marzo, pero el camino por recorrer sigue siendo largo e incierto. Bastantes pruebas fracasarán y otras pueden terminar sin un resultado claro. Pero tal vez alguna pueda tener éxito en estimular el sistema inmunológico para producir anticuerpos efectivos contra este virus.

Características especiales del virus SARS-CoV-2

Desde el punto de vista del diseño de estrategias defensivas frente a infecciones virales como la originada por el SARS-Cov-2, dependemos del conocimiento detallado de la interacción del virus con las células infectadas y de la regulación que ejerce sobre la maquinaria celular para favorecer la propagación de la progenie viral.

Los datos genéticos y clínicos sugieren fuertes similitudes con dos coronavirus humanos altamente patógenos, ya conocidos, el SARS-CoV y el MERS-CoV. Las evidencias indican que el SARS-CoV-2 comparte aproximadamente 79% y 50% de identidad de secuencia respectivamente con el SARS-CoV y el MERS-CoV. La principal especificidad del SARS-CoV-2 frente a otros coronavirus mortales de la misma familia es su capacidad para infectar a una persona sin que aparezcan síntomas y además con una carga viral tan alta como la de una persona muy enferma, lo que ha hecho tremendamente difícil su control. Aunque la comunidad científica está todavía entendiendo estas diferencias, varios estudios prueban características especiales en el SARS-Cov-2 y en sus mecanismos de propagación de la enfermedad¹⁰⁰.

La comprensión de la inmunidad adaptativa al SARS-CoV-2 es importante para el desarrollo de la vacuna, la interpretación de la patogénesis de la enfermedad y la calibración de las medidas de control de la pandemia. Actualmente, existe un conocimiento todavía limitado de la respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2. En general, por los conocimientos que hoy tenemos parece que la inmunidad al SARS-CoV-2 puede ser

duradera pero no óptima. Los anticuerpos son solo una parte fácilmente medible de la inmunidad. Son la parte humoral, que neutralizan a las partículas virales circulantes, pero quien los produce, que son los linfocitos B, y a largo plazo los linfocitos B de memoria (que son como las unidades de élite ya entrenadas, pero no muy numerosas), sí que son de más larga duración y se reactivan y se ponen a trabajar produciendo nuevos anticuerpos si se encuentran una re-infección. Además, cada vez hay más evidencias de la importancia en esta enfermedad de la inmunidad celular, los linfocitos T, que se ocupan de destruir las células infectadas, las fábricas de virus, y que complementan a la inmunidad humoral, también con su correspondiente versión de linfocitos T de memoria de más larga duración. Esta es la inmunidad inducida por la infección natural, pero sin duda, las vacunas pueden hacerlo mejor.

El ciclo de desarrollo de una vacuna, del laboratorio a la clínica es el siguiente:

Pruebas preclínicas: Los científicos prueban una nueva vacuna en células y luego se la administran a animales como ratones o monos para ver si produce una respuesta inmune. Hemos confirmado 93 vacunas preclínicas en desarrollo activo.

Pruebas de seguridad FASE 1: Los científicos administran la vacuna a un pequeño número de personas para probar la seguridad y la dosis, así como para confirmar que estimula el sistema inmunológico.

Ensayos ampliados FASE 2: Los científicos administran la vacuna a cientos de personas divididas en grupos, como niños y ancianos, para ver si la vacuna actúa de manera diferente en ellos. Estos ensayos prueban aún más la seguridad y la capacidad de la vacuna para estimular el sistema inmunológico.

Ensayos de eficacia FASE 3: Los científicos administran la vacuna a miles de personas y esperan ver cuántos se infectan, en comparación con los voluntarios que recibieron un placebo. Estos ensayos pueden determinar si la vacuna protege contra el coronavirus. En junio, la Food and Drug Administration (FDA) dijo que una vacuna contra el coronavirus tendría que proteger al menos al 50% de las personas vacunadas para que se considere eficaz. Además, los ensayos de fase 3 son lo suficientemente grandes como para revelar evidencia de efectos secundarios relativamente raros que podrían pasarse por alto en estudios anteriores.

Ensayos de seguimiento FASE 4: Examinan los efectos a largo plazo una vez el fármaco ha sido comercializado. Este tipo de estudios sirven para monitorizar la efectividad de la intervención, recoger información sobre posibles efectos adversos asociados con su uso generalizado o si ofrece beneficios adicionales.

Aprobación anticipada o limitada: China y Rusia han aprobado vacunas sin esperar los resultados de los ensayos de fase 3. Los expertos dicen que el proceso apresurado tiene serios riesgos.

Aprobación: Los reguladores de cada país revisan los resultados del ensayo y deciden si aprueban o no la vacuna. Durante una pandemia, una vacuna puede recibir una autorización de uso de emergencia antes de obtener una aprobación formal. Una vez que se autoriza una vacuna, los investigadores continúan monitoreando a las personas que la reciben para asegurarse de que sea segura y efectiva.

Fases combinadas: Una forma de acelerar el desarrollo de vacunas es combinar fases. Algunas vacunas contra el coronavirus se encuentran ahora en ensayos de fase 1/2, por ejemplo, en los que se prueban por primera vez en cientos de personas.

A continuación, se describen brevemente una serie de vacunas que se están probando en humanos y que están en diferentes fases de desarrollo. Se ha agrupado en vacunas genéticas, vacunas con vectores virales, vacunas basadas en proteínas y vacunas inactivadas o atenuadas.

VACUNAS GENÉTICAS

Vacunas que transportan uno o más genes propios del coronavirus a nuestras células para provocar una respuesta inmunitaria¹⁰¹. Los esfuerzos de la vacuna frente a la COVID-19 marcan el primer uso de vacunas de tipo ARNm jamás evaluado¹⁰².

Moderna e Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Fase 3

El laboratorio Moderna desarrolla vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm). En enero, comenzaron a desarrollar una vacuna frente al coronavirus. En marzo, la compañía puso la primera vacuna frente al SARS-CoV-2 en ensayos en humanos, que arrojó resultados prometedores. La vacuna ha pasado a la fase 3, que comenzó el 27 de julio. La prueba final se está ensayando en 30.000 personas sanas en 89 lugares de Estados Unidos. Calculan que hasta finales de 2020 o principios de 2021 no alcanzará las cifras necesarias para tener resultados completos. Se aplicará vía intramuscular (IM) en dos dosis. Los datos preclínicos publicados muestran la inducción de anticuerpos neutralizantes y células T CD8, así como protección, en modelos de ratón. Los datos clínico publicados muestran seguridad, pero la dosis más alta causa efectos adversos graves en el 20% de los vacunados; induce la producción de anticuerpos neutralizantes en el 100% de los vacunados y respuestas de células T CD4 en algunos de ellos^{103,104}.

BioNTech, Laboratorio Pfizer y Fosun Pharma Fases 2/3 - Fases Combinadas

La empresa alemana BioNTech inició una colaboración

con Pfizer y el fabricante de medicamentos chino Fosun Pharma para desarrollar una vacuna de ARNm que se administrará vía IM en dos dosis. El 27 de julio, las empresas anunciaron el inicio de un ensayo fases 2/3 con 30.000 voluntarios en Estados Unidos y otros países, incluidos Argentina, Brasil y Alemania. En un estudio intermedio, las empresas informaron que después de recibir la primera dosis, los voluntarios experimentan principalmente efectos secundarios leves a moderados. El 12 de septiembre, Pfizer y BioNTech anunciaron que buscarían aumentar su prueba en Estados Unidos a 43.000 participantes. Datos preclínicos publicados muestran fuertes respuestas de anticuerpos y células T en modelos de ratón. Los datos clínicos indican seguridad títulos altos de anticuerpos neutralizantes y respuestas de linfocitos T CD4 y CD8¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Zyklus Cadila. Fase 2

En julio, el fabricante de vacunas indio Zyklus Cadila comenzó a probar una vacuna basada en ADN. Se administra vía intradérmica en tres dosis. Iniciaron un ensayo Fase 2 el pasado 6 de agosto. Información preclínica parece indicar respuesta inmunitaria en varias especies animales.

CureVac. Fase 2

En junio, la compañía inició un ensayo fase 1 de su vacuna de ARNm y en agosto registró un ensayo fase 2. Se administrará vía IM en dos dosis. Datos preclínicos sugieren protección en modelos animales CureVac ha colaborado con la compañía Tesla de Elon Musk en la creación de "micro-fábricas" de ARNm, que potencialmente podría implementarse en todo el mundo para producir miles de millones de dosis de la vacuna.

Imperial College de Londres y Morningside Ventures

Fases 1/2 - Fases Combinadas

Los investigadores del Imperial College de Londres han desarrollado una vacuna de ARN "autoamplificadora", que aumenta la producción de una proteína viral para estimular el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dos dosis. Los datos muestran que se inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T en modelos de ratón. Comenzaron los ensayos fases 1/2 el 15 de junio y se han asociado con Morningside Ventures para fabricar y distribuir la vacuna a través de una nueva empresa llamada VacEquity Global Health¹⁰⁸.

AnGes, Universidad de Osaka y Takara Bio Fases 1/2 - Fases Combinadas

El 30 de junio, la empresa de biotecnología japonesa AnGes anunció que había comenzado los ensayos fase 1 de una vacuna basada en ADN, desarrollada en asociación con la Universidad de Osaka y Takara Bio. Comenzaron a reclutar personas para el ensayo fase 2 a finales de agosto. Se administrará vía IM en dos dosis.

Arcturus Therapeutics y Duke-NUS Medical School Fases 1/2 - Fases Combinadas

La empresa Arcturus Therapeutics, con sede en California, y la Escuela de Medicina Duke-NUS de Singapur, han desarrollado una vacuna de ARNm. Tiene un diseño "autorreplicante" que conduce a una mayor producción de proteínas virales. Se administrará vía IM en una dosis. Las pruebas en animales mostraron protección. En agosto, Arcturus Therapeutics inició un ensayo de fase 1/2 en el Hospital General de Singapur y parece indicar que se producen niveles altos de anticuerpos neutralizantes después de una sola inyección.

Inovio. Fase 1

La empresa estadounidense Inovio ha desarrollado vacunas basadas en ADN que se administran en la piel con pulsos eléctricos desde un dispositivo manual. Tienen vacunas en ensayos clínicos para una serie de enfermedades, y en junio anunciaron datos provisionales de un ensayo fase 1 sobre la Covid-19¹⁰⁹. Se administrarán dos dosis repetidas de inyección intradérmica mediante electroporación. No encontraron efectos adversos graves y midieron la respuesta inmunitaria en 34 de los 36 voluntarios. Sin embargo, Inovio aún no ha publicado los resultados detallados de estos estudios. El 28 de septiembre, la F.D.A. anunció que había puesto la vacuna en suspensión clínica parcial debido a dudas sobre el dispositivo de administración.

Genexine. Fase 1

La empresa coreana Genexine comenzó a probar la seguridad de una vacuna basada en ADN en junio. Estiman pasar a los ensayos Fase 2 en el otoño. Se administrará vía IM en dos dosis.

Academia de Ciencias Médicas Militares, Suzhou Abogen Biosciences y Walvax Biotechnology - Fase 1

En junio, investigadores chinos de la Academia de Ciencias Médicas Militares, Suzhou Abogen Biosciences y Walvax Biotechnology anunciaron que comenzarían los primeros ensayos de seguridad de su país con una vacuna basada en ARNm, llamada ARCoV. Los datos sugieren que se induce producción de anticuerpos neutralizantes en ratones. Está sin confirmar, pero parece que se administrará vía IM en dos dosis.

VACUNAS CON VECTORES VIRALES

Son vacunas que contienen virus diseñados para transportar genes de coronavirus. Algunas vacunas de vectores virales entran en las células y hacen que produzcan proteínas virales. Otros vectores virales se replican lentamente, transportando proteínas de coronavirus en su superficie.

CanSino Biologics y Academia de Ciencias Médicas Militares

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

La empresa china CanSino Biologics desarrolló una

vacuna basada en un adenovirus llamado Ad5, en asociación con el Instituto de Biología de la Academia de Ciencias Médicas Militares de ese país. Se administrará en dosis única IM. En mayo, publicaron resultados prometedores de un ensayo de seguridad Fase 1¹¹⁰, y en julio informaron que sus ensayos Fase 2 mostraron que la vacuna producía una fuerte respuesta inmunitaria. En una parte importante de los participantes del ensayo se produjo inmunidad vectorial preexistente¹¹¹. En un movimiento sin precedentes, el ejército chino aprobó la vacuna el 25 de junio por un año como un "medicamento especialmente necesario". A partir de agosto, CanSino comenzó a ejecutar ensayos de fase 3 en varios países, incluidos Arabia Saudita, Pakistán y Rusia.

Instituto de Investigación Gamaleya Fase 3 - Aprobada para uso anticipado

El Instituto de Investigación Gamaleya, que forma parte del Ministerio de Salud de Rusia, lanzó ensayos clínicos en junio de una vacuna que llamaron Gam-Covid-Vac. Es una combinación de dos adenovirus, Ad5 y Ad26, ambos diseñados con un gen de coronavirus, que se administrará en dosis única IM, pero no descartan utilizar una segunda dosis como recuerdo. El 11 de agosto se anunció que un regulador de salud ruso había aprobado la vacuna, rebautizada como Sputnik V, incluso antes de que comenzaran los ensayos de Fase 3. Los expertos en vacunas condenaron la medida como arriesgada, y Rusia luego se retractó del anuncio, diciendo que la aprobación era un "certificado de registro condicional", que dependería de los resultados positivos de los ensayos Fase 3. Esos ensayos, inicialmente planeados para solo 2,000 voluntarios, se expandieron a 40.000. En un pequeño estudio, encontraron que Sputnik producía anticuerpos contra el coronavirus y efectos secundarios leves.

Johnson & Johnson. Fase 3

Johnson & Johnson desarrolló vacunas para el Ébola y otras enfermedades con Ad26 y ahora ha creado una para el coronavirus. Se administrará en dosis única IM. La vacuna ha proporcionado protección en experimentos con monos¹¹². La compañía comenzó los ensayos fase 1/2 en julio e inició los ensayos fase 3 en septiembre con 60.000 participantes. El 12 de octubre paralizó este último ensayo por la aparición de una "enfermedad inexplicable" en un participante.

AstraZeneca y Universidad de Oxford Fases 2/3 - Fases Combinadas

Es una vacuna en desarrollo por la empresa británico-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford basada en un adenovirus de chimpancé llamado ChAdOx1. Se administrará en dosis única IM. Datos muestran que previene la neumonía, pero no la transmisión en monos¹¹³. En su ensayo fase 1/2, los desarrolladores de vacunas no detectaron efectos secundarios graves. Se dispone de información que muestra seguridad y buena inducción de anticuerpos neutralizantes y activación

de células T en más del 90% de los vacunados¹¹⁴. La vacuna comenzó los ensayos fase 2/3 en Inglaterra e India, así como los ensayos fase 3 en Brasil, Sudáfrica y Estados Unidos. El 6 de septiembre, AstraZeneca detuvo los ensayos globales de la vacuna para investigar a un voluntario, que desarrolló una forma de inflamación llamada mielitis transversa.

Merck e IAVI Preclínico

Es una vacuna de vector viral que emplea virus de la estomatitis vesicular, el mismo enfoque que Merck utilizó con éxito para producir la primera vacuna aprobada para el Ébola. Merck e IAVI están planificando un ensayo Fase 1 que se espera que comience a fines de 2020.

VACUNAS BASADAS EN PROTEÍNAS

Vacunas que contienen proteínas de coronavirus, pero no material genético. Algunas vacunas contienen proteínas completas y otras contienen fragmentos de ellas.

Novavax. Fase 3

Novavax fabrica vacunas uniendo proteínas a partículas microscópicas. Ha utilizado esta tecnología para diferentes enfermedades, su vacuna contra la gripe finalizó el ensayo Fase 3 en marzo. La compañía inició ensayos para una vacuna Covid-19 en mayo. Se administrará vía IM en dos dosis. Después de obtener resultados prometedores de estudios preliminares en monos y humanos, con producción de altos niveles de anticuerpos neutralizantes, Novavax lanzó un ensayo fase 2 en Sudáfrica en agosto en 2.900 personas. En septiembre Novavax inició un ensayo fase 3 en el que se inscribieron hasta 10.000 voluntarios en el Reino Unido. Probablemente tendrán resultados a principios de 2021. Se está diseñando un ensayo Fase 3 más grande que se iniciará en octubre en los Estados Unidos.

Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas y Anhui Zhifei Longcom Fase 2

En julio, la empresa china Anhui Zhifei Longcom inició los ensayos fase 2 de una vacuna que es una combinación de proteínas virales y un adyuvante que estimula el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dos o tres dosis. La compañía es parte de Chongqing Zhifei Biological Products y se ha asociado con la Academia China de Ciencias Médicas.

Clover Biopharmaceuticals, GSK y Dynavax Fase 1

Clover Biopharmaceuticals ha desarrollado una vacuna que contiene proteínas de espículas de los coronavirus. Para estimular aún más el sistema inmunológico, la vacuna se administra junto con los llamados adyuvantes fabricados por la farmacéutica británica GSK y la compañía estadounidense Dynavax. Se administrará vía IM en dos dosis. Clover inició un ensayo fase 1 en junio. Los datos

sugieren la inducción en la producción de anticuerpos neutralizantes en modelos animales. En septiembre, la compañía anunció que estaba ampliando el ensayo y anticipó que iniciará un ensayo fase 2 para finales de 2020.

Vaxine. Fase 1

La empresa australiana Vaxine ha desarrollado una vacuna que combina proteínas virales con un adyuvante que estimula el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dosis única. Los ensayos fase 1 comenzaron durante el verano y se espera que los ensayos de fase 2 se inicien a finales de año.

Medicago, GSK y Dynavax. Fase 1

Medicago, con sede en Canadá, financiada en parte por el fabricante de cigarrillos Philip Morris, utiliza una especie de tabaco para fabricar vacunas. Liberan genes de virus en las hojas de tabaco y las células vegetales crean capas de proteínas que imitan a los virus. En julio, Medicago inició ensayos fase 1 sobre una vacuna Covid-19 a base de plantas en combinación con adyuvantes de GSK y Dynavax. Se administrará vía IM en dos dosis. Parece que hay respuesta de anticuerpos en ratones. Han planificado iniciar los ensayos Fase 2/3 en octubre.

Universidad de Queensland y CSL. Fase 1

Una vacuna de la Universidad de Queensland (Australia) administra proteínas virales alteradas para generar una respuesta inmune más fuerte. Los experimentos con modelos animales mostraron que la vacuna producía anticuerpos neutralizantes. La Universidad inició ensayos Fase 1 en julio, combinando las proteínas con un adyuvante elaborado por CSL. Se administrará vía IM en dos dosis. Si los resultados son positivos, CSL avanzará en los ensayos clínicos de última etapa para finales de 2020.

Kentucky BioProcessing. Fase 1

Se está desarrollando una segunda vacuna a base de tabaco en Kentucky BioProcessing, una subsidiaria estadounidense de British American Tobacco, el fabricante de Lucky Strike y otros cigarrillos. Al igual que Medicago, Kentucky BioProcessing diseña una especie de tabaco llamada *Nicotiana benthamiana* para producir proteínas virales. La compañía utilizó anteriormente esta técnica para fabricar un medicamento llamado Zmapp para el Ébola. Después de las pruebas preclínicas en la primavera, registraron un ensayo fase 1 para su vacuna contra el coronavirus en julio. Se administrará vía IM en dos dosis.

Medigen y Dynavax. Fase 1

El fabricante de vacunas Medigen está fabricando una vacuna hecha de una combinación de proteínas de espículas y un adyuvante de Dynavax. La información preclínica indica que hay producción de anticuerpos neutralizantes y células T. Se administrará vía IM en dos dosis. Han registrado un ensayo Fase 1 que comenzará en septiembre.

VACUNAS DE CORONAVIRUS INACTIVADAS O ATENUADAS

Son vacunas creadas a partir de coronavirus atenuados o que han sido inactivados con productos químicos.

Sinovac Biotech

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

La empresa china Sinovac Biotech está probando una vacuna inactivada llamada CoronaVac. Se administrará vía IM en dos dosis. En junio, la compañía anunció que los ensayos fases 1/2 en 743 voluntarios no encontraron efectos adversos graves y produjeron una buena respuesta inmunitaria, es decir, seguridad e inmunogenicidad¹¹⁵. Posteriormente, en julio, Sinovac inició un ensayo fase 3 en Brasil seguido de otros en Indonesia y Turquía. El 16 de septiembre, registraron un ensayo fase 1/2 de la vacuna para niños. El gobierno chino dio a la vacuna Sinovac una aprobación de emergencia para uso limitado en julio.

Sinopharm y Wuhan

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

El Instituto de Productos Biológicos de Wuhan desarrolló una vacuna de virus inactivado, que la empresa estatal china Sinopharm sometió a pruebas clínicas. Se administrará vía IM en dos dosis. El ensayo fases 1/2 mostró que la vacuna produjo anticuerpos en voluntarios, algunos de los cuales experimentaron fiebre y otros efectos secundarios. Iniciaron ensayos fase 3 en Emiratos Árabes Unidos en julio, y en Perú y Marruecos en agosto. El 14 de septiembre, Emiratos Árabes Unidos autorizó la aprobación de emergencia para que la vacuna de Sinopharm se use en trabajadores de la salud.

Sinopharm y Beijing

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

Sinopharm también comenzó a probar una segunda vacuna de virus inactivado, esta desarrollada por

el Instituto de Productos Biológicos de Beijing. Se administrará vía IM en dos dosis. Los datos preclínicos muestran anticuerpos neutralizantes y protección en modelos animales¹¹⁶. Después de realizar los primeros ensayos clínicos en China, iniciaron ensayos fase 3 en los Emiratos Árabes Unidos y Argentina. Durante el verano, el gobierno chino le dio la aprobación para inyectar a cientos de miles de personas con sus dos vacunas experimentales. El 14 de septiembre, Emiratos Árabes Unidos dio la aprobación de emergencia para que la vacuna de Sinopharm se use en los trabajadores de la salud antes de que la propia compañía Sinopharm compartiera datos que indicasen que era segura y eficaz.

Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas.

Fase 2

Investigadores del Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas, que diseñaron vacunas para la poliomielitis y la hepatitis A, iniciaron un ensayo fase 2 de una vacuna de virus inactivado en junio. Se administrará vía IM en dos dosis.

Bharat Biotech, Consejo Indio de Investigación Médica e Instituto Nacional de Virología

Fase 2

En colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica y el Instituto Nacional de Virología, la empresa india Bharat Biotech diseñó una vacuna llamada Covaxin basada en una forma inactivada del coronavirus. Los estudios en modelos animales muestran protección. Se administrará vía IM en dos dosis.

Para contener este virus y otros virus nuevos, no hay lugar para el error o la relajación de los más altos estándares de todos los componentes de la vigilancia, prevención y control de infecciones.

Bibliografía

- Novotny JS, Gonzalez Rivas JP, Kunzova S, Skladana M, Pospisilova A, et al. Association between stress and depressive symptoms and the Covid-19 pandemic. medRxiv. 2020.07.28.20163113.
- Röhr S, Müller F, Jung F, Apfelbacher C, Seidler A, Riedel-Heller SG. Psychosocial Impact of Quarantine Measures During Serious Coronavirus Outbreaks: A Rapid Review. Psychiatr Prax. 2020 May;47:179-89.
- Charoensukmongkol P, Phungsoonthorn T. The effectiveness of supervisor support in lessening perceived uncertainties and emotional exhaustion of university employees during the COVID-19 crisis: the constraining role of organizational intransigence. J Gen Psychol. 2020. 21 Jul:1-20.
- Teasdale E, Santer M, Geraghty AW, Little P, Yardley L. Public perceptions of non-pharmaceutical interventions for reducing transmission of respiratory infection: systematic review and synthesis of qualitative studies. BMC Public Health. 2014. 11 Jun;14:589.
- Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 24 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPU, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223.

7. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
8. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge – clean care is safer care. Ginebra, World Health Organization; 2009 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102>
9. Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, et al. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*. 2017;66(1):1-34.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1564-7.
11. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323:1610-2.
12. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis*. 2020;17 Mar.
13. Yip L, Bixler D, Brooks DE, Clarke KR, Datta SD, Dudley S, et al. Serious Adverse Health Events, Including Death, Associated with Ingesting Alcohol-Based Hand Sanitizers Containing Methanol - Arizona and New Mexico, May-June 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:1070-3.
14. Gormley NJ, Bronstein AC, Rasimas JJ, Pao M, Wratney AT, Sun J, et al. The rising incidence of intentional ingestion of ethanol-containing hand sanitizers. *Crit Care Med*. 2012;40:290-4.
15. Bandiera L, Pavar G, Pisetta G, Otomo S, Mangano E, Seckl JR, et al. Face Coverings and Respiratory Tract Droplet Dispersion. *medRxiv*. 2020.08.11.20145086.
16. MacIntyre CR, Chughtai AA. A rapid systematic review of the efficacy of face masks and respirators against coronaviruses and other respiratory transmissible viruses for the community, healthcare workers and sick patients. *Int J Nurs Stud*. 2020;108:103629.
17. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *J Gen Intern Med*. 2020;Jul 31 :1-4.
18. Royal Society, British Academy. Face masks and coverings for the general public: Behavioural knowledge, effectiveness of cloth coverings and public messaging. London: The Royal Society; 202]. <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-facemasks.pdf?la=en-GB&hash=A22A87CB28F7D6AD9BD93BBCBFC2BB24>
19. Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E. Low-cost measurement of facemask efficacy for filtering expelled droplets during speech. *Sci Adv*. 2020;2 Sep:6(36). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3083>
20. Zangmeister CD, Radney JG, Vicenzi EP, Weaver JL. Filtration Efficiencies of Nanoscale Aerosol by Cloth Mask Materials Used to Slow the Spread of SARS-CoV-2. *ACS Nano*. 2020;14(7):9188-200.
21. Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoltdt M, Grant GD, Guha S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks. *ACS Nano*. 2020;14(5):6339-47.
22. Lustig SR, Biswakarma JJH, Rana D, Tilford SH, Hu W, Su M, et al. Effectiveness of Common Fabrics to Block Aqueous Aerosols of Virus-like Nanoparticles. *ACS Nano*. 2020;14(6):7651-8.
23. Varallyay C, Li N, Case B, Wolf B. Material Suitability Testing for Nonmedical Grade Community Face Masks to Decrease Viral Transmission During a Pandemic. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020:1-7.
24. Aydin O, Emon B, Cheng S, Hong L, Chamorro LP, Saif MTA. Performance of fabrics for home-made masks against the spread of COVID-19 through droplets: A quantitative mechanistic study. *Extreme Mechanics Letters*. 2020;40:100924.
25. Schünemann HJ, Akl EA, Chou R, Chu DK, Loeb M, Lotfi T, et al. Use of facemasks during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):954-5.
26. Seale H, Dyer CEF, Abdi I, Rahman KM, Sun Y, Qureshi MO, et al. Improving the impact of non-pharmaceutical interventions during COVID-19: examining the factors that influence engagement and the impact on individuals. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):607.
27. Aragaw TA. Surgical face masks as a potential source for microplastic pollution in the COVID-19 scenario. *Mar Pollut Bull*. 2020;159:111517.
28. Chen Y-J, Qin G, Chen J, Xu J-L, Feng D-Y, Wu X-Y, et al. Comparison of Face-Touching Behaviors Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020;3(7).
29. Coia JE, Ritchie L, Adisesh A, Makison Booth C, Bradley C, Bunyan D, et al. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect*. 2013;85(3):170-82.
30. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of gloves in healthcare and non-healthcare settings in the context of the COVID 19 pandemic [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gloves-healthcare-and-non-healthcare-settings-covid-19>
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Environmental-persistence-of-SARS-CoV-2-virus-Options-for-cleaning2020-03-26_0.pdf
32. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report-115. Geneva: WHO; 2020 [cited 14 September 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200514-covid-19-sitrep-115.pdf?sfvrsn=3fce8d3c_6
33. World Health Organization (WHO). Natural ventilation for infection control in health-care settings [Internet]. Geneva: WHO; 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44167/9789241547857_eng.pdf?sequence=1
34. American Society of Heating, Refrigerating and Air Conditioning Engineers (ASHRAE). ASHRAE Position Document on Infectious Aerosols [Internet]. Atlanta: ASHRAE; 2020. https://www.ashrae.org/file%20library/about/position%20documents/pd_infectiousaerosols_2020.pdf
35. Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations (REHVA). REHVA COVID-19 guidance document, 3 April 2020. Brussels: REHVA; 2020. https://www.rehva.eu/fileadmin/user_upload/REHVA_COVID-19_guidance_document_ver2_20200403_1.pdf

36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives#no-link>
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
38. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, Schmid D, Bustos N, Braeue T, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(26):2001214.
39. Martellucci CA, Sah R, Rabaan AA, Dhama K, Casalone C, Arteaga-Livias K, et al. Changes in the spatial distribution of COVID-19 incidence in Italy using GIS-based maps. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):30.
40. World Health Organization (WHO). Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza [Internet]. Geneva: WHO; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329438/9789241516839-eng.pdf?ua=1>
41. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279-e88.
42. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1151-1160.
43. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*. 2020;368(6489):395-400.
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/contact-tracing-covid-19-evidence-scale-up-assessment-resources>
45. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;4(4):Cd013574.
46. Aleta A, Martín-Corral D, Pastore y Piontti A, Ajelli M, Litvinova M, Chinazzi M, et al. Modelling the impact of testing, contact tracing and household quarantine on second waves of COVID-19. *Nat Hum Behav*. 2020;4(9):964-971.
47. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):88-94.
48. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eleventh update, 10 August 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-20200810.pdf>
49. Suarez-Gonzalez A. Detrimental effects of confinement and isolation in the cognitive and psychological health of people living with dementia during COVID-19: emerging evidence. London: International Long-Term Care Policy Network; 2020. <https://ltccovid.org/2020/07/01/detrimental-effects-of-confinement-and-isolation-on-the-cognitive-and-psychological-health-of-people-living-with-dementia-during-covid-19-emerging-evidence/>
50. Evandrou M, Falkingham J, Qin M, Vlachantoni A. Older and 'staying at home' during lockdown: analysis of informal care receipt during the COVID-19 pandemic amongst people aged 70 and over in the UK. *SocArXiv*. 2020.
51. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance on the provision of support for medically and socially vulnerable populations in EU/EEA countries and the UK during the COVID-19 pandemic, 3 July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Medically-and-socially-vulnerable-populations-COVID-19.pdf>
52. Block P, Hoffman M, Raabe IJ, Dowd JB, Rahal C, Kashyap R, et al. Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. *Nat Hum Behav*. 2020;4(6):588-596.
53. United Kingdom, Department of Health and Social Care. Guidance. Meeting people from outside your household. London: Department of Health and Social Care; 2020. <https://www.gov.uk/guidance/meeting-people-from-outside-your-household-from-4-july>
54. Willem L, Abrams S, Petrof O, Coletti P, Kuylen E, Libin P, et al. The impact of contact tracing and household bubbles on deconfinement strategies for COVID-19: an individual-based modelling study. *medRxiv*. 2020.07.01.20144444.
55. Comas-Herrera A, Zalakaín J, Litwin C, Hsu AT, Lemmon E, Henderson D, et al. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. London: International Long-term Care Policy Network (ILPN) and Care Policy and Evaluation Centre (CPEC) at the London School of Economics and Political Science (LSE); 2020 [updated 26 June 2020]. <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>
56. Team EPHE, Danis K, Fonteneau L, Georges S, Daniau C, Bernard-Stoecklin S, et al. High impact of COVID-19 in long-term care facilities, suggestion for monitoring in the EU/EEA, May 2020. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(22).
57. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections in long-term care facilities. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-long-term-care-facilities>
58. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(46):1800516.
59. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA>
60. Medecins Sans Frontieres (MSF). Why protecting and supporting staff in care homes during COVID-19 is so vital. Geneva: MSF; 2020 [updated 24 April 2020]. <https://www.msf.org/why-protecting-staff-care-homes-during-covid-19-so-vital>

61. Medecins Sans Frontieres (MSF). Left behind in the times of COVID-19. Brussels: MSF; 2020. <https://www.msf.org/sites/msf.org/files/2020-07/Left%20behind%20-%20MSF%20care%20homes%20in%20Belgium%20report.pdf>
62. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pillar 6: Infection prevention and control. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/coronavirus/threats-and-outbreaks/covid-19/prevention-and-control/monitoring-4>
63. World Health Organization (WHO). Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Policy brief, 24 July 2020. Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-2020.1
64. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Strengthening the Health Systems Response to COVID-19 - Technical guidance #6, 21 May 2020 (produced by the WHO European Region). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/pages/strengthening-the-health-system-response-to-covid-19/technical-guidance-and-checklists/strengthening-the-health-systems-response-to-covid-19-technical-guidance-6,-21-may-2020-produced-by-the-who-european-region>
65. Ebrahim SH, Memish ZA. COVID-19 – the role of mass gatherings. *Travel Med Infect Dis.* 2020; Mar-Apr;34.
66. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19 [publicado en línea antes de la impresión, 10 de junio de 2020]. *J Med Virol.* 2020;92:2458–64.
67. Uso racional del equipo de protección personal frente a la COVID-19 y aspectos que considerar en situaciones de escasez graves. Ginebra, World Health Organization; 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331810/WHO-2019-nCoV-IPC_PPE_use-2020.3-spa.pdf
68. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge – clean care is safer care. Ginebra, World Health Organization; 2009 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102>
69. Hand Hygiene: Why, How & When? Ginebra, World Health Organization; 2009 https://www.who.int/gpsc/5may/Hand_Hygiene_Why_How_and_When_Brochure.pdf
70. How to put on and take off personal protective equipment (PPE). Ginebra, World Health Organization; 2020 <https://www.who.int/csr/resources/publications/putontakeoffPPE/en/>
71. Honda H, Iwata K. Personal protective equipment and improving compliance among healthcare workers in high-risk settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(4):400-406.
72. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Ginebra, World Health Organization; 2014 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>
73. CDC e ICAN. Best Practices for Environmental Cleaning in Healthcare Facilities in Resource-Limited Settings. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, CDC; Ciudad del Cabo (Sudáfrica); 2019 <https://www.cdc.gov/hai/prevent/resource-limited/envi-ronmental-cleaning.html> <http://www.icanet-work.co.za/icanguideline2019/>
74. Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020 <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277966/retrieve>
75. Rutala, WA, Weber, DJ., 2019. Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. *Am J Infect Control* 47, A96–A105.
76. Decontamination and reprocessing of medical devices for health care facilities. Ginebra, World Health Organization; 2016 <https://www.who.int/infection-prevention/publications/decontamination/en/>,
77. Agua, saneamiento, higiene y gestión de desechos en relación con el virus de la COVID-19: orientaciones provisionales. Ginebra, World Health Organization; 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331929/WHO-2019-nCoV-IPC_WASH-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y,
78. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1320-1323.
79. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-523.
80. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-1207.
81. 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;395:497–506.
82. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 — United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245-246.
83. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun.* 2020; 11: 2800.
84. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW et al. Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.03.23.20039446; <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>
85. Health Information and Quality Authority (HIQA). Evidence summary for asymptomatic transmission of COVID-19. 21 April 2020. Dublin: HIQA; 2020. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-04/Evidence-summary-for-asymptomatic-transmission-of-COVID-19.pdf>
86. Koh WC, Naing L, Rosledzana MA, Alikhan MF, Chaw L, Griffith M, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate, serial interval, and asymptomatic infection. *medRxiv.* 2020.05.21.20108746.
87. Aguilar JB, Faust JS, Westafer LM, Gutierrez JB. A Model Describing COVID-19 Community Transmission Taking into Account Asymptomatic Carriers and Risk Mitigation. *medRxiv.* 2020.03.18.20037994.
88. Huang L-S, Li L, Dunn L, He M. Taking Account of Asymptomatic Infections in Modeling the Transmission Potential of the COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *medRxiv.* 2020.04.22.20074286.
89. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e35797.

90. Hui DS. Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin Chest Med.* 2017;38:71-86.
91. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient — Solano County, California, febrero de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:472-476. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>
92. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332657>
93. How to perform a particulate respirator seal check. Ginebra, World Health Organization; 2008. <http://www.who.int/csr/resources/publications/respiratorsealcheck/en/>
94. Manejo clínico de la COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>
95. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA.* 2020;323:1502-3.
96. Community-based health care, including outreach and campaigns, in the context of the COVID-19 pandemic. WHO y UNICEF, 2020 <https://www.uni-cerf.org/media/68811/file/Guidance-Community-based-Healthcare.pdf>
97. Telemedicine opportunities and development in member states. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2010 https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf,
98. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med.* 2011;104:510-20.
99. Hanney SR, Wooding S, Sussex J, Grant J. From COVID-19 research to vaccine application: why might it take 17 months not 17 years and what are the wider lessons?. *Health Res Policy Sys.* 2020;18,61:1-10.
100. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-9.
101. Beasley DWC. New international guidance on quality, safety and efficacy of DNA vaccines. *npj Vaccines.* 2020;5,53.
102. Haq EU, Yu J, Guo J. Frontiers in the COVID-19 vaccines development. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9,24.
103. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.* 2020;5 Agos.
104. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;14 Jul.
105. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;12 Agos 12.
106. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv [Preprint].* 2020;20 Agos.
107. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, Hicks P, Lederer K, Gaudette BT, et al. single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019>.
108. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun.* 2020;9 Jul;11(1):3523.
109. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1).
110. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;13 Jun;395:1845-54.
111. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;15 Aug 15;396:479-88.
112. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020;30 Jul.
113. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;30 Jul.
114. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 15 Aug;396:467-478.
115. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020;6 Aug;182:713-21.
116. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;3 Jul;369:77-81.

Epidemiología de la primera fase de la enfermedad COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos de las Islas Baleares

Epidemiology of the first phase of the COVID-19 disease in the intensive care units of the Balearic Islands

Jorge Ibáñez Juvé

Académico Numerario de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Correspondencia

Jorge Ibáñez Juvé

Académico Numerario de la RAMIB

E-mail: ibanez.juve@gmail.com

Recibido: 20 -X - 2020

Aceptado: 11 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.106

Resumen

Se describe la epidemiología de los enfermos críticos COVID-19 atendidos en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) de las Islas Baleares durante la primera fase de la pandemia del virus SARS-CoV-2.

Un total de 175 pacientes COVID-19 fueron atendidos en las UCIs de 8 centros hospitalarios públicos y privados entre el 6 de Marzo y Junio de 2020. La mayoría de los pacientes (83%) necesitaron tratamiento con ventilación mecánica invasiva. La mortalidad en UCI fue del 27%. Se describen las complicaciones más graves y los tratamientos más complejos utilizados.

Comento diversos aspectos relacionados con la asistencia prestada a dichos pacientes críticos, como los recursos materiales, el personal sanitario, el tratamiento médico y la relación con las familias de dichos enfermos.

Palabras clave: COVID-19, cuidados intensivos, mortalidad.

Abstract

It describes the epidemiology of critically ill COVID-19s treated in intensive care units (ICUs) of the Balearic Islands during the first phase of the SARS-CoV-2 virus pandemic.

A total of 175 COVID-19 patients were treated at ICUs in 8 public and private hospitals between March 6 and June 2020. Most patients (83%) needed treatment with invasive mechanical ventilation. Mortality in ICU was 27%. It describes the most serious complications and the most complex treatments used.

I comment on a number of aspects related to the care provided to these critical patients, such as material resources, health workers, medical treatment and the relationship with the families of these patients.

Keywords: COVID-19, critical care, mortality.

Introducción

Desde su inicio en Wuhan, China, a finales de 2019, la pandemia del nuevo virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), se extendió rápidamente por todo el mundo y ha tenido un impacto sanitario muy importante en todos los niveles asistenciales (centros de atención primaria, sociosanitarios y hospitalarios) de nuestro país. Alrededor de un 5% de los pacientes con COVID-19 requieren ingreso en UCI por su estado crítico. El análisis de la epidemiología de los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI es esencial para comprender la enfermedad y su pronóstico y servir de ayuda para la planificación de futuros brotes¹²³.

El objetivo principal de este artículo es describir la epidemiología de los pacientes críticos con COVID-19 atendidos en las unidades de cuidados intensivos de las Islas Baleares. Aspectos relacionados con las

características de estos pacientes, el tipo de tratamiento recibido, el pronóstico y los problemas vividos por el personal sanitario serán expuestos gracias a la información aportada por todas las UCIs que cuidaron a dichos pacientes.

Todas han aportado la información disponible mientras vivían la segunda ola de la pandemia en nuestra comunidad autónoma. No existía un acuerdo previo de la lista de las variables de interés, que ya tenían otros países, por lo que todavía merece un mayor agradecimiento la información aportada. Por orden de la cantidad de enfermos tratados, dichas unidades de intensivos corresponden a los siguientes centros: Hospital Universitario Son Espases, Hospital Son Llatzer, Hospital Can Misses, Hospital de Manacor, Hospital Mateu Orfila, Hospital Quirónsalud Palma Planas, Policlínica Miramar y Hospital de Inca.

Características de los pacientes

Desde el 6 de Marzo de 2020 hasta primeros de Junio se trataron 175 pacientes cuyas características principales se exponen en la **tabla I**. La mayoría (67%) fueron hombres. La edad media fue de 64,4 años (rango de 25 a 85). El tratamiento de soporte más frecuente fue la intubación traqueal con ventilación mecánica invasiva (VMI) (83%) practicándose una traqueotomía en 66 pacientes (45%). La ventilación mecánica se mantuvo durante una media de 25 días (rango de 1- 112). El resto recibieron tratamiento con mascarilla de oxígeno o bien oxígeno de alto flujo.

Otros tratamiento de soporte complejos fueron la colocación del paciente en decúbito prono durante la ventilación mecánica (55%), la hemodiafiltración continua (12,6%) y en 2 pacientes circulación extracorpórea con oxigenador de membrana (ECMO).

La mortalidad en UCI fue del 27%. Los pacientes que fallecieron tuvieron una edad media mayor (69,4 años, rango de 42 a 85) que los que sobrevivieron (62,5 años, rango de 27 a 79). La estancia media en la UCI fue de 27 días (rango de 1 a 159) y la global en el hospital de 38,6 días.

En la **tabla II** se resumen las complicaciones graves más frecuentes entre las cuales destacan la neumonía bacteriana (30%) y el shock y el fracaso multiorgánico (21%). Otras infecciones documentadas y no cuantificadas fueron infecciones por catéter venoso, infección urinaria relacionada con sonda vesical y úlceras de decúbito infectadas.

En 143 pacientes se disponía de datos individuales que permiten aportar una información más detallada.

Tabla I: Características principales de los pacientes con COVID-19.

	Población de estudio (n = 175)
Sexo	
Mujeres	57 (33%)
Hombres	118 (67%)
Edad (años)*	64,4 (25-85)
Ventilación mecánica invasiva	145 (83%)
Traqueotomía	66 (45%)
Mortalidad en UCI	48 (27%)
Estancia en UCI (días)*	27(1-159)
Estancia en el hospital (días)*¶	38,6 (3-199)

* Media aritmética y rango de valor mínimo y máximo.

¶ Valor obtenido de 155 pacientes.

Tabla II: Complicaciones graves durante la estancia en UCI.

	Población de estudio (n = 175)
Neumonía bacteriana	53 (30%)
Shock, FMO	37 (21%)
Fracaso Renal Agudo*	22 (12,6%)
Tromboembolismo pulmonar	12 (6,9%)
Barotrauma	5 (2,8%)

FMO: fracaso multiorgánico;

*Tratamiento con hemodiafiltración venovenosa continua

En la **figura 1** se aprecia la distribución según la edad, que en el 60% de los pacientes fue de 65 o más años. En 75 pacientes se pudieron analizar las comorbilidades presentes siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (50%), obesidad 37%, diabetes (24%) y la EPOC (8,3%).

La mortalidad global en este grupo fue del 31%. La edad media de los supervivientes fue de $63,2 \pm 11,4$ años respecto a los $70,5 \pm 9,9$ años de los que fallecieron ($p < 0,0001$). La mortalidad de las mujeres fue menor que la de los hombres (17,5% versus 36,9%, $p = 0,025$). La mortalidad de los pacientes tratados con ventilación mecánica ($n = 116$) fue del 34,5% y la duración de la VMI fue de $24,9 \pm 20,6$ días con una mediana de 16 días.

Un 58% de los pacientes permanecieron ingresados en la UCI hasta 21 días (**Figura 2**), siendo más larga la estancia de los supervivientes ($30,6 \pm 27,9$ días) que la de los que fallecieron ($21,7 \pm 23,8$ días, $p = 0,07$). La mayor parte de ingresos (70%) tuvo lugar entre el 19 de marzo y el 5 de Abril y un 10% ingresó del 6 de marzo hasta el 18 de marzo (**Figura 3**).

Comentarios relacionados con la actividad asistencial en las UCIs

Arquitectura y medios técnicos

Antes del inicio del primer ingreso de un paciente con COVID-19 en UCI los centros mencionados disponían de un total de 98 camas operativas para tratar a enfermos críticos. La rapidez de los ingresos COVID-19 obligó a habilitar otras 68 camas de críticos aprovechando otros espacios como las unidades de reanimación, salas de despertar y urgencias. Ello fue necesario para tratar a los enfermos críticos COVID-19, debido a su naturaleza altamente infectocontagiosa, separados físicamente de los otros pacientes críticos.

En la isla de Mallorca se trasladaron 14 pacientes entre varios centros por falta de camas o necesidad de un tratamiento muy específico como la ECMO.

La mayoría de nuestras UCIs no disponen de habitaciones con presión negativa para poder hacer un correcto aislamiento y evitar la propagación de la infección por vía aérea, especialmente durante la realización de procedimientos que generan aerosoles altamente contagiosos como por ejemplo la intubación traqueal, la aspiración traqueal, la traqueotomía, la ventilación manual antes de la intubación o el decúbito prono. Hay que recurrir a la renovación más frecuente del aire ambiental y a extremar las medidas de protección personal.

Hubo que dotar de más respiradores, bombas de perfusión a las camas destinadas a COVID-19, y además monitores, respiradores y bombas de perfusión a las nuevas camas habilitadas para enfermos críticos. El suministro de todo

este material creó problemas en algunos centros durante los primeros meses por la dificultad de comprarlos en el mercado internacional y hubo que recurrir a una diversidad de equipos, algunos muy antiguos. La adquisición de nuevos respiradores llegó ya a finales de este primer período.

Al inicio de la pandemia, en varios centros hubo déficit de equipos de protección individual (EPI) y mascarillas FFP2 que se resolvieron con diferente rapidez según los centros, siendo muy difícil su adquisición por la grave situación internacional creada por la pandemia.

Figura 1: Distribución por edades de 143 pacientes críticos con COVID-19.

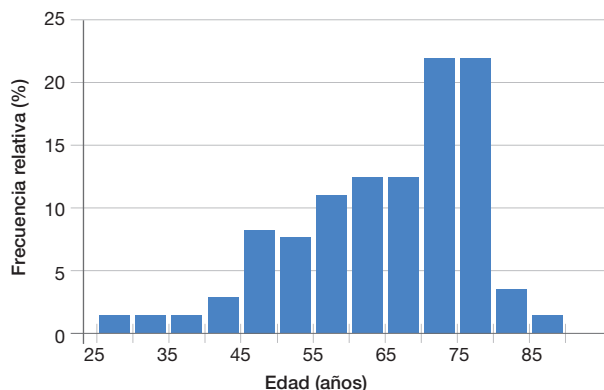


Figura 2: Distribución de los días de estancia en UCI de 143 pacientes críticos con COVID-19.

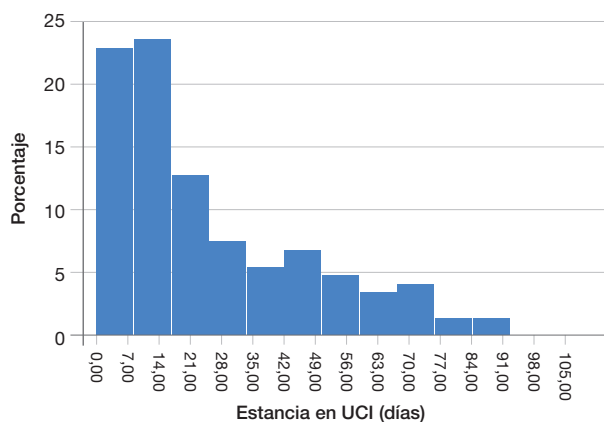
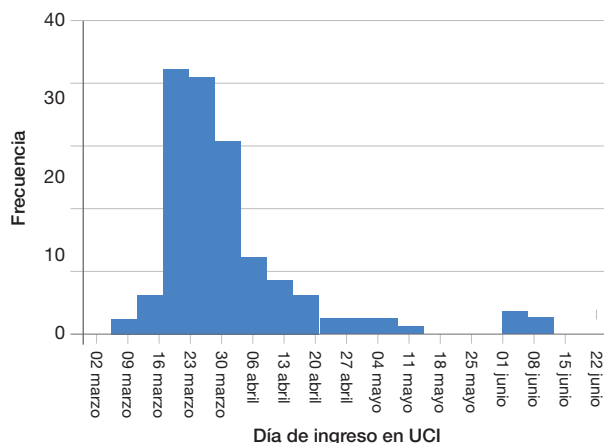


Figura 3: Distribución de la fecha del ingreso en UCI de 143 pacientes críticos con COVID-19.



Personal sanitario

La ampliación de camas de críticos y la especial dedicación que requería atender a un volumen tan elevado de enfermos con ventilación mecánica y otros tratamientos complejos exigió reclutar y/o contratar más personal sanitario, siendo difícil encontrar médicos y enfermeras entrenados específicamente en cuidados intensivos. La generosa colaboración de médicos de otras especialidades (especialmente anestesiólogos) y de enfermeras con o sin experiencia en UCI, con la supervisión del personal más experto, ayudaron a mantener una correcta asistencia.

El aumento de las horas de trabajo del personal médico y de enfermería, el notable incremento de las cargas de trabajo que genera un paciente con COVID-19 en ventilación mecánica y las medidas extraordinarias destinadas a evitar el contagio de todo el personal sanitario de las UCIs, comportaron sin duda un importante cansancio físico y emocional. La dedicación ejemplar de todo el personal sanitario de dichas UCIs evitó que se contagiaran, lo cual habría agravado todavía más el déficit de personal cualificado en cuidados intensivos.

Tratamiento

La alta incidencia y gravedad de los enfermos tratados con ventilación mecánica creó en ocasiones problemas de disponibilidad de los fármacos habitualmente empleados en la sedación, relajación, analgesia y control de la situación hemodinámica (vasopresores) que se fueron resolviendo con la participación de la Farmacia Hospitalaria.

La ventilación mecánica de estos enfermos no supuso ningún problema para los médicos intensivistas por su experiencia en tratar casos similares de insuficiencia respiratoria hipóxica grave y SDRA producida por otros agentes microbianos o víricos^{4,5}. La afectación multiorgánica de la COVID-19 (pulmón, corazón, cerebro, riñón entre otros) complicó el tratamiento de soporte⁶⁻⁹.

El tratamiento médico propuesto por las autoridades sanitarias, que fue cambiando en el tiempo, creó mucho desconcierto dado que se desconocía qué fármaco podía ser activo in vivo. Las propuestas venían de los resultados obtenidos con tratamientos empíricos de fármacos que habían demostrado cierta eficacia contra el coronavirus 2 in vitro y que se emplearon inicialmente en China. No vamos a relatar los antivirales propuesto ni otros fármacos¹⁰ para controlar o frenar la respuesta inflamatoria generalizada que afecta a múltiples órganos, porque han surgido muchos ensayos clínicos que han demostrado su falta de eficacia o bien están pendientes de publicación sus efectos sobre la mortalidad de los pacientes más graves.

La anticoagulación profiláctica siempre ha formado parte del tratamiento del SDRA y otros pacientes críticos y así se hizo con estos enfermos, ya que la mayoría

presentan un estado de hipercoagulabilidad y lesión endotelial. Sin embargo, a la espera de los resultados de varios ensayos clínicos, se desconoce si dosis más altas de anticoagulantes podrían ser beneficiosas en los pacientes críticos con COVID-19.

Quiero mencionar el caso de los corticoides. Durante más de 40 años se ha evaluado su eficacia en el SDRA con resultados contradictorios y con muchas diferencias en el diseño de los estudios, sobre todo en relación con la dosis y al momento en que deben darse. Un ensayo clínico reciente (RECOVERY)¹¹ con dosis de dexametasona de 6 mg/día durante 10 días demostró que reducía la mortalidad a los 28 días de los enfermos tratados con ventilación mecánica, aunque no hubo ningún beneficio en el subgrupo de pacientes mayor de 70 años. Por este motivo se recomienda prudencia en el uso a la espera que otros ensayos mejor diseñados confirmen este resultado.

Familiares de los pacientes ingresados con COVID-19

Para evitar focos de contagio y transmisión de la enfermedad, los familiares no pudieron visitar a sus

enfermos durante los primeros meses. La comunicación con la familia se hizo al inicio por vía telefónica lo cual no ayudó a humanizar la relación que se establece con ellas. No fue fácil comunicar por teléfono el fallecimiento o el deterioro de la situación clínica. Esta situación fue percibida con desasosiego por el personal sanitario y gracias a la comprensión, tolerancia y agradecimiento de los familiares se pudo soportar mejor la tensión asistencial.

A modo de conclusión, la experiencia de la primera ola de la pandemia muestra que los resultados asistenciales obtenidos son comparables con los obtenidos por países de nuestro entorno. Ante el desarrollo de una segunda ola, que ya estamos viviendo, es una opinión unánime de los directivos de estas unidades la necesidad de disponer de más personal sanitario entrenado en UCI. La Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (ESICM) ha firmado un contrato con la Comisión Europea para implementar un programa de entrenamiento acelerado (C19-SPACE) dirigido a médicos y enfermeras que no trabajan habitualmente en UCI, para adquirir conocimientos básicos que mejoren la seguridad del paciente crítico y del mismo personal sanitario. Ojalá esta iniciativa sea recogida por nuestras autoridades sanitarias.

Bibliografía

- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763-1770. doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2
- Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med*. October 2020. doi:10.1007/s00134-020-06267-0
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
- Ferguson ND, Pham T, Gong MN. How severe COVID-19 infection is changing ARDS management. *Intensive Care Med*. September 2020. doi:10.1007/s00134-020-06245-6
- Trahtenberg U, Slutsky AS, Villar J. What have we learned ventilating COVID-19 patients? *Intensive Care Med*. October 2020. doi:10.1007/s00134-020-06275-0
- Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1560-4. doi:10.1164/rccm.202004-1163LE
- Michard F, Vieillard-Baron A. Critically ill patients with COVID-19: are they hemodynamically unstable and do we know why? *Intensive Care Med*. September 2020. doi:10.1007/s00134-020-06238-5
- Newcombe VFJ, Spindler LRB, Das T, Winzeck S, Allinson K, Stamatakis EA, et al. Neuroanatomical substrates of generalized brain dysfunction in COVID-19. *Intensive Care Med*. October 2020. doi:10.1007/s00134-020-06241-w
- Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:2083-2085. doi:10.1007/s00134-020-06244-7
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. July 2020; doi:10.1056/NEJMoa2021436

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento y admiración a todo el personal sanitario de las unidades de cuidados intensivos de nuestra Comunidad Autónoma que han participado en el cuidado de los enfermos críticos con COVID-19 por su ejemplar dedicación y sacrificio personal.

La información aportada por los siguientes médicos intensivistas: Dr. A. Figueras (HUSE), Dra. G. Rialp (HSLI), Dra. P. Merino (HCM), Dr. S. Roig (HM), Dr. R. Fernández-Cid (HMO), Dr. JM. Bonell (HQPP), Dr. J. Libano (PM), Dr. M Martín (HI) y la supervisora de UCI Doña Celia Sánchez (HUSE), ha sido una ayuda inestimable para redactar este artículo.



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Macià Tomàs Salvà
Vicepresident Àngel Arturo López González
Secretari General Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari Sebastian Crespí Rotger
Tresorer Joan Besalduch Vidal
Bibliotecària Antonia Barceló Bennassar

Acadèmics d'honor

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M. I. Sra. Juana M. Román Piñana
M. I. Sr. Josep Tomàs Monserrat
M. I. Sr. Bartomeu Anguera Sansó
M. I. Sr. Bartomeu Nadal Moncadas
M. I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M. I. Sr. Ferran Tolosa i Cabaní
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M. I. Sra. Joana M. Sureda Trujillo
M. I. Sr. Joan Buades Reinés
M. I. Sr. José L. Olea Vallejo
M. I. Sr. Pere Riutord Sbert
M. I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M. I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M. I. Sr. Antoni Cañellas Trobat
M. I. Sr. Josep Francesc Forteza Albertí
M. I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M. I. Sr. Joan March Noguera
M. I. Sr. Àngel Arturo López González
M. I. Sra. Pilar Roca Salom
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy
M. I. Sr. Lluís Masmiquel Comas
M. I. Sr. Sebastià Crespí Rotger
M. I. Sra. Antònia Barceló Bennassar
M. I. Sr. Javier Garau Alemany
M. I. Sr. Jordi Reina Prieto
M. I. Sr. Joan M. Benejam Gual
Dr. Claudio Rubén Mirasso Santos (Acadèmic Electe)

Acadèmics supernumeraris

M.I. Sr. Àlvar Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Marta Emma Couce Matovelle

Acadèmics emèrits

M.I. Sr. Arnau Casellas Bernat



www.ramib.org

Protectors de la Reial Acadèmia

Banca March
Conselleria de Presidència
ASISA
Conselleria de Salut
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
Fundació Patronat Científic del Col·legi de Metges

Benefactors de la Reial Acadèmia

Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clínica Rotger
Metges Rosselló
Grup Hospitalari Quirónsalud
Col·legi Oficial d'Infermeria de les Illes Balears
Associació Espanyola contra el Càncer a les Illes Balears

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org