



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**Radioterapia a dosis bajas en el manejo
de la neumonía por COVID-19**

Presentada por Noelia Sanmamed Salgado
para optar al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Álvaro Sanz Rubiales
y
Gonzalo Vázquez Masedo

A mi madre, el verdadero amor incondicional
A mis abuelos, el amor eterno

Agradecimientos:

He pensado muchas veces en este apartado de mi tesis, con más ilusión y ganas de escribirlo que cualquier artículo científico. Quizás sea porque tengo mucho más que agradecer que enseñar. En este camino, o como yo lo llamaba “embarazo”, me ha acompañado mucha gente y no quiero que nadie falte en esta página.

A mis padres, que han trabajado como esclavos para que no nos faltara de nada y viviéramos como reinas. A ellos, que me han enseñado que el esfuerzo y la constancia te llevan a cumplir tus sueños. A mis dos reinas, que a pesar de ser yo la pequeña siempre me hicieron sentir la más grande. A mi tía mimí, que nunca supo ser tía porque fue una madre. A mis abuelos, que no los vemos, pero están. A mis sobrinos, que me hacen creer que el mundo puede ser mejor. A Generosa, que a veces se queja de su nombre, pero no puede haber uno que la represente más, gracias a ti empezó todo, eres el espejo en el que me miro; eres irreplicable.

A mis amigas de toda la vida (las 4 fantásticas) que siempre me animaron a que escribiera, pero un libro titulado *Noelias*, llegará; a las de la uni, de esas casualidades que estaban preparadas para mí; a las de Madrid, por hacer que la *Dra. Nois* tuviera una vuelta a casa tan dulce; a mis coerres (Pascu, Nach, Sofia, Miriam y Conx), con quienes empecé mis pinitos en esta maravillosa profesión y que, en algún momento se creyeron que “*el MIR fue injusto conmigo*”. A mi prima Palo, que pregona con su eterna sonrisa a los cuatro vientos que soy *una crack*, aunque no tiene ni idea de lo que hago. A mi amigo Raúl, que se marea con temas médicos, pero a pesar de eso me quiere. A Borja y a Cherry porque para mí Madrid, es ellos.

A mamá MaríaLu, porque si todo pasa por algo, Valladolid fuiste tú, gracias por tanto a cambio de tan poco. A mi padre científico, sobre todo por sus correcciones, aunque sus palmadas me sabían a gloria, él no es de abrazos...dice ser vasco. A mi jefe por ayudarme a cruzar el charco de vuelta, gracias por creer en mí y apoyarme con un “lo hacemoh”.

A todo el equipo que hizo posible este trabajo, Noemí sin tu arranque y tu apoyo hubiera sido imposible. A todo el equipo de radioterapia, porque gracias a ellos lanzamos esos pequeños rayos de esperanza en medio de la oscuridad.

A Joelle, Peter y Ale que me cambiaron la vida, porque eligieron a una hormiga y la hicieron grande.

RESUMEN

Desde 2019 el mundo se enfrenta a la pandemia de COVID-19. Hasta ahora se han registrado más de 173,6 millones de casos, con aproximadamente 3,7 millones de muertes según la Organización Mundial de la Salud. España ha sido uno de los países europeos más afectados por el COVID-19 alcanzando más de 3,5 millones de infectados y 80 mil muertes.

Aunque la mayor parte de los pacientes presenta una enfermedad leve, en las primeras olas de la enfermedad, antes de la difusión de las vacunas, alrededor del 5% desarrollaba un síndrome respiratorio agudo grave. Inicialmente, la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 oscilaba entre el 4% y el 54%, dependiendo de factores de riesgo como la edad. Se exploraron muchas opciones de tratamiento en este entorno con un impacto limitado. La radioterapia de baja dosis (LD-RT) se ha utilizado durante décadas para tratar la enfermedad inflamatoria benigna por su conocido efecto antiinflamatorio a dosis de 0,5 a 1,0 Gy. Recientemente, estudios experimentales descubrieron que la LD-RT regula la inflamación pulmonar y cambia los macrófagos hacia un perfil antiinflamatorio (aumentando la IL-10 y disminuyendo las sustancias proinflamatorias como el interferón gamma y la IL-6). Estos resultados proporcionaron un apoyo preclínico para el diseño de ensayos clínicos.

Aquí presentamos los resultados de nuestro ensayo prospectivo de un solo brazo *Low-Dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia* (LOWRAD- Cov19; registro en ClinicalTrials.gov NCT04420390). Se incluyeron pacientes mayores de 50 años, con diagnóstico de COVID-19 (confirmado por PCR), afectación pulmonar bilateral en TAC y necesidad de oxígeno suplementario. El tratamiento consistía en 1,0 Gy en sesión única sobre ambos pulmones. El objetivo primario de este estudio fue valorar el efecto de LD-RT evaluado mediante criterios de función respiratoria y de respuesta radiológica los días +3 y +7 tras el tratamiento. Se incluyeron 41 pacientes, (63% varones); 7 de ellos (17%) ingresados en UCI. El 42% experimentó una mejora respiratoria en el día +3 tras el tratamiento con LD-RT en relación con la situación basal ($p < 0,01$), así como una mejora en la extensión de la afectación pulmonar entre la TAC basal y la del día +7

($p = 0,002$) y entre la TAC del día +3 y la del día +7 ($p = 0,002$). Esta rápida recuperación permitió a estos pacientes ser dados de alta de manera temprana (mediana de días desde la LD-RT hasta el alta de 11 días). Ninguno de los pacientes presentó toxicidad derivada del tratamiento.

En el último año se han publicado varios estudios de fase I/II de LD- RT para la neumonía COVID-19, que proponen el LD-RT como un tratamiento seguro y potencialmente beneficioso. Los resultados de este estudio están en concordancia con los demás estudios publicados. Basándose en estos resultados, serían necesarios diseñar estudios comparativos con distribución aleatoria para establecer la eficacia clínica real de la LD-RT en pacientes con neumonía por COVID-19.

SUMMARY

Since 2019 the world has been facing the COVID-19 pandemic. More than 173.6 million cases have been registered so far, with approximately 3.7 million deaths according to the World Health Organization. Spain has been one of the European countries most affected by COVID-19, with more than 3.5 million infected and 80,000 deaths.

Although most patients have a mild illness, in the first waves of the pandemic, before the spread of vaccines, about 5% developed severe acute respiratory syndrome. Initially, mortality of patients hospitalised with COVID-19 ranged from 4% to 54%, depending on risk factors such as age. Many treatment options were explored in this setting with limited impact. Low-dose radiotherapy (LD-RT) has been used for decades to treat benign inflammatory disease because of its known anti-inflammatory effect at doses of 0.5 to 1.0 Gy. Recently, experimental studies found that LD-RT regulates lung inflammation and shifts macrophages towards an anti-inflammatory profile (increasing IL-10 and decreasing pro-inflammatory substances such as interferon gamma and IL-6). These results provided preclinical support for clinical trial design.

Here we present the results of our prospective single-arm Low-Dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia (LOWRAD- Cov19; ClinicalTrials.gov registry NCT04420390). Patients over 50 years of age, with a diagnosis of COVID-19 (confirmed by PCR), bilateral lung involvement on CT and need for supplemental oxygen were included. Treatment consisted of 1.0 Gy in a single session on both lungs. The primary objective of this study was to assess the effect of LD-RT evaluated by respiratory function and radiological response criteria on days +3 and +7 after treatment. Forty-one patients (63% male) were included; seven of them (17%) were admitted to the ICU. Forty-two per cent experienced respiratory improvement on day +3 after LD-RT treatment compared to baseline ($p < 0.01$), as well as an improvement in the extent of lung involvement between baseline and day +7 CT ($p = 0.002$) and between day +3 and day +7 CT ($p = 0.002$). This rapid recovery allowed these patients to be discharged early (median days from LD-RT to discharge 11 days). None of the patients had any treatment-related toxicity.

Several phase I/II studies of LD-RT for COVID-19 pneumonia have been published in the last year, proposing LD-RT as a safe and potentially beneficial treatment. The results of this study are in agreement with the other published studies. Based on these results, randomised studies would be needed to establish the real clinical efficacy of LD-RT in patients with COVID-19 pneumonia.

ÍNDICE

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 La última pandemia	13
1.1.1 Evolución de la pandemia en España	16
1.2 Impacto socio-sanitario	25
1.2.1 Impacto económico	28
1.2.2 Impacto emocional	29
1.3 Infección por COVID-19	30
1.3.1 Características del virus	30
1.3.2 Fisiopatología	31
1.3.3 Manifestaciones clínicas	33
1.3.4 Factores de riesgo	38
1.4 Tratamientos y vacunas.....	40
1.4.1 COVID-19: un escenario de toma de decisiones urgentes	40
1.4.2 Tratamientos farmacológicos.....	42
1.4.3 Tratamientos con plasma y anticuerpos.....	44
1.4.4 Prevención con tixagevimab-cilgavimab	45
1.4.5 Vacunas	46
1.5 Irradiación en procesos neumónicos	48
1.5.1 La radioterapia en enfermedad inflamatoria.....	48
1.5.1.1 Estudio in vitro	48
1.5.2 La radioterapia en el tratamiento de neumonías	50
1.5.2.1 Estudios experimentales con animales	50
1.5.2.2 Series históricas en humanos	51
1.5.2.3 Datos sobre toxicidad.....	55
1.5.2.3.1 Estudios clínicos	55
1.5.2.3.2 Modelos de riesgo.....	56
1.6 LD-RT en Neumonía COVID-19.....	57
2. MATERIAL Y MÉTODOS	60
2.1 Diseño del estudio.....	60
2.2 Objetivos	60
2.3 Criterios de inclusión	61
2.4 Intervención	61
2.4.1 Procedimiento para la simulación	62
2.4.2 Contorneo	62

2.4.3 Planificación y tratamiento	63
2.5 Análisis de resultados	63
2.5.1 Tamaño de la muestra	67
2.5.2 Análisis estadístico.....	68
2.5.3 Confidencialidad y ética	68
3. RESULTADOS	70
3.1 Descriptivo	70
3.2 Evaluación de la función respiratoria	73
3.3 Evaluación radiológica	75
3.4 Evolución analítica de marcadores inflamatorios	79
3.6 Tiempo de ingreso.....	79
3.7 Toxicidad	81
3.8 Supervivencia	81
4. DISCUSIÓN	83
4.1 Resultados Clínicos	85
4.2 Resultados radiológicos	90
4.3 Respuesta bioquímica	92
4.4 Supervivencia	93
4.5 Toxicidad	93
4.6 Limitaciones del estudio	94
5. CONCLUSIONES	96
6. BIBLIOGRAFÍA:.....	100
7. ANEXOS.....	118

ANEXO 1. Carta Dr. Cuttler (FDA)

ANEXO 2. Protocolo

ANEXO 3. Consentimiento informado

ANEXO 4. Aprobación del CEIM

ANEXO 5. Registro en ClinicalTrials.gov

ANEXO 6. Publicación resultados preliminares

ANEXO 7. Publicación resultados finales

ANEXO 8. Ejemplo de contorneo

ANEXO 9. Ejemplo de planificación

ANEXO 10. Procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19

ANEXO 11. Protocolo de protección de trabajadores

ANEXO 12. Hoja de recogida de datos

ANEXO 13. Concordancia interobservador de hallazgos radiológicos en TAC

ANEXO 14. Ejemplo de evaluación por puntuación de TAC

ANEXO 15. Análisis descriptivo de los hallazgos radiológicos en la TAC

ANEXO 16. Ejemplo de evolución radiológica

ANEXO 17. Boxplots parámetros analíticos

ANEXO 18. Escala NEWS

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La última pandemia

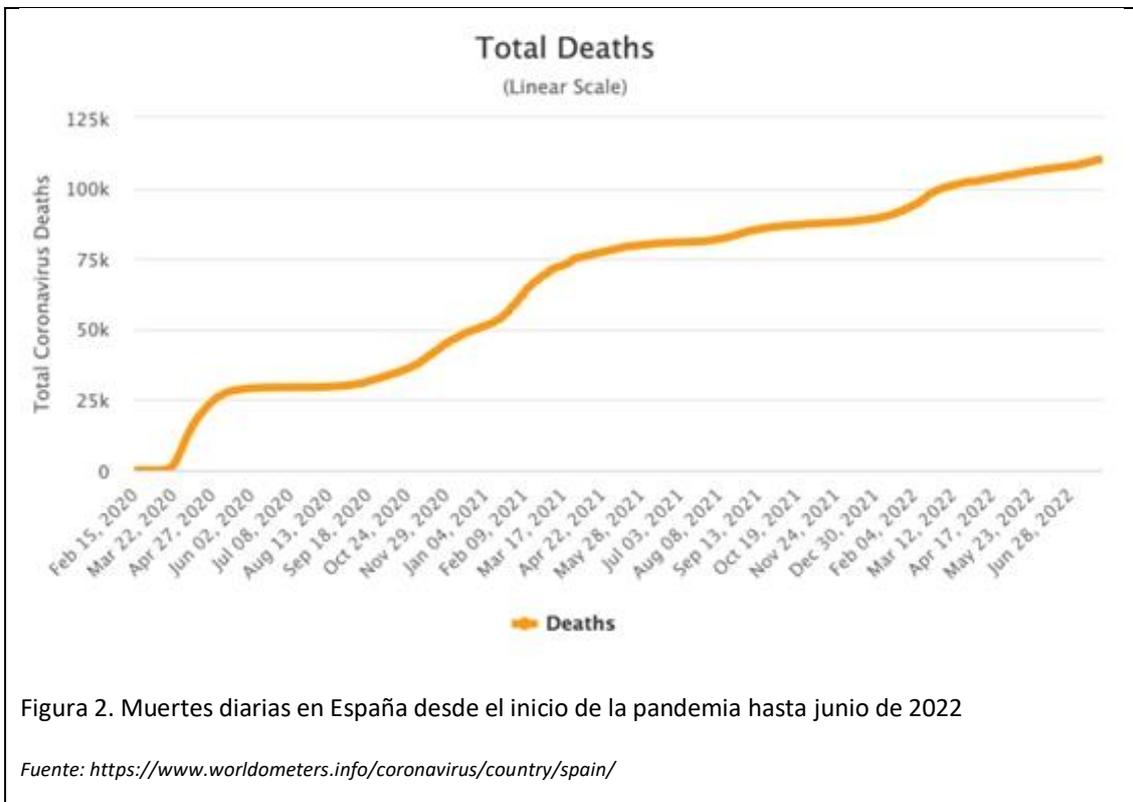
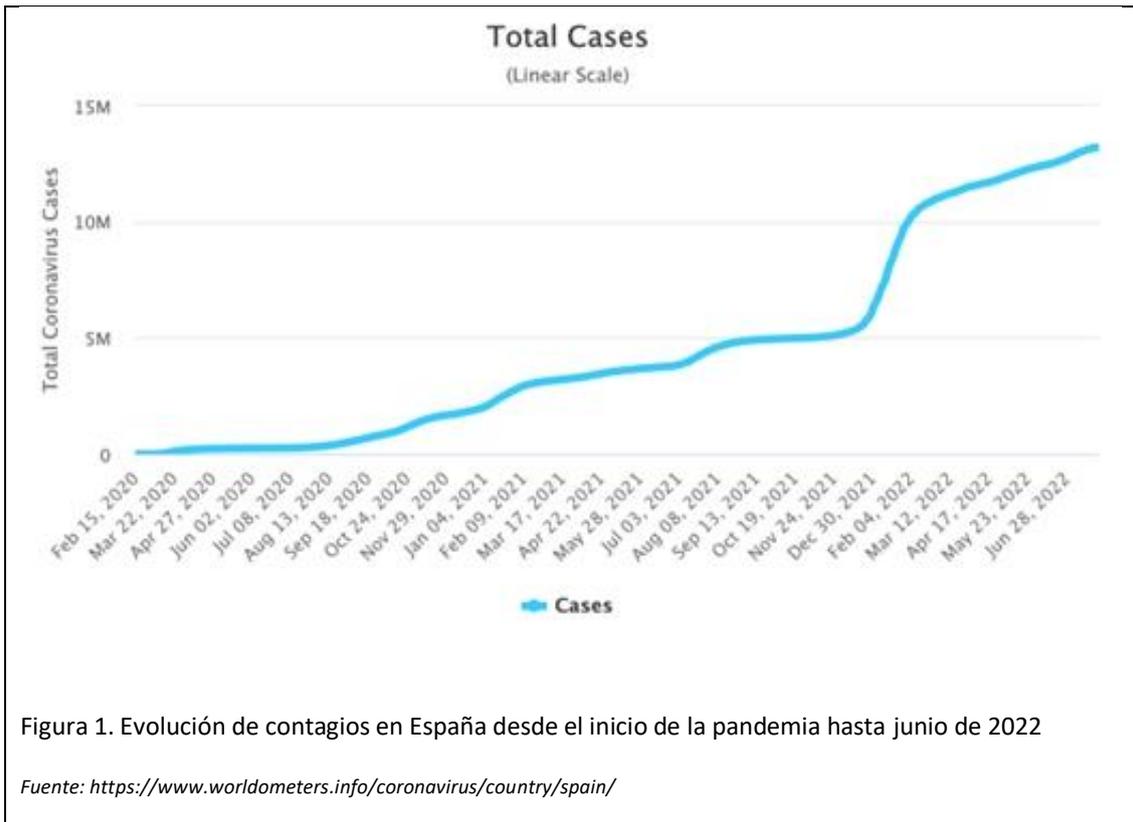
Desde su origen, los seres humanos han sufrido enfermedades epidémicas que al propagarse se han convertido en pandemias, es decir, se han propagado en un área geográficamente extensa, por ejemplo, en varios continentes o en todo el mundo, afectando a un número considerable de personas. Estas pandemias –como la del sarampión, que acabó con más de 200 millones de personas o la del virus del sida o VIH, que ha provocado el fallecimiento de más de 35 millones, han sido los *grandes asesinos* de la historia.(1,2)

En septiembre de 2019 la Organización Mundial de la Salud publicó un informe en el que alertaba de que estaba creciendo el riesgo de que se produjera una pandemia global. Pocos meses más tarde, el 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente fue denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).(3)

Los coronavirus que afectan al ser humano pueden producir cuadros clínicos que pueden manifestarse en un espectro que abarca desde una infección de vías respiratorias altas hasta cuadros graves como el síndrome de distrés respiratorio agudo. En 2003, el SARS-CoV-1 ocasionó más de 8000 casos en 27 países con una letalidad del 10%. Desde 2012 se han notificado más de 2500 casos de síndrome respiratorio del Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV), la mayoría en Arabia Saudí, con una letalidad del 34%.(4) El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que emerge en la población humana en las últimas dos décadas, una aparición que ha puesto a las instituciones mundiales de salud pública en alerta máxima una vez que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial por COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) que es como denominó la enfermedad producida por este virus.

A 27 de abril de 2020, se habían notificado 2878196 de casos confirmados de COVID-19 y 198668 muertes en todo el mundo, de los cuales 1359380 casos y 124525 muertes se produjeron en Europa.(5) España e Italia fueron, en marzo de 2020, los epicentros de la pandemia de COVID-19 en Europa.

España experimentó el mayor número de número de casos, mientras que Italia observó el mayor número de muertes.(6) En la comunidad de Madrid las unidades de cuidados intensivos se saturaron con una ocupación que alcanzó el 291% de la prevista y llegaron a atender a 1520 enfermos. Por otra parte, 16043 profesionales sanitarios se contagiaron y hubo que contratar a 8095 sanitarios para reforzar a esas plantillas diezmadas por el cansancio y la enfermedad,(7) A pesar de los esfuerzos, en un periodo de nueve semanas, del 31 de enero al 27 de abril se notificaron 218652 casos, de los que el 45% fueron hospitalizados y el 12% fallecieron.(8) Esta avalancha obligó a suspender las actividades hospitalarias y quirúrgicas que no estaban relacionadas con la pandemia. A este colapso y a la falta de efectivos médicos, hay que sumarle la falta de recursos ya que no se disponía de equipos de protección individual para los trabajadores ni respiradores suficientes para atender a los pacientes. El sistema sanitario sufrió una situación de estrés a nivel mundial, aunque España fue uno de los países más afectados. Hasta Junio de 2022 se han registrado más de trece millones de personas infectadas (Figura 1) y más de 110.000 fallecimientos por COVID-19 (Figura 2).



1.1.1 Evolución de la pandemia en España

El virus se confirmó por primera vez en nuestro país el 31 de enero de 2020, cuando un turista alemán dio positivo en las Islas Canarias. Desde el 31 de enero de 2020 hasta el 26 de febrero, sólo se notificaron casos importados. Sin embargo, el Sistema de Vigilancia Centinela de la Gripe en España y el Sistema de Vigilancia Centinela en Cataluña detectaron un aumento inusual de casos semanales de una enfermedad similar a la gripe a principios de marzo, lo que sugería que la epidemia ya había comenzado con anterioridad. El 13 de marzo, se habían detectado casos en las 50 provincias y al día siguiente, el 14 de marzo, el Gobierno declaró el Estado de Emergencia, que terminó el 21 de junio tras tres meses de bloqueo que en su momento se consideró como el más estricto de Europa.

En España, cabría identificar varias etapas en la evolución de la pandemia:

- Una primera oleada, de propagación rápida, desde inicios de marzo hasta aproximadamente el 10 de mayo de 2020, que obligó a medidas de confinamiento.(9) En nueve semanas, del 31 de enero al 27 de abril, se notificaron en España 218652 casos de COVID-19. El bloqueo nacional aplicado el 15 de marzo facilitó la inflexión en la curva epidémica, ya que deis días después el número de casos diarios comenzó a disminuir. Durante esta primera ola el 45% del total de casos de COVID-19 notificados requirieron hospitalización -el 5% con ingreso UCI-, con lo que el sistema sanitario se vio desbordado y los servicios críticos se saturaron. La tasa de letalidad fue del 12%. (Figura 3).(10)

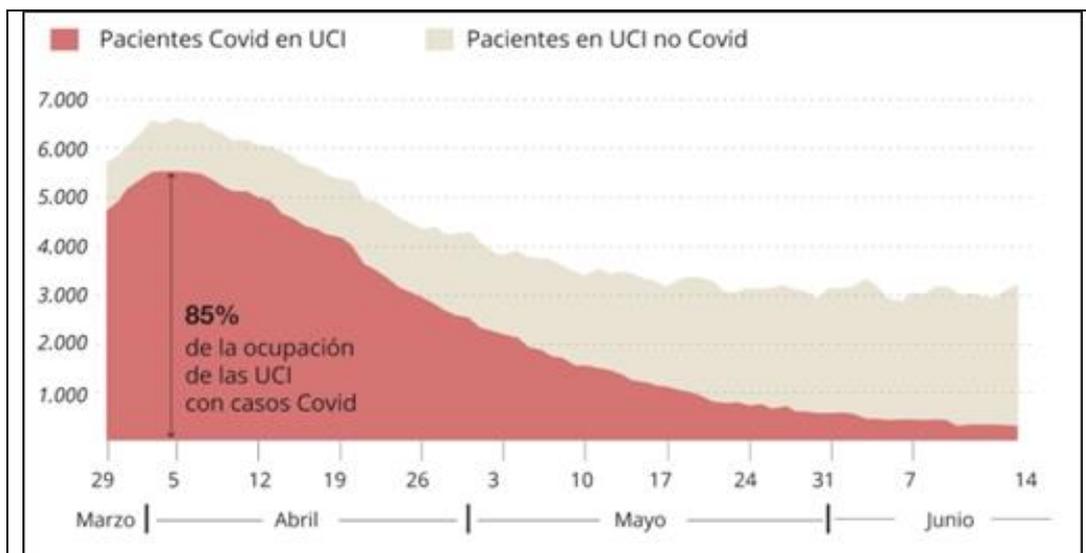


Figura 3. Número de camas UCI ocupadas por pacientes COVID en España de marzo a junio de 2020

Fuente: ISCIII

La edad fue el factor de riesgo de muerte más importante; se estimó que los pacientes de 80 años o más tenían una probabilidad de fallecer 28 veces mayor que los de los de menos de 40 años (Tabla 1).

En todo caso, los datos de incidencia de esta primera ola, sobre todo los iniciales, hay que valorarlos con prudencia ya que la disponibilidad de diagnóstico molecular era escasa y se estima que solo se diagnosticó una proporción muy pequeña, probablemente en torno al 20%, de los casos reales.

Letalidad en cada ola de la pandemia por grupo de edad

	Total	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Primera ola	11,3%	0,28%	0,19%	0,22%	0,31%	0,78%	2,3%	7,67%	19,83%	31,7%
Segunda ola	1,4%	0%	0%	0,01%	0,03%	0,09%	0,32%	1,34%	4,75%	14,98%
Tercera ola	1,7%	0%	0%	0,01%	0,03%	0,09%	0,42%	1,77%	6,09%	18,68%
Cuarta ola	0,7%	0,01%	0%	0,01%	0,03%	0,08%	0,41%	1,82%	5,83%	15,28%
Quinta ola	0,3%	0,01%	0%	0,01%	0,02%	0,07%	0,24%	0,73%	2,1%	7,34%
Total pandemia	1,7%	0%	0%	0,01%	0,04%	0,12%	0,49%	1,99%	6,94%	18,75%

Tabla 1. Letalidad en cada ola de la pandemia por grupo de edad en España

Fuente: RTVE, ISCIII

- Entre el 10 de mayo y el 5 de julio de 2020, la infección se mantuvo en parámetros de baja incidencia. Sin embargo, tras el cese de las restricciones, desde inicios de julio de 2020 se produjo un incremento progresivo de casos que, con el tiempo, se identificó como una segunda ola de incidencia (Figura 4). En sus puntos más álgidos, un 16% de las camas de hospitalización estaban destinadas a pacientes COVID, con una ocupación de camas de intensivos que llegó a ser del 32%. (11) El uso generalizado de pruebas de diagnóstico permitió una rápida identificación de infecciones también en individuos asintomáticos y a implementar medidas preventivas específicas.

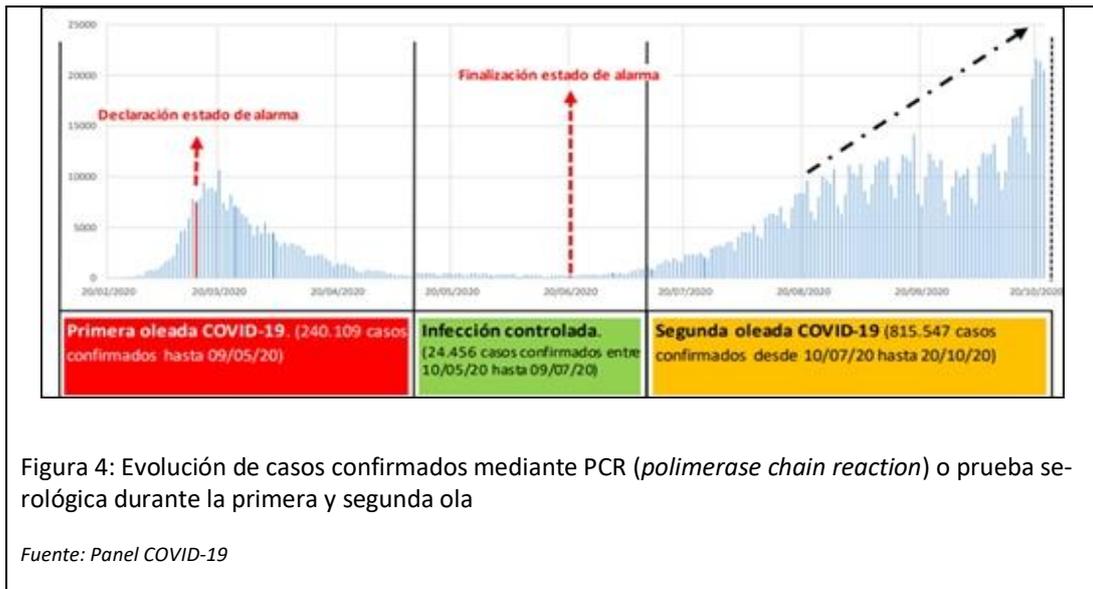


Figura 4: Evolución de casos confirmados mediante PCR (*polimerase chain reaction*) o prueba serológica durante la primera y segunda ola

Fuente: Panel COVID-19

- La tercera ola COVID-19 alcanzó su pico a principios de 2021. Se consideró que las reuniones familiares y sociales propias del tiempo de Navidad generaron una subida de contagios que no cesó hasta mediados de febrero. Las cifras máximas de fallecidos se dieron en febrero cuando se alcanzó los 909 diarios. La ocupación de camas hospitalarias por COVID fue de un 24%, superior a la de la segunda ola y la ocupación de camas de UCI llegó a un 40%. (12)

A finales de diciembre de 2020, coincidiendo casi con el inicio de esta tercera ola, se comenzaron a administrar en España las primeras dosis de vacuna,(13) inicialmente en residencias de ancianos y poco después a cuidadores y personal sanitario. La Figura 5 representa cómo se diseñó inicialmente la estrategia de vacunación en la población



- A finales de marzo de 2021 se detecta un discreto aumento de casos que se identificado como una cuarta ola con un efecto mucho más contenido que las anteriores. El pico de contagios alcanzó los 235 casos en 14 días por cada 100000 habitantes, con una media de unos 90 fallecimientos diarios. La ocupación de camas de hospitalización fue del 8% y la ocupación en UCI de un 23%. A finales de abril la situación epidemiológica entró en una fase de estabilización con una incidencia acumulada de 194 casos, similar a las semanas previas.(14) En mayo de 2021 finalizó el estado de alarma y la mayoría de las Comunidades Autónomas empezaron a relajar las medidas preventivas.
- La quinta ola comenzó a finales de junio de 2021, un mes después del final del estado de alarma, y se caracterizó por la presencia de nuevas variantes (con mayor resistencia a las vacunas) (Figura 6) y por el perfil de edad más joven de los contagiados.

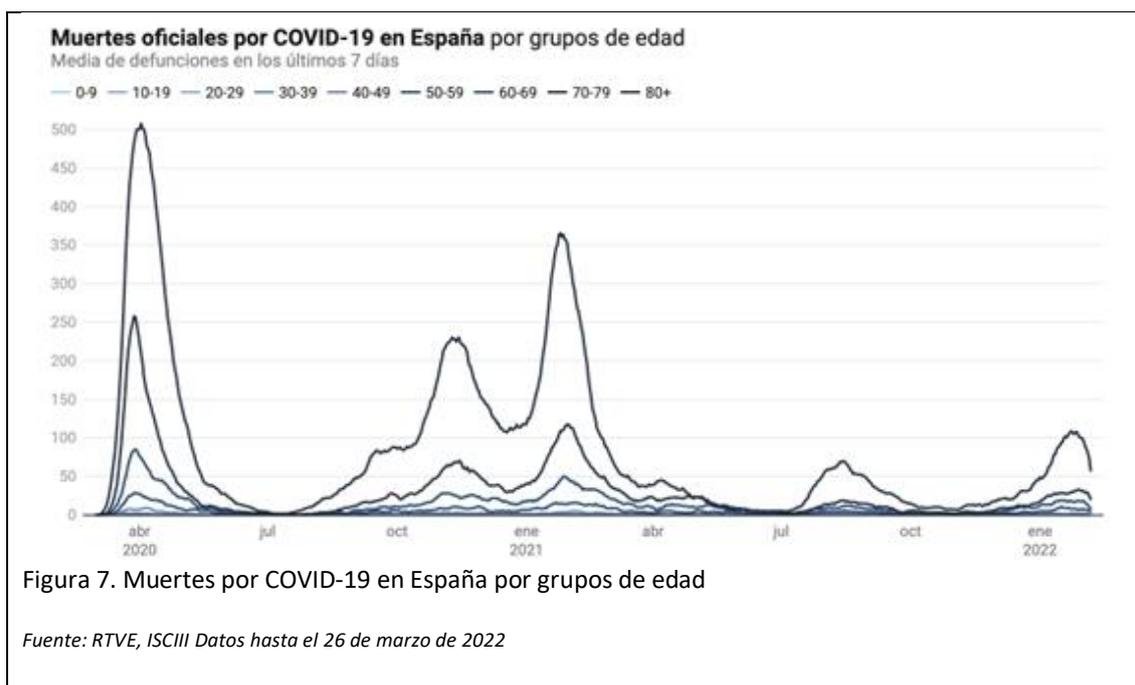


La incidencia acumulada ascendió hasta los 345 casos por 100000 en pocas semanas. La gran preocupación de esta ola fue el rápido aumento de ingresos y fallecimientos en personas menores de 40 años.(15) En dos meses, ingresaron en los hospitales más de 9000 menores de 40 años, solo por detrás de los que fueron hospitalizados en la tercera ola (11417, pero en un periodo de tres meses). De ellos, 632 fueron atendidos en unidades de intensivos, con lo que se alcanzó el máximo en esta franja de edad en cifras absolutas y relativas de toda la pandemia (Tabla 2). En total, con gran variabilidad entre Comunidades Autónomas, el porcentaje de ocupación de camas hospitalarias llegó al 7% y en las unidades de críticos al 22%. Por otra parte, la vacunación sufrió una desaceleración debido a las vacaciones, por lo que a finales de agosto solo un 62% de las personas entre 30 y 39 años tenían la pauta completa, un 42% de entre 20 y 29 años y un 13% de entre 12 y 19; cifras que explicaban, en parte, la tasa de contagios en estos grupos de edades.

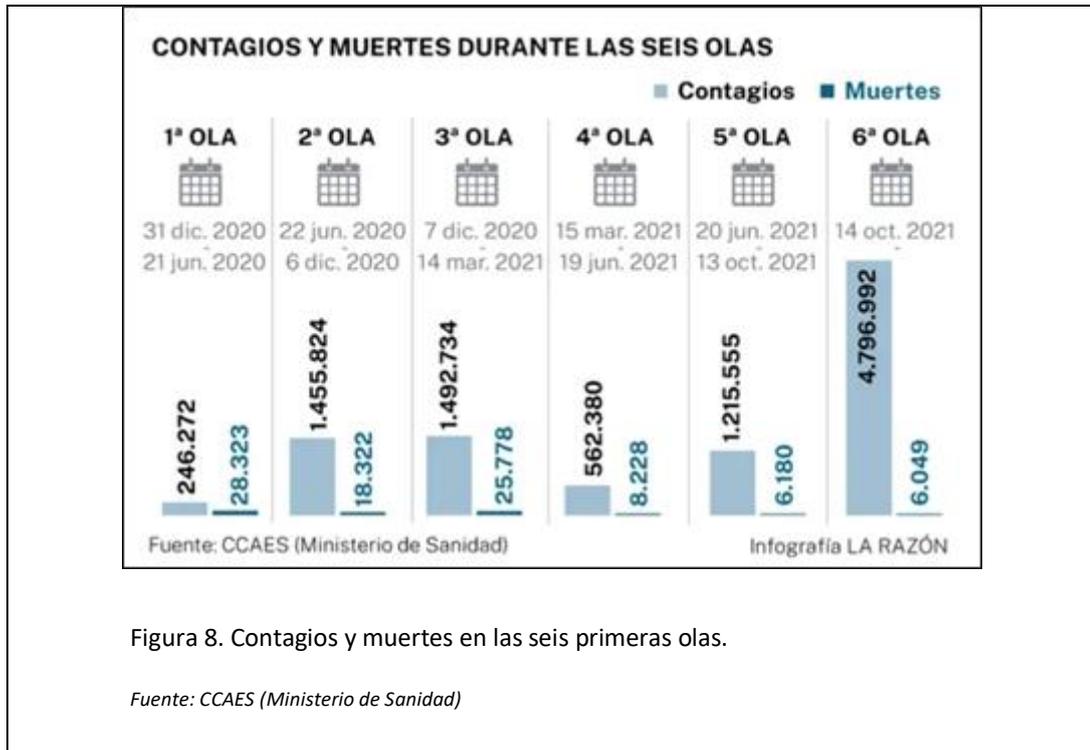
	Fallecimientos	Ingresos en UCI	Hospitalizaciones en planta
30-39 años	23	378	4419
20-29 años	12	187	3265
10-19 años	3	51	992
5-9 años	1	4	121
< 5 años	0	12	404

Tabla 2. Datos de la quinta ola en pacientes de edad inferior a 40 años.

En septiembre la quinta ola había quedado atrás con una incidencia de 91 casos por 100000. En conjunto, en el verano de 2021 se diagnosticaron más de un millón de casos de COVID-19 y se registraron unas 5000 muertes; mientras que en la tercera ola se registraron unas 600000 infecciones que supusieron cerca de 9000 fallecimientos, lo que evidencia que, a pesar de la mayor tasa de infecciones, la gravedad fue globalmente menor (Figura 7).(16)



- Durante la sexta ola, que comenzó en octubre de 2021, se alcanzó el récord de contagios en una ola hasta el momento con 4,8 millones, igualando casi la suma de todas las olas anteriores (Figura 8).



Esta sexta ola es, con diferencia, la que mayor número de infecciones ha registrado, pero también la que menos muertes acumuló, con 4,2 veces menos fallecimientos. Arrojando una tasa de letalidad cercana al uno por mil. Se encontraron diferencias relevantes en las probabilidades de hospitalización, ingreso en UCI o fallecimiento, sobre todo en los grupos de edad más mayores y más vulnerables, entre los que ya habían recibido la vacunación con una dosis de refuerzo con tasas de ingreso en UCI o fallecimiento entre 15 y 20 veces menos que en los no vacunados. Las coberturas de vacunación con pauta completa hasta el 31 de enero de 2022 fueron del 91% entre los mayores de 11 años y del 55% con al menos la primera dosis en niños de 5 a 11 años. Además, el 91 % de los mayores de 60 años y el 72 % de los de 50 a 59 años de edad habían recibido una dosis de refuerzo. Por otro lado, la variante *Omicron*, responsable de la mayoría de los contagios en esta ola, se asociaba a un cuadro

clínico menos grave, lo que cooperaba al control de las hospitalizaciones a pesar de la alta incidencia.(17)

Tras las Navidades, la ocupación de UCI durante esta sexta ola creció hasta el 24% el 24 de enero 2021, el récord de presión asistencial durante la sexta ola y en la frontera del riesgo muy alto (25%). Así también la ocupación hospitalaria alcanzó por esas fechas el 15% para luego comenzar un descenso paulatino dejando atrás el nivel de riesgo medio hasta situarse en el de bajo riesgo (por debajo del 5%) (Figura 9). (18)

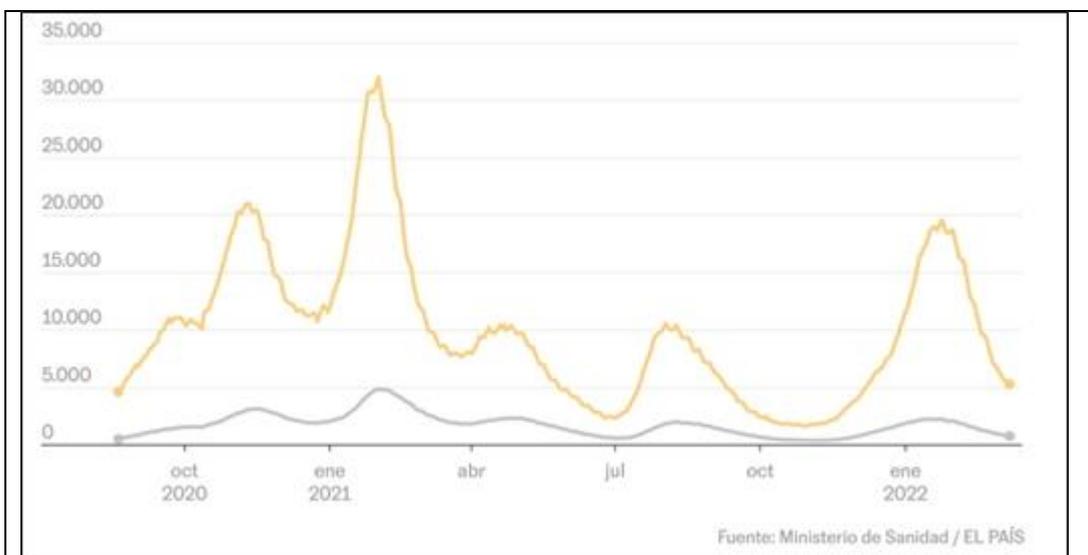


Figura 9: Pacientes ingresados en planta (amarillo) y en UCI (gris) en diferentes olas.

La evolución de la pandemia COVID-19, favorecida por las coberturas de vacunación que se alcanzaron en España y por la aplicación de las medidas no farmacológicas de control de la transmisión del SARS-CoV-2 por parte de la población hasta enero de 2022, permitió plantear modificaciones en las estrategias de control de la epidemia. De hecho, Tras superar la sexta ola el 20 de abril se relaja el uso de la mascarilla siendo solo obligatoria transportes públicos, centros sanitarios y residencias.

- El final de la primavera y la llegada del verano de 2022 se han asociado a nuevos aumentos de casos, es decir, a nuevas olas epidemiológicas de COVID-19 que se han puesto en relación con diferentes variantes de *Omicron*. La actualización de los datos epidemiológicos se limita a los de personas de 65 años o más por lo que se trata

de estimaciones parciales. En todo caso se han podido apreciar dos olas sucesivas que como, en situaciones previas, se han mostrado como autolimitadas sin requerir nuevas medidas de aislamiento o de confinamiento. La mortalidad de enfermos por COVID-19 ha persistido, pero no ha sido posible definir cuántas de estas muertes han sido “por” COVID y cuántas han sido “con” COVID en pacientes con patología de base.

1.2 Impacto socio-sanitario

La pandemia del COVID-19 ha supuesto un reto sanitario, social y económico a nivel mundial y ha golpeado a todos y cada uno de los estratos sociales. La población ha tenido que readaptarse a las circunstancias y nos hemos visto obligados a cambiar la forma de afrontar el día a día. Desde que la ciudad de Wuhan en China declaró su bloqueo el 23 de enero de 2020, cerca de un tercio de la población mundial ha tenido que seguir políticas de restricción y aislamiento impuestas por los gobiernos para reducir la propagación de la enfermedad y evitar el colapso del sistema de salud. Estas medidas han llevado a una reducción brusca de la producción industrial y comercial en la mayoría de los sectores, con pérdida de puestos de trabajo y despidos. Por otra parte, el miedo y la ansiedad que se han generado se han traducido en respuestas emocionales muy diversas y se ha descrito un empeoramiento de los trastornos psiquiátricos preexistentes.

En cuanto a los Sistemas de Salud internacionales, el impacto en el cese del desarrollo y en el cambio de actividad ha sido muy relevante. Al dirigir la mayor parte de recursos sanitarios a los pacientes infectados por SARS-CoV-2, lo que se ha denominado “el efecto de distracción”,(19) la atención destinada al resto de enfermedades se ha visto mermada. La reasignación de personal y equipos ha resultado en la cancelación de parte de la actividad habitual. Se estima que Inglaterra, al priorizar la atención a los pacientes con COVID-19 y reducir o demorar la atención a otros pacientes, como los enfermos oncológicos, perdió en pocos meses hasta el 40% de la calidad de vida en relación con la salud ganada en los últimos cinco años. La OMS ha advertido de que si, como consecuencia del impacto sanitario de la pandemia, se paralizaran los programas de vacunación, por cada muerte causada por COVID-19 podrían morir hasta 140 niños en África. Y con solo tres meses de bloqueo, se podría interrumpir hasta diez meses el tratamiento

de la tuberculosis en los países del Tercer Mundo, lo que equivaldría a unas 1400000 muertes hasta 2025.(20)

Uno de los ámbitos más afectados por la pandemia ha sido el de las residencias de mayores. A la mayor vulnerabilidad de esta población en ese entorno cerrado se ha añadido la fragilidad y peor pronóstico en caso de infección por SARS-CoV-2 por su mayor edad y la pluripatología. De todos los muertos por COVID-19 el porcentaje de fallecidos en residencias de ancianos sobre el total ha sido muy alto, sobre todo en el mundo occidental: 82% en Canadá, 51% en Francia, 58% en Noruega, 49% en Suecia, 40% en Estado Unidos o 30% (solo confirmados por PCR) en España.(21) El número total de muertes atribuidas al COVID-19 en residencias de mayores en España hasta enero de 2021 se estimó en 26300.(22) En el informe mensual que publica el IMSERSO sobre la mortalidad (en comparación con años anteriores) de las personas inscritas en el sistema público español de atención a la dependencia se encuentra que entre marzo y noviembre de 2020 se registró un exceso de mortalidad de 45665 casos entre quienes habían solicitado prestaciones asistenciales. La cifra global de fallecimientos fue un 32% superior a la esperada.(23) El mayor número de muertes se produjo entre las personas que recibían prestaciones para cuidados en residencias (22718, lo que representa el 9% de todos los beneficiarios de esta prestación). En España, un año después de que comenzara la pandemia, en residencias de mayores se han diagnosticado mediante PCR u otra prueba diagnóstica homologada más de 98000 casos (Tabla 3), de los que el 28% contrajo la COVID-19 en la primera ola, y más de 30600 personas fallecieron a causa del coronavirus.(24)

	Fallecidos*	% del total	Contagiados
ESPAÑA	30.659 (10.492)	35,3%	98.925
Madrid	6.363 (4.709)	39,4%	3.370
Cataluña	5.623 (2.095)	35,6%	12.969
Castilla y León	4.123 (1.093)	56,2%	18.210
Castilla-La Mancha	2.921 (1.188)	45%	8.446
Andalucía	2.254 (00)	20,1%	10.325
Comunidad Valenciana	1.768 (00)	22,7%	10.487
Aragón	1.701 (765)	44%	8.049
País Vasco	1.251 (98)	25,1%	6.817
Extremadura	1.143 (300)	57,2%	4.424
Galicia	809 (23)	30,6%	4.583
Asturias	740 (00)	35,7%	3.034
Navarra	588 (164)	47%	2.156
Murcia	343 (00)	19,7%	1.349
La Rioja	330 (31)	40,1%	505
Baleares	298 (09)	30,8%	1.631
Cantabria	298 (10)	49%	2.276
Canarias	99 (7)	9,9%	265
Melilla	04 (00)	3,7%	22
Ceuta	03 (00)	2,3%	7

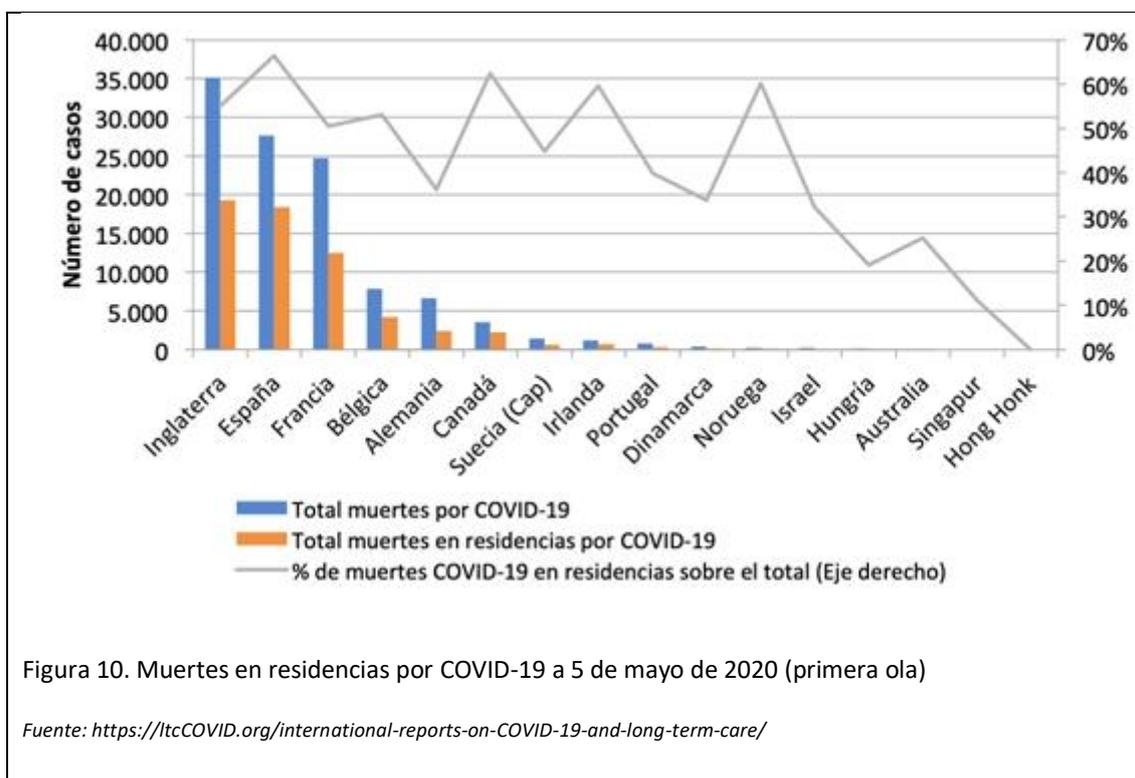
Tabla 3: Situación de la incidencia y muerte por COVID-19 en centros residenciales por Comunidades Autónomas 1 año tras el inicio de la pandemia

Fuente: IMSERSO

La letalidad global en centros residenciales desde el inicio de la pandemia hasta octubre de 2020 se situó por encima del 10%. Tras la vacunación masiva el escenario en las residencias de mayores cambió radicalmente hasta el punto de que se estima que en el primer trimestre del 2021 ha evitado un mínimo de 17000 casos de COVID-19 y 3500 fallecimientos. Según un estudio realizado sobre el total de vacunados en las residencias, a partir de la primera dosis ya se redujeron a la mitad los contagios. La pauta completa habría impedido entre el 82% y el 88% de los contagios y, una vez producido de contagio, habría evitado un 71% de las hospitalizaciones potenciales y hasta el 82% de las defunciones.(25) Así pues, las estrategias de vigilancia y prevención de contagios por COVID-19 han sido fundamentales en estos centros para conseguir el control de la pandemia.

La tasa global de letalidad inicial en residencias de ancianos fue del 12% en España, 14% en Italia,(26) 4% China(27) o 5% Alemania.(28) En la (Figura 10) presentamos las muertes en estos centros residenciales en los diferentes países a fecha de mayo de 2020. Estas

diferencias se deben en parte a las diferentes estrategias de contabilización de muertes por COVID-19: muertes de personas que dan positivo (antes o después de su muerte), muertes de personas sospechosas de tener COVID-19 (según los síntomas) o muertes en exceso (comparación total número de muertes con las de las mismas semanas en años anteriores).



1.2.1 Impacto económico

The Economist estimó que la reducción de la actividad económica debido a COVID-19 podría llevar a 420 millones de personas más allá del umbral de la pobreza, estimada como un ingreso diario inferior a 1,90 dólares. En España, Oxfam informó que los índices de pobreza podrían aumentar en 700000 personas y llegar hasta 10,8 millones personas, lo que supondría un aumento de la tasa de pobreza en la población del 1,6%, pasando del 21,5% de antes de COVID-19 hasta el 23,1%.(29)

Se estima que en España las consecuencias económicas del COVID-19 llevaron en 2020 a una contracción del PIB por encima del 10%, la recesión más profunda en 80 años y la más dura de Europa.(30) Un factor que explica este impacto superior a la media es el peso de los sectores del turismo y la hostelería (26% del PIB, cinco puntos más que la

media de la Unión Europea), que se han visto afectados profundamente por la pandemia. El número de turistas internacionales se desplomó de 84 millones en 2019 a menos de 20 millones en 2020, lo que se tradujo en un impacto de apenas el 4% del PIB frente al habitual del 12%.⁽³¹⁾ Las pequeñas y medianas empresas, que en España representan alrededor del 61% de la economía, son las que más sufrieron las consecuencias de la pandemia. El aumento del paro fue global. Por ejemplo, Estados Unidos registró un aumento gradual del desempleo desde el 3,5% en febrero al 14,7% en abril de 2020.⁽³²⁾ En nuestro medio, 755 000 trabajadores seguían en paro como consecuencia de la pandemia a finales del año 2020 aunque las cifras fueron mejorando en la medida en que se reducían las restricciones.

1.2.2 Impacto emocional

La pandemia también ha tenido consecuencias en el bienestar psicológico de las personas. Como consecuencia de las medidas de prevención del contagio en la población se han detenido muchas actividades, especialmente las que implican relaciones humanas, lo que ha obligado a llevar a cabo adaptaciones para las que muchas personas no estaban preparadas. Las consecuencias psicológicas (ira, confusión y síntomas de estrés post-traumático) se asocian tanto a estas medidas de cuarentena y al aislamiento prolongado como al miedo a la infección, a la frustración, a la falta de suministros básicos, a la información insuficiente, a los problemas financieros y al riesgo de estigma.⁽³³⁾

Una revisión del impacto de la pandemia en la salud mental en países asiáticos indicó que ansiedad y depresión tuvieron una prevalencia superior al 20%.⁽³⁴⁾ De manera similar, un estudio realizado en España en marzo de 2020 reveló que aproximadamente un 20% de la población encuestada tenía un posible diagnóstico de depresión y/o ansiedad. En cuanto a las variables relacionadas con el impacto psicológico, encontraron que el género femenino se asociaba con mayores síntomas depresivos, ansiedad y estrés post-traumático mientras que variables como una buena situación económica, tener edad avanzada o haber llegado a la jubilación actuaron como factores protectores. Además, se encontró que la discriminación y la soledad estaban relacionadas con un mayor impacto psicológico en tanto que el sentido de pertenencia, el bienestar espiritual y la autocompasión eran protectores.

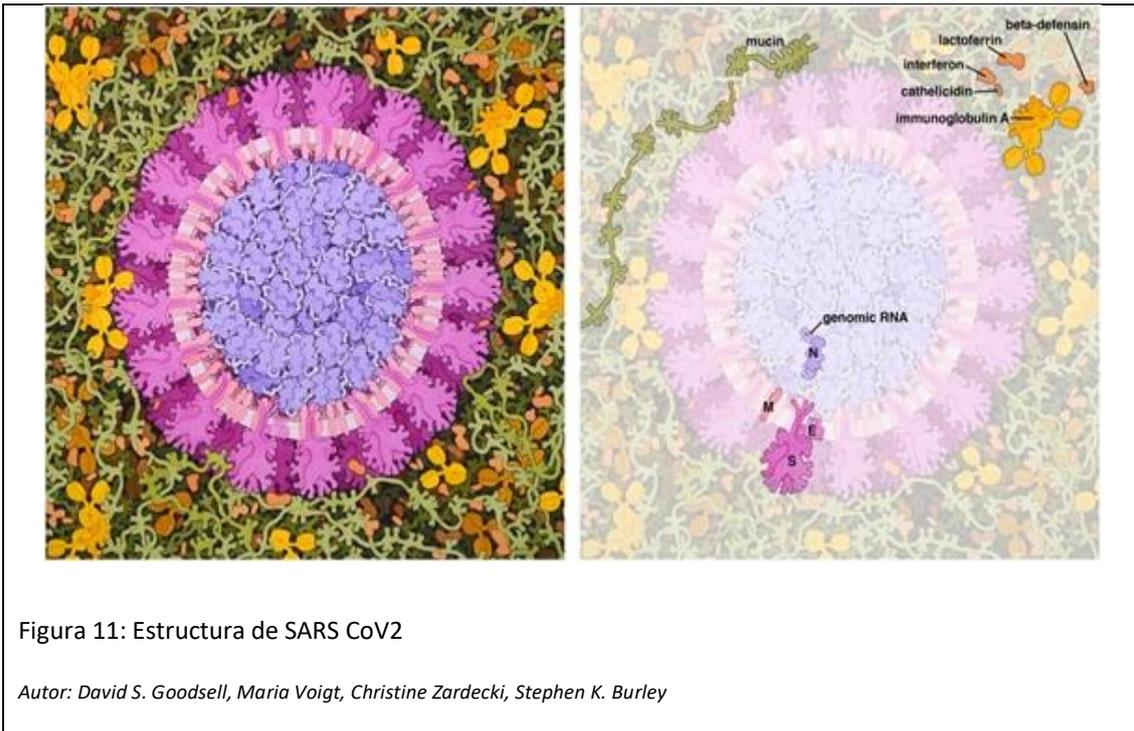
En España en febrero de 2021 el número de trabajadores sanitarios infectados superaba los 86000. Se puede decir que la epidemia de COVID-19 ha puesto a prueba la capacidad de resistencia del personal y de los sistemas sanitarios y ha evidenciado algunas carencias de los servicios, también en salud mental. En los profesionales sanitarios el impacto personal de la pandemia ha tenido matices especiales. Han tenido que afrontar cargas de trabajo mucho mayores en un escenario y con unos medios diferentes a los de su práctica habitual y en una situación de agotamiento físico y mental y de ansiedad y marcada por el miedo a infectarse al realizar sus tareas con equipos de protección limitados, sobre todo en la primera ola, y a transmitir la infección a sus seres cercanos. Una encuesta realizada en China al personal sanitario que atendía a pacientes COVID-19 reveló una alta prevalencia de problemas como depresión (50%), ansiedad (45%), insomnio (34%) y angustia (71%).(35) En el Hospital de Xiangya (China), el personal intentó aliviar las presiones de los cuidadores mediante equipos de intervención psicológica, una línea telefónica de asistencia y otras intervenciones, como las actividades de grupo.(36) Además, para satisfacer las necesidades del personal sanitario de primera línea, ofrecieron lugares de descanso, tiempo a solas y facilitaron actividades de ocio que ayudaran a reducir el estrés.

1.3 Infección por COVID-19

1.3.1 Características del virus

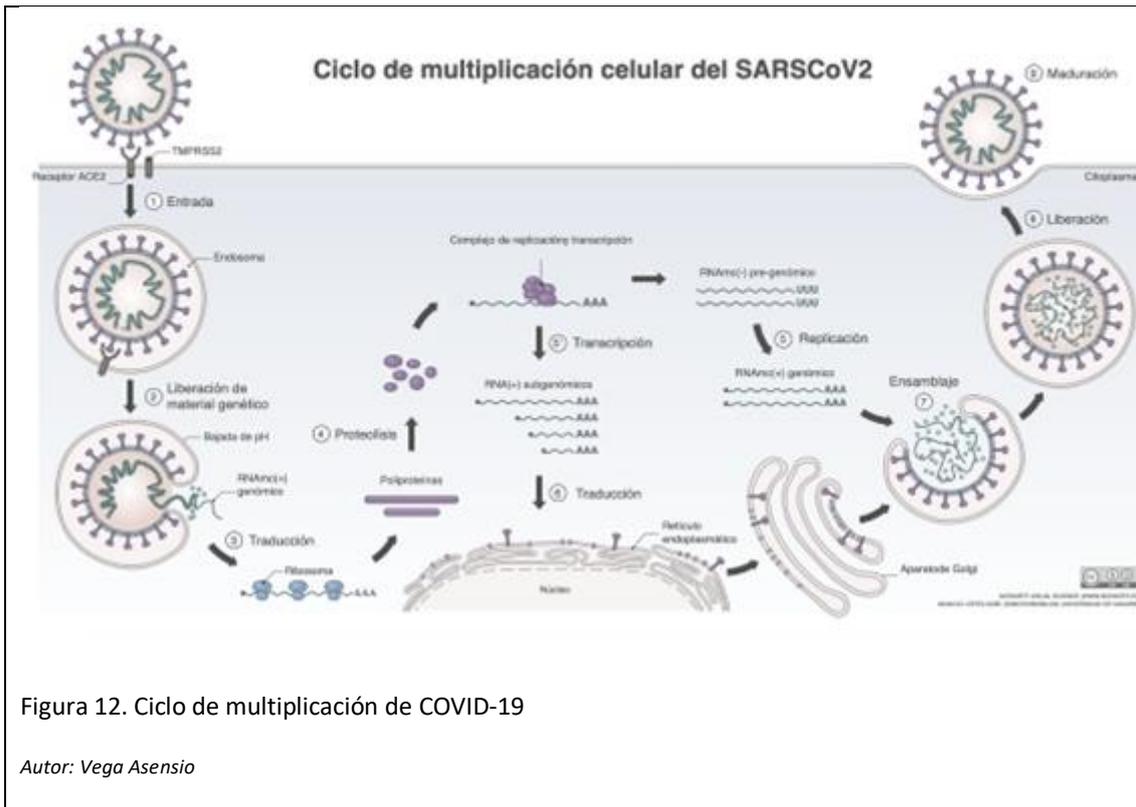
Tras realizar el análisis de las secuencias genómicas se observó en el virus que originaba el COVID-19 una alta homología con virus del género Betacoronavirus (con hasta un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018). Este dato llevó a sospechar que la procedencia del virus pudiera ser el murciélago y que hubiera podido infectar al ser humano tras diversas mutaciones.(37)

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: S (*spike protein*), E (*envelope*), M (*membrane*) y N (*nucleocapsid*) (Figura 11). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral mientras que las otras tres están vinculadas a la envuelta viral. La proteína S sobresale de la superficie viral y tiene un papel importante en la fijación y penetración en el huésped.(38,39)



1.3.2 Fisiopatología

El virus se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias y aerosoles. Una vez dentro del organismo, el virus se une a los receptores del huésped y entra en las células mediante endocitosis o fusión de membranas. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en riñón, pulmones y corazón se ha identificado como un receptor funcional para el SARS-CoV-2.(39,40) A través de este receptor la proteína S se une a la célula huésped para iniciar la invasión. Tras la fusión de las membranas, el virus entra en las células, como sucede en las células epiteliales de los alveolos pulmonares, y el contenido viral se libera en su interior (Figura 12).



Una vez que el virus infecta al huésped se activa el sistema inmune innato, específicamente los linfocitos CD4 que posteriormente se transforman en células T-Helper 1. Cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar el virus, éste se propaga produciendo daño tisular pulmonar que acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y macrófagos que conduce a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias que se conoce como síndrome de liberación de citoquinas (o “tormenta de citoquinas”). Aunque se ha observado una mayor concentración plasmática de citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A o TNF α , la patogénesis del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19 aún no se conoce totalmente. En todo caso, estas citoquinas son mediadores que inician la cascada de un estado inflamatorio acelerado (41,42) que se asocia al síndrome de distrés respiratorio que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19.(42) En conjunto, la alteración de la barrera endotelial con la disfunción de la transmisión de oxígeno alveolo-capilar son los causantes de este síndrome de distrés respiratorio.(43) Estudios de autopsias han mostrado infiltración de los espacios aéreos por células mononucleares y macrófagos que producen un engrosamiento difuso de la pared alveolar

a partir del cual se genera un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con una membrana hialina.

El síndrome de liberación de citoquinas también ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. Por esta vía se puede producir una coagulación intravascular diseminada con trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.(44,45)

1.3.3 Manifestaciones clínicas

En la experiencia inicial del brote de China, el 80% de los casos confirmados de COVID-19 tuvieron sintomatología entre leve y moderada. El 14% tuvo un curso clínico grave con disnea, taquipnea (con 30 o más inspiraciones por minuto), descenso de la saturación de oxígeno (por debajo del 93%) y/o de la SAFI, es decir del índice entre la saturación de oxígeno (SatO₂) y la proporción de oxígeno en el aire inspirado (FiO₂) por debajo de 300, y/o infiltrados pulmonares de al menos el 50% de los campos radiológicos. Y el 6% presentó un curso crítico, con insuficiencia respiratoria severa, shock séptico y/o fallo multiorgánico.(46)

En abril de 2020 el Centro Nacional de Epidemiología informaba de que el 59% de los casos notificados había desarrollado neumonía, el 47% precisó ser hospitalizado, el 5% fue admitido en cuidados intensivos y un 8% falleció. En nuestro medio los síntomas más frecuentes globalmente fueron: fiebre (69%), tos (68%), disnea (31%), escalofríos (27%), molestias faríngeas (24%), diarrea (14%), vómitos (6%) y otros síntomas respiratorios (5%) (Figura 13).(47,48)

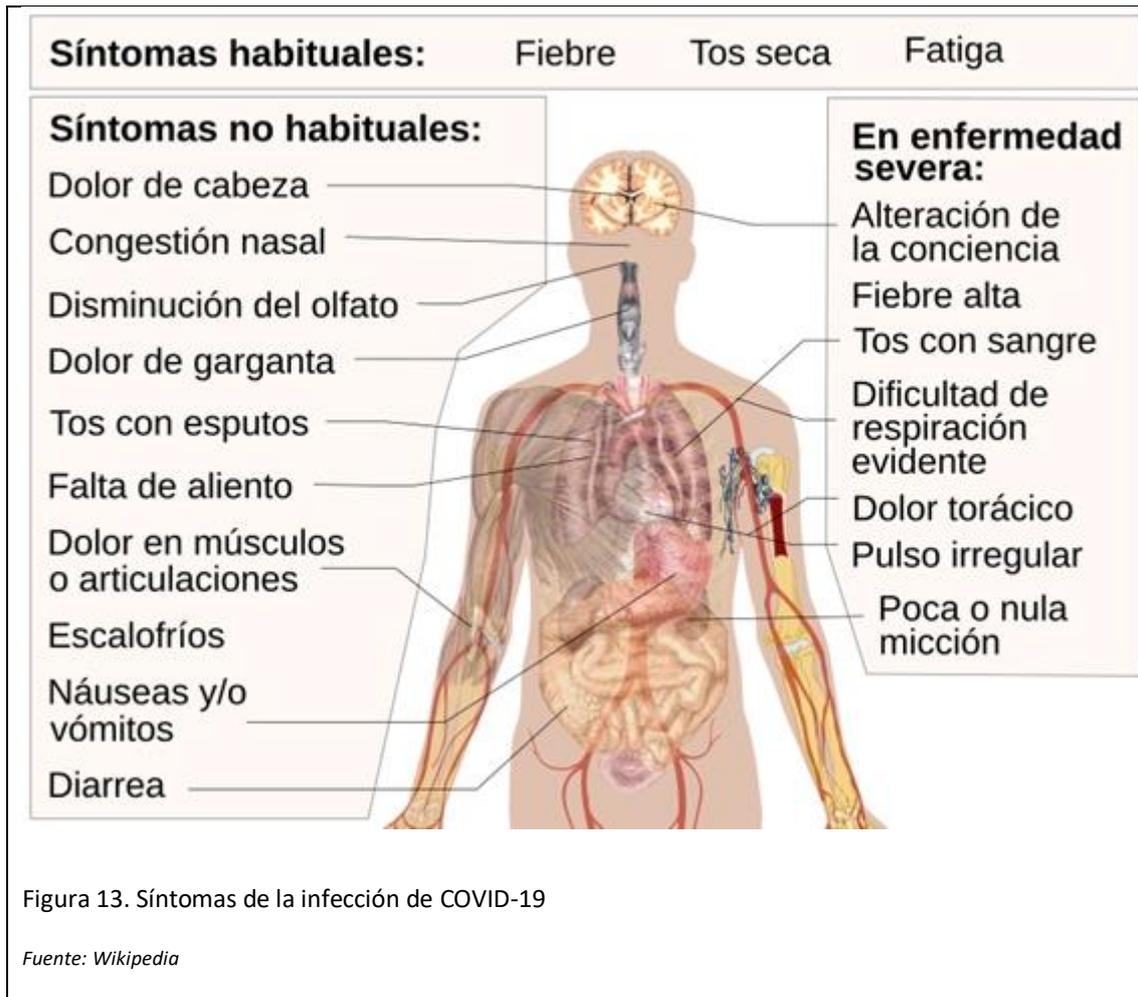


Figura 13. Síntomas de la infección de COVID-19

Fuente: Wikipedia

En todo caso, la experiencia de los primeros meses mostró que antes de la introducción de la vacuna COVID-19 que hasta uno de cada tres personas con infección por COVID-19 no padecía síntomas.(49) Y se estima, además, que cerca del 75% de los asintomáticos durante el proceso inicial de la infección continúan siéndolo en el seguimiento.(50)

Es posible definir diversas etapas en el proceso del cuadro infeccioso por SARS-CoV-2 que sirve de referencia del perfil la presentación de la enfermedad sobre todo en pacientes que no han sido vacunados:

- 1- Periodo de incubación: El periodo de incubación del COVID-19 puede ser de hasta 14 días tras la exposición. Aunque hasta un 5-10 % de pacientes pueden llegar a desarrollar síntomas tras estas dos semanas,(51) la mayoría de los casos se sitúa en cuatro o cinco días.(52) Utilizando datos de 181 casos confirmados en China con exposición identificable, la mediana del periodo de incubación fue de cinco días.(46)

La mediana del periodo de incubación de la variante *Omicron* parece ser ligeramente más corta, y los síntomas tienden a aparecer a los tres días aproximadamente.(53,54) Las determinaciones diagnósticas pueden ser imprecisas durante el periodo de incubación con diferentes sensibilidad y especificidad en función de la técnica que se emplee.

- 2- Presentación inicial: En los pacientes con COVID-19 sintomático, la tos, las mialgias y el dolor de cabeza fueron los síntomas más frecuentes. También se han descrito otras manifestaciones, como la diarrea, las molestias faríngeas, las anomalías del olfato o del gusto o incluso los episodios sincopales. Los síntomas leves de las vías respiratorias superiores (congestión nasal, coriza...) parecen más comunes con la variante *Omicron*.(54) La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección, caracterizada por fiebre, tos, disnea, insuficiencia respiratoria e infiltrados bilaterales en las imágenes del tórax.
- 3- Evolución aguda: La infección sintomática puede ir de leve a crítica. Algunos pacientes con síntomas inicialmente no graves pueden progresar a un cuadro más severo en el transcurso de pocos días.(55)

Se han descrito varias complicaciones de la COVID-19:

- Insuficiencia respiratoria. El síndrome de distrés respiratorio es la principal complicación en los pacientes con enfermedad grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. En el estudio de 138 pacientes, se desarrolló en el 20% de los pacientes una mediana de ocho días después del inicio de los síntomas; se precisó ventilación mecánica invasiva en el 12%.(56)
- Complicaciones cardíacas y cardiovasculares como arritmias, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca e incluso shock.(57,58)
- Complicaciones tromboembólicas. Los procesos tromboembólicos, incluyendo la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, son comunes en pacientes con COVID-19 grave, particularmente entre aquellos que precisan cuidados intensivos, entre los que puede aparecer entre el 10% y el 40%.(59)

También se han notificado episodios trombóticos arteriales, como el accidente cerebrovascular agudo y los cuadros de isquemia en extremidades.(60,61)

- Complicaciones neurológicas. La encefalopatía es una complicación común, particularmente entre los pacientes críticos. Los accidentes cerebrovasculares, los trastornos del movimiento, los déficits motores y sensoriales, la ataxia y las convulsiones también se han descrito, pero son menos frecuentes.(62)
- Complicaciones inflamatorias. Los marcadores de respuesta como la fiebre persistente, parámetros bioquímicos como dímero D o ferritina y citoquinas proinflamatorias elevadas se han asociado con enfermedad crítica.(41,63) Se han encontrado también complicaciones inflamatorias y manifestaciones mediadas por autoanticuerpos.(64) Es el caso del síndrome de Guillain-Barré que puede presentarse cinco a días después de los síntomas iniciales.(65) También se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico más tardío con características clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico en niños tras COVID-19.(66)
- Infecciones secundarias. Algunos enfermos con COVID-19 pueden padecer también infecciones por otros gérmenes: coinfecciones bacterianas de inicio en el 8% y sobreinfecciones en el 20%.(67,68)

Entre los pacientes ingresados en UCI, la puntuación en el índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y la elevación del dímero D se encontraban asociados a una mayor mortalidad.(69) Además, los niveles elevados de IL-6, troponina I y LDH y la linfopenia se observaron con más frecuencia en pacientes con COVID grave. El registro internacional de UCI en Europa encontró que los niveles de creatinina, lactato y potasio, la SAFI, el gradiente de oxígeno alveolo-arterial y la cardiopatía isquémica también fueron predictores de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.(70)

- 4- Recuperación y secuelas a largo plazo. El tiempo de recuperación de COVID-19 es muy variable y depende de la gravedad de la enfermedad, de las comorbilidades preexistentes y de la edad. Los pacientes con una infección leve suelen recuperarse en un plazo de semanas, mientras que los que han padecido un cuadro grave pueden tardar meses e incluso padecer secuelas crónicas a largo plazo, aunque el escaso seguimiento de los casos en una enfermedad muy reciente no permite conocer cuál es su evolución tras un seguimiento prolongado. Los síntomas persistentes más comunes son astenia, disnea, dolor torácico, tos y alteraciones neurológicas, incluidos los déficits cognitivos.(71,72)

Se ha descrito una entidad denominada COVID crónico o COVID persistente o, como recomienda catalogarlo la OMS "*post-COVID-19 condition*", en que los síntomas pueden ser persistentes o aparecer tras un periodo asintomático semanas o meses después de la infección inicial. Su aparición no parece guardar una relación directa con la gravedad de la infección inicial y es más frecuente en mujeres de edad media.(73) La causa exacta no está clara, aunque es probable que sea multifactorial. Las hipótesis sugeridas incluyen, entre otras, la persistencia de virus o proteínas virales en el organismo, la existencia de autoanticuerpos que actúan contra proteínas moduladoras que alterarían la función inmunitaria y la presencia de un estado crónico de hiperinflamación.(74) La estimación de la prevalencia del COVID persistente en nuestro medio puede variar entre el 5% y el 60% en función de los criterios, del perfil de los pacientes y de la sensibilidad y especificidad de las técnicas de diagnóstico y de búsqueda de casos. En un estudio de pacientes que requirieron hospitalización durante la fase aguda, hasta dos de cada tres continuaba presentando síntomas a los seis meses de seguimiento, predominantemente síntomas respiratorios (42%), seguidos de sistémicos (36%), neurológicos (21%) y psicológicos (12%). (75,76)

Se diferencian tres fenotipos clínicos dentro del COVID persistente: permanente (sin cambios clínicos durante el seguimiento), recidivante o recurrente (con un curso episódico y fluctuante, con intervalos de exacerbación y remisión de los síntomas), y de mejoría lentamente progresiva. En general, hay una tendencia a la mejora espontánea de los síntomas persistentes después de la COVID-19, pero es difícil determinar el porcentaje de pacientes que mejoran y el tiempo necesario para lograr la mejoría.

Hay estudios prospectivos que indican que la vacunación en pacientes con COVID-19 persistente puede ayudar también a mejorar los síntomas.(77)

1.3.4 Factores de riesgo

La edad y el sexo son factores de riesgo que se asocian a una mayor gravedad de la COVID-19: en un análisis realizado en Inglaterra más del 90% de las muertes relacionadas con la COVID-19 se produjeron en personas mayores de 60 años y el 60% en hombres.(78) OpenSAFELY, un registro de pacientes COVID en Inglaterra, analizó 17278392 pacientes y 10926 muertes relacionadas con COVID-19. La muerte por esta enfermedad estaba significativamente asociada a la etnia (caucásicos, raza negra y sur de Asia mayor riesgo), el sexo (con un riesgo relativo de 1,59 en el varón), la edad elevada y el diagnóstico de diabetes o de asma grave.(79) En España, la tasa de infección por la COVID-19 fue superior en mujeres, llegando al 65% de las infecciones durante abril y mayo de 2020. Sin embargo, la tasa de mortalidad fue 1,8 veces mayor en varones.(80) Estos datos concuerdan con los reportados inicialmente en China, donde la tasa de letalidad fue del 2,8% en hombres frente al 1,7% en mujeres. Una revisión que recoge datos epidemiológicos sobre casos confirmados de COVID-19 en Europa y China hasta abril de 2020 encontró que la diferencia entre los sexos parecía más evidente entre los 50 y los 59 años. Según la serie publicada en China, el grupo de pacientes de 80 años o más tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con un 15%. En España, el 21% de los pacientes mayores de 80 años fallecieron por las complicaciones causadas por este proceso.(81)

En China, los enfermos que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad inferior al 1% mientras que los que sí las padecían tuvieron tasas del 10% con enfermedad cardiovascular, 7% con diabetes, 6% para enfermedad respiratoria crónica o hipertensión arterial (HTA) y del 5% con cáncer.(69,82) Un metaanálisis de seis estudios publicados en China con 1527 pacientes con COVID-19 reveló una prevalencia de diabetes del 10%, de enfermedades cardiovasculares del 16% y de HTA del 18%. La presencia de estos factores se asoció con un riesgo entre dos y tres veces mayor de enfermedad grave o de requerir ingreso en UCI.(69) De manera similar Grasselli et al.(83) analizaron 1591 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI en Italia, el 49% de los pacientes tenían

HTA, el 21% tenían enfermedad cardiovascular y el 17% tenían diabetes. También en Estados Unidos analizaron los pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva y encontraron 54% de los pacientes ventilados tenían HTA, el 19% enfermedad coronaria, el 28% diabetes y el 43% tenían obesidad. En concreto, las enfermedades cardiovasculares no son solo un factor de peor pronóstico,(84,85) también la COVID-19 puede genera estos problemas con lesiones miocárdicas, arritmias, síndrome coronario agudo y cuadros tromboembólicos.

La tasa de mortalidad por COVID-19 también es mayor en la población obesa. Un estudio retrospectivo encontró que el 47% de los pacientes ingresados en UCI presentaban obesidad, estimada como un índice de masa corporal superior a 30, y que el 90% de pacientes con índice de masa corporal superior a 35 precisaron ventilación mecánica invasiva.(86) Los pacientes con menos de 60 años y un índice de masa corporal entre 30 y 35 fueron 1,8 más propensos a ingresar en la UCI por COVID-19 en comparación con individuos con índice de masa corporal inferior a 30 mientras que los de índice de masa corporal superior a 35 lo fueron 3,6 veces.(87)

Ya era conocido que los fumadores tienen el doble de probabilidades de padecer gripe y de presentar cuadros más complicados y una mayor mortalidad por MERS-CoV.(88) Una revisión sistemática, fundamentalmente basada en estudios en China, concluyó que los pacientes fumadores tienen también 1,4 veces más riesgo de presentar síntomas graves de COVID-19 y 2,4 veces más probabilidades de ser ingresados en una UCI, necesitar ventilación mecánica o morir en comparación con los no fumadores.(89) Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) también se asoció de forma significativa con la enfermedad grave por COVID-19 y el ingreso en UCI.(90)

La inmunosupresión compromete la respuesta frente al virus y aumenta el riesgo de infección grave. En receptores de trasplante en China e Italia la evolución de los pacientes fue muy desigual, pudiendo estar relacionada con otras comorbilidades.(91,92) Las personas infectadas por el VIH podrían tener un mayor riesgo de gravedad en caso de coinfección, especialmente aquellas con comorbilidades, recuento de células CD4 más bajos o carga viral no suprimida.

Los pacientes con cáncer son más susceptibles a las infecciones que la población general debido a su estado de inmunosupresión por el propio tumor y por sus tratamientos.(93) Y el COVID-19 en pacientes oncológicos puede asociarse con un peor pronóstico que depende, fundamentalmente, de la situación basal del paciente(94) y de factores como la edad (la mayor parte de los paciente oncológicos tienen más de 60 años) o las comorbilidades, algunas inducidas por los mismos factores que han favorecido la aparición del cáncer, como puede ser el tabaquismo. En un metaanálisis basado en 11 artículos, se estima que alrededor del 2% de los pacientes con COVID-19 en China tenían cáncer.(95) Además, los datos iniciales sugerían que estos enfermos tienen un mayor riesgo de enfermedad grave, ingreso UCI, uso de ventilación mecánica o muerte.(96)

Por lo tanto, a la vista de esta evidencia, los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave se podrían resumir en edad avanzada, sexo varón, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, EPOC, tabaquismo, inmunodepresión y cáncer.

1.4 Tratamientos y vacunas

1.4.1 COVID-19: un escenario de toma de decisiones urgentes

Afrontar una pandemia provoca conflictos a diferentes niveles; desde las medidas tomadas por el gobierno a las decisiones por parte del personal sanitario. En cada nivel, las organizaciones han intentado que sus decisiones se conformaran a las recomendaciones preexistentes, sobre todo las que definían la sistemática de actuación en caso de emergencia diseñadas a partir de la experiencia de catástrofes o emergencias anteriores. Pero con el tiempo se ha evidenciado que eran -y siguen siendo- muchas las lagunas que quedan sin cubrir, entre ellas el modo de afrontar una pandemia de estas dimensiones en lo que es su impacto social y en el caso concreto de la atención de los pacientes.

En relación con la investigación clínica, la crisis mundial que ha generado la COVID-19 ha llevado a que los organismos de investigación nacionales e internacionales hayan lanzado llamamientos urgentes a acción.(97) La mortalidad, la morbilidad grave, el desconocimiento del virus, la falta de datos sobre opciones terapéuticas eficaces, sobre la detección, sobre los mecanismos de propagación y contagio o sobre el diseño de vacunas han dado lugar a iniciativas de investigación científica médica urgentes y a gran escala

para responder a estas necesidades. La urgencia por conseguir resultados puede suponer una amenaza al rigor metodológico y ético de los estudios.(98) Y en un escenario como el COVID-19, una investigación poco ética o negligente puede tener consecuencias graves tanto para los que participan en estos estudios como para aquellos en los que se van a aplicar los resultados y en la salud física, la salud emocional y la salud de la población en general.(99) En este contexto, las prisas pueden hacer que se pasen por alto o se descuiden los perfiles éticos, lo que puede producir una segunda oleada de problemas.

Muchos de los Comités Éticos de Investigación reconocieron inmediatamente la necesidad de acelerar la revisión de los protocolos de investigación de COVID-19 con "procedimientos de revisión rápida", (100) de modo que no se demorara el inicio de los ensayos.(101) Si ya en 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó "*Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease*"(102) para garantizar la validez científica, los derechos y la seguridad de los participantes en los estudios realizados durante epidemias, en abril del 2020 la *PanAmerican Health Organization* publicó una guía para la supervisión de los estudios propuestos para COVID-19(103) en que recomendaba a los investigadores que los evaluaran continuamente. Y en el contexto de la pandemia, la supervisión de la investigación sobre COVID-19 debería ser más frecuente por la velocidad con que se publicaban nuevos resultados. Como se ha podido comprobar, la producción científica rápida ha repercutido en ocasiones en el equilibrio entre riesgo y expectativa de beneficios, en la calidad de los estudios sobre COVID-19 y también en la fiabilidad de los resultados. Cualquier ensayo aceptable éticamente de inicio puede dejar de serlo a la luz de la evidencia nueva y esto es especialmente relevante en un escenario en que esta nueva evidencia se generaba prácticamente a diario. Es el caso de los estudios que valoraban la hidroxiclороquina como tratamiento para el COVID-19. Después de que la publicación de los resultados del ensayo RECOVERY(104) mostrara su ineficacia en pacientes hospitalizados con COVID-19, fue preciso revisar y modificar o incluso suspender otros estudios en curso, como sucedió con el ensayo SOLIDARITY.(105)

1.4.2 Tratamientos farmacológicos

A pesar de los avances en su detección, no se ha encontrado un tratamiento específico para la COVID-19. Con los primeros pacientes se emplearon de forma empírica agentes que habían demostrado actividad antiviral *in vitro* contra los coronavirus y también los que se habían administrado durante brotes anteriores de SARS de 2003, gripe H1N1 de 2009 y el MERS de 2015.(106)

Los ensayos clínicos iniciales con estos fármacos se centraban en tratar aumentar la supervivencia, principalmente con pacientes hospitalizados en los que la tasa de mortalidad se elevaba inicialmente al 35% en población mayor de 65 años y al 54% por encima de 80 años.(69,107,108) Se estudiaron antipalúdicos como la hidroxicloroquina, inhibidores de la proteasa como lopinavir/ritonavir o inhibidores de la IL-6 como tocilizumab con resultados poco esperanzadores.(104,105) El remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa, ha sido el agente antiviral más estudiado. Un estudio doble ciego, aleatorizado contra placebo, que incluyó 1062 enfermos moderados y graves, demostró que los pacientes con remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación más corta (10 días) que con placebo (15 días). El estudio SOLIDARITY(105) incluyó 5451 pacientes hospitalizados y comparó remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir más Interferón β -1a y los antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina. No se encontró ningún efecto del remdesivir en la mortalidad a los 28 días, en la necesidad de ventilación mecánica o en la duración de la hospitalización. El baricitinib es un medicamento inhibidor de la quinasa Janus (JAK 1 y 2) que sirve especialmente para reducir la inflamación y se usa para tratar la artritis reumatoide. El grupo ACTT-2 publicó un ensayo con distribución aleatoria y doble ciego que estudió la adición de baricitinib a remdesivir.(109) Baricitinib más remdesivir fue superior a remdesivir solo en la reducción del tiempo de recuperación y mejoría clínica, especialmente en los pacientes que precisaban oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva.(109)

El primer fármaco probado con impacto en la mortalidad han sido los corticoides. Pero para emplearlo fue preciso superar de inicio la prevención por el efecto potencial en la supresión de la respuesta inmunitaria durante la fase de replicación viral temprana de la COVID-19, ya que una carga viral elevada se asocia a un mayor riesgo de deterioro

respiratorio y mortalidad. La dexametasona demostró beneficio en varios ensayos.(104,110,111) En el RECOVERY,(104) se distribuyeron 2104 pacientes de manera aleatoria a recibir dexametasona durante 10 días y 4321 pacientes a tratamiento habitual. Un 22% de los que recibieron dexametasona y un 25% del brazo de tratamiento habitual fallecieron en un plazo de 28 días ($p < 0,001$). La dexametasona redujo las muertes en un tercio en el subgrupo de pacientes que recibían ventilación mecánica invasiva (29% frente a 41%) y en una quinta parte en los que recibían únicamente oxígeno (21% frente a 25%). Sin embargo, no redujo la mortalidad en los pacientes que no precisaban soporte respiratorio. De este modo, una pauta corta de corticoide en una dosis equivalente a 6 mg diarios de dexametasona pasó a ser el tratamiento estándar en pacientes hospitalizados con soporte respiratorio.

Los primeros resultados con antivirales como molnupiravir y paxlovid en pacientes no hospitalizados con enfermedad leve a moderada han mostrado una reducción del riesgo de hospitalización y muerte relacionado con COVID-19. El ensayo MOVE-OUT(112) comparó molnupiravir y placebo en adultos no hospitalizados que comenzaron con síntomas en los cinco días siguientes a la aleatorización. El análisis a los 29 días mostró que el 6,8% de los pacientes tratados con molnupiravir fueron hospitalizados o murieron en comparación con el 9,7% de los tratados con placebo, lo que suponía una reducción del riesgo relativo de mortalidad del 30% y del riesgo absoluto del 3% ($p = 0,02$). El estudio EPIC-HR,(113) aleatorizado y doble ciego, incluyó a 2246 pacientes con infección por COVID-19 y con síntomas de leves a moderados. Los resultados finales demostraron que paxlovid administrado en los cinco días siguientes al inicio de los síntomas redujo el riesgo de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con el COVID-19 en un 88% en comparación con el placebo ($p < 0,001$). Hasta el día +28 tras la aleatorización, el 0,8% de los pacientes del brazo de paxlovid fueron hospitalizados o murieron frente al 6,3% del brazo de placebo. A pesar de su eficacia en estadios iniciales, estos antivirales no demostraron beneficio clínico una vez establecido el cuadro inflamatorio.(114)

1.4.3 Tratamientos con plasma y anticuerpos

Aunque inicialmente el plasma convaleciente recibió la autorización de uso de emergencia de la FDA (*Food and Drugs Administration*) de Estados Unidos, se trató de una decisión controvertida debido a la falta de apoyo en una evidencia sólida.(115) En un estudio comparativo multicéntrico con distribución aleatoria llevado a cabo en China que incluyó 103 pacientes el plasma no demostró mejoría en probabilidad de recuperación a los 28 días.(116) Libster et al.(117) administraron plasma de convalecencia con títulos elevados de IgG a 160 pacientes con una edad de al menos 75 en las 72 horas siguientes a la aparición de síntomas leves de COVID-19 y apreciaron una reducción de la progresión a enfermedad grave. Sin embargo, en un estudio similar llevado a cabo en España con 376 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de hospitalización entre el grupo de plasma (22 de 188 participantes, 12%) y el grupo control (21 de 188 participantes, 11%) y tampoco en la reducción de la carga viral a los 7 días, la duración de los síntomas, la necesidad de ingreso en la UCI o en los parámetros inflamatorios pronósticos en sangre.(118) En un metaanálisis que incluyó ocho ensayos y 2341 pacientes se concluyó que globalmente no existía relación entre uso de plasma y beneficio clínico, aunque se sugería una tendencia favorable en pacientes con mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debido a enfermedades preexistentes, como diabetes o cardiopatías.(119)

Los anticuerpos monoclonales son proteínas artificiales que ayudan a neutralizar los agentes patógenos, de forma similar al plasma de convalecencia. Al unirse a la proteína viral S y a los receptores de la ACE-2 pueden ayudar a bloquear la invasión viral. En el ensayo aleatorizado de fase 2/3BLAZE-1 se incluyeron 613 pacientes ambulatorios que dieron positivo a la infección por SARS-CoV-2 y presentaban uno o más síntomas de leves a moderados. El objetivo del estudio era determinar el efecto de la monoterapia con bamlanivimab y de la terapia combinada con bamlanivimab y etesevimab sobre la carga viral en pacientes con COVID-19 de leve a moderada. En la parte de fase 2 del ensayo, no observaron diferencias significativas en el cambio de la carga viral con tres dosis diferentes de bamlanivimab en monoterapia en comparación con el placebo; pero la combinación de bamlanivimab y etesevimab sí que disminuyó significativamente la carga viral del SARS-CoV-2 en el día 11.(120) Estos datos se confirmaron en el estudio fase 3,

en que bamlanivimab con etesevimab se asociaron a una menor incidencia de hospitalizaciones y muertes relacionadas con el COVID-19 en comparación con placebo (2,1% vs 7,0%).(121)

La administración de sotrovimab, un anticuerpo monoclonal neutralizante contra una región altamente conservada de la proteína S, consiguió reducir el riesgo de hospitalización o muerte en pacientes no hospitalizados con enfermedad COVID-19 leve a moderada con riesgo alto de progresión de la enfermedad debido a su edad avanzada o sus comorbilidades. La administración de la combinación de casirivimab e imdevimab ha demostrado un efecto beneficioso en dos escenarios diferentes. En el estudio RECOVERY (122) redujo la mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados seronegativos (sin respuesta inmunitaria humoral propia). Y en pacientes no hospitalizados asintomáticos redujo la incidencia de COVID-19 sintomático a los 28 días.(123)

1.4.4 Prevención con tixagevimab-cilgavimab

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos aislados de células B obtenidas de personas infectadas con SARS-CoV-2. El estudio PROVENT(124) (ensayo clínico fase III aleatorizado 2:1, doble ciego y controlado con placebo) incluyó adultos no vacunados o no respondedores a la vacunación, sin infección previa conocida por COVID-19, con serología negativa para COVID-19 y con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19. Un 0,2% de los participantes en el grupo con tixagevimab-cilgavimab padecieron un COVID-19 sintomático comparado con un 1,0% en el grupo de placebo, lo que supuso una reducción del riesgo relativo de 77% ($p < 0,001$), que aumento hasta el 83% al prolongar la mediana de seguimiento hasta los seis meses. Se produjeron cinco casos de COVID-19 graves o críticos y dos muertes relacionadas con la infección, todos ellos en el grupo de placebo.

Sin embargo, el tratamiento mostraba ciertas limitaciones como su menor actividad frente a subvariantes de *Omicron* y la incidencia de eventos adversos cardiacos graves (insuficiencia cardiaca, infartos, arritmia, etc.) lo que lo hace desaconsejable en sujetos con al menos dos factores de riesgo cardiovascular.

1.4.5 Vacunas

Los principales países industrializados han hecho un esfuerzo sin precedentes para desarrollar rápidamente vacunas para prevenir la infección por COVID-19. Dos vacunas de ARNm y varias vacunas con vectores de adenovirus han demostrado eficacia en la prevención del COVID-19, sobre todo en la aparición de cuadros graves.

Con su llegada, las vacunas han cambiado de manera radical la infección por COVID-19. Además de una efectividad estimada frente a la infección por SARS-CoV-2 superior 80%, han conseguido cambiar el curso de la enfermedad previniendo los eventos graves, como la hospitalización (71%) y el fallecimiento (82%).(125) La vacunación se asoció a una menor presencia de síntomas independientemente de la edad del paciente. Una de las excepciones fue el estornudo que fue más frecuente en los individuos vacunados.(126) Un estudio británico con más de un millón de pacientes encontró que los pacientes vacunados (con una o dos dosis) tenían con más frecuencia menos de cinco síntomas durante el periodo agudo, siendo la mayoría asintomáticos, y también, la probabilidad de acudir al hospital era menor en comparación con pacientes no vacunados.

Aunque la vacunación se ha intentado difundir de manera global, el ritmo de implantación está siendo muy desigual. Por eso el efecto de la vacuna se ha apreciado de manera más relevante en países desarrollados lo que les ha permitido limitar las medidas de restricción, distanciamiento o confinamiento y recuperar buena parte de la actividad previa a la pandemia. La OMS recomienda que, mientras el suministro de vacunas sea limitado, se vacune primero a las personas con mayor riesgo de contraer COVID-19. Esto incluye a las personas que tienen más probabilidades de contraer una enfermedad grave si se infectan (personas mayores y personas con enfermedades existentes) y a las personas que tienen más probabilidades de estar expuestas al virus (como los trabajadores sanitarios).

Las personas que están embarazadas tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades graves y de tener un parto prematuro si se infectan con COVID-19, por lo que la OMS recomienda que también se les dé prioridad una vez que se hayan vacunado los primeros grupos.

Son varias las vacunas COVID-19 validadas para su uso por la OMS:(127)

- La vacuna Comirnaty de Pfizer/BioNTech, aprobada el 31 de diciembre de 2020.
- Las vacunas SII/COVISHIELD y AstraZeneca/AZD1222, el 16 de febrero de 2021.
- La vacuna Janssen/Ad26.COV 2.S desarrollada por Johnson & Johnson, 12 de marzo de 2021.
- La vacuna Moderna COVID-19 (mRNA 1273), el 30 de abril de 2021.
- La vacuna COVID-19 de Sinopharm, el 7 de mayo de 2021.
- La vacuna Sinovac-CoronaVac, 1 de junio de 2021.
- La vacuna Bharat Biotech BBV152 COVAXIN, 3 de noviembre de 2021.
- La vacuna Covovax (NVX-CoV2373), el 17 de diciembre de 2021.
- La vacuna Nuvaxovid (NVX-CoV2373), 20 de diciembre de 2021.

Las vacunas COVID-19 autorizadas por la OMS son seguras para la mayoría de las personas de 18 años o más, incluidas las que tienen enfermedades preexistentes, como trastornos autoinmunes, HTA, diabetes, asma, enfermedades pulmonares, hepáticas y renales, así como infecciones crónicas estables y controladas. La vacuna de Pfizer puede administrarse con seguridad a niños a partir de los cinco años. Tanto la vacuna de Moderna como la de Pfizer están autorizadas para su uso en niños a partir de 12 años.(128–130) La vacunación en niños y adolescentes sanos se recomienda una vez se haya logrado una cobertura alta con dos dosis en los grupos de mayor prioridad. A adolescentes y niños mayores de cinco años con comorbilidades que les hagan correr un riesgo significativamente mayor en caso de contraer la COVID-19 se les puede ofrecer la vacunación junto con otros grupos de alta prioridad.

La protección que se obtiene de las vacunas COVID-19 puede disminuir con el tiempo. La evidencia muestra que la eficacia disminuye alrededor de cuatro a seis meses después de que se haya recibido.(131–133) Goldberg et al(134) demostraron que las personas mayores que se vacunaron a principios de año tenían el doble de riesgo de enfermedad grave por COVID-19 durante un brote de julio de 2021 en comparación con individuos los que recibieron la vacuna más recientemente. Bar-On et al.(135) encontraron que las personas mayores que habían recibido una tercera dosis de la vacuna tenían menos pro-

babilidades de infectarse y de desarrollar una enfermedad grave. Puranik et al.(136) encontraron una disminución de la protección contra la infección a los seis meses de recibir la vacuna. Estos datos tienen una importancia añadida si se tiene en cuenta que la reducción de las tasas de infección debería ayudar a romper el ciclo de transmisión del virus y disminuir la probabilidad de aparición de virus resistentes,(137).

El descenso de la probabilidad de infectarse y de desarrollar una enfermedad grave obtenida gracias a la revacunación o a las dosis de refuerzo, fundamenta la recomendación de la OMS de que las personas mayores de 18 años reciban una dosis de refuerzo a los cuatro a seis meses de completar la primera dosis.(127)

1.5 Irradiación en procesos neumónicos

1.5.1 La radioterapia en enfermedad inflamatoria

La radioterapia a baja dosis (*low-dose radiotherapy*: LD-RT) ha demostrado ser un tratamiento eficaz para las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas(138,139) ya que puede modular la función de las células inflamatorias, como las endoteliales y los polimorfonucleares y macrófagos. Esta relación entre radioterapia y respuesta inflamatoria parece dicotómica ya que mientras que con dosis altas (superiores a 2,0 Gy) ejerce efectos proinflamatorios,(140) en la LD-RT se aprecian propiedades antiinflamatorias.

1.5.1.1 Estudio in vitro

Adhesión de leucocitos y células endoteliales

Los mediadores proinflamatorios producidos por los macrófagos y las células dendríticas en un tejido dañado estimulan la adhesión de leucocitos de sangre periférica a las células endoteliales vasculares, lo que supone un primer paso en la cascada inflamatoria. Inicialmente esta unión se genera con la L-selectina en la superficie de los leucocitos y la E-selectina y P-selectina en la de las células endoteliales.(141) A continuación se refuerza gracias a las moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2), la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), la molécula de adhesión celular al endotelio plaquetario de plaquetas (PECAM-1) y la molécula de adhesión a la mucosa (MAdCAM-1).(142) Seguidamente se produce una acumulación de linfocitos B y T, como respuesta inmunitaria específica de antígenos, junto con granulocitos y monocitos/macrófagos.

Estudios *in vitro* analizaron el proceso de adhesión y el efecto de LD-RT(143,144) y encontraron que dosis 0,3 a 0,6 Gy reducen la adhesión los leucocitos de sangre periférica a las células endoteliales. Arenas et al.(145) irradiaron con dosis de 0,1, 0,3 y 0,6 Gy ratones a los que habían inducido una inflamación sistémica y apreciaron que tras estas dosis bajas de irradiación la cantidad de leucocitos adheridos se redujo significativamente.

Macrófagos/monocitos

Los monocitos/macrófagos promueven los procesos inflamatorios locales mediante fagocitosis, presentación de antígenos, secreción de citoquinas, liberación de intermediarios de oxígeno reactivos y expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que media la producción de óxido nítrico (NO).(146) El NO, a su vez, contribuye a la formación de edema en la inflamación aguda y aumenta permeabilidad vascular.(147) Hildebrandt et al(143) demostraron que dosis de irradiación de 5 a 10 Gy aumentan la producción de NO mientras que dosis de 0,3 a 0,6 Gy la reducen.

La secreción de citoquinas moduladoras es un mecanismo molecular que regula la respuesta inflamatoria. Citoquinas como IL-1, IL-8 y TNF- α activan componentes celulares de forma proinflamatoria, (148) mientras que TGF- β 1 o IL-10 actúan como antiinflamatorias.(149) O'Brien-Ladner et al(150) encontraron un aumento significativo de TNF- α y de IL-1 tras irradiar con 2,0 Gy macrófagos alveolares mientras que dosis entre 0,3 y 1,0 Gy aumentaban la secreción de citoquinas antiinflamatorias.(151,152)

Las dosis bajas también han mostrado que aumentan la apoptosis de monocitos/macrófagos y con ello frenan también del proceso inflamatorio.(153)

Meziani et al.(154) utilizó el lipopolisacárido del virus de la gripe H1N1 inoculado en las vías respiratorias como modelo murino de neumonía y la estimulación del receptor TLR-3 en macrófagos pulmonares humanos. Al tejido aislado pulmonar de ratones y humanos se le administró una dosis única de 0,5 o 1,0 Gy. El análisis anatomopatológico mostró una disminución de la neumonía inducida por lipopolisacárido con su componente de destrucción del parénquima pulmonar y de la infiltración peribronquial. También se apreció un mayor porcentaje de macrófagos productores IL-10, una interleucina con

propiedades antiinflamatorias. En el caso de inoculación de H1N1, se observó una disminución del daño del tejido pulmonar y de la infiltración de células inmunitarias como CD45+. La irradiación de macrófagos pulmonares humanos estimulados con el ligando TLR-3 *ex vivo* aumentó la secreción de IL-10 y disminuyó la producción de sustancias proinflamatorias como interferón gamma e IL-6. En resumen, las dosis bajas de irradiación (0,5 a 1,0 Gy) parecen regular el proceso inflamatorio también a nivel pulmonar y desviar los macrófagos pulmonares hacia un perfil antiinflamatorio.

1.5.2 La radioterapia en el tratamiento de neumonías

1.5.2.1 Estudios experimentales con animales

Al mismo tiempo que se avanzaba en la investigación de la irradiación de procesos oncológicos, comenzaron los estudios para evaluar la capacidad de la radiación ionizante como opción terapéutica en la neumonía bacteriana y viral en modelos animales. Entre 1941 y 1946, se utilizaron cobayas, perros y ratones con neumonías bacterianas potencialmente letales y gatos con procesos víricos menos severos. Fried(155) mostró en cobayas que la radiación disminuía los síntomas, como la disnea, especialmente si se administraba de manera temprana, es decir, a las 6, 12 o 24 horas de la inoculación de la bacteria. Además, mientras que el pulmón de los animales no irradiados mostraba una infiltración hemorrágica severa con los alveolos colapsados y exudados severos, en los irradiados la infiltración intersticial era menor, con gran número de alvéolos funcionales con aire en su interior y menor congestión de los vasos sanguíneos.

Lieberman(156) investigó con perros usando tres niveles de voltaje (80, 135 y 200 MV) y los comparó con un grupo control. En el experimento de 80 MV los perros irradiados murieron, de promedio, un día más tarde que los perros control (3,5 frente a 4,5 días). Del grupo de 135 MV no pudieron sacarse conclusiones robustas ya que la muestra fue de tan solo cuatro perros. No obstante, en el experimento de 200 MV con ocho perros control y 13 irradiados, todos los perros de control murieron a los 2 días de la inoculación de la neumonía mientras que de los irradiados cinco sobrevivieron mientras que los ocho que murieron lo hicieron a los ocho días de la inoculación.

Dubin et al.(157) usaron ratones y los irradiaron con 5 rads y 100 rads, 48 horas antes de la inoculación o 24 horas después. Observaron una disminución en la mortalidad en

el grupo de 100 rads 48 horas antes de la inoculación y en el de 5 rads 24 horas después de la inoculación.

Jackson et al.(158) generaron un modelo preclínico de irradiación a dosis bajas en ratones inoculados con bleomicina a los que irradiaron los pulmones con dosis de 0,5, 1,0 y 1,5 Gy. El peso corporal se utilizó como una estimación subrogada de la gravedad de la neumonía. Se recogió tejido pulmonar para histología y citometría de flujo el día +10 y se realizó también una tomografía axial computadorizada (TAC) antes de la irradiación y también el día +10. La bleomicina causó una neumonitis de gravedad variable que se correlacionó con la pérdida de peso. La radioterapia a 1,0 Gy se asoció con una mayor proporción de ratones que recuperaban el 98% de su peso corporal inicial y en los que mostraban cambios pulmonares histopatológicos menos graves. Además, el tratamiento con 1,0 Gy redujo significativamente los macrófagos intersticiales, las células dendríticas CD103+ y los híbridos neutrófilos-DC. Sin embargo, las dosis de 0,5 y 1,5 Gy no tuvieron efecto en el peso corporal ni en la citometría de la neumonitis inducida por la bleomicina.

En gatos se indujo una neumonía atípica vírica,(157) y se distribuyeron en tres grupos: uno control y dos de radiación (100 rads) que se administraba a las 24 horas (grupo 1) o a las 48 horas (grupo 2) de la inoculación. El tratamiento con irradiación redujo los efectos de la neumonía en un 50% en el grupo 1 y en un 25% en el grupo 2. En el grupo 1 se acortó la fase aguda de la enfermedad de 10 a cinco días.

1.5.2.2 Series históricas en humanos

La principal opción terapéutica para el tratamiento de la neumonía antes de la aparición de la penicilina era la terapia de suero.(159) Es en las primeras décadas del siglo XX cuando surge la radioterapia como una alternativa debido al efecto antiinflamatorio que podía llevar a una reversión de los síntomas y a facilitar la resolución de la enfermedad. Varios estudios de la primera mitad del siglo XX mostraron la capacidad del tratamiento con rayos X de reducir la mortalidad por procesos neumónicos equiparable al de la terapia con suero (Tabla xx). La radioterapia presentaba las ventajas, frente a la sueroterapia, de una recuperación más rápida de los pacientes y una eficacia aparente frente a diferentes cepas de microorganismos.

	Referencias	Casos curados/ Casos totales
Neumonías refractarias a tratamientos	Musser and Edsall (160)	1/1
	Edsall and Pember-ton(161)	2/2
	Quimby and Quimby (162)	11/12
	Krost (163)	11/12
	Merritt and Mcpeak(163)	6/7
	Correll and Cowan (164)	7/9
Neumonía postoperatoria	Fried (165)	32/40
Neumonía lobar	Powell (167)	215/231
	Scott (168)	111/138
	Solis-cohen and Levine (166,167)	40/42
	Settle	32/34
	Rousseau et al. (152)	98/104
Neumonía viral	Rousseau et al. (152)	22/29
	Oppenheimer (169)	45/56
Neumonía intersticial	Oppenheimer (168)	33/36
Neumonía atípica	Correll and Cowan (164)	22/23

Tabla 4. Estudios de pacientes con neumonías tratados con rayos X

En 1905, Musser y Edsall(160) en la Universidad de Pennsylvania trataron con rayos X a cinco pacientes con neumonía y se observaron una resolución clínica y radiológica progresiva. Ellos creían que cuando la neumonía no se resolvía y aparecían consolidaciones con exudado y sobreinfección bacteriana se producía fermentación. Dado que los rayos X mejoraban los procesos de fermentación (es decir, metabólicos), plantearon que podrían acelerar los procesos autolíticos y la digestión metabólica del material exudativo, lo que llevaría a la resolución de la neumonía.

Quimby y Quimby(162) trataron a 12 pacientes con neumonía no resuelta con resultados similares, aunque su hipótesis era diferentes ya que se centraban en el poder de ionización celular de los rayos X. Casi dos décadas más tarde, Heidenhain y Fried(165) demostraron que el tratamiento con rayos X bloqueaba o reducía inflamaciones superficiales de todo tipo, no solo las observadas en carbuncos y furúnculos. Presentaron 243 casos de *infecciones pirogénicas* agudas y subagudas tratadas con rayos X en que la mayoría alcanzó una mejoría clínica a las 24-48 horas del tratamiento. Krost(169) confirmó la eficacia de este tratamiento en niños; inicialmente objetivó la mejoría de un caso con neumonía tras la realización de una radiografía y luego trató a 12 niños y reportó mejoría en 11 de ellos.

La selección de las dosis para tratar la neumonía se basaba en publicaciones sobre tratamiento de carbuncos con radiación. Esta dosis era guiada por la dosis de eritema cutáneo (*standard erythema dose*: SED), un concepto desarrollado como límite superior de exposición en el marco de la salud laboral durante finales de la década de los veinte.(170) Aun así, muchos estudios de la época no especificaban cuál era esta SED ya que dependía de factores como la sensibilidad cutánea, los filtros que se pudieran emplear y el tiempo de exposición. En el fondo, la SED no era una dosis concreta sino más bien algo que se dejaba a criterio del especialista, aunque solía situarse en los 350 a 500 rads. En esos años, las dosis utilizadas para el tratamiento de los carbuncos oscilaban entre 0,5 y 0,75 SED,(171) aunque la tendencia fue a realizar exposiciones bajas durante más tiempo. En la década de los treinta estas dosis se redujeron hasta 0,1 a 0,2 SED.(172)

En 1936, Powell(173) trató con LD-RT 231 pacientes, 70% con neumonía lobar y el resto con bronconeumonía, con unas tasas de mortalidad del 5% y 13%, respectivamente en comparación con tasas del 30% en series de pacientes no tratados con radiación.

Scott et al.(174) fue el primero en informar no solo de la eficacia de la radioterapia en este contexto sino de la seguridad de la técnica ya que vigilaron los efectos adversos de la irradiación (en dosis similares a las usadas para los carbuncos, que se sabía que eran bien toleradas) y no se registraron toxicidades asociadas al tratamiento.

Con la llegada de las sulfamidas y luego de la penicilina, la sueroterapia desapareció debido a su coste y a las reacciones alérgicas que producía y se perdió interés en seguir investigando en el efecto de la radioterapia. Sin embargo, la radioterapia mantuvo dos indicaciones: las neumonías intersticiales, en las que las sulfamidas no se mostraban eficaces, y en los pacientes que no toleraban el fármaco. En 1942, Rousseau (152) demostró la eficacia de la radioterapia en pacientes con neumonía atípica que no respondían a sulfanilamida y señaló que los pacientes no presentaron toxicidad. Además en las neumonías intersticiales se demostró que la terapia con rayos X era más eficaz si se aplicaba en las fases iniciales de la enfermedad, es decir, en los 14 primeros días de síntomas (especialmente durante los primeros cinco) ya que tras este tiempo la tasa de respuesta se reducía a la mitad. Al año siguiente, Oppenheimer(175) informó de que los pacientes con neumonía vírica tratados con radioterapia a dosis de 50 rads también mostraban una resolución completa de la fiebre y la desaparición de las consolidaciones pulmonares.

En resumen, se publicaron resultados del tratamiento de neumonía con rayos X en unos 700 pacientes con mejoría de los síntomas, resolución de la enfermedad y disminución de la mortalidad. Sí bien estos datos han de ser valorados con cautela, ya que son heterogéneos, retrospectivos, con problemas de diseño y sin un grupo control.

1.5.2.3 Datos sobre toxicidad

1.5.2.3.1 Estudios clínicos

Las series históricas que describen la toxicidad tras tratamiento con radioterapia se basan en dosis mucho más altas que las propuestas en los estudios de LD-RT. Los parámetros más relevantes que se asocian con la neumonitis inducida por radioterapia son el porcentaje del volumen que recibe un mínimo de 20 Gy así como una dosis pulmonar media superior a 20 Gy.(176–178) De hecho, no hay datos sobre toxicidad en la literatura referida a unas dosis de irradiación tan bajas.

La mayor parte de la toxicidad inducida por radioterapia que cabe esperar es debida a la activación de la cascada inflamatoria que, sin embargo, se ve inhibida -como ya mencionado-, en dosis bajas (de en torno a 1,0 Gy).(179) La activación de citoquinas (IL-6 e IL-10) y la participación del factor de crecimiento (TGF β 1), se encuentran entre los fenómenos implicados en la fibrosis inducida por radiación y la destrucción de la arquitectura del parénquima pulmonar. Sin embargo, las dosis bajas de radiación han demostrado en modelos un aumento de la activación de los receptores inhibitorios de estas moléculas lo que en principio bloquearía la aparición de esta fibrosis. También, hay datos que sugieren que la irradiación de dosis bajas (V5Gy) se asocia a un riesgo bajo de neumonitis.(180,181) En cuanto al riesgo de cardiopatía inducida por radioterapia, Darby et al. detectaron un incremento del riesgo coronario del 7,4% por cada Gy que aumentaba la dosis media al corazón.(182)

El riesgo más temido a largo plazo de la irradiación es la aparición de tumores inducidos. Este riesgo es bajo (<5%) a dosis moderadas (20 Gy de media), con un tiempo largo de latencia (aproximadamente 20 años), siendo los factores más importantes para la carcinogénesis la edad joven en el momento de la exposición y el tiempo transcurrido tras la radioterapia.(183,184)

La toxicidad más reportada en dosis bajas es la hematológica. La exposición a radiación daña directamente las células madre hematopoyéticas y altera la capacidad de los elementos del estroma de la médula ósea para soportar y/o mantener la hematopoyesis *in vivo* e *in vitro*.(185) Sin embargo, dado el notable grado de heterogeneidad en el tipo celular, la capacidad proliferativa y el estado del ciclo celular dentro de la médula ósea,

se ha demostrado que las subpoblaciones de células madre (u otros tipos de células en el microambiente de la médula) son selectivamente resistentes al daño por radiación, sugiriendo que una fracción de células madre hematopoyéticas sobrevive a la radiación a dosis tan altas como 6,0 Gy.(185) Nakamura et al.(186) encontró que la DL50 de los linfocitos (dosis letal necesaria para reducir la fracción superviviente de linfocitos en un 50%) es de 2,0 Gy y la DL90 (dosis letal necesaria para para reducir la fracción superviviente de linfocitos en un 90%) es de 3,0 Gy.(186)

1.5.2.3.2 Modelos de riesgo

Las dosis propuestas para el tratamiento del COVID-19 con LD-RT están muy por debajo de las dosis de los tratamientos de radioterapia habituales. Así, las dosis recibidas por los órganos que están dentro o parcialmente dentro de los campos de tratamiento (como corazón, esófago, etc.), son muy inferiores a las dosis límite para los tejidos normales y, por lo tanto, los efectos deterministas (es decir, reacciones tisulares nocivas) son muy improbables.

A raíz de la propuesta del uso de LD-RT para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 y ante la falta de estudios de toxicidad a dosis tan bajas, algunos autores publicaron modelos para estimar el riesgo atribuible a este tratamiento. Varios estudios intentaron estimar el riesgo de carcinogénesis. García-Hernández et al.(187) calcularon un riesgo de cáncer atribuible a la LD-RT lo largo de la vida de <1% para los pacientes de más de 60 años que recibieron 0,5 Gy. Del mismo modo, Arruda et al.,(188) utilizando una dosis de 1,0 Gy en pacientes de la misma edad, informaron de un riesgo de cáncer del 1,4% para las mujeres y del 0,6% para los hombres, así como de un riesgo muerte cardiovascular inferior al 2% (Tabla 5). Aunque en la literatura las estimaciones de riesgo cardiovascular fueron similares, algunos autores sugirieron un riesgo de cáncer de pulmón de hasta el 4% para dosis de 1,0 Gy.(189,190) Shuryak et al.(190) añadieron a la ecuación factores de riesgo relevantes como el tabaquismo y hallaron un riesgo de cáncer de pulmón que oscilaba entre <1% y 4% en función de la edad, el sexo y los factores de riesgo. La estimación precisa de estos riesgos sigue siendo muy compleja. La mayoría de los estudios se basan en modelos teóricos extrapolados a partir de dosis más altas utilizando

la teoría lineal sin umbral o modelos desarrollados en la protección radiológica ocupacional, ambos controvertidos.

Dosis	Edad	Pulmón		Mama		Esófago		Tiroides		Total	
		V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
0,5 Gy	20-40 años	0,5% 0,6%	1,3% 1,5%		0,6% 1,3%	0,1%	0,3%	<0,1%	0,2%	0,8% 1,3%	2,2% 3,5%
	60-80 años	0,3% 0,3%	0,7% 0,7%		<0,1% <0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	<0,1%	0,4% 0,6%	0,8% 1,0%
1,0 Gy	20-40 años	1,1%	2,7%		1,2%	<0,1%	0,1%			1,6%	4,4%
	60-80 años	0,6%	1,4%		<0,1%	<0,1%	<0,1%			0,8%	1,7%

V=varón; M=mujer

Tabla 5. Estimación del riesgo de inducir cáncer (porcentajes) a lo largo de la vida en pacientes tratados, en función de la edad, el sexo y la dosis. (En negro Arruda et al., en rojo García-Hernández et al.)

1.6 LD-RT en Neumonía COVID-19

Las primeras olas de COVID-19 en nuestro medio nos llevaron a una situación sin precedentes. Como se ha mencionado, España fue uno de los países más castigados inicialmente por la pandemia, con tasas muy elevadas de contagio y de mortalidad (aproximadamente 35 muertos por 100000 habitantes).(191,192) A estas cifras había que sumar la falta de medios, la sobrecarga del sistema sanitario y la ausencia de tratamientos que demostraran eficacia frente al COVID-19. En este escenario, resultó razonable contemplar la LD-RT, por sus propiedades antiinflamatorias, como un posible tratamiento para los pacientes mayores de 50 años hospitalizados con neumonía por COVID-19 en que la mortalidad en aquel momento podía llegar al 40% y en los que no había opciones de tratamiento específico(193,194) Aunque los estudios que apoyaban este tratamiento, como hemos comentado previamente, tenían sus limitaciones y la magnitud exacta del beneficio de LD-RT era desconocida, el riesgo de daño con las dosis propuestas era muy bajo ya que la irradiación por LD-RT se podría estimar como el equivalente a la producida por 6-10 TAC, muy por debajo del umbral conocido para cualquier efecto secundario

típico de la radioterapia e inferior al límite bajo de la dosis contemplada en estudios de toxicidad. (195,196)

En marzo de 2020, con el mundo afrontando una situación desconocida, con un sistema sanitario desbordado y sin tratamientos específicos para esta enfermedad, el Dr. Cuttler, físico en la Universidad de Toronto, envió una carta al comisario de la FDA (Anexo 1), sugiriendo la LD-RT como tratamiento potencial para las neumonías por COVID-19 basándose en las series históricas presentadas anteriormente. En ese momento las sociedades internacionales de Oncología Radioterápica se hacen eco de esta propuesta y varios centros comienzan ensayos clínicos para investigar la eficacia de la LD-RT en este contexto. Nuestra hipótesis era que el tratamiento con LD-RT de la neumonía por COVID-19 mejoraría la clínica de los pacientes debido a su acción antiinflamatoria. Esperábamos, que al cabo de pocos días se apreciara una mejoría significativa tanto radiológica como de la función respiratoria. De hecho, los resultados preliminares de los primeros pacientes, publicados en noviembre de 2020, mostraron que la LD-RT era un tratamiento factible y bien tolerado y que se asociaba a una mejoría rápida respiratoria y radiológica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron enfermos con neumonía COVID-19 atendidos en diversos hospitales de Madrid: Hospital Clínico San Carlos, Hospital Infanta Leonor y Hospital Rey Juan Carlos.

Los pacientes eran cribados en sus centros de referencia de acuerdo con un protocolo compartido (Anexo 2). Tras ello, el médico responsable contactaba con el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos y una vez que un especialista en Oncología Radioterápica confirmaba que el enfermo cumplía criterios se aceptada que el paciente fuera valorado para ser incluido en el estudio. Tras estos trámites iniciales, los enfermos eran trasladados (en ambulancia si estaba siendo atendido en otro de los Hospitales) para recibir tratamiento con LD-RT. En el mismo día en que era atendido se llevaba a cabo todo el procedimiento que incluía valoración en consulta, firma del consentimiento informado (Anexo 3 consentimiento informado), TAC de simulación, delimitación de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo, prescripción y planificación del tratamiento, planificación de este y administración de LD-RT.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico San Carlos (Anexo 4) y se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT04420390 (Anexo 5)

Tanto los resultados preliminares(196) como los definitivos(195) han sido publicados recientemente en revistas científicas (Anexos 6 y 7).

2.2 Objetivos

El objetivo primario de este estudio fue valorar el efecto de LD-RT en pacientes COVID-19 con neumonía bilateral evaluado mediante criterios de función respiratoria y de respuesta radiológica los días +3 y +7 tras el tratamiento.

Los objetivos secundarios fueron la respuesta analítica, el tiempo de hospitalización, la mortalidad por neumonía COVID-19 y la toxicidad de LD-RT.

2.3 Criterios de inclusión

- Edad superior o igual a 50 años.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción de cadena de polimerasa (*polimerase chain reaction*: PCR).
- Estudio de imagen pulmonar (radiografía simple y/o TAC torácico) compatible con neumonía bilateral por COVID-19.
- Insuficiencia respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia estimado como una saturación capilar de oxígeno basal inferior a 93%.
- Ausencia de mejoría de los parámetros respiratorios y/o radiológicos tras las medidas terapéuticas iniciales.
- Ausencia de comorbilidades que a criterio del investigador pudieran ser un impedimento para la participación en el estudio por limitar o contraindicar la administración de LD-RT y/o la evaluación de los resultados.

2.4 Intervención

Tras la valoración presencial del enfermo, de la información relativa a la ausencia de un tratamiento específico y de las expectativas de beneficio de LD-RT y de la firma del consentimiento informado para entrar en el estudio por parte del paciente o de su representante, se llevaba a cabo la preparación y la administración de LD-RT. En la información inicial se recordaba que en ningún caso la inclusión en el estudio podía suponer una merma en cuanto a los cuidados y/o tratamientos que se pudieran considerar en cada enfermo.

Con el objetivo de que los pacientes permanecieran el menor tiempo posible fuera de su área, de modo que se minimizase el tiempo sin una atención específica y la probabilidad de contagio, se facilitó que todo el procedimiento se desarrollara de manera sucesiva sin demoras intermedias. Se estimó que todo este proceso, incluidos la valoración presencial del paciente con la firma del consentimiento informado, la TAC de simulación,

la delimitación de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo y la planificación, prescripción y administración del tratamiento, se podía llevar a cabo en un tiempo máximo de 60 minutos.

Todos los pacientes continuaron recibiendo las medidas de soporte adecuadas a su situación y los tratamientos que se consideró adecuado de acuerdo con el estado de conocimiento de la COVID-19.

2.4.1 Procedimiento para la simulación

La TAC de simulación (Toshiba Aquilion LB 1800mm Computerized Tomography device, Toshiba corp., Tokyo, Japan) se realizaba con el paciente en decúbito supino, sin contraste intravenoso. Para poder adaptar la inclinación del sistema de inmovilización a la necesidad y la tolerancia de cada paciente en función de la severidad de la posible ortopnea se empleó como el mismo plano inclinado que en el tratamiento del cáncer de mama.

La adquisición de imágenes mediante TAC incluía desde el cricoides hasta L2 en respiración libre. Tras ello, se colocaban marcas radiopacas en la piel para la colocación adecuada del paciente en la mesa de tratamiento. Durante este tiempo se realizaba monitorización continua del paciente con pulsioxímetro con el aporte de oxígeno que se considerara necesario en cada caso. Una vez obtenido el conjunto de las imágenes de simulación, se enviaba al sistema de planificación de tratamientos (*treatment planning system*: TPS) a través de la red de registro y verificación.

2.4.2 Contorneo

Se contornearon cuerpo, corazón y esófago para su registro dosimétrico. No se definió un límite de dosis para estos órganos ya que las dosis limitantes son sensiblemente mayores a la dosis prescrita en este estudio (1,0 Gy). En todo caso, se tuvo en cuenta el criterio ALARA para intentar reducir la dosis en la medida de lo posible.

El volumen de tratamiento (*planning target volume*: PTV) incluyó la totalidad de ambos pulmones con unos márgenes caudales al pulmón de 2,0 cm y de 1,0 cm en el resto de los ejes (Anexo 8).

2.4.3 Planificación y tratamiento

La dosis prescrita fue de 1,0 Gy (100 cGy) en fracción única, de modo que el 80% de la dosis prescrita cubriera al menos el 95% del PTV (PTV V80% >95%) sin que la dosis máxima sobrepasara el 115% de la dosis prescrita (PTV Dmax <115%).

El tratamiento se planificó usando dos haces enfrentados AP-PA de fotones de 6 MV colimados mediante colimador multiláminas. Con el sistema de planificación (Eclipse v.15.6 Varian Medical Systems, Palo Alto, CA – USA) se calculó la intensidad de la radiación impartida por el acelerador lineal en función de la prescripción de dosis ordenada por el especialista en Oncología Radioterápica y con el algoritmo validado por Física Médica. Antes del tratamiento se requería la revisión y aprobación por parte tanto del oncólogo radioterápico como del radiofísico del informe dosimétrico del paciente con las líneas de isodosis y el histograma dosis-volumen (Se presenta un ejemplo de planificación en Anexo 9). Una vez aceptada la dosimetría se realizaba una verificación externa mediante un algoritmo de cálculo independiente (Mobius 3D). Tras este doble chequeo, los datos del tratamiento se enviaban a uno de los aceleradores lineales (Varian Clinac 2300iX o TrueBeam) del Servicio de Radioterapia del Hospital Clínico San Carlos.

Para comprobar el posicionamiento correcto del paciente, se llevaba a cabo una adquisición de imágenes de verificación mediante CBCT o Kv que se comparaban con las imágenes de la TAC de simulación para confirmar la coincidencia en la anatomía ósea. Tras esta verificación se procedía a la administración del tratamiento.

Tras el tratamiento se procedía a la limpieza y desinfección de las áreas usadas por el paciente según el protocolo general de actuación COVID-19 recomendado por el Servicio de Medicina Preventiva para manejo de pacientes y desinfección y limpieza en vigor en ese momento (Anexo 10 y Anexo 11).

2.5 Análisis de resultados

Los pacientes fueron seguidos a lo largo del ingreso y posteriormente de manera ambulatoria en las primeras doce semanas desde el tratamiento con LD-RT. Los datos de cada paciente se recogieron (Anexo 12):

- Características de los pacientes: sexo, edad, comorbilidades y medicación concomitante, incluido el uso de corticoides y/o otros fármacos como tratamiento específico de COVID-19.
- Función respiratoria:
 - Saturación de oxígeno (SatO₂) y proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado (fracción inspirada de oxígeno: FiO₂). Se registraron los datos basales previos a LD-RT (día 0) y los días +3 y +7 tras LD-RT.
 - Necesidad de oxígeno. Se estimó mediante el cociente SAFI (SatO₂/FiO₂). Se consideró:
 - Situación normal: SAFI \geq 300.
 - Insuficiencia respiratoria moderada (IRM): SAFI entre \geq 200 y 300.
 - Insuficiencia respiratoria severa (IRS): SAFI <200.(197,198)

Se consideró mejoría tanto el paso de IRS a IRM como el cambio de insuficiencia respiratoria (IRM o IRS) a situación normal.

- Respuesta radiológica:

El análisis de las imágenes de la TAC se realizó mediante el sistema de base de datos digital institucional (IMPAX 6.5.33, Agfa-Gevaert N.V. Mortsel Bélgica). Esta valoración la llevó cabo un médico residente de radiología bajo la supervisión de un radiólogo cardiorácico experto, ambos del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos. Previamente se había confirmado la concordancia inter-observador con tres muestras diferentes de imágenes radiológicas en que se obtuvieron coeficientes de correlación de 0,86, 0,81 y 0,90 respectivamente. (Anexo 13).

Se valoró el grado de daño *en cada lóbulo* en función de las anomalías detectadas. Para ello se empleó una puntuación que tenía en cuenta tanto la severidad

como la extensión de la afectación pulmonar (Anexo 14 se incluyen ejemplos de de evaluación por puntuación de TAC).(199–201)

- Severidad de la afectación pulmonar. Se valoró de 0 a 4 en función del patrón radiológico del daño pulmonar en cada lóbulo (Tabla 6).

<i>Puntuación</i>	<i>Tipo de afectación</i>
0	Sin anomalías
1	Opacidades en vidrio deslustrado (<i>ground glass opacities</i> : GGO)
2	GGO y consolidaciones, con predominio de GGO
3	GGO y consolidaciones, sin predominio
4	GGO y consolidaciones, con predominio de consolidación

Tabla 6. Puntuación de severidad

- Extensión de la afectación pulmonar. Se valoró de 0 a 4 en función del porcentaje de afectación de cada uno de los cinco lóbulos pulmonares (Tabla 7).

<i>Puntuación</i>	<i>Porcentaje de extensión</i>	<i>Tipo de afectación</i>
0	0%	Ninguna
1	1%-25%	Mínima
2	26%-50%	Leve
3	51%-75%	Moderada
4	76%-100%	Grave

Tabla 7. Puntuación de extensión

Las puntuaciones totales de gravedad y extensión de la afectación pulmonar de cada paciente corresponden a las de los cinco lóbulos (rango de 0 a 20 para cada variable).

Se consideró mejoría radiológica a la disminución de al menos un punto con respecto a la TAC inicial.

- Datos analíticos. Se incluyeron determinaciones en sangre de ferritina, proteína-C, linfocitos, dímero-D y LDH.
- Tiempo de ingreso. Los criterios para poder dar el alta hospitalaria a estos pacientes incluían: resolución de la fiebre durante al menos 48 horas sin uso de medicación antipirética, saturación de oxígeno mantenida superior a 95% con oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal a un máximo de tres litros por minuto, mejoría de los signos y síntomas hasta el punto de que solo se requieran cuidados de apoyo mínimos (incluida la administración de medicación oral), capacidad para cumplir las recomendaciones de aislamiento tras el alta y apoyo familiar suficiente en el domicilio.
- Número y grado de eventos adversos atribuibles a LD-RT, valorados mediante CTCAE v5 por su médico responsable de hospitalización a diario y, posteriormente durante el seguimiento ambulatorio según criterio médico.
- Supervivencia.

El protocolo incluyó un añadido posterior centrado en la determinación de niveles de citoquinas y del inmunofenotipo de los monocitos periféricos. Al tratarse de un estudio específico no se analizó dentro de este trabajo.

Evaluación de los pacientes.

Se consideraron evaluables aquellos pacientes vivos en el momento de la evaluación. En caso de fallecimiento se valoraron como ausencia de respuesta al tratamiento.

La función respiratoria, la respuesta radiológica (en severidad y extensión) y los parámetros bioquímicos de actividad se evaluaron de manera basal, previa a LD-RT (día 0), y los

días +3 y +7 tras el tratamiento. La toxicidad se registró diariamente durante la hospitalización y, una vez dados de alta, durante el seguimiento ambulatorio. (Tabla 6).

Evaluación	Día 0	Día +3	Día +7	Último seguimiento
Respiratoria: SAFI	x	x	x	
Radiológica: TAC	x	x	x	
Analítica: ferritina, proteína-C, linfocitos, dímero-D y LDH	x	x	x	
Toxicidad	Diariamente			x

Tabla 8: Cronograma de evaluación de los pacientes.

2.5.1 Tamaño de la muestra

De acuerdo con los datos históricos del efecto de LD-RT en procesos neumónicos, se asumió que el 40% de los pacientes tratados con LD-RT presentarían respuesta respiratoria al tratamiento. Si se aceptaba un riesgo un riesgo alfa de 0,05 para una precisión del 15%, sin presentar pérdida de enfermos, se consideró necesario incluir 41 pacientes en el estudio.

2.5.2 Análisis estadístico

Los resultados se registraron en una base de datos de Excel. Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes y de los tratamientos administrados con la media y desviación estándar en variables paramétricas y la mediana y los rangos intercuartílicos en las no paramétricas. En las variables categóricas se incluyeron frecuencias y proporciones.

Para la comparación de variables paramétricas se empleó la *t de Student*. Se utilizó la prueba de Wilcoxon el análisis comparativo de las variables no paramétricas como las puntuaciones de la TAC, el índice SAFI y los valores analíticos. Se empleó la prueba de Chi Cuadrado para evaluar la comparación de las variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.26. Los intervalos de confianza se han calculado con el programa Confidence Interval Analysis v.2.2.0.

2.5.3 Confidencialidad y ética

Previamente a cualquier intervención relacionada con el estudio, todos los pacientes recibieron información específica tras la que se les ofreció la posibilidad de participar. A los que aceptaron se les pidió la firma un consentimiento informado por escrito en que se indicaba que comprendían la naturaleza y los riesgos del tratamiento con LD-RT. (Anexo 2).

Los datos referidos a las características de los pacientes, recogidos de la historia clínica electrónica y de la plataforma de tratamiento con radioterapia (red Aria), fueron incluidos en una hoja de cálculo Excel codificada en que a cada paciente se les asignó un número clave. El análisis estadístico se llevó a cabo sobre esta base de datos desidentificada.

Este estudio recibió la aprobación el día 20 de abril de 2020 por parte del Comité Ético en Investigación del Hospital Clínico San Carlos (Anexo 3).

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1 Descriptivo

Entre el 23 de abril de 2020 y el 5 de febrero de 2021 se incluyeron en el estudio 41 enfermos. Ninguno de ellos había sido vacunado. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 9. El 63% de los fueron varones y la mediana de edad fue de 75 años (RIC: 61-84). Las comorbilidades más comunes fueron HTA (50%), diabetes (41%) y cardiopatía (21%). Un 10% de los pacientes ya recibían oxigenoterapia domiciliaria antes del diagnóstico de neumonía COVID-19. Aunque la mayoría de los enfermos provenían de planta de hospitalización, siete (17%) fueron derivados desde la UCI.

En cuanto a los tratamientos concomitantes, 18 (44%) de los pacientes habían recibido previamente algún tipo de tratamiento anti-COVID de acuerdo con los estándares y los conocimientos del momento como hidroxicloroquina, tocilizumab o antivirales como lopinavir/ritonavir o remdesivir. Además, 39 (95%) fueron tratados con corticoides, 24 de ellos (58% del total) con dexametasona en dosis diarias de al menos 6 mg. En total, 34 (83%) pacientes recibieron corticoides durante la LD-RT.

Características basales	N (%)
Edad Mediana (RIC)	75 (61-84)
Sexo	
Hombres	26 (63%)
Mujeres	15 (37%)
Comorbilidades	
HTA	20 (50%)
Diabetes	17 (41%)
Enfermedad cardiaca	8 (21%)
EPOC	7 (17%)
Obesidad	5 (12%)
SAOS	3 (7%)
Cáncer	3 (7%)
Hipotiroidismo	3 (7%)
Coagulopatía	2 (5%)
O2 domiciliario previo	4 (10%)
Ingresados en UCI	7 (17%)
Tratamiento antiCOVID	
hidroxicloroquina	10 (24%)
lopinavir/ritonavir	3 (7%)
remdesivir	4 (10%)
tocilizumab	11 (27%)
Corticoides	39 (95%)

SAFI basal <i>Media (DE)</i>	186 (81)
Normal	3 (7%)
IRM	12 (30%)
IRS	26 (63%)
<hr/>	
TAC basal <i>Media (DE)</i>	
Score de extensión	13.7 (4,9)
Score de severidad	9,1 (4,8)
<hr/>	
Valores analíticos <i>Mediana (RIC)</i>	
Ferritina (ng/mL)	514 (361-1209)
Dimero D (ng/mL)	1238 (761-3599)
LDH (U/L)	615 (420-870)
Proteína C reactiva (mg/dl)	2,3 (0,6-6,0)
Linfocitos (uL)	900 (400-1600)
<hr/>	
Días desde el ingreso hasta LD-RT <i>Mediana (RIC)</i>	19 (2-87)
<hr/>	
Tabla 9. Características de los pacientes	
Abreviaturas: EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA = hipertensión arterial; SAOS = síndrome apnea obstructiva del sueño; DE= desviación estándar; RIC= Rango intercuartílico; IRM= insuficiencia respiratoria moderada; IRS= insuficiencia respiratoria severa	

El Anexo 15 incluye un análisis descriptivo de los hallazgos radiológicos en la TAC de estos pacientes.

La dosis media que recibió el 95% del PTV fue 86,4 cGy, la media de dosis máxima que recibieron los pulmones fue de 111 cGy y la dosis media que recibió el 95% de los pulmones fue 90 cGy. La dosis media de esófago y corazón fue inferior a 90 cGy. (Tabla 10).

	Media cGy (DE)
PTV Dmáx	111 (3)
PTV D95%	86,4 (3)
Pulmones Dmax	109 (4)
Pulmones D95%	90 (3)
Dosis media pulmones	99 (2)
Dosis media esófago	86 (8)
Dosis media corazón	88 (4)

Tabla 10. Detalles del tratamiento con LD-RT

PTV= volumen objetivo de planificación; Dmax = Dosis máxima; D95% = Dosis recibida por el 95% del volumen

3.2 Evaluación de la función respiratoria

La mediana de la SAFI el día 0 fue de 147 (RIC 118-264). En el día +3 fue 230 (RIC 120-343) ($p < 0,01$) y 293 (RIC 121-353) en el día +7 ($p < 0,01$ respecto a SAFI del día 0) (Figura 14).

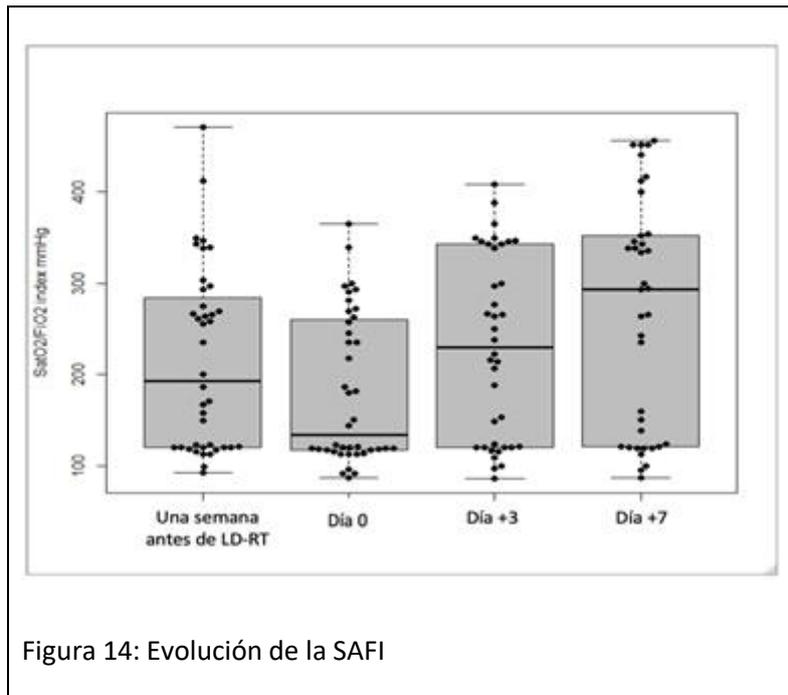
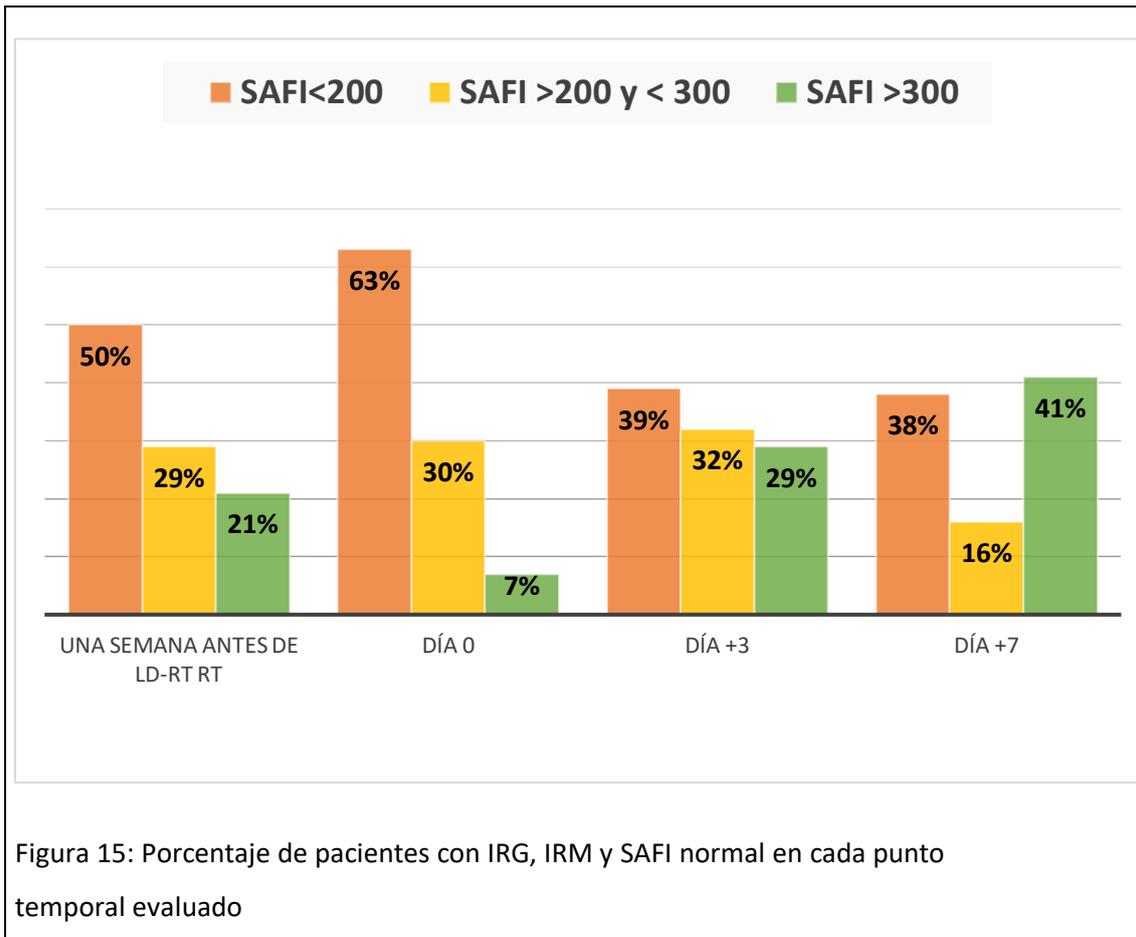


Figura 14: Evolución de la SAFI

De inicio, en el día 0 del estudio, 26 (63%) pacientes presentaban IRS, 12 (30%) pacientes IRM y 3 (7%) un índice SAFI normal. En el día +3, de los 38 pacientes evaluables (tres fallecieron), 15 (39%) pacientes presentaban IRS, 12 (32%) IRM y 11 (29%) SAFI normal. En este día +3, 16 (42%) experimentaron mejora de la función respiratoria, 1 (3%) empeoró y 21 (55%) mantuvieron una necesidad de oxígeno similar a la basal (día 0).

En el día +7 de los 37 pacientes evaluables (falleció uno más), 14 (38%) mostraban datos de SAFI compatible con IRS, 6 (16%) con IRM y 17 (41%) pacientes se encontraban dentro del rango de la normalidad (Figura 15). Con respecto al día +3, en el día +7 se encontró mejoría en un paciente más mientras los demás continuaron con la misma demanda de oxígeno. Esto supone, en conjunto, que al cabo de siete días el 46% (IC 95%: 31% a 62%) de los pacientes evaluables alcanzó respuesta tras LD-RT estimada como mejoría del índice SAFI.



3.3 Evaluación radiológica

La TAC del día +3 pudo realizarse en 24 (63%) de los 38 pacientes vivos: no se llevó cabo en 10 por inestabilidad hemodinámica y cuatro por imposibilidad para el desplazamiento ya que se encontraban ingresados en otro hospital. En el día +7, se pudo practicar en 33 (92%) de los 36 pacientes vivos (un paciente falleció tras toma de constantes, que sí que se incluyen en el análisis, previa a la realización de la TAC) de modo que no se realizó en tres, en todos los casos por inestabilidad hemodinámica.

Extensión

Los resultados de la puntuación de extensión de las lesiones en el parénquima pulmonar se muestran en la Tabla 9. La media de la puntuación de extensión basal (día 0) fue de 13,7 (DE 4,9), de 12,2 (DE 5,2) el día +3 y de 12,4 (DE 4,7) el día +7. En los pacientes evaluables no se encontraron cambios significativos en las puntuaciones de extensión

entre la TAC del día 0 y la TAC del día +3 ($p = 0,30$). Sí que se apreció una mejoría significativa entre la TAC del día 0 y la TAC del día +7 ($p = 0,002$) y entre la TAC del día +3 y la del día +7 en los 21 pacientes evaluados ($p = 0,002$) (Tabla 11). En conjunto, el día +7 tras LD-RT, 17 de los 33 pacientes evaluables (52%; IC 95%: 35% a 67%) experimentaron una respuesta radiológica en la puntuación de extensión.

Severidad

Las puntuaciones de severidad de las anomalías pulmonares se muestran en la Tabla 12. No se encontraron diferencias significativas al comparar las puntuaciones medias entre la TAC del día 0 y la segunda TAC ($p = 0,40$) o la tercera TAC ($p = 0,10$). 22 (54%) pacientes no mostraron diferencias, siete (17%) alcanzaron una mejoría de la puntuación de severidad y en cuatro (10%) la puntuación empeoró (Anexo 16 se incluye ejemplo de evolución radiológica).

	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 [†]	19 [†]	20	21	22*	
1st CT	19	20	16	13	17	16	11	14	20	18	17	14	6	20	10	14	2	19	19	17	15	19	
2nd CT	19	20	16	12	17	16	11	14			17		4				3			17	13		
3rd CT		15	14	11	16	16	6	11	20	18	17	14	3	20	7	12	1					12	

	23	24	25	26 [†]	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	Media (DE)
1st CT	18	10	1	14	12	5	14	19	12	12	12	12	8	10	20	20	12	13	12	13,7 (4,9)
2nd CT	18		1		12	5	14		8		12	12	8	10				15		12,2 (5,2)
3rd CT	17	9			12	5	12		8	12	12	12	8	10	18	19	16	14	12	12,4 (4,7)

Tabla 11. Puntuación de extensión en cada paciente. [†]Fallecidos antes de la 2ª TAC. *fallecidos antes de la 3ª TAC.

	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 [†]	19 [†]	20	21	22*	
1st CT	8	7	13	16	8	8	7	5	12	5	5	5	6	16	17	12	4	11	8	16	12	5	
2nd CT	8	7	13	6	8	8	7	5			5		4				5			14	12		
3rd CT		7	10	5	8	8	7	5	14	5	5	5	8	16	17	7	4					6	

	23	24	25	26 [†]	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	Media (DE)
1st CT	8	8	4	19	5	3	11	11	5	20	12	5	5	13	9	5	10	14	12	9,1 (4,8)
2nd CT	7		4		5	3	11		5		12	5	5	13				18		7,9 (3,9)
3rd CT	5	8			5	3	10		5	20	12	5	5	13	7	5	7	20	12	8,5 (4,6)

Tabla 12. Puntuación de severidad en cada paciente. [†]Fallecidos antes de la 2ª TAC. *fallecidos antes de la 3ª TAC.

3.4 Evolución analítica de marcadores inflamatorios

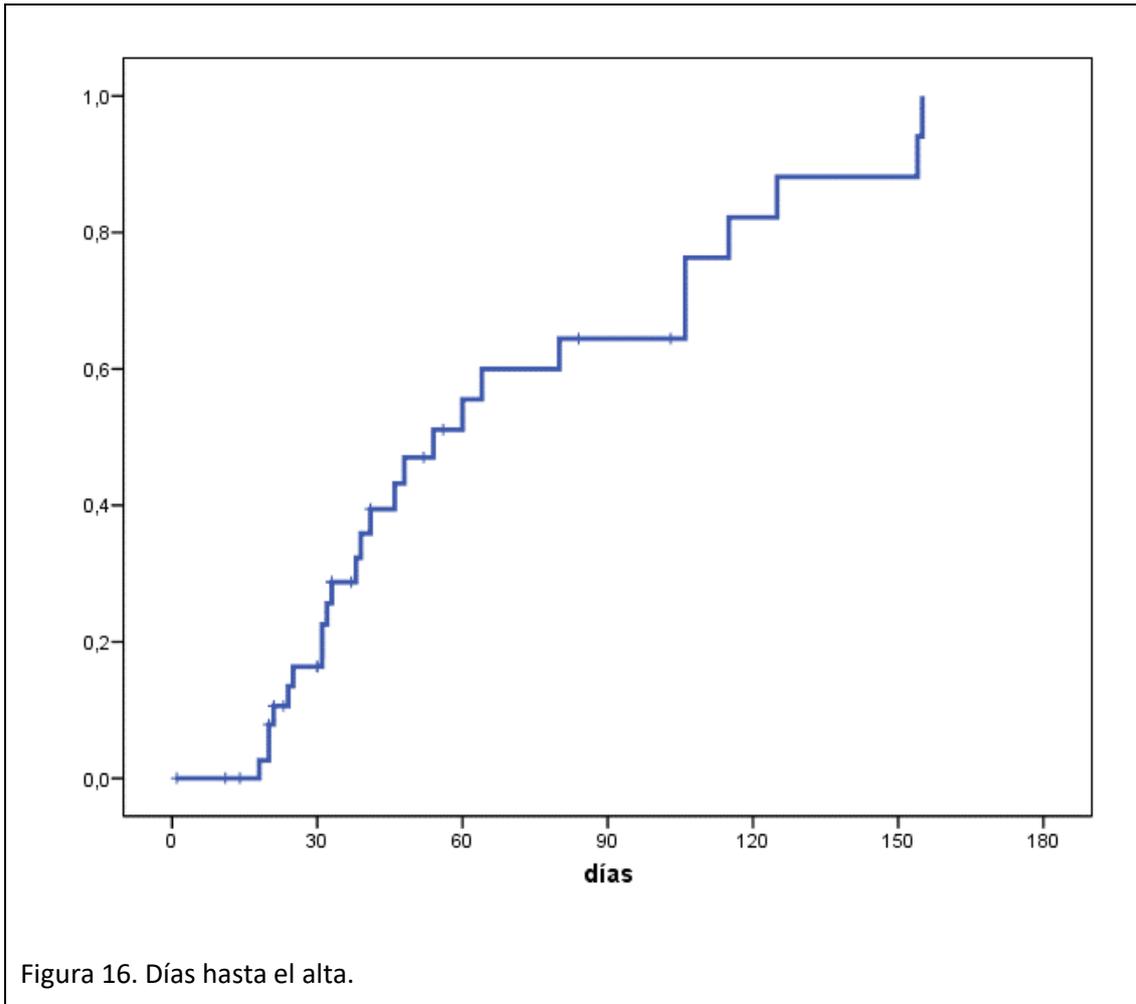
Los parámetros analíticos se muestran en la Tabla 13. En comparación con el valor basal (día 0) se observó una disminución significativa de la proteína-C reactiva en el día +7 ($p = 0,02$) y de los linfocitos en el día +3 y en el día +7 ($p = 0,03$). Ferritina, Dímero-D y LDH no mostraron cambios significativos ($p > 0,05$) (En el Anexo 17 se incluyen representaciones gráficas de los parámetros analíticos)

Parámetro analítico (mediana y RIC)	Día 0	Día +3	Día +7
Ferritina ng/ml	517 (361-1209)	685 (441-528)	484 (397-1270)
Proteína-C reactiva mg/dl	2,3 (0,3-6)	1,0 (0,5-7)	0,6 (0,3-4,3)
Dímero-D ng/mL	1238 (761-3599)	1490 (620-2829)	1229 (598-1791)
LDH U/L	615 (420-870)	700 (401-935)	593 (417-952)
Linfocitos uL	900 (400-1600)	700 (300-1200)	650 (325-1175)

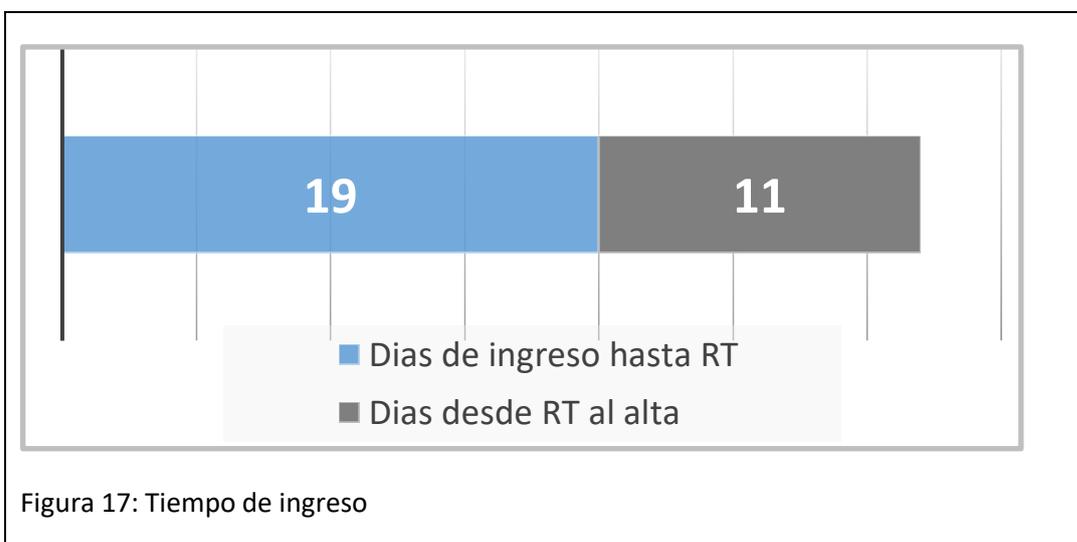
Tabla 13. Evolución parámetros analíticos

3.6 Tiempo de ingreso

La mediana del número de días de hospitalización tras LD-RT fue de 11 (RIC: 4 a 78). (Figura 16).



En conjunto, la mediana del tiempo de ingreso hospitalario total fue de 37 días (RIC: 11 a 155), (Figura 17).



3.7 Toxicidad

Con una mediana de seguimiento de 120 días en los enfermos vivos no se registró ningún efecto adverso atribuible al tratamiento. Entre los pacientes dados de alta, 19 (76%) requirieron soporte de oxígeno domiciliario si bien dos de ellos ya estaban con soporte de oxígeno antes de la infección por COVID-19.

3.8 Supervivencia

La estimación actuarial es que la supervivencia a 28 días de la LD-RT era de 73,2% (error estándar: 6,9%) (Figura 18). Tras una mediana de seguimiento de 120 días tras LD-RT, 26 (63%) pacientes seguían vivos, 11 (27%) murieron por insuficiencia respiratoria por COVID-19 y cuatro (10%) por otras causas (dos por sepsis bacteriana y dos por colitis isquémica). Tres (20%) de estos 15 pacientes fallecieron en las primeras 72 horas tras la LD-RT y dos más (13%) en los cuatro días siguientes.

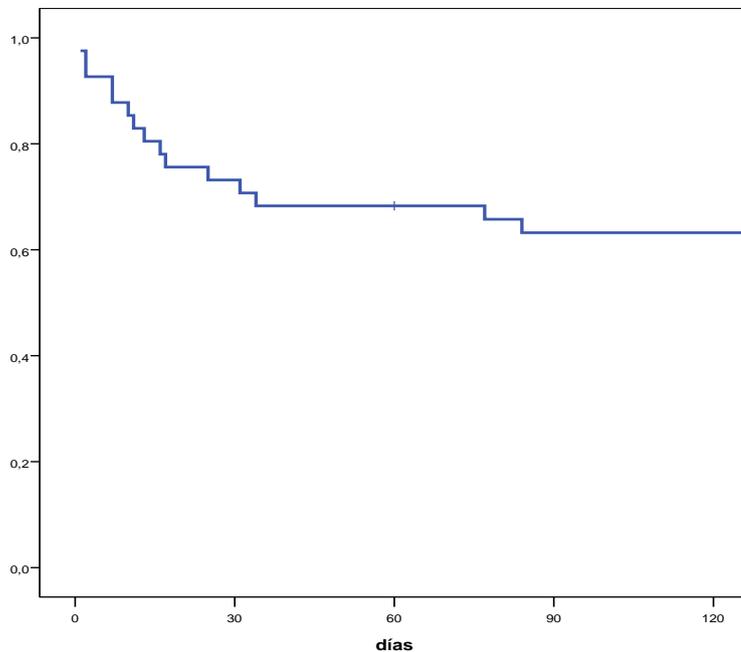


Figura 18: Curva de supervivencia de los pacientes incluidos en este estudio desde la administración de LD-RT

4. DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

En diciembre de 2019, las autoridades chinas se vieron sorprendidas por una serie de neumonías de origen desconocido que sugerían un proceso con una marcada tendencia a transmitirse. No se tardó en encontrar cierto paralelismo con epidemias producidas por otros coronavirus: la del SARS-CoV en 2003 y la del MERS en 2012. Al virus de la familia *Coronarividae* causante del nuevo proceso se le SARS-CoV-2, y a la enfermedad, COVID-19.(4)

El 11 de marzo de 2020, ante la rápida y progresiva expansión de la epidemia a nivel internacional, la OMS decretó el estado de pandemia global, la primera de la historia por este tipo de virus. Esta nueva situación desbordó toda previsión de los sistemas de Salud y los gobiernos de los países más afectados se apresuraron a promover medidas de contención. Inicialmente, la mortalidad registrada en los pacientes hospitalizados por COVID-19 oscilaba entre el 4% y el 54%, dependiendo de factores de riesgo como la edad y la comorbilidad.(70,192) Así en España, los pacientes mayores de 50 años hospitalizados con neumonía por COVID-19 podían llegar a tener una mortalidad hospitalaria del 40%.(193) Con este pronóstico, la necesidad urgente de medidas eficaces se tradujo en el diseño de estudios que ayudaran a encontrar tratamientos que permitieran frenar la oleada de contagios y muertes. En un escenario así, médicos, organismos sanitarios y agencias gubernamentales tuvieron que diseñar estudios e interpretar sus resultados a un ritmo sin precedentes. Se exploraron numerosas opciones de tratamiento esperanzadoras pero que, por desgracia, solo evidenciaron un impacto muy limitado.(202,203) De hecho, inicialmente la dexametasona fue el único tratamiento que demostró disminuir significativamente la mortalidad a los 28 días (22,9% frente al 25,7% en el grupo de control).(204) Un año después, tras aproximadamente 2800 ensayos clínicos abiertos,(205) más de 127 millones de personas habían sido infectadas y más de 2,7 millones habían fallecido, a pesar de los esfuerzos mundiales por identificar intervenciones eficaces de prevención y tratamiento.

Aunque la mayoría de las personas infectadas padecían un cuadro leve, el 5% de los pacientes acaban desarrollando un SARS y un fallo orgánico secuencial.(206) Se ha su-

gerido que una tormenta de citoquinas podía ser el mecanismo subyacente del fallo cardiopulmonar. El síndrome de tormenta de citoquinas es una respuesta inflamatoria grave, desencadenada por los lipopolisacáridos infecciosos y las citoquinas. Esta expansión incontrolada de la cascada inflamatoria es responsable de un daño alveolar difuso que compromete el intercambio gaseoso, lo que ha sido demostrado mediante análisis post-mortem en los pacientes de COVID-19.(207) Debido a sus propiedades antiinflamatorias, la LD-RT se propuso pensando que podría ser eficaz para frenar la cascada inflamatoria producida por el COVID-19 y, con ello, este daño pulmonar. Inicialmente se sugirió al comisario de la FDA (*U.S. Food & Drug Administration*) que considerase la posibilidad de LD-RT en el tratamiento de las neumonías por COVID-19, basándose en los resultados de estudios en enfermedades inflamatorias y en varios tipos de neumonía.(208,209) En mayo de 2020, se habían aprobado más de 10 ensayos por los comités de ética de hospitales de todo el mundo, entre ellos el estudio que se presenta en esta tesis.

Los resultados preliminares del primer ensayo clínico en fase I/II, aprobado en el *Winship Cancer Institute*, de la *Emory University Hospital*, usando LD-RT como posible tratamiento de los pacientes hospitalizados por COVID-19 mostraron que se trataba de un tratamiento factible y bien tolerado. Además, cuatro de los primeros cinco pacientes analizados presentaron una mejoría rápida clínica y radiológica tras LD-RT a dosis de 1,5 Gy en una única fracción.(210)

La dosis adecuada y el momento evolutivo de la enfermedad en el que administrar la LD-RT fueron dos cuestiones a debate que diferencian a los estudios. La revisión publicada por Calabrese et al., sobre el uso de la LD-RT en enfermedades inflamatorias sugiere que una dosis en el rango de 0,3 a 1,5 Gy induce la expresión de un fenotipo antiinflamatorio que puede ayudar a reducir la inflamación y a promover la recuperación de los tejidos.(211) Por ello, la mayoría de los estudios publicados de LD-RT en el tratamiento del COVID-19 han empleado dosis que oscilan entre 0,5 y 1,5 Gy. Ameri et al.(212) trató a 5 pacientes de su estudio con 0.5 Gy y a otros 5 pacientes con 1 Gy. No se encontraron diferencias significativas en tasa de respuesta, mejoría clínica o mortalidad a los 28 días.

Sobre cuándo administrar la LD-RT, los datos de Calabrese et al.,(211) orientan a que la LD-RT es más eficaz cuando se administraba en las primeras fases de las neumonías, entre 6 y 14 días tras el comienzo de la clínica, ya que tras estos 14 días la probabilidad de respuesta parece reducirse hasta en un 50%. Dhawan,(213) extrapolando los resultados de series históricas de LD-RT en neumonías, también recomienda la administración de LD-RT en pacientes con COVID-19 en la fase aguda de la enfermedad, cuando la cascada de citoquinas se encuentra en fases iniciales. Sobre la base de estos resultados, algunos ensayos incluyeron pacientes en la primera o la segunda semana tras el comienzo de los síntomas.(214–216) En nuestro estudio se incluyeron pacientes tratados de manera más tardía con una mediana de 19 días (rango 2-87) desde el diagnóstico lo que pudiera hacer temer una pérdida de eficacia de LD-RT en nuestra cohorte.

4.1 Resultados Clínicos

En la Tabla 14 encontramos un resumen con los resultados más relevantes de los diferentes estudios publicados de LD-RT como tratamiento para COVID-19.

ESTUDIOS	DISEÑO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DOSIS (Gy)	TAMAÑO MUESTRAL	EDAD (AÑOS, MEDIANA)	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADOS PRINCIPALES
Ameri et al.(212)	Fase II No aleatorizado	>60 años SpO2<93% o RR >30/min	0.5-1	10	75	Mejoría SpO2	90% mejoraron SpO2 5 pacientes fueron dados de alta, 4 fallecieron
Hess et al.(217)	Fase I/II Controles emparejados	Necesidad de O2 Afectación radiológica	1.5	20	78	Tiempo hasta recuperación	12 vs 3 días a favor de LD-RT (p = 0.05) Mejoría en delirium, biomarcadores and tendencia a mejoría radiológica Supervivencia a los 28 días del 90%

ESTUDIOS	DISEÑO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DOSIS (Gy)	TAMAÑO MUESTRAL	EDAD (AÑOS, MEDIANA)	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADOS PRINCIPALES
Hess et al.(218)	Fase II Controles emparejados	Necesidad de O2 Afectación radiológica	1.5	40	63	Seguridad Eficacia: Tiempo hasta recuperación y porcentaje de intubaciones	No toxicidad aguda No diferencias en tiempo hasta recuperación Los pacientes de LD-RT requirieron menos intubaciones (14% vs 32% p = 0,09)
Arenas et al.(219)	Fase I/II Multicéntrico Grupo control	Enfermedad Moderada-severa < 8 días de síntomas No candidatos a ICU	0.5-1	36	84	Mejoría en SAFI	SAFI a las 24h mejoró en el 50% de los pacientes 64% pacientes sobrevivieron, 22% fallecieron por Covid
Ganesan et al.(215)	Fase I/II Aleatorizado	>40 años < 14 días de síntomas RR >24/min, SpO2 < 94 % y SAFI > 89 y < 357.	0.5	51	--	Mejoría en SAFI	Mejoría de la SAFI más rápida a favor de LD-RT (3 días vs 7) Diferencias en recuperación clínica a favor de LD-RT (4 días vs 11, p<0.001) y en tiempo de hospitalización (7 días vs 13, p<0.001) Mejoría radiológica significativa en grupo LD-RT (p<0.001) en el día 14
Sharma et al.(220)	Fase II No aleatorizado	Enfermedad Moderada-severa RR >24/min y/o SpO2<94%	0.7	10	51	Recuperación clínica (escala NEWS)	Recuperación clínica de 3 a 7 días 9 pacientes sobrevivieron y 1 falleció
Papachristofilou et al.(221)	Aleatorizado Doble-ciego	ICU, Hombres >40años Mujeres > 50años	1	22	75	Días libre de ventilación mecánica (VFDs) al día 15	No diferencias VFDs Supervivencia a los 28 días del 64%

ESTUDIOS	DISEÑO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	DOSIS (Gy)	TAMAÑO MUESTRAL	EDAD (AÑOS, MEDIANA)	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADOS PRINCIPALES
Mousavi et al.(222)	Controles emparejados	SAFI < 250 Fallo a tratamientos médicos	1	22		Respuesta radiológica	Tendencia a mejoría radiológica en el grupo de LD-RT Supervivencia a los 28 días del 32% en el grupo LD-RT vs 11 en el grupo control
Singh et al.(223)	Aleatorizado	SpO2<94% RR >20/min < 10 días de síntomas	0.7	11	56	Empeoramiento clínico (escala NEWS)	Tendencia a mejoría en la escala NEWS en el grupo LD-RT
Ortiz et al.(224)	Controles emparejados	SAFI entre 100-200 y < 100 afectación radiológica	1	60	53/57	Supervivencia	Supervivencia 72% en el grupo LD-RT vs 41% en el control a los tres meses (p = 0,05) En pacientes con SAFI entre 100-200 menos intubaciones (0% vs 45%, p <0.001)
Saleh et al.(225)	Fase Ib/II No aleatorizado	Necesidad de O2 Empeoramiento tras tratamiento médico	1	10	59	Seguridad/factibilidad	No toxicidad a las 24h 6 pacientes sobrevivieron y 4 fallecieron
Presente estudio	Fase I/II No aleatorizado	>50años Necesidad de O2 afectación radiológica	1	41	75	Mejoría en SAFI y respuesta radiológica	Mejoría en SAFI día +3 y +7 (p<0.01) Mejoría en puntuación de extensión en el día +7 (p = 0.002)

Tabla 14. Resumen de los estudios publicados.

SAFI = Saturación de oxígeno (SpO2) / proporción de oxígeno en el aire inspirado (FiO2) RR = *Respiratory Rate*

Sharma et al.(220) analizaron diez pacientes con COVID-19 moderado-grave (NEWS ≥ 5) según la escala NEWS-2(226) (Anexo 18) tratados con 0,7 Gy. La escala NEWS-2 es un sistema de puntuación que tiene en cuenta, entre otros, la frecuencia respiratoria, la saturación capilar de oxígeno, la temperatura, la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Los pacientes con COVID-19 con una puntuación de 5 o 6 tienen una probabilidad del 16% de padecer eventos críticos (ingreso en la UCI o mortalidad a 30 días) y esta sube hasta el 24% si la puntuación es superior o igual a 7. En su muestra, nueve de estos diez pacientes (90%) tuvieron una recuperación clínica completa (NEWS 0) en un periodo de entre tres y siete días, y seguían vivos a los 30 días; el otro paciente falleció. Sin embargo, Singh et al.(223) en un análisis intermedio de su estudio comparativo aleatorizado, no encontraron diferencias significativas en la mejora de esta escala, aunque sí una tendencia de mejora temprana y una mejora significativa respiratoria a favor de LD-RT. Esta mejoría respiratoria rápida se pudo confirmar también en otros estudios.(212,219,220,224,227,228)

Ameri et al.(212) analizaron diez pacientes y encuentran asimismo una mejoría de la saturación de oxígeno en nueve de ellos (90%) a las 24 horas de la LD-RT. En la misma línea, nuestro estudio encontró una mejoría respiratoria rápida; 16 pacientes evaluables (42%) experimentaron una mejora respiratoria en el día +3 tras el tratamiento con LD-RT ($p < 0,01$). Hay que tener en cuenta que, en nuestra cohorte, 26 pacientes (63%) presentaban de manera basal (día 0) IRS, 12 (30%) IRM y 3 (7%) una SAFI normal, y una semana tras LD-RT (día +7) de los 37 pacientes evaluables, 14 (38%) presentaban IRS, 6 (16%) IRM y hasta 17 (41%) habían recuperado un índice SAFI dentro de la normalidad.

Ganesan et al.(227) presentaron resultados similares en el análisis preliminar de 25 pacientes, con un aumento significativo de la SAFI a las 48 horas de la LD-RT (mediana de SAFI basal = 200 vs. 314 a las 48 horas; $p = 0,02$). Esta mejoría se mantuvo en los días +3 y +7 ($p < 0.001$). Los resultados finales de este estudio,(215) en que se distribuyeron de manera aleatoria 51 pacientes a recibir tratamiento estándar junto con LD-RT o únicamente tratamiento estándar, confirmaron una mejoría de la SAFI más rápida en el grupo que recibió LD-RT (tres días comparado con siete) que se asoció a una reducción del tiempo para la recuperación clínica y el alta hospitalaria. En la misma línea, Hess et al.(217) compararon 10 pacientes tratados con LD-RT con 10 controles emparejados por

edad y comorbilidad, y concluyeron que los que recibieron LD-RT alcanzaron una recuperación respiratoria más rápida (3 vs. 12 días, $p = 0,05$). Además, la cohorte de LD-RT mostró una tendencia a menor incidencia de delirio (la escala Glasgow mejoró en una mediana de 2,5 puntos en el grupo tratado con LD-RT vs el grupo control en el que la puntuación se mantuvo estable o empeoró, $p < 0,01$), un acortamiento del tiempo hasta el alta hospitalaria (12 días vs. 20 días; $p = 0,19$) y menor probabilidad de intubación (10% vs. 40% $p = 0,12$). En el estudio de controles emparejados RTMX-20,(224) también encontraron una probabilidad menor de intubación en pacientes con SARS moderado asociada a LD-RT, pero no en pacientes con SARS grave.

Esta cohorte de pacientes graves y con peor pronóstico fue la que incluyeron en su estudio Papachristofilou et al.(221) En este ensayo se distribuyeron de manera aleatoria y ciega a 22 pacientes de la UCI con ventilación mecánica a recibir o no LD-RT, mientras se mantenían las demás medidas de soporte. No se encontraron diferencias en el número de días libres de ventilación mecánica entre los que recibieron LD-RT y los que no. Sin embargo, en la hipótesis que justificaba el diseño del estudio estimaban que 15 días tras la intervención los pacientes con LD-RT deberían haber estado una mediana de al menos 10 días libres de respirador frente a 3 días del grupo control, es decir, una mejora absoluta de 7 días a favor del brazo de tratamiento. En términos porcentuales se traduciría en una mejora relativa del 58% (5 días vs. 12 días) en la mediana del tiempo a la retirada de la ventilación mecánica en el grupo con LD-RT. Esta mejoría estimada es muy superior a los efectos absolutos (10%) y relativos (26%) demostrados por la dexametasona en poblaciones similares para un criterio de valoración análogo de porcentaje de intubación en el día 28.(104)

Por lo tanto, como los propios autores reconocen, la hipótesis del estudio de Papachristofilou et al. era muy optimista, con una expectativa muy superior a lo demostrado por la dexametasona lo que hace que los resultados aparentemente negativos -al no alcanzar las diferencias propuestas en el diseño y la justificación del ensayo- haya que valorarlos con prudencia.

4.2 Resultados radiológicos

Numerosos estudios han encontrado una correlación significativa entre los hallazgos radiológicos y la evolución y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Por este motivo, una mejora radiológica se podría valorar como un indicador fiable de la recuperación clínica.(229–231) En la Tabla 15 se muestra un resumen con los resultados radiológicos de los diferentes estudios.

ESTUDIOS	PRUEBA DE IMAGEN USADA	CRITERIOS DE EVALUACIÓN	TIEMPO DE EVALUACIÓN	RESULTADOS
Hess et al.(217)	Radiografía de tórax	Subjetivo: Mejoría, estable o empeoramiento	Día +7 y +21	Mayor tendencia a mejoría radiológica en grupo LD-RT
Hess et al.(218)	Radiografía de tórax TAC	Subjetivo: Mejoría, estable o empeoramiento Puntuación de SARS	Día +7	No diferencias con el grupo control
Arenas et al.(219)	Radiografía de tórax/TAC	Puntuación extensión	Día +7	Mejoría en los supervivientes
Ganesan et al.(215)	TAC	Puntuación extensión	Día +14	Mejoría mayor en el brazo de LD-RT comparado con el brazo control (p=0,01)
Mousavi et al.(222)	Radiografía de tórax	Puntuación extensión	Antes de exitus/alta	Tendencia a mejoría radiológica en el grupo de LD-RT
Singh et al.(223)	TAC	Puntuación extensión	Día +7 y +14	No diferencias entre los dos grupos
Presente estudio	TAC	Puntuación extensión y severidad	Día +3 y +7	Mejoría en puntuación de extensión en el día +7 (p = 0.002)

Tabla 15. Resumen de resultados radiológicos publicados

Chung et al.(201) publicaron uno de los primeros artículos que identificó y caracterizó los hallazgos más comunes en COVID-19 en TAC y sugirieron una escala de evaluación según la extensión de la afectación pulmonar (Tabla 7). Li et al.(232) encontró una alta consistencia interobservador en la aplicación de esta escala que respaldaba su capacidad diagnóstica. En nuestro estudio, 24 (63%) de los 38 pacientes vivos pudieron realizarse la TAC del día +3 y 33 (92%) de los 36 pacientes vivos la del día +7. Tras LD-RT, se encontraron mejorías estadísticamente significativas en la extensión de la afectación entre la TAC basal y la del día +7 ($p = 0,002$) y entre la TAC del día +3 y la del día +7 ($p = 0,002$). Además, 17 pacientes evaluables (52%; IC 95%: 35% a 67%) experimentaron una respuesta radiológica en la puntuación de extensión en el día +7, considerando mejoría como la disminución de al menos un punto con respecto a la TAC inicial. Arenas et al.(219) también encontraron mejoría en la extensión en el día +7 entre los supervivientes de su estudio. Esta mejoría radiológica se confirma también en el brazo de LD-RT comparado con el brazo control ($p = 0,01$) en el estudio comparativo y aleatorizado de Ganesan et al.(215)

Aunque los resultados en mejoría de la extensión son alentadores, la evaluación de la severidad no mostró paralelismo. Pan et al.(233) define cuatro patrones radiológicos de evolución de la COVID-19 en la TAC de tórax. En el estadio 1, las opacidades en vidrio deslustrado (*ground glass opacities*, GGO) eran el principal hallazgo; en el estadio 2 la infección se extendía con GGO difusa y consolidación; en el estadio 3 la consolidación densa se hacía más prevalente y en el estadio 4 la consolidación se absorbía gradualmente. Borghesi et al.(200) basándose en estos hallazgos diseña un sistema de puntuación que fue el escogido en este estudio para la evaluación de la severidad (Tabla 6). En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en la puntuación de severidad al comparar las puntuaciones basales con la TAC del día +3 o el día +7 ($p = 0,10$): 22 pacientes (54%) no mostraron diferencias, 7 (17%) mejoraron la puntuación y 4 (10%) la empeoraron. Usando este mismo sistema de puntuación de severidad en radiografía de tórax, Mousavi et al.(234) en su estudio de casos y controles emparejados, sí encontraron diferencias a favor de la LD-RT. Los dos grupos tenían una puntuación de severidad basal similar (10,4 en LD-RT vs. 11,5 en el grupo control) sin embargo, la puntuación de

la última radiografía realizada (antes del fallecimiento o antes del alta) fue significativamente más baja en el grupo de LD-RT (8,7 en LD-RT vs. 12,3 en el grupo control; $p = 0,01$). La interpretación de los resultados de este estudio es compleja debido a la variabilidad en el rango de realización de la última radiografía, de 2 a 17 días, que podría corresponder a diferentes momentos de la evolución de la enfermedad.

4.3 Respuesta bioquímica

Varios biomarcadores hematológicos, inmunológicos e inflamatorios se han asociado con la gravedad y la progresión de la COVID-19.(235) Sin embargo, un metaanálisis que incluyó casi 9000 pacientes concluyó que, aunque niveles más altos de marcadores inflamatorios como proteína-C reactiva, interleukina-6 y leucocitosis se asocian con la gravedad de la COVID-19, no se definieron valores de referencia asociados claramente con diferentes grupos pronósticos.(236)

La comparación de biomarcadores inflamatorios entre los diferentes estudios es compleja, entre otros motivos por el diferente momento evolutivo en que se realizan estas determinaciones. Ganesan et al.(215) encontraron una reducción significativa de los valores iniciales de proteína-C reactiva, ferritina e interleukina-6 en el grupo de LD-RT y en el grupo control en los días +7 y +14, sin observar diferencias significativas al comparar los dos grupos. Sin embargo, Mousavi et al. y Hess et al. sí que observaron una disminución más rápida de la proteína-C reactiva en el grupo LD-RT en comparación con el grupo control.(217,234) Además, un análisis de subgrupos mostró que la disminución de la proteína-C reactiva tras LD-RT fue predictiva de recuperación sin intubación (0% frente a 31%, $p = 0,04$), de duración del ingreso hospitalario inferior a 21 días (0% frente a 31%, $p = 0,04$) y de menor requerimiento de oxígeno (56% de reducción, $p = 0,06$).(218) Esta mejoría en la proteína-C reactiva se observó también en dos de los estudios sin brazo control.(145,212) En nuestro trabajo se encontró una disminución significativa de la proteína-C reactiva en el día +7 ($p = 0,02$) y una disminución de los linfocitos en el día +3 y +7 ($p < 0,03$).

Papachristofilou et al.(237) encontraron una reducción más pronunciada de linfocitos en el grupo de LD-RT en comparación con el grupo control ($p < 0,01$). Sin embargo, el

resto de los estudios que analizaron los valores de linfocitos no encontraron una reducción significativa de los mismos ni diferencias con el grupo control en aquellos que tenían brazo de referencia.(217,219,223,238) En todo caso, no es de extrañar que en pacientes COVID-19 se encuentre una reducción de linfocitos de origen multifactorial (la propia infección por SARS-CoV-2, corticoterapia...) que pudiera ser tan solo algo más evidente como resultado de LD-RT(239).

4.4 Supervivencia

La mayor parte de los estudios reportaron tasas de supervivencia a los 28 días y con resultados variables, desde el 32% hasta el 90%.(217,220,222) En nuestro estudio, la supervivencia a los 28 días tras LD-RT fue del 73%. Con un mayor seguimiento (mediana de 120 días) 26 (63%) pacientes fueron dados de alta, 11 (27%) murieron por insuficiencia respiratoria por COVID-19 y cuatro (10%) por otras causas (dos por sepsis bacteriana y dos por colitis isquémica). Tres (20%) de estos 15 pacientes fallecieron en las primeras 72 horas tras la LD-RT y dos más (13%) en los cuatro días siguientes. Sin embargo, ningún estudio de LD-RT contaba con la supervivencia global como objetivo primario. El estudio de Ortiz et al.(224) fue el único que encontró diferencias significativas en supervivencia global entre LD-RT y el grupo control: 72% vs 41% a los tres meses ($p = 0,05$), a expensas de los pacientes con SARS moderado en que la supervivencia a tres meses fue del 100% en el grupo de LD-RT y del 40% en el control ($p = 0,01$). En los pacientes con SARS grave la diferencia de 22% frente a 0% no alcanzó la significación estadística ($p = 0,09$).

4.5 Toxicidad

Dos estudios tuvieron como objetivo primario la seguridad de la LD-RT. Un estudio africano analizó 10 pacientes definiendo la toxicidad como el porcentaje de pacientes con empeoramiento del estado clínico y respiratorio. Este estudio no encontró ninguna toxicidad 24 horas después de recibir LD-RT.(225) El grupo de Hess comparó pacientes tratados con LD-RT combinado con dexametasona y/o remdesivir con una cohorte que sólo recibían dexametasona y/o remdesivir. Los autores concluyeron que LD-RT puede administrarse de forma segura de manera concomitante con estos fármacos sin apreciarse toxicidad aguda.(218) Tan solo se ha reportado un paciente con náuseas grado 1 tras LD-RT en los estudios publicados.(240)

En cuanto a la toxicidad a largo plazo, todavía no hay datos de ninguno de estos estudios. Los resultados de los trabajos que han tratado de estimar el riesgo de cáncer inducido y enfermedades cardiovasculares con dosis asimilables a las de LD-RT son controvertidas debido a los modelos teóricos en los que se basan.(188,190,241) Los estudios epidemiológicos, como los de Chernóbil o Hiroshima, han mostrado que los factores más importantes para la carcinogénesis son la edad temprana en el momento de la exposición y un tiempo de latencia tras la irradiación superior a 20 años. Por otra parte, no hay que olvidar el contexto en que se iniciaron los estudios, durante la primera ola en que la mortalidad en pacientes mayores 50 años podía ascender al 20% y en mayores de 80 años hasta el 60%.(242) En todo caso, sería aconsejable que el balance entre los riesgos potenciales y la expectativa de beneficio fueran estimados y discutidos con los pacientes antes de recibir LD-RT, especialmente en pacientes jóvenes.

4.6 Limitaciones del estudio

Aunque todos los pacientes incluidos fueron tratados de manera uniforme y con una evaluación prospectiva, el número reducido de pacientes y el seguimiento poco prolongado son dos limitaciones que hay que tener en cuenta a la hora de valorar los resultados. Además, nuestros resultados provienen exclusivamente de pacientes que no habían sido vacunados y que han recibido únicamente corticoides como tratamiento con eficacia demostrada en COVID-19.

Además, la heterogeneidad del manejo clínico y la ausencia de aleatorización con un grupo control hacen difícil extraer conclusiones más robustas acerca de la efectividad de la LD-RT en pacientes con neumonía COVID-19 aunque justificarían ensayos comparativos prospectivos más amplios.

La mortalidad, así como la proporción de ocupación hospitalaria por COVID-19 han variado a lo largo de la pandemia. En estos dos años, gracias a las campañas de vacunación masiva, el escenario ha cambiado de manera radical con una disminución del riesgo de hospitalización y muerte cercano al 90%.⁽²⁴³⁾ También los nuevos fármacos antivirales como molnupiravir y paxlovid han aportado resultados prometedores de reducción del riesgo de hospitalización y muerte en pacientes no hospitalizados con enfermedad leve a moderada.^(112–114) Sin embargo, en el momento de la pandemia en la que se iniciaron los estudios con LD-RT se contaba con más de 600000 casos confirmados de COVID-19, 36000 muertos y los sistemas sanitarios del mundo colapsados.⁽²⁴⁴⁾ La ocupación hospitalaria estaba a más del 100% de su capacidad en la mayoría de los países y los recursos eran limitados.

Olvidado este escenario, la falta de datos concluyentes ha llevado a que muchos autores opinen que el uso de LD-RT no estaría todavía justificado en pacientes con neumonía COVID-19, ni tan siquiera dentro de un estudio clínico.^(189,245–247) Sin embargo, los resultados del presente estudio sugieren que los pacientes de más de 50 años con necesidad de oxígeno y patrón inflamatorio en las pruebas de imagen presentan una mejoría clínica rápida tras recibir LD-RT (media de días desde la LD-RT al alta 11 días). Varios estudios -también los que se han llevado a cabo con brazo control- coinciden en mostrar esta respuesta rápida, que permitió dar de alta de manera más precoz a los pacientes.^(215,218,220) El conjunto de los resultados de los estudios prospectivos justificarían la realización de futuros estudios comparativos amplios con distribución aleatorizada que permitan establecer la eficacia clínica de la LD-RT en estos pacientes con neumonía COVID-19.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

- La LD-RT es un tratamiento factible y bien tolerado en pacientes con neumonía COVID-19.
- Nuestros datos sugieren que la administración LD-RT se asocia a una mejoría rápida de la función respiratoria estimada como cociente entre saturación y fracción inspirada de oxígeno o SAFI, lo que permite además dar el alta hospitalaria a los pacientes de manera más temprana.
- Estos resultados alentadores justificarían la realización de futuros estudios comparativos amplios con distribución aleatorizada que permitan establecer la eficacia clínica de la LD-RT en estos pacientes con neumonía COVID-19.

5. CONCLUSIONS

- LD-RT is a feasible and well-tolerated treatment in patients with COVID-19 pneumonia.
- Our data suggest that LD-RT administration is associated with a rapid improvement in respiratory function estimated as saturation to inspired oxygen fraction ratio or SAFI, allowing earlier discharge from hospital.
- These encouraging results would justify future large comparative studies with randomized distribution to establish the clinical efficacy of LD-RT in these patients with COVID-19 pneumonia.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. La cifra de fallecidos por sarampión se ha reducido drásticamente, pero la enfermedad todavía mata a 90 000 personas al año [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/26-10-2017-substantial-decline-in-global-measles-deaths-but-disease-still-kills-90-000-per-year>
2. Number of deaths due to HIV/AIDS [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths-due-to-hiv-aids>
3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707.
5. WHO. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 98. [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 21]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200427-sitrep-98-covid-19.pdf?sfvrsn=90323472_4
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19. Stockholm: ECDC. [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>
7. Condes E, Arribas JR. Impact of COVID-19 on Madrid hospital system. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021 May;39(5):256–7.
8. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Dec 17;25(50).
9. Informe no 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII) [Internet]. Madrid; 2020 May [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20nº%2032.%20Situación%20de%20COVID-19%20en%20España%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
10. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10250):535–44.
11. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20Nº%2034_15julio2020_ISCIII.pdf. [Internet]. [cited 2022 Jun 21]. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20Nº%2034_15julio2020_ISCIII.pdf.

12. Actualizacion_290_COVID-19.
13. Estrategia de vacunación [Internet]. [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/>
14. Informe Covid abril 2021 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
15. Informe Covid Julio 2021 [Internet]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indica
16. Informe Covid Septiembre 2021 [Internet]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indica
17. de Sanidad M. Disposición 2062 del BOE núm. 34 de 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.boe.es>
18. Informe Covid Febrero 2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_572_COVID-19.pdf
19. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, Puglisi F, Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Annals of Oncology*. 2020 May;31(5):553–5.
20. La OMS y UNICEF advierten de un descenso en las vacunaciones durante la COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>
21. <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/Mortality-associated-with-COVID-21-May-7.pdf>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/Mortality-associated-with-COVID-21-May-7.pdf>.
22. <https://www.rtve.es/noticias/20210122/curva-contagios-muertes-coronavirus-espana-dia-dia/2010514.shtml>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.rtve.es/noticias/20210122/curva-contagios-muertes-coronavirus-espana-dia-dia/2010514.shtml>.
23. https://www.imsero.es/InterPresent2/groups/imsero/documents/binario/momo_dep_202012.pdf. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.imsero.es/InterPresent2/groups/imsero/documents/binario/momo_dep_202012.pdf.
24. Actualización nº 70. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales.
25. <https://www.vacunacovid.gob.es/voces-expertas/las-vacunas-evitaron-3500-muertes-en-residencias-solo-en-el-primer-trimestre-de-2021>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/voces-expertas/las-vacunas-evitaron-3500-muertes-en-residencias-solo-en-el-primer-trimestre-de-2021>.
26. <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/LTC-COVID19-situation-in-Italy-30-April-2020.pdf>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/05/LTC-COVID19-situation-in-Italy-30-April-2020.pdf>.

27. <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/04/Hong-Kong-COVID-19-Long-term-Care-situation-27-April-2020-1.pdf>. [Internet]. Available from: <https://ltccovid.org/wp-content/uploads/2020/04/Hong-Kong-COVID-19-Long-term-Care-situation-27-April-2020-1.pdf>.
28. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html.
29. Oxfam Intermón. Una Reconstrucción Justa es Posible y Necesaria [Internet]. Madrid; [cited 2022 Jun 20]. Available from: <http://hdl.handle.net/11531/51189>
30. Heymann D; SSI; AS; OP. An Update on the Economic and Public Health Implications of Coronavirus for Europe. Talks at GS, phone call 26 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.goldmansachs.com/insights/talks-at-gs/3-26-20-update-coronavirus-europe.html>
31. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736169169&menu=ultiDatos&idp=1254735576863. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736169169&menu=ultiDatos&idp=1254735576863.
32. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176918&idp=1254735976595. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176918&idp=1254735976595.
33. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ*. 2020 Jan 28;m313.
34. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:901–7.
35. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 23;3(3):e203976.
36. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):e15–6.
37. 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. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
38. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *J Virol*. 2003 Aug 15;77(16):8801–11.
39. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov;426(6965):450–4.

40. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr 24;5(4):562–9.
41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1033–4.
42. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014 Jul 10;124(2):188–95.
43. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 1;8(4):420–2.
44. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 May 3;51(4):1107–10.
45. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology.* 2020 Jun;127:104362.
46. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
47. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020 Nov;220(8):480–94.
48. Giesen C, Diez-Izquierdo L, Saa-Requejo CM, Lopez-Carrillo I, Lopez-Vilela CA, Seco-Martinez A, et al. Epidemiological characteristics of the COVID-19 outbreak in a secondary hospital in Spain. *Am J Infect Control.* 2021 Feb 1;49(2):143–50.
49. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S ichiro, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2020 Aug 27;383(9):885–6.
50. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655–62.
51. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577–82.
52. 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. *New England Journal of Medicine.* 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
53. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance.* 2021 Dec 16;26(50).
54. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Dec 31;70(5152):1782–4.

55. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun;95(6):1124–6.
56. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061.
57. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1612.
58. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020 Jul 28;71(15):748–55.
59. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 4;46(6):1089–98.
60. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr 23;382(17):e38.
61. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1366.
62. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Nov 5;7(11):2221–30.
63. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1233–44.
64. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020 Dec 15;173(12):1027–8.
65. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jun 25;382(26):2574–6.
66. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults. *JAMA Netw Open.* 2021 Sep 22;4(9):e2126456.
67. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jun 1;8(6).
68. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0251170.

69. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
70. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug 1;25.
71. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Sep 7;73(5):e1089–98.
72. You J, Zhang L, Ni-jia-Ti M yi di li, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *Journal of Infection*. 2020 Aug;81(2):e150–2.
73. Díez Antón JM, Blanco J, Bassat Q, Sarukhan A, Campins M, Guerri R, et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management A Report of the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC) Members of the GCMSC Group: Gema M Lledó (invited contributor), Jacobo Sellares (invited contributor), Carlos Brotons, Mireia Sans [Internet]. 2021. Available from: <http://hdl.handle.net/2445/178471>
74. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2022 Apr;222(4):241–50.
75. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021 Dec 20;19(1):129.
76. Rodríguez-Ledo P A del OLGCSBFS en representación de SE de MG y de F (SEMG) y colectivo. Long COVID ATS. La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Med Gen Fam*. 2021;10:53–9.
77. Dt A, Milne, Samms E, Staddon L, Na M, Fw H. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. Introduction. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.11.21253225>
78. NHS England. COVID-19 daily deaths. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://web.archive.org/web/20200501094237/https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/> (2020).
79. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
80. Martín U BA and JCM. COVID-19 Y GÉNERO: CERTEZAS E INCERTIDUMBRES EN LA MONITORIZACIÓN DE LA PANDEMIA. *Rev Esp Salud Pública*. 2021 Apr 30;95.

81. Mendoza J. COVID-19 hospital case distribution by age group in Spain April 2020. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1106425/covid-19-mortality-rate-by-age-group-in-spain-march/>
82. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
83. 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 Apr 28;323(16):1574.
84. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239.
85. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020 May 11;109(5):531–8.
86. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 10;28(7):1195–9.
87. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 28;71(15):896–7.
88. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018 Dec 2;18(1):574.
89. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 Mar 20;18(March).
90. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):436–8.
91. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):769–70.
92. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplantation*. 2020 Jun 24;26(6):832–4.
93. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology*. 2006 Oct;119(2):254–64.
94. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–7.
95. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 2020 Nov;(6):557–9.

96. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23;
97. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations>.
98. Sanz A. COVID Y PRISAS. Vol. 24, Rev Bioet Latinoam. 2020.
99. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/liverecovery-save-of-ethical-standards-for-research-during-public-health-emergencies.pdf>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/liverecovery-save-of-ethical-standards-for-research-during-public-health-emergencies.pdf>.
100. Zhang H, Shao F, Gu J, Li L, Wang Y. Ethics Committee Reviews of Applications for Research Studies at 1 Hospital in China During the 2019 Novel Coronavirus Epidemic. *JAMA*. 2020 Mar 23;
101. Schopper D, Ravinetto R, Schwartz L, Kamaara E, Sheel S, Segelid MJ, et al. Research Ethics Governance in Times of Ebola. *Public Health Ethics*. 2016 Nov 1;phw039.
102. World Health Organization. (2016). Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. World Health Organization. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>
103. <https://www.paho.org/en/documents/guidance-ethics-oversight-covid-19-research-response-emerging-evidence-nov-2020>. [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/guidance-ethics-oversight-covid-19-research-response-emerging-evidence-nov-2020>.
104. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
105. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 11;384(6):497–511.
106. Park M, Thwaites RS, Openshaw PJM. COVID-19: Lessons from SARS and MERS. *Eur J Immunol*. 2020 Mar;50(3):308–11.
107. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov;220(8):480–94.
108. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052.
109. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 4;384(9):795–807.

110. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, Santus P, Harari S, Scala R, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 1;7(10).
111. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 19;71(16):2114–20.
112. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 10;386(6):509–20.
113. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 2021 Nov 8;n2713.
114. Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. *NEJM Evidence*. 2022 Jan 25;1(2).
115. Estcourt LJ, Roberts DJ. Convalescent plasma for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 15;m3516.
116. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460.
117. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 18;384(7):610–8.
118. Alemany A, Millat-Martinez P, Corbacho-Monné M, Malchair P, Ouchi D, Ruiz-Comellas A, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):278–88.
119. Troxel AB, Petkova E, Goldfeld K, Liu M, Tarpey T, Wu Y, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Status in Patients Hospitalized With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 25;5(1):e2147331.
120. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Haro Girón S, Pérez Gómez A. Avances y perspectivas actuales en recursos y estrategias terapéuticas: fármacos biológicos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 May;13(33):1882–92.
121. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 7;385(15):1382–92.
122. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. 2022. Available from: www.thelancet.com
123. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic

- COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2022 Feb 1;327(5):432–41.
124. Levin MJ, Ustianowski A, de Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9;386(23):2188–200.
 125. Efectividad_Residentes_Centros_Mayores_Informe.
 126. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan 1;22(1):43–55.
 127. WHO COVID-19 vaccines [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 25]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroup-survey}&gclid=Cj0KCQjw_viWBhD8ARIsAH1mCd6sB7u6ys7m2OTsE4MAdn1472Be6VKbQbBsBtQAmzmxjJT1f5Nuq0aAt4oEALw_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroup-survey}&gclid=Cj0KCQjw_viWBhD8ARIsAH1mCd6sB7u6ys7m2OTsE4MAdn1472Be6VKbQbBsBtQAmzmxjJT1f5Nuq0aAt4oEALw_wcB)
 128. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jul 15;385(3):239–50.
 129. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2241–51.
 130. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 6;386(1):35–46.
 131. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.
 132. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):924–44.
 133. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul 1;27(7):1205–11.
 134. Goldberg † Y, Mandel † M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>
 135. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 7;385(15):1393–400.

136. Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, O'horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>
137. Rella SA, Kulikova YA, Dermitzakis ET, Kondrashov FA. Rates of SARS-CoV-2 transmission and vaccination impact the fate of vaccine-resistant strains. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
138. Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N. Radiation Therapy for Nonmalignant Diseases in Germany. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2004 Nov;180(11):718–30.
139. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther Onkol.* 1994 Jan;170(1):1–12.
140. Hong CSCCYTP, JH. Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation. *Int J Radiat Biol.* 1999 Jan 3;75(11):1421–7.
141. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J.* 1995 Jul;9(10):866–73.
142. Springer TA. Traffic Signals on Endothelium for Lymphocyte Recirculation and Leukocyte Emigration. *Annu Rev Physiol.* 1995 Oct;57(1):827–72.
143. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol.* 2002 Jan 3;78(4):315–25.
144. Rödel F, Keilholz L, Herrmann M, Sauer R, Hildebrandt G. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol.* 2007;83(6):357–66.
145. Arenas M. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy: Indications, dose and radiobiological mechanisms involved. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy.* 2013 Jun 1;18:S12–3.
146. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 1992 Sep;6(12):3051–64.
147. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain.* 1997 Jan;69(1):87–92.
148. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today.* 2000 Sep;21(9):418–20.
149. Delomenie C, Wautier-Pepin MP, Chappey O, Wautier JL. Modulation of Human Endothelial Cell Activation by Antiproliferative Cytokines: Exploration of Arachidonic Acid and Intracellular Cytokine Pathways as Possible Mechanisms of Action. *Exp Cell Res.* 1993 Jul;207(1):122–30.
150. O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, Wesselius LJ. Release of interleukin-1 by human alveolar macrophages after in vitro irradiation. *Radiat Res.* 1993 Oct;136(1):37–41.
151. Arenas M, Gil F, Gironella M, Hernández V, Biète A, Piqué JM, et al. Time course of anti-inflammatory effect of low-dose radiotherapy: Correlation with TGF- β 1 expression. *Radiotherapy and Oncology.* 2008 Mar;86(3):399–406.

152. Rousseau JP, Johnson WM, Harrell GT. The Value of Roentgen Therapy in Pneumonia Which Fails to Respond to the Sulfonamides. *Radiology*. 1942 Mar;38(3):281–9.
153. KERN LKCFMHP. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol*. 1999 Jan 3;75(8):995–1003.
154. Meziani L, Robert C, Classe M, da Costa B, Mondini M, Clémenson C, et al. Low Doses of Radiation Increase the Immunosuppressive Profile of Lung Macrophages During Viral Infection and Pneumonia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Aug 1;110(5):1283–94.
155. Fried C. The Roentgen Treatment of Experimental Pneumonia in the Guinea-Pig. *Radiology*. 1941 Aug;37(2):197–202.
156. LIEBERMAN LM, HODES PJ, LEOPOLD SS. ROENTGEN THERAPY OF EXPERIMENTAL LOBAR PNEUMONIA IN DOGS.*. *Am J Med Sci*. 1941 Jan;201(1):92–9.
157. DUBIN IN, BAYLIN GJ, GOBBLE WG. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza virus. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1946 Apr;55:478–81.
158. Jackson MR, Stevenson K, Chahal SK, Curley E, Finney GE, Gutierrez-Quintana R, et al. Low-dose lung radiotherapy for COVID-19 lung disease: a preclinical efficacy study in a bleomycin model of pneumonitis. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.433704>
159. Cole R. The treatment of pneumonia. *Ann Intern Med*. 1936;10(1):1–12.
160. Musser JH EDL. A study of metabolism in leukaemia, under the influence of the x-ray. . *Tr A Am Physicians*. 1905;20:294–323.
161. Edsall DL PR. The use of the xrays in unresolved pneumonia. *American Journal of the Medical Sciences*. 1907;133:286–97.
162. Quimby AJ QWA. Unresolved pneumonia: Successful treatment by roentgen ray. . *New York Medical Journal*. 1916;103:681–3.
163. Merritt EA MEMR. Roentgen irradiation in unresolved pneumonia. *Am J Roentgenol*. 1930;23:45–8.
164. Correll HL CII. Primary atypical pneumonia. An analysis of therapeutic results in 155 cases. *U S Nav Med Bull*. 1943;49:635–8.
165. Heidenhain L; FC. Rontgenstrahlen und Entzündung (Roentgen irradiation in inflammation). *Klin Wochenschr*. 1924;3:1121–2.
166. Solis-Cohen L LS. Roentgen treatment of lobar pneumonia. *Am J Roentgenol & Rad Therapy*. 1939;42(3):411–7.
167. Settle EB. The roentgen treatment of lobar pneumonia. *Am J Roentgenol & Rad Therapy*. 1941;45(4):591–9.
168. Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J Pediatr*. 1939;41:404–14.

169. Krost GN. Unresolved pneumonia in children. Treatment with roentgen ray. *American Journal of Diseases of Children* . 1925;30(1):57–71.
170. Calabrese EJ. X-Ray treatment of carbuncles and furuncles (boils). *Hum Exp Toxicol*. 2013 Aug 29;32(8):817–27.
171. Dunham K. Treatment of carbuncles by the roentgen ray. *Am J Roentgenol*. 1916;3:259–60.
172. Andrews GC. The treatment of boils and carbuncles. *The American Journal of Surgery*. 1929 Apr;6(4):458–60.
173. Powell E. Radiation therapy of lobar pneumonia Powell, E. *Tex State J Med*. 1936;32:237–40.
174. Scott WR. X-ray therapy in the treatment of acute pneumonia. Report covering the use of X-ray therapy in the treatment of pneumonia at the Niagara Falls Memorial Hospital from Oct. 1, 1937 to Sept. 30, 1938. *Radiology* . 1939;33(3):331–49.
175. Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J Pediatr*. 1943 Nov;23(5):534–8.
176. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non–small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2005 Sep;63(1):5–24.
177. Jaén J, Vázquez G, Alonso E, de Las Peñas MD, Díaz L, de Las Heras M, et al. Long-term Changes in Pulmonary Function After Incidental Lung Irradiation for Breast Cancer: A Prospective Study With 7-Year Follow-up. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2012 Dec;84(5):e565–70.
178. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM (Spring), Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010 Mar;76(3):S70–6.
179. Arenas M, Sabater S, Hernández V, Roviroso A, Lara PC, Biete A, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012 Nov 22;188(11):975–81.
180. Luna JM, Chao HH, Diffenderfer ES, Valdes G, Chinniah C, Ma G, et al. Predicting radiation pneumonitis in locally advanced stage II–III non-small cell lung cancer using machine learning. *Radiotherapy and Oncology*. 2019 Apr;133:106–12.
181. Schröder C, Buchali A, Windisch P, Vu E, Basler L, Zwahlen DR, et al. Impact of Low-Dose Irradiation of the Lung and Heart on Toxicity and Pulmonary Function Parameters after Thoracic Radiotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 23;13(1):22.
182. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
183. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: A review article. Vol. 36, *Radiation Oncology Journal*. Department of Radiation Oncology; 2018. p. 85–94.

184. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, Shaffer RE, Taylor RE. Radiotherapy for benign disease; Assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. Vol. 88, *British Journal of Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
185. Down JD, Boudewijn A, van Os R, Thames HD, Ploemacher RE. Variations in radiation sensitivity and repair among different hematopoietic stem cell subsets following fractionated irradiation. *Blood*. 1995 Jul 1;86(1):122–7.
186. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. :42:30 PM All use subject to JSTOR Terms and Conditions RADIATION RESEARCH. Vol. 123, Source: *Radiation Research*. 1990.
187. García-Vidal C, Vázquez L, Jarque I. Relevancia de la anfotericina B liposomal en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes oncohematológicos. *Rev Iberoam Micol*. 2021 Apr;38(2):61–7.
188. Arruda GV, Weber RR dos S, Bruno AC, Pavoni JF. The risk of induced cancer and ischemic heart disease following low dose lung irradiation for COVID-19: estimation based on a virtual case. *Int J Radiat Biol*. 2021;97(2):120–5.
189. Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. Vol. 147, *Radiotherapy and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 217–20.
190. Shuryak I, Kachnic LA, Brenner DJ. Lung Cancer and Heart Disease Risks Associated With Low-Dose Pulmonary Radiotherapy to COVID-19 Patients With Different Background Risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Sep 1;111(1):233–9.
191. Informe sobre la situación de COVID-19 en España Contenido [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february->
192. Rudan I. A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European union countries. *J Glob Health*. 2020;10(1).
193. Roso-Llorach A, Serra-Picamal X, Cos FX, Pallejà-Millán M, Mateu L, Rosell A, et al. Evolving mortality and clinical outcomes of hospitalized subjects during successive COVID-19 waves in Catalonia, Spain. *Glob Epidemiol*. 2022 Dec 1;4.
194. Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, Cheyne CP, de Angelis D, Diaz-Ordaz K, et al. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul 1;9(7):773–85.
195. Sanmamed N, Alcantara P, Gómez S, Bustos A, Cerezo E, Gaztañaga M, et al. Low-dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia (LOWRAD-Cov19). Final results of a prospective phase I–II trial: LOWRAD-Cov19. Final report. *Radiotherapy and Oncology*. 2022 Jun 1;171:25–9.
196. Sanmamed N, Alcantara P, Cerezo E, Gaztañaga M, Cabello N, Gómez S, et al. Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD-Cov19): Preliminary Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Mar 15;109(4):880–5.

197. Bilan N, Dastranji A, Ghalehgalab Behbahani A. Comparison of the Spo₂/Fio₂ Ratio and the Pao₂/Fio₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2015 Mar 29;7(1):28–31.
198. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of Spo₂/Fio₂ ratio to impute for Pao₂/Fio₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score*. *Crit Care Med.* 2009 Apr;37(4):1317–21.
199. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715–21.
200. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med.* 2020 May 1;125(5):509–13.
201. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020 Apr;295(1):202–7.
202. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 19;383(21):2030–40.
203. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
204. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
205. Global coronavirus COVID-19 clinical trial tracker. [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.covid19-trials.org/>.
206. 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. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
207. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct 1;20(10):1135–40.
208. Cuttler JM. The LNT Issue Is About Politics and Economics, Not Safety. *Dose-Response.* 2020 Jul 1;18(3):155932582094906.
209. Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy Was Historically used to treat Pneumonia: could it Be useful today? Vol. 86, *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE.* 2013.
210. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, Nasti TH, Switchenko JM, Weinberg BD, et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer.* 2020 Dec 1;126(23):5109–13.
211. Calabrese E, Dhawan G, Kapoor R, Kozumbo W. Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: Optimal dose. *Hum Exp Toxicol.* 2019 Aug 6;38(8):888–98.

212. Ameri A, Ameri P, Rahnama N, Mokhtari M, Sedaghat M, Hadavand F, et al. Low-Dose Whole-Lung Irradiation for COVID-19 Pneumonia: Final Results of a Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Mar 15;109(4):859–66.
213. Dhawan G, Kapoor R, Dhawan R, Singh R, Monga B, Giordano J, et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). Vol. 147, *Radiotherapy and Oncology.* Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 212–6.
214. Algara M, Arenas M, Marin J, Vallverdu I, Fernandez-Letón P, Villar J, et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020 Sep 1;24:29–33.
215. Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Final results of the prospective randomized trial (WINCOVID trial). *Radiotherapy and Oncology.* 2022 Feb 1;167:133–42.
216. Singh P, Mandal A, Singh D, Kumar S, Kumar A, Rakesh A, et al. Interim Analysis of Impact of Adding Low Dose Pulmonary Radiotherapy to Moderate COVID-19 Pneumonia Patients: IMPaCt-RT Study. *Front Oncol.* 2022 Mar 29;12.
217. Hess CB, Nasti TH, Dhere VR, Kleber TJ, Switchenko JM, Buchwald ZS, et al. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with Coronavirus Disease 2019-Related Pneumonia. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics.* 2021 Mar;109(4):867–79.
218. Hess CB, Eng TY, Nasti TH, Dhere VR, Kleber TJ, Switchenko JM, et al. Whole-lung low-dose radiation therapy (LD-RT) for non-intubated oxygen-dependent patients with COVID-19-related pneumonia receiving dexamethasone and/or remdesivir. *Radiotherapy and Oncology.* 2021 Dec 1;165:20–31.
219. Arenas M, Algara M, de Febrer G, Rubio C, Sanz X, de la Casa MA, et al. Could pulmonary low-dose radiation therapy be an alternative treatment for patients with COVID-19 pneumonia? Preliminary results of a multicenter SEOR-GICOR nonrandomized prospective trial (IPACOVID trial). *Strahlentherapie und Onkologie.* 2021 Nov 1;197(11):1010–20.
220. Nand Sharma D, Guleria R, Wig N, Mohan A, Kisor Rath G, Subramani V, et al. Low Dose Radiation Therapy for COVID-19 Pneumonia: A Pilot Study. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20231514>
221. Papachristofilou A, Finazzi T, Blum A, Zehnder T, Zellweger N, Lustenberger J, et al. Low-Dose Radiation Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized Double-Blind Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Aug 1;110(5):1274–82.
222. Mousavi Darzikolae N, Kolahdouzan K, Abtahi H, Kazemizadeh H, Salehi M, Ghalehtaki R, et al. Low-dose whole-lung irradiation in severe COVID-19 pneumonia: a controlled clinical trial. *J Med Radiat Sci.* 2021 Dec 1;68(4):396–406.
223. Singh P, Mandal A, Singh D, Kumar S, Kumar A, Rakesh A, et al. Interim Analysis of Impact of Adding Low Dose Pulmonary Radiotherapy to Moderate COVID-19 Pneumonia Patients: IMPaCt-RT Study. *Front Oncol.* 2022 Mar 29;12.

224. Ortiz CS, Hernández D, Trujillo C, Calderón D, Esqueda P, Calva F, et al. The clinical efficacy of low-dose whole-lung irradiation in moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: RTMX-20 trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2022 Jan 1;166:133–6.
225. Saleh M, Sharma K, Shah J, Karsan F, Waweru A, Musumbi M, et al. A pilot phase Ib/II study of whole-lung low dose radiation therapy (LDRT) for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: First experience from Africa. Kimple RJ, editor. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jul 1;17(7):e0270594. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0270594>
226. Sbiti-Rohr D, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Zimmerli W, Hoess C, et al. The National Early Warning Score (NEWS) for outcome prediction in emergency department patients with community-acquired pneumonia: results from a 6-year prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016 Sep 28;6(9):e011021.
227. Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Interim results of an ongoing phase 2 trial in India. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Oct 1;163:83–90.
228. Moreno-Olmedo E, Suárez-Gironzini V, Pérez M, Filigheddu T, Mínguez C, Sanjuan-Sanjuan A, et al. COVID-19 pneumonia treated with ultra-low doses of radiotherapy (ULTRA-COVID study): a single institution report of two cases. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2021 May 1;197(5):429–37.
229. Kazemi MA, Ghanaati H, Moradi B, Chavoshi M, Hashemi H, Hemmati S, et al. Prognostic Factors of Initial Chest CT Findings for ICU Admission and Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Iranian Journal of Radiology*. 2020 Nov 24;17(4).
230. Zhang J, Meng G, Li W, Shi B, Dong H, Su Z, et al. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respir Res*. 2020 Dec 14;21(1):180.
231. Al-Smadi AS, Bhatnagar A, Ali R, Lewis N, Johnson S. Correlation of chest radiography findings with the severity and progression of COVID-19 pneumonia. *Clin Imaging*. 2021 Mar;71:17–23.
232. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>
233. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.
234. Mousavi Darzikolaee N, Kolahdouzan K, Abtahi H, Kazemizadeh H, Salehi M, Ghalehtaki R, et al. Low-dose whole-lung irradiation in severe COVID-19 pneumonia: a controlled clinical trial. *J Med Radiat Sci*. 2021 Dec 1;68(4):396–406.
235. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 389–99.
236. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine*. 2020 Nov 20;99(47):e23315.

237. Papachristofilou A, Finazzi T, Blum A, Zehnder T, Zellweger N, Lustenberger J, et al. Low-Dose Radiation Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomized Double-Blind Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Aug 1;110(5):1274–82.
238. Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, Marimuthu PK, Pitchaikannu V, Chandrasekaran M, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Final results of the prospective randomized trial (WINCOVID trial). *Radiotherapy and Oncology.* 2022 Feb 1;167:133–42.
239. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36.
240. Hess CB, Nasti TH, Dhere VR, Kleber TJ, Switchenko JM, Buchwald ZS, et al. Immunomodulatory Low-Dose Whole-Lung Radiation for Patients with Coronavirus Disease 2019-Related Pneumonia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Mar 15;109(4):867–79.
241. García-Hernández T, Romero-Expósito M, Sánchez-Nieto B. Low dose radiation therapy for COVID-19: Effective dose and estimation of cancer risk. *Radiotherapy and Oncology.* 2020 Dec 1;153:289–95.
242. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Eurosurveillance.* 2020 Dec 17;25(50).
243. Efectividad_VacunacionCOVID-19_Espana.
244. WHO Covid-19 Dashboard [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://covid19.who.int/#:~:text=Globally%2C%20as%20of%205%3A33pm,6%2C428%2C661%20deaths%2C%20reported%20to%20WHO>.
245. Kirkby C, Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? Vol. 147, *Radiotherapy and Oncology.* Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 221.
246. Schae D, McBride WH. Flying by the seat of our pants: is low dose radiation therapy for COVID-19 an option? *International Journal of Radiation Biology.* Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1219–23.
247. Boon IS, Au Yong TPT, Boon CS. Radiotherapy for COVID-19: Primum non nocere. Vol. 149, *Radiotherapy and Oncology.* Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 236–7.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Carta Dr. Cuttler

1104-11 Townsgate Drive
Vaughan, ON, L4J 8G4
Canada, 416 837 8865
jerrycuttler@rogers.com

March 20, 2020

Dr. Stephen M. Hahn, MD
Commissioner of FDA
United States Department of Health and Human Services
Silver Spring, MD, 20993

Dear Dr. Hahn

0.5 Gy chest X-ray as a potential remedy for COVID-19 disease

I urge you to consider a chest X-ray treatment of about 50 rad or 0.5 Gy. Since the 1920s, this was an effective remedy for a wide range of inflammatory and infectious diseases, including various types of pneumonia.¹ Therapeutic X-ray exposures were phased out in the mid-1940s when pharmaceutical remedies became available and were adopted as the preferred method of treatment. Such remedies are not yet available for COVID-19, so please consider radiotherapy. It is an old, but proven treatment for diseases that produce lung inflammation.

One exposure is expected to induce an anti-inflammatory phenotype that would begin to relieve the symptoms within a few hours. A recovery from unresolved pneumonia is usually observed within several days of the treatment. Table 1 in a historical review on treatment of pneumonia with radiotherapy shows a cure rate of 83% in 863 cases.² My recent article provides evidence that low doses of ionizing radiation upregulate innate adaptive protection systems.³

I recommend a short clinical trial of this radiotherapy for pneumonia in old patients, to confirm its efficacy, followed by a clinical trial of the same therapy for COVID-19. This could be carried out at the Hines VA Medical Center, with Chief Radiation Oncologist Dr. James S. Welsh as the principal investigator. I am willing to participate as a co-investigator. The trials could be started quite soon. Information on efficacy would be available days after the start of treatments.

If these studies demonstrate that old patients with COVID-19 recover quickly, this therapy could be introduced immediately. Appropriate radiation devices are already available in most hospitals.

Sincerely



Dr. Jerry M. Cuttler, DSc

Copy: Dr. James S. Welsh, MD

References:

1. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, Kozumbo WJ. Radiotherapy treatment of human inflammatory diseases and conditions: optimal dose. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(8):888-898.
2. Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med*. 2013;86:555-570.
3. Cuttler JM. Application of low doses of ionizing radiation in medical therapies. *Dose Response*. 2020;18(1):1-17.

ANEXO 2. Protocolo

Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

RADIOTERAPIA A DOSIS BAJAS EN EL MANEJO DE LA NEUMONIA POR COVID-19

1. INTRODUCCIÓN

El COVID-19 está suponiendo un estrés sin precedentes en los sistemas sanitarios de todo el mundo, debido a su elevada tasa de contagios y al elevado número de pacientes infectados. En España contamos con la mayor tasa de mortalidad de todo el mundo (aproximadamente 35 muertos por 100000 habitantes),¹ y esta mortalidad está íntimamente relacionada con la dificultad en tratar la neumonía por COVID-19.

Esta neumonía surge como una respuesta inflamatoria inmunomodulada cuando el alveolo se inflama y secreta fluidos, comprometiendo así el intercambio gaseoso. En una infección viral, los virus desencadenan una cascada inflamatoria con síntesis de citoquinas, incitando la respuesta inmunológica.² La radioterapia, administrada a dosis bajas (≤ 100 cGy), tiene propiedades antiinflamatorias, tales como disminuir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β o inhibir el reclutamiento de leucocitos.^{3,4,5,6}

La radioterapia pulmonar a dosis bajas es un posible tratamiento para los pacientes con neumonía por COVID-19. Hay datos reportados hace varias décadas de neumonías tratadas con irradiación. Una revisión bibliográfica publicada en 2013⁷ mostró que dosis bajas de irradiación reducían la mortalidad por neumonía de alrededor del 30% al 10% de media. Algunos autores^{8,9} reportaban un rápido alivio sintomático, en las primeras seis horas tras el tratamiento, mientras que modelos animales sugieren que la radioterapia a dosis bajas podría acortar la fase aguda de la neumonía a la mitad.¹⁰

A la vista de las tasas de mortalidad actuales y de la sobrecarga para el sistema sanitario, los servicios de Oncología Radioterapia proponemos evaluar este tratamiento.¹¹

La exposición a la Radioterapia tiene el potencial de inducir tumores radioinducidos muchos años después del tratamiento. Esta afirmación está soportada por evidencias

muy dispares, con pocos estudios relevantes con datos a largo plazo. En una revisión publicada en 2015, los autores concluyeron que la evidencia sugiere que los riesgos de tumores radioinducidos tras radioterapia en procesos benignos a dosis moderadas (3 - 50 Gy, 20 Gy de media) es baja, especialmente en pacientes mayores.¹² Sin embargo, continúan, el balance entre riesgos - beneficios debe ser considerado, especialmente cuando la radioterapia es contemplada en adolescentes o niños. Las dosis administradas en los estudios de tumores radioinducidos son muy superiores a las aquí propuestas,¹³ y las técnicas de irradiación empleadas en el pasado para tratar estas condiciones benignas difieren sustancialmente de las que empleamos en la actualidad.

Por lo tanto, con el esquema propuesto hay diferencias sustanciales:

1. La dosis de irradiación propuesta es tres veces inferior que el límite bajo de la dosis contemplada en estos estudios (20 veces inferior que la dosis media).
2. La irradiación no se contempla para un proceso benigno, como hemos mencionado anteriormente, se trata de una patología con una elevada tasa de mortalidad, especialmente en nuestro país.
3. Según la Organización Mundial de la Salud¹⁴, las tasa de mortalidad en pacientes menores de 50 años no superan el 0.5%, por lo que este tratamiento no se administraría ni en niños ni en adultos jóvenes.

La toxicidad esperada de este tratamiento sería nula, dadas las dosis planteadas.

Una dosis única de 1 Gy a los pulmones sería fácil de administrar en nuestro servicio. Administramos de manera rutinaria dosis únicas muy superiores (8, 12 o hasta 20 Gy por fracción), teniendo un flujo de trabajo perfectamente optimizado que, en el caso de pacientes paliativos, por ejemplo, nos permite explicar el tratamiento, simularlo, planificarlo y administrarlo en pocas horas.

2. JUSTIFICACIÓN:

El SARS-CoV-2 puede causar infección grave del tracto respiratorio inferior desarrollando la mayoría de los pacientes neumonía, que condiciona insuficiencia respiratoria severa, especialmente en ancianos y pacientes con baja función respiratoria. Actualmente no existe un medicamento capaz de tratar la infección COVID-19, y las únicas medidas terapéuticas son aquellas dirigidas a los efectos secundarios causados por el virus, como la inflamación y la fibrosis pulmonar, reconocidas como las primeras causas de muerte.

La radioterapia a dosis bajas se ha empleado en el tratamiento de enfermedades benignas no tumorales de naturaleza inflamatoria, como las neumonías intersticiales y atípicas. La literatura reporta buenas tasas de respuesta y resolución de la sintomatología respiratoria con el uso de radioterapia durante las primeras etapas de la enfermedad. Se propone este estudio para evaluar las ventajas de la radioterapia

pulmonar a bajas dosis en el tratamiento de la neumonía asociada al coronavirus, así como disminuir el ambiente inflamatorio que los rodea.

3. HIPOTESIS:

Resolución de la neumonía bilateral por COVID-19 debido a la acción antiinflamatoria de la radioterapia a bajas dosis.

4. OBJETIVOS:

Objetivo primario

- Evaluar la respuesta clínica, funcional y radiológica de la neumonía bilateral en pacientes COVID-19 tratados con dosis bajas de radioterapia

Objetivo secundario

- Evaluar la Toxicidad del tratamiento radioterápico.
- Tiempo de hospitalización
- Evolución de SatO2/FiO2
- Supervivencia específica a neumonía por coronavirus.
- Supervivencia global.
- Determinar el inmunofenotipo de los monocitos periféricos, mediante citometría de flujo multiparamétrica (FACs CANTO, Becton Dickinson, Oxford, RU) y se expresará como un porcentaje de PBMCs basal (pre-tratamiento con Radioterapia), 7 días post-tratamiento con radioterapia y tras 7 días del alta médica.
- Panel extenso de citoquinas pro- y anti-inflamatorias (IL-6, IL-12, TNF-alfa, IL-8, IL-1, IL-10, etc.), factores de crecimiento (GM-CSF, FGFb, etc) mediante técnica Luminex y ELISAs basal (pre-tratamiento con Radioterapia), 7 días post-tratamiento con radioterapia y tras 7 días del alta médica.
- Estudio de transcriptómica en PBMCs basal (pre-tratamiento con Radioterapia), 7 días post-tratamiento con radioterapia y tras 7 días del alta médica.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Edades elegibles para el estudio: 50 años o más.
2. Sexos elegibles para estudio: todos.
3. COVID19+ confirmada por PCR.

4. Estudio de imagen torácica (Rx tórax, TAC torácico o PET-TAC), compatible con afectación pulmonar.
5. FASE II O FASE PULMONAR de la enfermedad que no evoluciona adecuadamente con el tratamiento médico.
6. FASE III O FASE HIPERINFLAMATORIA de la enfermedad que no evoluciona adecuadamente con el tratamiento médico.
7. Requerimiento de oxigenoterapia

Criterios de exclusión:

1. Tener graves comorbilidades que, en opinión del investigador, podrían obstaculizar la participación en el estudio y / o la administración del tratamiento.
2. Tiene antecedentes o evidencia actual de alguna condición, terapia o anomalía de laboratorio que podría confundir los resultados, interferir con la participación del sujeto durante toda la duración de la prueba.

6. INTERVENCIÓN

Los pacientes objetos del estudio están ingresados en el hospital en plantas para pacientes COVID-19+, por lo que para intentar que permanezcan el menor tiempo posible fuera de su habitación, realizaremos todo el procedimiento (valoración en consulta, firma del C.I., TAC de simulación, delimitación de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo, prescripción del tratamiento, planificación del mismo y realización del tratamiento en el acelerador) de forma continua, de tal forma que una vez baje el paciente al Servicio de Oncología Radioterápica, cuando vuelva a su habitación haya recibido el tratamiento previsto. Calculamos que podemos realizar todo el procedimiento, desde que el paciente llega al servicio hasta que recibe el tratamiento radioterápico, en aproximadamente una hora.

Para mantener las medidas de seguridad para el personal del servicio y el resto de pacientes, se utilizará el protocolo que ya se está utilizando para el tratamiento con radioterapia de pacientes con cáncer y COVID-19+, incluyendo las medidas de limpieza y desinfección de las zonas del servicio que se utilizan con estos pacientes, consensuadas con el Servicio de Medicina Preventiva.

4.1 Procedimiento para la simulación:

El TAC de simulación se realizará en decúbito supino, sin contraste i.v., utilizando como sistema de inmovilización el plano inclinado para el tratamiento del cáncer de mama, con la inclinación que necesite cada paciente según el grado de ortopnea. Se colocarán marcas radiopacas que se marcarán en la piel, pero no se realizarán tatuajes de las mismas, ya que los pacientes van a recibir una única sesión de radioterapia y no se considera necesario. Si algún paciente lo necesita, el TAC de simulación también se podría realizar en decúbito prono, utilizando para cada paciente el sistema de inmovilización más adecuado de los disponibles en el servicio y que se especificará en la hoja de simulación de cada paciente.

La adquisición de TC4D incluiría desde cricoides hasta L2. Si TC4D no posible, TC3D en respiración libre (no posible mantener apnea).

Se contará con pulsioxímetro y alargador para toma de oxígeno; es importante tener en cuenta la limitada función respiratoria de estos pacientes y la poca tolerancia al paso desde cama al TAC, etc. Estrecha vigilancia.

Para el tratamiento antiinflamatorio de pacientes COVID-19 con radioterapia de baja dosis (LD-RT) debe realizarse una simulación virtual de cada individuo mediante una tomografía computarizada (TC) con el protocolo técnico habitual para pacientes oncológicos de pulmón, y con el protocolo de inmovilización determinado para pacientes COVID-19. Una vez obtenido el conjunto de las imágenes de simulación, éstas serán enviadas al sistema de planificación de tratamientos (TPS) a través de la red de registro y verificación.

4.2 Contorneo:

Se delimitará para su registro dosimétrico: body, corazón, esófago, hígado y médula espinal, si bien no se limitará la dosis que éstos pueden recibir (la tolerancia de todos los órganos es superior al 110% de la dosis prescrita). Se tenderá a reducir la dosis a órganos de riesgo en la medida de lo posible (criterio ALARA) aún siendo un tratamiento que debe administrarse en el menor tiempo posible.

Se delimitará al ser posible automáticamente la totalidad de ambos pulmones (“pulmón izquierdo” y “pulmón derecho”) añadiendo 0.5 cm para la creación de PTV y comprobando que la totalidad del pulmón queda incluida en todas las fases respiratorias (10% al 90%) en el caso del TC4D. Si no hubiera sido posible la obtención de TC4D, se delimitarán ambos pulmones y se añadirá un margen de 2 cm caudales y 1cm en el resto de ejes al pulmón objetivado en TC3D en respiración libre.

ITV= pulmones en todas las fases respiratorias

PTV= pulmones + márgenes adecuados (según técnica de adquisición de imágenes TC)

4.3 Dosis y fraccionamiento:

Dosis: 1 Gy en una fracción única

Objetivos de dosis: PTV V80%>95% PTV Dmax < 115%

4.3 Planificación:

Se realizará el diseño del tratamiento mediante, en general, dos haces enfrentados AP-PA de fotones de 6MV, colimados mediante colimador multiláminas (MLC). El TPS calculará la intensidad de la radiación impartida por el acelerador lineal en función de la prescripción de dosis ordenada por el médico y con el algoritmo validado por Física Médica.

El médico y el físico responsables del paciente acordarán la validez del tratamiento mediante las herramientas de evaluación del TPS (líneas de isodosis e histograma dosis-volumen). Asimismo, firmarán el informe dosimétrico del paciente.

4.4 Verificación:

Una vez aprobada la planificación, la dosimetría obtenida por el TPS se enviará a un sistema externo que posee un algoritmo de cálculo paralelo redundante para verificar, de manera independiente, la correcta administración de la dosimetría aprobada. Una vez ratificados todos los parámetros mediante doble chequeo, los datos del tratamiento serán enviados al acelerador lineal Varian Clinac 2300iX mediante la red de registro y verificación.

Las imágenes de verificación de posición mediante CBCT deben ser adquiridas antes del tratamiento. La anatomía ósea debe coincidir e introducir cambios realizados por el automático o manualmente.

4.5 Análisis población monocitos:

Previo al tratamiento con radioterapia, a los 7 días post-tratamiento con radioterapia y tras 7 días del alta médica se procederá a la extracción de sangre, para realización de análisis de estudio inmunofenotipo de los monocitos periféricos, mediante citometría de flujo multiparamétrica (FACs CANTO, Becton Dickinson, Oxford, RU).

7. TOXICIDAD ESPERADA

No hay toxicidad reportada en la literatura en dosis tan bajas de radiación. La mayor parte de la toxicidad esperada inducida por radioterapia es debida a la activación de la cascada inflamatoria la cual se ve inhibida, como mencionamos en la introducción, en a las dosis que proponemos usar (1Gy).¹⁵ La citocina (IL-6 e IL-10) y la participación del factor de crecimiento (TGF β 1) se encuentran entre los fenómenos implicados en la fibrosis inducida por radiación y la destrucción de la arquitectura del parénquima pulmonar, sin embargo la dosis propuesta ha demostrado en modelos un aumento de la activación de los receptores inhibitorios de estas moléculas tras dosis bajas de radiación.

Existen numerosas vías comunes entre la vasculopatía inducida por radiación y el proceso fibrótico antes mencionado. La miocardiopatía ocurre solo con dosis altas o si se administra en combinación con algunos quimioterápicos. Las complicaciones cardiovasculares con un mayor riesgo de mortalidad han sido descritas en dosis mayores de 5Gy.¹⁶

La toxicidad más reportada en dosis bajas es la hematológica. La exposición a radiación daña directamente las células madre hematopoyéticas y altera la capacidad de los elementos del estroma de la médula ósea para soportar y / o mantener la hematopoyesis in vivo e in vitro.¹⁷ Sin embargo, dado el notable grado de heterogeneidad en el tipo celular, la capacidad proliferativa y el estado del ciclo celular dentro de la médula ósea, se ha demostrado que las subpoblaciones de células madre (u otros tipos de células en el microambiente de la médula) son selectivamente resistentes al daño por radiación, sugiriendo que una fracción de células madre hematopoyéticas sobrevive a la radiación a dosis tan altas como 6 Gy.¹⁸

En cuanto a potencial carcinogénico los datos son inconclusos, la literatura sugiere que para dosis bajas (6Gy) el riesgo estimado de un tumor fatal en pacientes >75 años es de 0.3×1000 .¹⁹ El factor más importante para la carcinogénesis es el tiempo transcurrido tras la exposición a la radiación, siendo la media de periodo de latencia de aproximadamente 20 años.²⁰

8. SEGUIMIENTO

1. Respuesta radiológica de neumonía RX tórax/TAC a los 3 y 7 días
2. Evaluación de la toxicidad del tratamiento usando CTCAE v5
3. Evaluación de saturación de O₂ y FiO₂ cada 8 horas.
4. Evaluación analítica reactores de inflamación cada 24 horas durante los primeros 3 días y luego cada 48 horas hasta normalización Ferritina, Leucocitos, PCR, Dímero D y LDH

9. DISEÑO DEL ESTUDIO

9.1 Este es un análisis de cohorte prospectivo. Los datos que se utilizarán para este estudio incluyen los detalles del paciente, la planificación, el tratamiento y el seguimiento disponibles en historia electrónica y de papel.

9.2 Los datos que se registrarán directamente en una base de datos del estudio y consistirán en: datos demográficos del paciente e información clínica relacionada con la enfermedad, características del tumor, detalles de planificación del tratamiento y datos de seguimiento.

9.3 A los pacientes elegibles se les asignará un número de identificación (ID). El ID y el número de historia se almacenarán en un Registro maestro separado del archivo que contiene otra información del paciente. El informe final no contendrá ningún identificador de paciente individual para garantizar que la información personal de salud se mantenga privada.

9.4 Estadísticas

Se aplicará el siguiente análisis estadístico:

- Se realizará un análisis descriptivo de las características basales y de la enfermedad del paciente utilizando la media, la mediana, las frecuencias y las proporciones, según corresponda.
- La comparación de las características basales entre los grupos de tratamiento se realizará mediante la prueba T-student, Wilcoxon, Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según corresponda
- El método de Kaplan-Meier se utilizará para estimar la supervivencia.
- Los análisis univariados y multivariados se utilizarán según corresponda para evaluar las asociaciones después de realizar ajustes para los factores de confusión.
- Todas las pruebas serán de dos colas con una probabilidad de <0.05 considerada estadísticamente significativa.

9.5 Variables:

Variable principal:

- Respuesta radiológica
- Niveles de ferritina, PCR, leucocitos, Dímero D, LDH, saturación de O₂ y FiO₂

VARIABLES SECUNDARIAS:

- Tiempo de hospitalización
- Tiempo a SatO2/FiO2 >315mmHg
- Numero y grado de eventos adversos
- Incidencia de evento muerte
- Tiempo de supervivencia global
- Niveles de subpoblaciones funcionales T de memoria.
- Expresión de activación monocitaria y de subpoblaciones funcionales de monocitos.
- Panel extenso de citoquinas proinflamatorias y anti-inflamatorias, factores de crecimiento (GM-CSF, FGF, etc.) en suero mediante Luminex y ELISA.
- Determinación de los niveles de actividad de vías de señalización intracelulares implicadas en la producción de citoquinas inflamatorias (NFkB, IRF3, STAT1, STAT6) en PBL Variables factores de confusiónn:
 - Edad
 - ECOG basal
 - Comorbilidades
 - Uso de corticoides u otros fármacos de tratamiento de COVID19

9.6 Tamaño de la muestra:

- Asumiendo que el 40% de los pacientes tratados con radioterapia presentan una respuesta óptima al tratamiento y una precisión del 15% serán necesarios incluir 41 pacientes en el estudio.

10. CONFIDENCIALIDAD Y ÉTICA

10.1 Las partes con acceso directo a los documentos relacionados con el estudio y los documentos fuente son: el investigador principal y los coinvestigadores involucrados en este estudio, la junta de ética de investigación y los estadísticos involucrados en el estudio.

10.2 Ética

10.2.1 La consideración ética de este estudio es mantener y proteger la información de salud personal de los pacientes revisados.

10.2.2 Todos los pacientes deben firmar un documento de consentimiento informado por escrito que indique su comprensión de la naturaleza y los riesgos del estudio antes de realizar cualquier intervención relacionada con el protocolo.

10.2.3 La revisión y aprobación del estudio por parte de la Junta de Ética en Investigación se obtendrá antes de comenzar cualquier procedimiento relacionado con el estudio. La aprobación de cualquier enmienda al estudio por parte de la Junta de Ética de Investigación también se obtendrá antes de implementar cualquier cambio.

10.2.4 Manejo de datos y mantenimiento de registros

10.2.4.1 Los datos se recogerán en una hoja de cálculo Excel a partir de la información obtenida del paciente, historia médica electrónica del tratamiento con radioterapia (red Aria).

10.2.4.2 Todos los datos se almacenarán de acuerdo con la política del hospital protegidos con contraseña. Solo el principal investigador y los coinvestigadores de este estudio tendrán acceso directo a los documentos relacionados con el estudio y los documentos fuente. A los pacientes elegibles se les asignará un estudio ID. El enlace del estudio ID y el número de historia clínica se almacenarán en un archivo separado aparte del archivo que contiene otra información del paciente. El informe final no contendrá ningún identificador de paciente individual. Todos los registros impresos se almacenarán en un gabinete cerrado al que solo podrán acceder los extractores de datos. Todos los archivos computarizados estarán protegidos con contraseña. Los bioestadísticos involucrados en el estudio tendrán la hoja de datos desidentificada.

¹ John Hopkins Coronavirus Resource Center

² Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res* 2009; 2:1-11.

³ Rodel F, Keilholz L, Herrmann M, et al. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007; 83:357-66.

⁴ Torres Royo L, Antelo Redondo G, Arquez Pianetta M, et al. Low-dose radiation therapy for benign pathologies. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020; 25:250-254.

⁵ Schae D, Jahns J, Hildebrandt G, et al. Radiation treatment of acute inflammation in mice. *Int J Radiat Biol* 2005; 81:657-67.

⁶ Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Time course of anti-inflammatory effect of low-dose radiotherapy: Correlation with *tgf-beta(1)* expression. *Radiother Oncol* 2008;86:399-406.

⁷ Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: Could it be useful today? *Yale J Biol Med* 2013;86:555-70

⁸ Powell EV. Radiation therapy of lobular pneumonia. *Texas State Journal of Medicine* 1936;32:237-240.

⁹ Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J Pediatr* 1943;41:404-414.

¹⁰ Dubin IN, Baylin GJ, Gobble WG, Jr. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza virus. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1946;55:478-81.

¹¹ Kirkby, C., Mackenzie, M., Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiotherapy and Oncology* (2020)

¹² McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150405.

¹³ Mazonakis M, Damilakis J. Cancer risk after radiotherapy for benign diseases. *Phys. Med.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.01.014>

¹⁴ <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>

¹⁵ M. Arenas, S. Sabater, V. Hernández, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2012. DOI 10.1007/s00066-012-0170-8

¹⁶ Cutter D.J., Taylor C.W., Rahimi K, et al. Effects of radiation therapy on the cardiovascular system *Cancer and the Heart United States: McGraw Hill Professional* (2012). 83-131[Chapter 7].

¹⁷ Down, J., Van Os, R., and Ploemacher, R. Radiation sensitivity and repair of long-term repopulating bone marrow stem cells. *Exp Hematol.* 1991; 19: 474.

¹⁸ Inoue, T., Hirabayashai, Y., Mitsui, H. et al. Survival of spleen colony-forming units (CFU-S) of irradiated bone marrow cells in mice (evidence for the existence of a radioresistant subfraction) . *Exp Hematol.* 1995; 23: 1296.

¹⁹ Jansena JT, Broerse J, Zoetelief J, et al. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel, *Radiotherapy and Oncology* 76 (2005) 270-277.

²⁰ McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015; 88: 2015

HOJA DE INFORMACIÓN - CONSENTIMIENTO INFORMADO

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA A DOSIS BAJAS EN EL MANEJO DE LA NEUMONÍA POR COVID-19.

Estimado Sr./Sra.: le proponemos participar en este estudio observacional, en el cual se le administrará un tratamiento con radioterapia a dosis bajas con intención anti-inflamatoria para el tratamiento de la neumonía en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (coronavirus).

Esta neumonía surge como una respuesta inflamatoria inmunomodulada cuando el alveolo se inflama, con liberación de múltiples sustancias mediadoras de la inflamación que son las responsables, en gran medida, de la sintomatología asociada a la neumonía bilateral característica en la infección por coronavirus, comprometiendo así el intercambio gaseoso. En una infección viral, los virus desencadenan una cascada inflamatoria con síntesis de citoquinas, incitando la respuesta inmunológica. La radioterapia, administrada a dosis bajas (≤ 100 cGy), tiene propiedades antiinflamatorias, tales como disminuir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β o inhibir el reclutamiento de leucocitos.

La radioterapia pulmonar a dosis bajas es un posible tratamiento para los pacientes con neumonía por COVID-19. La radioterapia se emplea habitualmente para el tratamiento del cáncer aunque no exclusivamente, ya que también se emplea **radioterapia a dosis muy bajas** para tratar enfermedades benignas, fundamentalmente inflamatorias. Además del tratamiento antivírico específico, los tratamientos antiinflamatorios son los indicados en este cuadro con el objetivo final de minimizar y reducir el impacto de esa “tormenta inflamatoria”.

Hay datos publicados hace varias décadas de neumonías tratadas con irradiación. Una revisión bibliográfica publicada en 2013 mostró que dosis bajas de irradiación reducían la mortalidad por neumonía de alrededor del 30% al 10% de media. Algunos autores informan de un rápido alivio sintomático en las primeras seis horas tras el tratamiento, mientras que modelos animales sugieren que la radioterapia a dosis bajas podría acortar la fase aguda de la neumonía a la mitad.

La exposición a la Radioterapia tiene el potencial de inducir tumores radioinducidos muchos años después del tratamiento. Esta afirmación está soportada por evidencias muy dispares, con pocos estudios relevantes con datos a largo plazo. En una revisión publicada en 2015, los autores concluyeron que la evidencia sugiere que los riesgos de tumores radioinducidos tras radioterapia en procesos benignos a dosis moderadas (3 – 50 Gy, 20 Gy de media) es baja, especialmente en pacientes mayores. Sin embargo, continúan, el balance entre riesgos – beneficios debe ser considerado, especialmente cuando la radioterapia se contempla en adolescentes o niños. Las dosis administradas en los estudios de tumores radioinducidos son muy superiores a las aquí propuestas, y las técnicas de irradiación empleadas en el pasado para tratar estas condiciones benignas difieren sustancialmente de las que empleamos en la actualidad.

Por lo tanto, con el esquema propuesto hay diferencias sustanciales:

1. La dosis de irradiación propuesta es tres veces inferior que el límite bajo de la dosis contemplada en estos estudios (20 veces inferior que la dosis media).
2. La irradiación no se contempla para un proceso benigno, se trata de una patología con una elevada tasa de mortalidad, especialmente en nuestro país.

La toxicidad esperada de este tratamiento sería nula, dadas las dosis planteadas.

El tratamiento con radioterapia siempre es individualizado, es decir, yo tendré un tratamiento específico y distinto al de otro paciente. Por eso, mi equipo asistencial me ha explicado los resultados esperados de mi tratamiento individual, tanto las posibilidades de control de la enfermedad como los riesgos de complicaciones inherentes al tratamiento.

El Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos, cuenta con una amplia experiencia en el empleo de radioterapia no sólo para el tratamiento del cáncer, sino también en su utilización para el tratamiento de enfermedades benignas no tumorales de naturaleza inflamatoria.

Como ya hemos comentado, la radioterapia a dosis bajas se ha empleado en el tratamiento de enfermedades benignas no tumorales de naturaleza inflamatoria, como las neumonías intersticiales y atípicas, en las cuales se han observado buenas tasas de respuesta y resolución de la sintomatología respiratoria con el uso de radioterapia durante las primeras etapas de la enfermedad. Se propone este estudio para evaluar las ventajas de la radioterapia pulmonar a bajas dosis en el tratamiento de la neumonía asociada al coronavirus, así como disminuir el ambiente inflamatorio que los rodea.

Por todo ello, **le proponemos participar en este estudio destinado a evaluar las ventajas de la radioterapia pulmonar a bajas dosis en el tratamiento y mejoría sintomática de la neumonía e insuficiencia respiratoria asociada al coronavirus.** El tratamiento consistirá en la administración de una dosis baja de radioterapia (100 cGy) en una única sesión sobre un volumen que incluye ambos pulmones con márgenes adecuados. Durante y después del tratamiento, nos proponemos llevar a cabo un seguimiento exhaustivo mediante la realización de radiografías de tórax y determinaciones periódicas de marcadores de la inflamación.

PARTICIPACIÓN:

Usted participa en este estudio de forma voluntaria. Si decide participar, todas las informaciones personales y médicas recogidas para el análisis de los resultados serán tratadas con **absoluta confidencialidad**. Este estudio ha sido **evaluado y aprobado por la Comisión Ética** de nuestro centro con el fin de garantizar la seguridad de la propuesta y los derechos de los pacientes candidatos a participar en el estudio. Si así lo solicita, se le facilitará una copia del consentimiento informado debidamente cumplimentada.

El abajo firmante declara haber sido informado satisfactoriamente y acepta participar de forma voluntaria en el estudio. Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE Y FIRMA

FECHA

El abajo firmante declara haber informado al paciente y que dicha información le capacita para poder decidir su participación en el estudio de forma voluntaria.

NOMBRE Y APELLIDOS DEL MÉDICO Y FIRMA

FECHA

ANEXO 4. Aprobación del CEIM



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 20/316-E_COVID

20 de abril de 2020

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión de comisión permanente de fecha 20/04/2020, acta 4.2/20 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "RADIOTERAPIA A DOSIS BAJAS EN EL MANEJO DE LA NEUMONÍA POR COVID-19"

Código Interno: 20/316-E_COVID

Versión Protocolo Evaluada: sin versión

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: sin versión

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Manuel Gonzalo Vázquez Masedo** como investigador principal en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 20 de abril de 2020

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO 5. Registro en ClinicalTrials

Try the modernized [ClinicalTrials.gov beta](#) website. Learn more about the [modernization effort](#).

Low Dose Radiotherapy for COVID-19 Pneumonitis (LOWRAD-Cov19)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04420390

⚠ The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Recruitment Status ⓘ : Unknown
Verified June 2020 by Manuel Gonzalo Vázquez Masedo, Hospital San Carlos, Madrid.
Recruitment status was: Recruiting
First Posted ⓘ : June 9, 2020
Last Update Posted ⓘ : June 9, 2020

Sponsor:

Hospital San Carlos, Madrid

Information provided by (Responsible Party):

Manuel Gonzalo Vázquez Masedo, Hospital San Carlos, Madrid

Study Details

Tabular View

No Results Posted

Disclaimer

How to Read a Study Record

Study Description

Go to

Brief Summary:

SARS-CoV-2 is causing an unprecedented stress on healthcare systems around the world, due to its high rate of infection and the high morbidity and mortality.

The COVID-19 infection triggers an inflammatory cascade with cytokine synthesis, prompting the immune response. Low dose radiotherapy (LD-RT) (≤ 100 cGy) induces an anti-inflammatory response, lowering levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β or inhibit leukocyte recruitment. LD-RT has been used historically for the pneumonia treatment reporting a rapid clinical improvement (within the first week), as well as a reduced mortality (from around 30% to 10%). Considering these results, LD-RT can potentially afford a therapeutic benefit against SARS-CoV-2. The study purpose is to evaluate prospectively the safety and efficacy of LD-RT for SARS-CoV-2.

Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
Covid19	Radiation: Radiotherapy	Not Applicable

Study Design

Go to

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ : 41 participants

Allocation : N/A

Intervention Model : Single Group Assignment

Masking : None (Open Label)

Primary Purpose : Treatment

Official Title : Low Dose Radiotherapy as Antiinflammatory Treatment for COVID-19 Pneumonitis

Actual Study Start Date ⓘ : May 1, 2020

Estimated Primary Completion Date ⓘ : July 31, 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : September 8, 2020

Resource links provided by the National Library of Medicine



MedlinePlus related topics: [COVID-19 \(Coronavirus Disease 2019\)](#) [Pneumonia](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Arms and Interventions

Go to

Arm ⓘ	Intervention/treatment ⓘ
Experimental: Radiotherapy	Radiation: Radiotherapy Low-dose radiotherapy

Outcome Measures

Go to

Primary Outcome Measures ⓘ:

1. Radiological response [Time Frame: 3 days after low dose radiation]
Radiological results: Radiological worsening, improvement or without significant changes
2. Radiological response [Time Frame: 7 days after low dose radiation]
Radiological results: Radiological worsening, improvement or without significant changes

Secondary Outcome Measures 

1. Remission of respiratory symptoms [Time Frame: up to 6 months]
Remission of respiratory symptoms
2. SPO2 and PaO2/FIO2 [Time Frame: 7 days]
Time to SPO2>94% or PaO2/FIO2 >350mmHg without oxygen
3. Adverse events [Time Frame: 1 year]
Occurrence and grade of CTCAE 5.0 adverse events
4. Hospitalization [Time Frame: 3 months]
Duration of hospitalization
5. Overall survival [Time Frame: 1 month]
Overall survival
6. Ferritin value [Time Frame: 1 day after low dose radiation]
ferritin value (ng/mL)
7. Ferritin value [Time Frame: 2 days after low dose radiation]
ferritin value (ng/mL)
8. Ferritin value [Time Frame: 3 days after low dose radiation]
ferritin value (ng/mL)
9. blood cell count [Time Frame: 1 day after low dose radiation]
blood cell count (unit/L)
10. blood cell count [Time Frame: 2 days after low dose radiation]
blood cell count (unit/L)
11. blood cell count [Time Frame: 3 days after low dose radiation]
blood cell count (unit/L)
12. C-reactive protein [Time Frame: 1 day after low dose radiation]
15. D-dimer [Time Frame: 1 day after low dose radiation]
D-dimer (ng/ml)
16. D-dimer [Time Frame: 2 days after low dose radiation]
D-dimer (ng/ml)
17. D-dimer [Time Frame: 3 days after low dose radiation]
D-dimer (ng/ml)
18. LDH levels [Time Frame: 1 day after low dose radiation]
LDH levels (U/L)
19. LDH levels [Time Frame: 2 days after low dose radiation]
LDH levels (U/L)
20. LDH levels [Time Frame: 3 days after low dose radiation]
LDH levels (U/L)

Eligibility Criteria

Go to 

Information from the National Library of Medicine



Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, [Learn About Clinical Studies](#).

Ages Eligible for Study: 60 Years and older (Adult, Older Adult)
Sexes Eligible for Study: All
Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria

Inclusion Criteria:

1. Age \geq 60 years.
2. COVID19 + confirmed by PCR.
3. Thoracic imaging study (chest X-ray, chest CT or PET-CT), compatible with lung involvement.
4. Phase II or lung phase without any improvement with pharmacological treatment.
5. Phase III or hyper-inflammatory phase without any improvement with pharmacological treatment
6. Poor clinical and functional respiratory evolution: $>$ 30 breaths / minute, SpO₂ $<$ 93%, PaO₂ / FIO₂ $<$ 300.
7. D-dimer $>$ 1000 ng / mL or rising, ferritin $>$ 1000 ng / mL, PCR $>$ 10 mg / dL or double than before.

Exclusion Criteria:

1. Severe comorbidities that could hamper the radiation treatment.

Contacts and Locations

Go to 

Information from the National Library of Medicine



To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor:

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): **NCT04420390**

Contacts

Contact: Manuel Gonzalo Vazquez Masedo, MD,PhD 913003000 manuelgonzalo.vazquez@salud.madrid.org

Locations

Spain

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos
Madrid, Spain, 28040

Recruiting

Contact: Manuel Gonzalo Vazquez Masedo, MD, PhD 913003000 manuelgonzalo.vazquez@salud.madrid.org

Sponsors and Collaborators

Hospital San Carlos, Madrid

More Information

Go to 

Responsible Party: Manuel Gonzalo Vázquez Masedo, MD, PhD, Hospital San Carlos, Madrid
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT04420390](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04420390) [History of Changes](#)
Other Study ID Numbers: LOWRAD-Cov19
First Posted: June 9, 2020 [Key Record Dates](#)
Last Update Posted: June 9, 2020
Last Verified: June 2020

Individual Participant Data (IPD) Sharing Statement:

Plan to Share IPD: No

Studies a U.S. FDA-regulated Drug Product: No

Studies a U.S. FDA-regulated Device Product: No

Keywords provided by Manuel Gonzalo Vázquez Masedo, Hospital San Carlos, Madrid:

Radiotherapy
Antiinflammatory
Pneumonitis

Additional relevant MeSH terms:

COVID-19	Coronavirus Infections
Pneumonia	Coronaviridae Infections
Respiratory Tract Infections	Nidovirales Infections
Infections	RNA Virus Infections
Pneumonia, Viral	Lung Diseases
Virus Diseases	Respiratory Tract Diseases

ANEXO 6. Publicación resultados preliminareswww.redjournal.org

Clinical Investigation

Low-Dose Radiation Therapy in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia (LOWRAD- Cov19): Preliminary Report

Noelia Sanmamed, MD,^{*} Pino Alcantara, PhD,^{*,y} Elena Cerezo, MD,^{*} Miren Gaztañaga, PhD,^{*} Noemi Cabello, MD,^z Sara Gómez, MD,^x Ana Bustos, MD,^x Anxela Doval, MD,^{*} Juan Corona, MD,^{*,y} Gabriel Rodriguez, MD,^k Mercedes Duffort, MD,[{] Francisco Ortuño, MD,[#] Javier de Castro, MD,[#] Manuel Enrique Fuentes, PhD,^{**,yy} Alvaro Sanz, PhD,^{zz} Amanda López, PhD,^{yy} and Manuel Vazquez, PhD^{*,y}

Radiation Oncology Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^yFaculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain; ^zInternal Medicine Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^xRadiology Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^kMedical Physics Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; [{]Internal Medicine Department, Infanta Leonor Hospital, Madrid, Spain; [#]Intensive Care Unit, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^{}Preventive Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^{yy}Investigation Institute, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; and ^{zz}Medical Oncology Department, Rio Hortega Hospital, Valladolid, Spain*

Received Sep 9, 2020, and in revised form Nov 19, 2020. Accepted for publication Nov 19, 2020.

Purpose: Low-dose radiation therapy (LD-RT) has been shown to have an anti-inflammatory effect, and preliminary results suggest it is feasible to treat patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia.

Materials and Methods: We conducted a prospective, single-arm, phase 1/2 clinical trial enrolling patients aged ≥ 50 years, who were coronavirus disease 2019 (COVID-19) positive, at phase 2 or 3 with lung involvement at imaging study and oxygen requirement. Patients received 100 cGy to total lungs in a single fraction. Primary outcome was radiologic response using severity and extension score on baseline computed tomography (CT), at days 3 and 7 after LD-RT. Secondary outcomes were toxicity using Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0, duration of hospitalization, blood work evolution, and oxygen requirements using SatO₂/FiO₂ index (SAFI), at days 3 and 7 after LD-RT.

Results: Nine patients were included. Median age was 66 (interquartile range, 57-77). Severity score was stable or decreased in the third CT but was not statistically significant ($P = .28$); however, there were statistically significant changes in the

Corresponding author: Noelia Sanmamed Salgado, MD; E-mail: Noelia_ss@hotmail.com

Disclosures: none.

All data generated and analyzed during this study are included in this published article (and its supplementary information files).

Supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.049>.

extension score ($P = .03$). SAFI index significantly improved 72 hours and 1 week after LD-RT ($P = .01$). Inflammatory blood parameters decreased 1 week after RT compared with baseline; only lactate dehydrogenase decreased significantly ($P = .04$). Two patients presented grade 2 lymphopenia after RT and another (with baseline grade 3) worsened to grade 1. Overall, the median number of days of hospitalization was 59 (range, 26-151). After RT the median number of days in the hospital was 13 (range, 4-77). With a median follow-up after RT of 112 days (range, 105-150), 7 patients were discharged and 2 patients died, 1 due to sepsis and the other with severe baseline chronic obstructive pulmonary disease from COVID-19 pneumonia.

Conclusions: Our preliminary results show that LD-RT was a feasible and well-tolerated treatment, with potential clinical improvement. Randomized trials are needed to establish whether LD-RT improves severe pneumonia. © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Postmortem analysis in a series of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infected patients has shown diffuse alveolar damage with inflammatory infiltrate present, which compromises gas exchange.¹ Radiation therapy administered at low doses (LD-RT) has anti-inflammatory properties such as lowering levels of pro-inflammatory cytokines (eg, IL-1a) or inhibiting leukocyte recruitment.²⁻⁵ In addition to its anti-inflammatory effect, LD-RT was used for pneumonia in the first half of the 20th century with several reports suggesting potential efficacy.^{6,7} Preliminary results have shown that 0.5 Gy LD-RT is feasible in patients with COVID-19 pneumonia.⁸

Taking into account the low risk of toxicity and the potential benefit of LD-RT, we conducted a prospective phase 1-2 study to evaluate the radiologic and clinical efficacy of LD-RT in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Herein, we report preliminary results.

Materials and Methods

Study design and patient selection

Patients aged ≥ 18 years with confirmed COVID-19 by polymerase chain reaction (PCR) with lung involvement at imaging study (chest radiograph, chest computed tomography [CT], or positron emission tomography [PET]-CT) and oxygen requirement and previous provision of written informed consent were enrolled into a prospective single-arm phase 1-2 clinical trial at a single institution (NCT-04420390). This study was approved by our institutional research ethics board.

Patients in phase 2 (lung phase, patients develop a viral pneumonia, with cough, fever, and hypoxia defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg) or phase 3 (hyperinflammatory phase; the disease manifests as an extrapulmonary systemic hyperinflammation syndrome; C-reactive protein, ferritin, and D-dimer are significantly elevated)⁹ were eligible. Exclusion criteria included severe comorbidities that could hamper the radiation treatment, such as an impossibility of holding a supine position.

Treatment details

Patients were immobilized in the supine position with a wedge-shaped mattress to perform a CT scan (Toshiba Aquilion LB 1800-mm CT device, Toshiba Corp, Tokyo, Japan) for simulation purposes. Clinical target volume included both lungs. Planning target volume (PTV) was generated adding 1 cm cranial, antero-posterior, and lateral, and 2 cm caudal. Heart and esophagus were contoured as organs at risk retrospectively. Participants received 100 cGy in a single fraction prescribed to the PTV. Dose planning goals were 80% of the dose received by $>95\%$ of the PTV volume and maximal dose (D_{max}) $< 115\%$.

Treatment planning was carried out using the 3-dimensional conformed radiation therapy technique (Eclipse v.15.6, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), with 2 opposite antero-posterior beams and 6MV photons.

Outcomes evaluation

The primary outcome was radiologic response. Patients underwent 3 thoracic CTs: simulation CT and days 3 and 7 after RT. Image analysis was performed by 2 experienced thoracic radiologist (>10 years' experience) and a second-year radiology resident using the institutional digital database system (IMPAX 6.5.33, Agfa-Gevaert, Mortsel, Belgium). To rate the COVID-19 lung involvement 2 scores described by Chung et al were used.¹⁰ A severity score was assigned to each lobe based on the lung abnormalities detected being:

- 0: no lung abnormalities
- 1: ground-glass opacities (GGO)
- 2: GGO and consolidations, with GGO predominance
- 3: GGO and consolidations, with no predominance
- 4: GGO and consolidations, with consolidation predominance

Table 1 Patient characteristics

	Age	Sex	Comorbidities	Domiciliary O ₂	Baseline Sat O ₂ %	Previous COVID treatment								DC	Death
						HCQ*	L/R ^y	TZM ^z	RDM ^x	ATB	GC	AT ^k			
1	76	F	DM	N	95	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	-	Y	
2	86	M	HBP, parotid cancer	N	-	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	N	
3	68	M	DM, HBP, COPD	Y	95	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	
4	90	M	DM, HBP, ischemic heart disease	N	90	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	
5	53	M	Obesity, DL	N	90	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	
6	58	F	Obesity, DL	N	88	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	
7	55	M	DL, ischemic heart disease, chronic hepatitis B, mixed connective tissue disease	N	86	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	
8	64	M	HBP, obesity, hepatitis B, OSA	N	86	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	
9	56	M	-	N	96	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	

Abbreviations: AT Z antithrombotic; ATB Z antibiotic; COPD Z chronic obstructive pulmonary disease; DC Z discharged; DL Z dyslipidemia; DM Z diabetes; GC Z glucocorticoids; HBP Z high blood pressure; HCQ Z hydroxychloroquine; L/R Z lopinavir/ritonavir; OSA Z obstructive sleep apnea; RDM Z remdesivir; TZM Z tocilizumab.

* HCQ was administered at a dose of 400 mg/12 h the first day and then 200 mg/12 h for 5 d.

^y Lopinavir 200 mg/ritonavir 100 mg, 2 tablets/12 h for 7 d.

^z Tocilizumab 400 mg with a maximum of 3 doses.

^x Remdesivir 100 mg/24 h during 9 d.

^k Antithrombotic 40 mg/24 h.

According to the extension of the lung involvement (extension score) each of the 5 lung lobes was assessed for the percentage of the lobar involvement and classified as none (0% Z score 0), minimal (1%-25% Z score 1), mild (26%-50% Z score 2), moderate (51%-75% Z score 3), or severe (76%-100% Z score 4). The total severity and extension score was reached by summing the 5 lobe scores in each patient (range from 0-20).

Oxygen requirement was measured using SatO₂/FiO₂ index (SAFI)^{11,12} previous to RT, 72 hours, and a week after (normal SAFI index >315, mild respiratory failure <300, and severe <200). Blood tests including ferritin, blood cell count, C-reactive protein (CRP), D-dimer, and lactate dehydrogenase (LDH) were performed before RT; 24, 48, and 72 hours after RT; and then every 2 days until normal levels.

Toxicity data were collected prospectively using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE v.5.0), at 15 days and 30 days after treatment.¹³

Discharge criteria included: resolution of fever for at least 48 hours without use of antipyretic medication, maintaining O₂ saturation >95% with low flow rate oxygen therapy with nasal glasses at 3 liters per minute, improvement of signs and symptoms requiring minimal supportive care (oral medication), ability to adhere to home isolation recommendations, and sufficient support at home.

Statistical analyses

Descriptive analyses were summarized as means with standard deviation (SD) and medians with interquartile

ranges (IQRs) for normally and non-normally distributed continuous characteristics, respectively, frequencies, and proportions for categorical characteristics. A Wilcoxon sign rank test for paired data was used to assess the statistical significance of the CT scores, and it was established as statistically significant at $P < .05$.

Results

From April to June 2020, 9 patients consented and were treated with 100 cGy to both lungs on the same day as enrollment. Patient characteristics are summarized in Table 1. Median age was 66 (IQR, 57-77). Details about RT are included in Supplementary Table E1. All patients were on tapering steroid dose (prednisone or methylprednisolone, median dose 40 mg/24 h) while on RT. Median time to receive RT from the date of admission was 52 days (range, 17-85) and from the last anti-COVID treatment (hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, or remdesivir) was 25 days (range, 10-75). Median time of hospitalization after RT was 13 days (range, 4-77) and overall was 59 days (range, 26-151) (Fig. 1 and Fig. E1).

One patient could not undergo the second CT due to hemodynamic instability and another died before the third CT was performed. Severity scores are shown in Table 2. In the first CT, 26 lobes (57.8%) had only GGO and 8 lobes (17.8%) had clear predominance of consolidation; in the third CT, 25 lobes (62.5%) had only GGO and 4 lobes (10%) had clear predominance of consolidation (Fig. 2). Severity score was stable or decreased in the third CT, but not significantly ($P = .28$). Extension scores are shown in

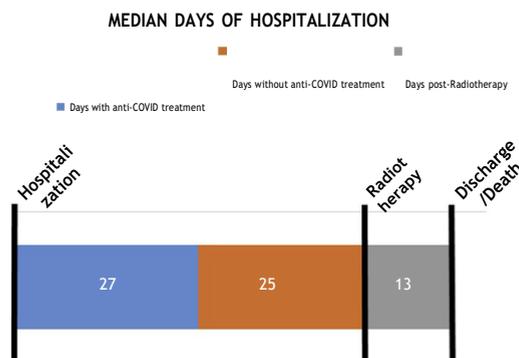


Fig. 1. Hospitalization evolution.

Table 2 Severity score of lung abnormalities

	Patients								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
First CT	8	7	13	16	8	8	7	5	12
Second CT	8	7	13	6	8	8	7	5	
Third CT		7	10	5	8	8	7	5	14

Abbreviation: CT Z computed tomography.

Figure 3 and Table E2. No significant differences were found between the first and the second CT ($P = .32$), but there was a significant improvement between the first and the third CT ($P = .03$).

Clinically, 7 patients presented with baseline severe respiratory failure (SRF) and 2 with mild respiratory failure

(MRF). Seventy-two hours after RT there was a significant

improvement ($P = .01$): 2 patients continued with SRF, 3 patients with MRF, and 4 patients recovered normal SAFI index. A week later the significant improvement persisted ($P = .01$), 1 patient continued with SRF, 3 with MRF, and 5 recovered normal SAFI (Fig. 4 and Table E3).

All patients but 1 (inpatient at an intensive care unit [ICU]) fulfilled the protocol of blood work. Inflammatory blood parameters among the other 8 patients (ferritin, D-dimer, LDH, and CRP) decreased 1 week after RT compared with baseline; only LDH (comparing baseline to 1 week after RT) declined significantly ($P = .04$) (Fig. E2).

Two patients developed grade 2 lymphopenia 72 hours after RT, and 1 patient with baseline grade 3 worsened to grade 4 one week after RT.

With a median follow-up after RT of 112 days (range, 105-150), 2 patients died, one 13 days after RT due to bacterial sepsis, and the other, with severe baseline chronic obstructive pulmonary disease, 34 days after RT from COVID pneumonia. The other 7 patients were discharged and maintained supplemental O₂ (maximum 3 L, 5 of them 8 hours per day and 2 more than 16 hours).

Discussion

According to the expected LD-RT anti-inflammatory effect, our results showed a decrease in the acute phase reactants (CRP, ferritin, LDH, and D-dimer) 1 week after LD-RT similar to Amari and RESCUE 1-19 trial results.^{8,14}

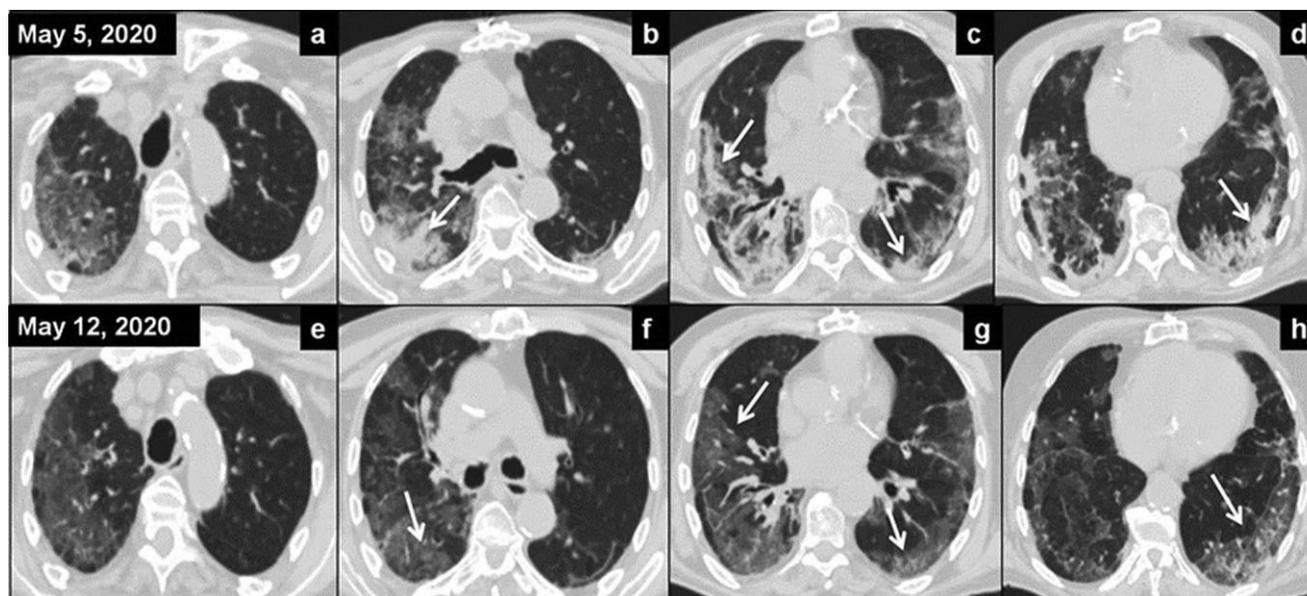


Fig. 2. Axial computed tomography (CT) images before radiation therapy (A-D) showed extensive areas of increased attenuation in ground-glass opacities (GGO) and pulmonary consolidations, predominantly basal and peripheral (arrows); extension score was 13 and severity score was 16. Surveillance CT on day 7 (E-H images) showed radiologic improvement with disappearance of the lung consolidations with persistence of the GGO (arrows); extension score was 11 and severity score was 5.

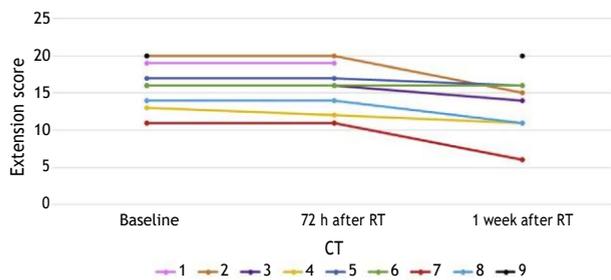


Fig. 3. Extension score of lung abnormalities. *Abbreviations:* CT Z computed tomography; RT Z radiation therapy.

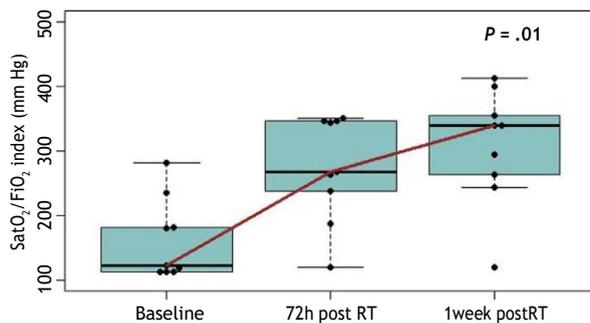


Fig. 4. Median $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ (SAFI) index evolution. *Abbreviation:* RT Z radiation therapy.

Radiologically, there was no significant difference in severity score; however, there was a statistically significant improvement on the extension score by 1 week ($P = .03$). Although radiologic changes were modest, clinically there was a significant improvement in SAFI 72 hours after RT ($P = .01$). One week after, only 1 patient continued with SRF, 3 with MRF, and 5 recovered normal SAFI index ($P = .01$). This rapid clinical improvement allowed patients to be discharged with a median of 13 days.

Patients were treated after a median of 52 days from admission, mainly because the referral criteria to consider LD-RT were after another anti-COVID treatment failed. According to Calabrese, LD-RT earlier than day 14 may be more effective⁶; however, our results suggest that LD-RT could be an option even later and after failure of currently known anti-COVID treatment.

Two patients developed grade 2 lymphopenia 72 hours after RT and 1 patient with baseline grade 3 worsened to grade 4 one week after RT. Nakamura et al¹⁵ studied lymphocyte radiosensitivity and concluded that 2 Gy is the lethal dose required to reduce the surviving fraction of lymphocytes by 50%. In our study we administered 1 Gy, and although lymphopenia can be produced by RT, COVID-19 infection itself or the use of some drugs such as steroids can also contribute to it.

A risk of radiation-induced heart disease has been described at a dose of 1 Gy, with an increased risk of major coronary events of 7.4% for each Gy of mean heart dose.¹⁶ The mean dose to the heart in our study was 0.91 Gy (0.85-0.92). The risk of radiation-induced tumors after RT is low (<5%) at moderate doses (20 Gy on average),¹⁷⁻¹⁹ with a long latency time (approximately 20 years) being the most important factors for carcinogenesis the young age at the time of exposure and the time elapsed after RT. Our patients received a much lower dose (1 Gy), but because this low dose of radiation can cause cancer,^{20,21} we did not include patients younger than age 50 years.

All patients included were treated uniformly with a prospective assessment. However, the small number of patients and the short follow-up are important limitations. Furthermore, the heterogeneity of the medical treatments previously received by patients and the absence of randomization with a control group make it difficult to really know the extent of improvement due to LD-RT.

Our preliminary results show that LD-RT was a feasible and well-tolerated treatment, with potential clinical improvement. A randomized trial with longer follow-up is needed to determine whether LD-RT provides benefit in this setting.

References

- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135-1140.
- Rodel F, Keilholz L, Herrmann M, et al. Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 2007;83:357-366.
- Torres Royo L, Antelo Redondo G, Arquez Pianetta M, et al. Low-dose radiation therapy for benign pathologies. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;25:250-254.
- Schaue D, Jahns J, Hildebrandt G, et al. Radiation treatment of acute inflammation in mice. *Int J Radiat Biol* 2005;81:657-667.
- Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Time course of anti-inflammatory effect of low-dose radiotherapy: Correlation with TGF-beta(1) expression. *Radiother Oncol* 2008;86:399-406.
- Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: Could it be useful today? *Yale J Biol Med* 2013;86:555-570.
- Oppenheimer A. Roentgen therapy of interstitial pneumonia. *J Pediatr* 1943;41:404-414.
- Ameri A, Rahnama N, Bozorgmehr R, et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: Short course results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:1134-1139.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-407.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-207.
- Bilan N, Dastranji A, Ghalegholab Behbahani A. Comparison of the $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015;7:28-31.
- Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, et al. Derivation and validation of $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio to impute for $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in the

- respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 2009;37:1317-1321.
13. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events: CTCAE v5.0. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. Accessed December 10, 2020.
 14. Hess CB, Buchwald ZS, Stokes W, et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer* 2020;126:5109-5113.
 15. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res* 1990;123:224-227.
 16. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987-998.
 17. Trott KR, McKeown SR, Hatfield P, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015;88: 20150405.
 18. Trott R, Kamprad F. Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases. *Strahlenther Onkol* 2006;182:431-436.
 19. Mazonakis M, Damilakis J. Cancer risk after radiotherapy for benign diseases. *Phys Med* 2017;42:285-291.
 20. Salomaa S, Cardis E, Bouffler SD, et al. Low dose radiation therapy for COVID-19 pneumonia: Is there any supportive evidence? *Int J Radiat Biol* 2020;96:1224-1227.
 21. Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, et al. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother Oncol* 2020;147: 217-220.



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original Article

Low-dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia (LOWRAD-Cov19). Final results of a prospective phase I–II trial



Noelia Sanmamed ^{a,b,†}, Pino Alcantara ^{b,a,c}, Sara Gómez ^d, Ana Bustos ^d, Elena Cerezo ^a, Miren Gaztañaga ^{a,b}, Anxela Doval ^a, Juan Corona ^{a,c}, Gabriel Rodriguez ^e, Noemi Cabello ^f, Mercedes Duffort ^g, Francisco Ortuño ^h, Javier de Castro ^h, Amanda López ^b, Manuel Fuentes ⁱ, Alvaro Sanz ⁱ, Manuel Vazquez ^{a,b,c}

^a Radiation Oncology Department; ^b Investigation Institute, Clinico San Carlos Hospital, Madrid, Spain; ^c Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid; ^d Radiology Department; ^e Medical Physics Department; ^f Internal Medicine Department; ^g Internal Medicine Department, Infanta Leonor Hospital; ^h Intensive Care Unit; ⁱ Preventive Department, Clinico San Carlos Hospital, Madrid; and [†] Medical Oncology Department, Rio Hortega Hospital, Valladolid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 October 2021

Received in revised form 14 March 2022

Accepted 25 March 2022

Available online 31 March 2022

Keywords:

LD-RT

COVID-19

Pneumonia

Benign disease

Radiation

ABSTRACT

Background and purpose: To evaluate the results of low-dose radiation therapy (LD-RT) to lungs in the management of patients with COVID-19 pneumonia.

Material and methods: We conducted a prospective phase I–II trial enrolling COVID-19 patients ≥ 50 years-old, with bilateral lung involvement at imaging study and oxygen requirement (oxygen saturation $\leq 93\%$ on room air). Patients received 1 Gy to whole lungs in a single fraction. Primary outcome was a radiological response assessed as severity and extension scores at days +3 and +7. Secondary outcomes were toxicity (CTCAE v5.0), days of hospitalization, changes in inflammatory blood parameters (ferritin, lymphocytes, C-reactive protein, d-dimer and LDH) and $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ index (SAFI), at day +3 and +7. Descriptive analyses were summarized as means with standard deviation (SD) and/or medians with interquartile ranges (IQR). A Wilcoxon sign rank test for paired data was used to assess the CT scores and Chi Square was used to assess for comparison of categorical variables.

Results: Forty-one patients were included. Median age was 71 (IQR 60–84). Eighteen patients (44%) previously received an anti-COVID treatment (tocilizumab, lopinavir/ritonavir, remdesivir) and thirty-two patients (84%) received steroids during LD-RT. The extension score improved significantly ($p = 0.02$) on day +7. Mean baseline extension score was 13.7 (SD ± 4.9) with a score of 12.2 (± 5.2) at day 3, and 12.4 ± 4.7 at day 7. No differences were found in the severity score. SAFI improved significantly on day +3 and +7 ($p < 0.01$). Median SAFI on day 0 was 147 (IQR 118–264), 230 (IQR 120–343) on day +3 and 293 (IQR 121–353) on day +7. Significant decrease was found in C-reactive protein on day +7 ($p = 0.02$) and in lymphocytes counts on day +3 and +7 ($p = 0.02$). The median number of days in hospital after RT was 11 (range 4–78). With a median follow-up of 60 days after LD-RT, 26 (63%) patients were discharged, 11 (27%) died because of COVID respiratory failure and 4 (10%) died of other causes.

Conclusions: LD-RT is a feasible and well-tolerated treatment that could lead to rapid clinical improvement. Large randomized trials would be required to establish the efficacy of LD-RT to treat COVID-19 pneumonia.

© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 171 (2022) 25–29

Since 2019 the world has been facing COVID-19 pandemic. Until now, over 173.6 million cases have been reported, with approximately 3.7 million deaths according to the World Health Organization [1]. Spain was one of the European countries most severely affected by the COVID-19 reaching more than 3.5 million infected and 80 thousand deaths [2]. Although most part of the patients

present a mild disease, around 5% will develop severe acute respiratory syndrome. Initially, mortality in patients hospitalized for COVID-19 ranged from 4% to 54%, depending on risk factors such as age [3,4]. Many treatment options were explored in this setting with limited impact [5]; indeed, dexamethasone was the only treatment shown to significantly decrease 28-day mortality (22.9% vs 25.7% in the control group) [6].

Low-dose radiation therapy (LD-RT) has been used for decades to treat benign inflammatory disease because its known anti-inflammatory effect at doses of 0.5–1 Gy [7–9]. Recently, experi-

* Corresponding author at: Hospital Clinico San Carlos, Calle del Prof Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, Spain.

E-mail address: noelia.sanmamed@salud.madrid.org (N. Sanmamed).

mental studies [10,11] found that LD-RT regulates lung inflammation and shifts macrophages towards an anti-inflammatory profile (increasing IL-10 and decreasing pro-inflammatory substances such as interferon gamma and IL-6). These results provided pre-clinical support for clinical trials. Several phase I/II studies of LD-RT for COVID-19 pneumonia have been published in the last year, proposing LD-RT as a safe and potential beneficial treatment [12,13].

We present final results of our trial Low-Dose Radiation Therapy in the Management of COVID-19 Pneumonia (LOWRAD-Cov19).

Methods and materials

Eligibility criteria included age ≥ 50 years, diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR, bilateral lung involvement at imaging study (ground-glass opacities and/or consolidations) and oxygen requirement (oxygen saturation $\leq 93\%$ on room air), all consistent with moderate-severe disease. Eligible patients, previous provision of written informed consent, were enrolled in a prospective single-arm trial (Clinical Trial Registration Number NCT04420390). The protocol was approved by our institutional review board and ethics committee. The study design and treatment details have been previously reported [14]. Briefly, patients were treated the same day of consent after undergoing a CT simulation. Planning target volume (PTV) was generated adding 1 cm cranial, antero-posterior, and lateral, and 2 cm caudal to both lungs. Heart and oesophagus were contoured as organs at risk retrospectively. Dose prescribed was 1 Gy, treatment was delivered through 2 opposite antero-posterior beams with multileaf collimator when appropriate. Planning goals were 80% of the dose received by $> 95\%$ of the PTV volume and maximal dose (D_{max}) $< 115\%$.

Primary outcome was radiological response assessed as severity and extension scores [15–18] at days 0, +3 and +7. Image analysis was performed using the institutional digital database system (IMPAX 6.5.33, Agfa-Gevaert N.V.) by a resident of radiology and supervised by an experienced cardiothoracic radiologist. Final scores were determined by consensus. A severity score was assigned to each lobe based on the lung abnormalities detected being: 0 = no lung abnormalities, 1 = ground-glass opacities (GGO), 2 = GGO and consolidations, with GGO predominance, 3 = GGO and consolidations, with no predominance and 4 = GGO and consolidations, with consolidation predominance. According to the extension of the lung involvement (extension score) each of the five lung lobes was assessed for the percentage of the lobar involvement and classified as none (0% = score 0), minimal (1–25% = score 1), mild (26–50% = score 2), moderate (51–75% = score 3) or severe (76–100% = score 4). The total severity and extension score was reached by summing the five lobe scores in each patient (range from 0 to 20). Secondary outcomes were toxicity (CTCAE v5.0), days of hospitalization, changes in inflammatory blood parameters (ferritin, lymphocytes, C-reactive protein, d-dimer and LDH) and $SatO_2/FiO_2$ index (SAFI), at day 0, +3 and +7. Discharge criteria included: resolution of fever for at least 48 h without use of antipyretic medication, maintaining O_2 saturation $>95\%$ with low flow rate oxygen therapy with nasal cannula at 3 liters per minute, improvement of signs and symptoms requiring minimal supportive care (oral medication), ability to adhere to home isolation recommendations, and sufficient support at home.

Descriptive analyses were summarized as means with standard deviation (SD) and medians with interquartile ranges (IQR). A Wilcoxon sign rank test for paired data was used to assess the CT scores, SAFI index and blood work counts. Chi Square was used to assess for comparison of categorical variables. A two-tailed p -

value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. SPSS Statistics v.26 was used for all the analyses.

Results

Between April 2020 and February 2021 forty-one patients were included. Patient characteristics are summarized in Table 1. Median age was 75 (IQR 61–84). Eighteen patients (44%) previously received an anti-COVID treatment (Tocilizumab, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir). Thirty-nine (95%) patients were treated with steroids, 34 (83%) during LD-RT and 24 of them (58%) received dexamethasone ≥ 6 mg. Radiation treatment details are shown in Table 2. Dose received by 95% (D95%) of the PTV volume was 0.87 Gy, oesophagus and heart mean dose was 0.88 Gy and 0.89 Gy respectively. The median time to receive RT from the date of admission was 19 days (range 2–87). The median number of days in hospital after RT was 11 (range 4–78) and the median hospital admission time was 37 days (range 11–155). With a median follow-up of 60 days after LD-RT, 26 (63%) patients were discharged, 11 (27%) died because COVID respiratory failure and 4 (10%) died because another causes (2 due to bacterial sepsis and 2 due to ischemic colitis). Three patients died <72 h after LD-RT. Among the discharged patients, 19 (76%) required oxygen support at home with a mean of 2 litres per minute, 2 of them were already on O_2 support prior to COVID infection.

Seventeen patients did not perform the second CT on day +3; 10 due to hemodynamic instability, 4 due to logistic problems (as they came from another hospitals) and 3 had died. One week after LD-RT, 36 patients were alive, all but 3 of them (due to hemodynamic instability, 2 from ICU), performed the third CT scan on day +7. Patients who died < 72 h after LD-RT were excluded from the baseline score. The results of the extension score of the lesions in the lung parenchyma are shown in Table 3. The mean baseline extension score was 13.7 (SD ± 4.9) with a score of 12.2 (± 5.2) at

Table 1
Patient characteristics.

Baseline characteristics	N (%)
Age	75 (61–84)
Sex	
Male	26 (63%)
Female	15 (37%)
Comorbidities	
HBP	20 (50%)
DM	17 (41%)
Heart disease	8 (21%)
COPD	7 (17%)
Obesity	5 (12%)
OSA	3 (7%)
Cancer	3 (7%)
Hypothyroidism	3 (7%)
Coagulopathies	2 (5%)
Domiciliary O_2	4 (10%)
ICU	7 (17%)
AntiCOVID treatment	
HCQ	10 (24%)
L/R	3 (7%)
RDM	4 (10%)
TZM	11 (27%)
Esteroids	39 (95%)

Abbreviations: AT = antithrombotic; ATB = antibiotic; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = diabetes; HBP = high blood pressure; HCQ = hydroxychloroquine; L/R = lopinavir/ritonavir; OSA = obstructive sleep apnea; RDM = remdesivir; TZM = tocilizumab.

Table 2
Radiation treatment details.

	Mean Gy (SD)
PTV D _{max}	1.12 (±3)
PTV D95%	0.87 (±3)
Lungs D _{max}	1.1 (±4)
Lungs D95%	0.91 (±3)
Mean lungs	1 (±2)
Mean oesophagus	0.88 (±8)
Mean heart	0.89 (±4)

PTV = Planning target volume; D_{max} = Maximal dose; D95% = Dose received by the 95% of the volume.

day 3, and 12.4 ± 4.7 at day 7. Although there were no significant changes between the baseline and the second CT (*p* = 0.3), there were statistically significant improvement between the baseline and the third CT (*p* = 0.002) and between the second CT and the third CT (*p* = 0.002) (Supplementary Material Table 1). One week after LD-RT, 17 patients (42%) experienced a radiological response in the extension score. Severity scores of the lung abnormalities are shown in Supplementary material Table 1. No significant differences were found comparing the scores between the baseline and second CT or third CT (*p* = 0.1); 22 patients (54%) showed no differences, 7 (17%) improved the score and 4 (10%) worsened it.

Baseline median SAFI was 147 (IQR 118–264), 230 (IQR 120–343) on day +3 and 293 (IQR 121–353) on day +7. At baseline 26 patients (63%) presented severe respiratory failure (SRF), 12 (30%) mild (MRF) and 3 (7%) normal SAFI index. On day +7, 14 (38%) SRF, 6 (16%) MRF and 17 (42%) recovered normal SAFI index. There was a significant SAFI improvement on day +3 and day +7 (*p* < 0.01) (Fig. 1). Sixteen patients (39%) experienced respiratory improvement within 72 h. One week after LD-RT, 17 patients (42%) recovered normal SAFI index. There was no significant correlation between SAFI and improvement of the extension score (*p* > 0.5).

No significant differences were found in ferritin, d-dimer and LDH comparing baseline with day +3 and day +7. Baseline median C-reactive protein (CRP) was 2.3 mg/dL (IQR 0.3–6), on day +3 was 1 mg/dL (IQR 0.5–7) and on day +7 was 0.6 mg/dL (IQR 0.3–4.3). A significant decrease was found in CRP on day +7 (*p* = 0.02) comparing with baseline. Baseline median lymphocytes count (LC) was 900 1L (IQR 400–1600), on day +3 was 700 1L (IQR 300–1200) and on day +7 was 650 1L (IQR 325–1175) (Supplementary material Fig. 1). There was a significant lymphocyte decrease on day +3 and day +7 comparing with baseline (*p* < 0.03).

Discussion

Recently, early results of two new antiviral drugs (Molnupiravir [19] and Paxlovid [20]) showed promising results

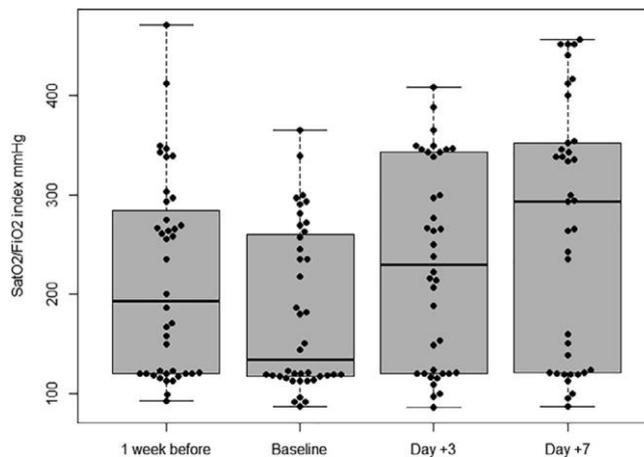


Fig. 1. SatO₂/FiO₂ index evolution.

in non-hospitalized patients with mild-to-moderate disease, reducing the risk of COVID-related hospitalization and death. These two antivirals could be game-changers, especially for patients with early-stage infection who are at high risk of severe disease. By stopping the virus from growing in the body, the drugs can prevent the inflammation that causes severe COVID-19. However, once the inflammation is established, the antivirals have not demonstrated clinical benefit [21].

LD-RT was being considered in several trials as potential treatment of COVID-19 hospitalized patients with encouraging outcomes (Table 4).

Our respiratory results are in agreement with previous published data [22–24]. Ameri et al. [6] analyzed 9 patients treated with 0.5 or 1 Gy and found a SatO₂ improvement in 64% of them 24 h after RT. In our cohort there was significant SAFI improvement on day +3 and day +7 (*p* < 0.01).

In the same line, Hess et al. [5], comparing 10 patients treated with 1.5 Gy LD-RT with 10 control patients blindly matched by age and comorbidity, concluded that patients treated with LD-RT showed a significant faster recovery to room air than controls (3 days vs 12 days respectively, *p* = 0.05). Also, LD-RT cohort trended toward superior rates of delirium (*p* < 0.01), rate of intubation (10% vs 40%) and median time to hospital discharge (12 days vs 20 days). They found radiographic improvement in 90% of the patients treated with LD-RT versus 57% in the control group (*p* = 0.12) by day 21. We found a significant improvement one week after LD-RT in extension score, although comparing to Hess only 17 patients (42%) improved the score. The different outcome could be due to our sooner evaluation (one week versus 21 days)

Table 3
Extension score of lung abnormalities.

	Patients																					
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 ^v	19 ^v	20	21	22*
1st CT	19	20	16	13	17	16	11	14	20	18	17	14	6	20	10	14	2	19	19	17	15	19
2nd CT	19	20	16	12	17	16	11	14			17		4				3			17	13	
3rd CT		15	14	11	16	16	6	11	20	18	17	14	3	20	7	12	1					12
		23	24	25	26 ^v	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	Mean ± SD	
1st CT		18	10	1	14	12	5	14	19	12	12	12	12	8	10	20	20	12	13	12	13.7 ± 4.9	
2nd CT		18		1		12	5	14		8		12	12	8	10			15			12.2 ± 5.2	
3rd CT		17	9			12	5	12		8	12	12	12	8	10	18	19	16	14	12	12.4 ± 4.7	

^vDied before 2nd CT.

*Died before 3rd CT.

Table 4
Summary of previous data.

Studies	Design	Inclusion criteria	Dose (Gy)	Sample size	Median age	Primary endpoint	Key results
Ameri et al. [13]	Phase II No randomized	>60 yo, SpO ₂ <93% or RR >30/min	0.5–1	10	75	SpO ₂ improvement	90% improved SpO ₂ . 5 patients D/C, 4 died.
Hess et al. [12]	Phase I/II Matched controls	O ₂ requirement, Rx involvement	1.5	20	78	Time to clinical improvement	12 vs 3 days for RT (<i>p</i> = 0.05). Improved delirium, biomarkers and trend Rx. 28d OS 90%.
Arenas et al. [22]	Phase I/II Multicentric Control group	Moderate–severe, <8 days of symptoms, not candidates for ICU	0.5–1	36	84	Improvement in SpO ₂ / FiO ₂	SpO ₂ /FiO ₂ at 24 h improved in 50% patients. 64% survived, 22% died from Covid.
Ganesan et al. [23]	Phase I/II Randomized	>40 yo, <10 days of symptoms, RR >24/min, SpO ₂ <94% and SpO ₂ /FiO ₂ ratio >89 and <357	0.5	25	57	Improvement in SpO ₂ / FiO ₂	SpO ₂ /FiO ₂ improved at 48 h, 3 d and 7 d (<i>p</i> = 0.025). Rx improvement.
Sharma et al. [24]	Phase II No randomized	Moderate to severe illness, RR >24/min and/ or SpO ₂ <94%	0.7	10	51	Clinical recovery	Clinical recovery ranging from 3 to 7 days. 9 patients survived and 1 died.
Papachristofilou et al. [26]	Randomized Double-blind	ICU, Male >40yo, Female >50yo	1	22	75	Ventilator-free days at day 15	No differences VFDs. 28 d OS 63.6%.
This study	Phase I/II No randomized	>50 yo, O ₂ requirement, Rx involvement	1	41	75	Radiological response	Extension score improved at 7d (<i>p</i> = 0.002). SpO ₂ /FiO ₂ improved at 3d and 7d (<i>p</i> < 0.01). 63% patients D/C and 27% died from Covid.

yo = years-old; RR = respiratory rate; Rx = radiological; ICU = intensive care unit; D/C = discharged.

and the different radiological score used. They subjectively assessed radiological tests and categorized them as improved, stable or worse and an acute respiratory distress syndrome scoring scale. In our study, we used specific scores for the assessment of COVID-19 pneumonia. Chung et al. [15] characterized the most common radiological findings and proposed a score according to the involvement. Li et al. [16], using the same score, found a high interobserver consistency and a high diagnostic ability relation. The severity score was based on the scoring system of Borghesiet al. [18] taking into account the stages of COVID-19 evolution on CT proposed by Pan et al. [17].

Arenas et al. [9] evaluated 36 patients treated with 0.5 Gy classifying them in three groups: survivors (group A), deaths from COVID-19 (group B) and deaths from other causes (group C). They found an improvement in the respiratory parameters in groups A and C, and in the percentage of lung involvement in the CT scan at 1 week after LD-RT in group A. They reported a decrease in inflammatory parameters, especially CRP which decreased in all groups. We found a significant decrease in CRP one week after LD-RT and also in LC. The virus itself as well as dexamethasone could affect LC [25], in addition 28 patients (68%) in our cohort already presented at baseline any grade of lymphopenia. Ganesa et al. [10] also found significant reduction in LC at day 7 after LD-RT that recovers at day 14. Similarly, Papachristofilou et al. [26] randomized 22 ventilated patients from ICU to receive 1 Gy whole-lung RT or sham-RT and found relative reductions in LC more pronounced after LD-RT in patients with baseline lymphopenia. The results of this trial showed a lack of efficacy of LD-RT in critically ill COVID-19 patients; however, the authors acknowledged that the small sample size may make it difficult to find differences between groups. Also, although the baseline

characteristics were similar between both groups, there was a higher proportion of patients managed with endotracheal intubation and higher rate of comorbidities in the LD-RT group. Within our cohort, 7 patients (17%) were at ICU, 3 died and 4 were discharged.

With a median follow-up of 60 days, 11 (27%) patients died because of COVID respiratory failure, 4 (10%) died because of other causes and 26 (63%) were discharged with similar median time to hospital discharge to that previously reported [5,10].

One of the main concerns of using radiation is the risk of secondary tumors. Several studies tried to estimate the risk of carcinogenesis. Garcia-Hernandez et al. [27] reported a lifetime attributable risk of cancer (LAR) <1% for patients >60 years-old receiving 0.5 Gy. Similarly, Arruda et al. [28] using 1 Gy in the same cohort reported a LAR of 1.4% for females and 0.6% for males, as well as a cardiovascular risk of death <2%. Although cardiovascular estimations were comparable across the literature, some authors [29,30] estimated an increased risk of lung cancer of up to 4% for 1 Gy. Shuryak et al. [24] added relevant risk factors such as smoking to the equation and found a LAR of lung cancer ranging from <1% to 4% depending on age, sex and baseline risk factors.

Limitations of this study included the small sample size, short follow-up and the absence of randomization with a control group which makes difficult to achieve robust conclusions. However, based on the results of the present study, patients 50 years-old, with oxygen requirement and inflammatory pattern on imaging tests could be the target population for future studies.

LD-RT is a well-tolerated treatment that is worth exploring. Based on the encouraging results, large, randomized controlled trials are needed to establish the clinical efficacy of LD-RT.

Disclosures None.

Funding None.

Appendix A. Supplementary data

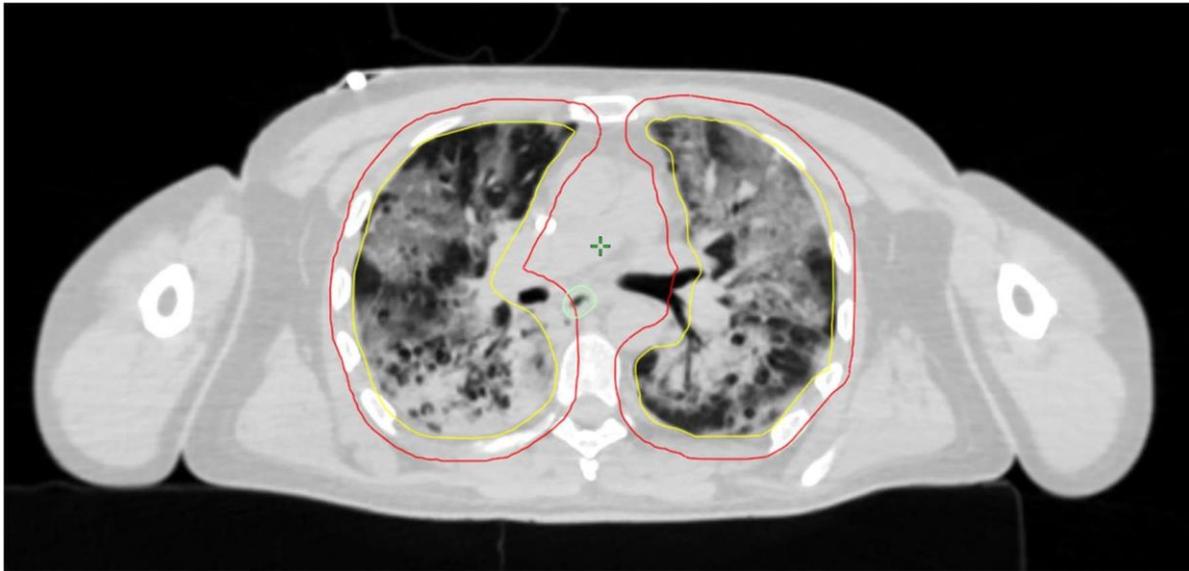
Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.03.015>.

References

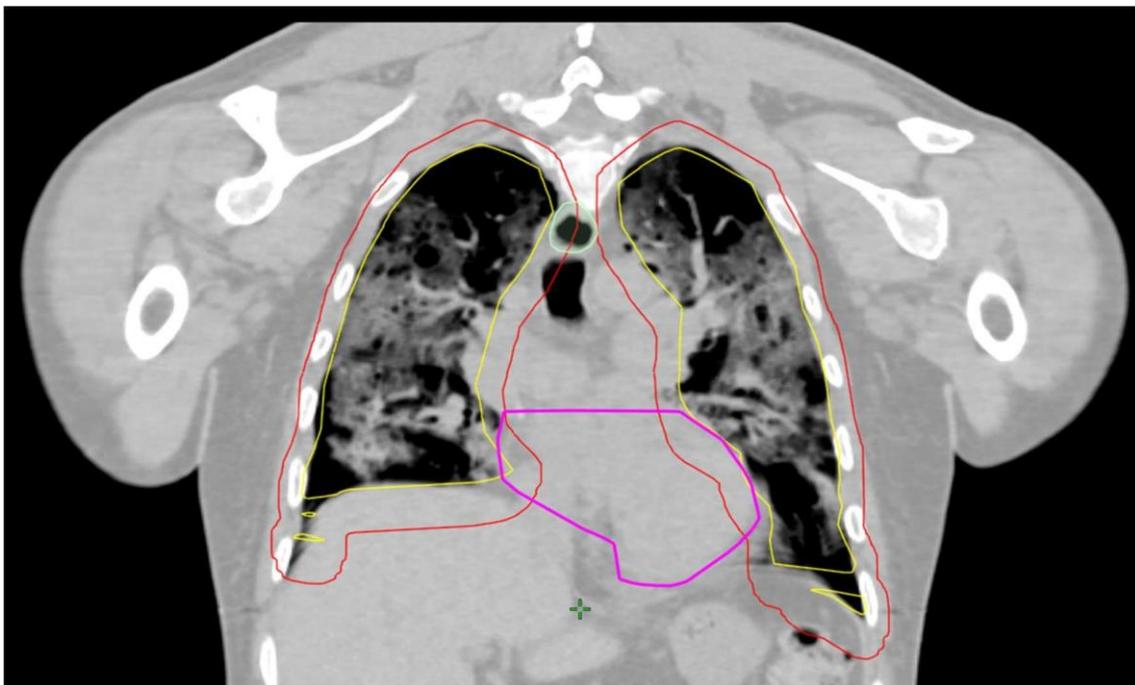
- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/epidemiology>.
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Española (English Edition)* 2020;220:480–94. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32762922; PMCID:PMC7480740.
- Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol* 2021;895. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173890>.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Powell EV. Radiation therapy of lobar pneumonia. *Texas State J Med* 1936;32:237–40.
- Oppenheimer A. Roentgen therapy of “virus” pneumonia. *Am J Roentgenol Rad Ther* 1943;49:635–8.
- Quimby AJ, Quimby WA. Unresolved pneumonia: Successful treatment by roentgen ray. *New York Med J* 1916;103:681–3.
- Meziani L, Robert C, Classe M, et al. Low doses of radiation increase the immunosuppressive profile of lung macrophages during viral infection and pneumonia. *bioRxiv* 2020:2020.05.11.077651.
- Jackson MR, Stevenson K, Chahal SK, Curley E, Finney GE, Gutierrez-Quintana R, et al. Low-dose lung radiation therapy for COVID-19 lung disease: A preclinical efficacy study in a bleomycin model of pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112:197–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.08.029>.
- Hess CB, Nasti TH, Dhere VR, Kleber TJ, Switchenko JM, Buchwald ZS, et al. Immunomodulatory low-dose whole-lung radiation for patients with coronavirus disease 2019-related pneumonia. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2021;109:867–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.12.011>.
- Ameri A, Ameri P, Rahnama N, et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: what is the optimal dose? Final results of a pilot study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2020;108:1134–9. <https://doi.org/10.20944/preprints202009.0229.v1>.
- Sanmamed N, Alcantara P, Cerezo E, et al. Low dose radiotherapy in the management of covid19 pneumonia (LOWRAD-Cov19). Preliminary report. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2020;109(4):880–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.049>.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) Radiology, 2020;295: 202–7.
- Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020;30:4407–16. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020;295:715–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
- Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med* 2020;125:509–13. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01200-3>.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386:509–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
- Mahase E. Covid-19: Pfizer’s paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ* 2021;375. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2713>.
- Arribas JR, Bhagani S, Lobo SM, Khaertynova I, Mateu L, Fishchuk R, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with covid-19. *NEJM Evid* 2022;1. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044>.
- Arenas M, Algara M, De Febrer G, Rubio C, Sanz X, de la Casa MA, et al. Could pulmonary low-dose radiation therapy be an alternative treatment for patients with COVID-19 pneumonia? Preliminary results of a multicenter SEOR-GICOR nonrandomized prospective trial (IPACOVID trial). *Strahlenther Onkol* 2021;197:1010–20.
- Ganesan G, Ponniah S, Sundaram V, et al. Whole lung irradiation as a novel treatment for COVID-19: Interim results of an ongoing phase 2 trial in India. *Radiother Oncol* 2021;163:83–90.
- Sharma DN, Guleria R, Wig N, et al. Low dose radiation therapy for covid-19 pneumonia: a pilot study. *medRxiv*. 2020.
- Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020;8:1–10.
- Papachristofilou A, Finazzi T, Blum A, Zehnder T, Zellweger N, Lustenberger J, et al. Low-dose radiation therapy for severe COVID-19 pneumonia: a randomized double-blind study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:1274–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.054>.
- García-Hernández T, Romero-Expósito M, Sánchez-Nieto B. Low dose radiation therapy for COVID-19: Effective dose and estimation of cancer risk. *Radiother Oncol* 2020;1:289–95.
- Arruda GV, Weber RRDS, Bruno AC, et al. The risk of induced cancer and ischemic heart disease following low dose lung irradiation for COVID-19: estimation based on a virtual case. *Int J Rad Biol* 2021;97:120–5. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021>.
- Kirsch DG, Diehn M, Cucinotta FA, et al. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother Oncol* 2020;147:217–20.
- Shuryak I, Kachnic LA, Brenner DJ. Lung cancer and heart disease risks associated with low-dose pulmonary radiotherapy to COVID-19 patients with different background risks S0360-3016(21)00379-5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.04.018>.

ANEXO 8. Ejemplo de contorneo

8.1 Imagen de TAC axial. PTV (línea roja), pulmones (línea amarilla) yesófago línea verde

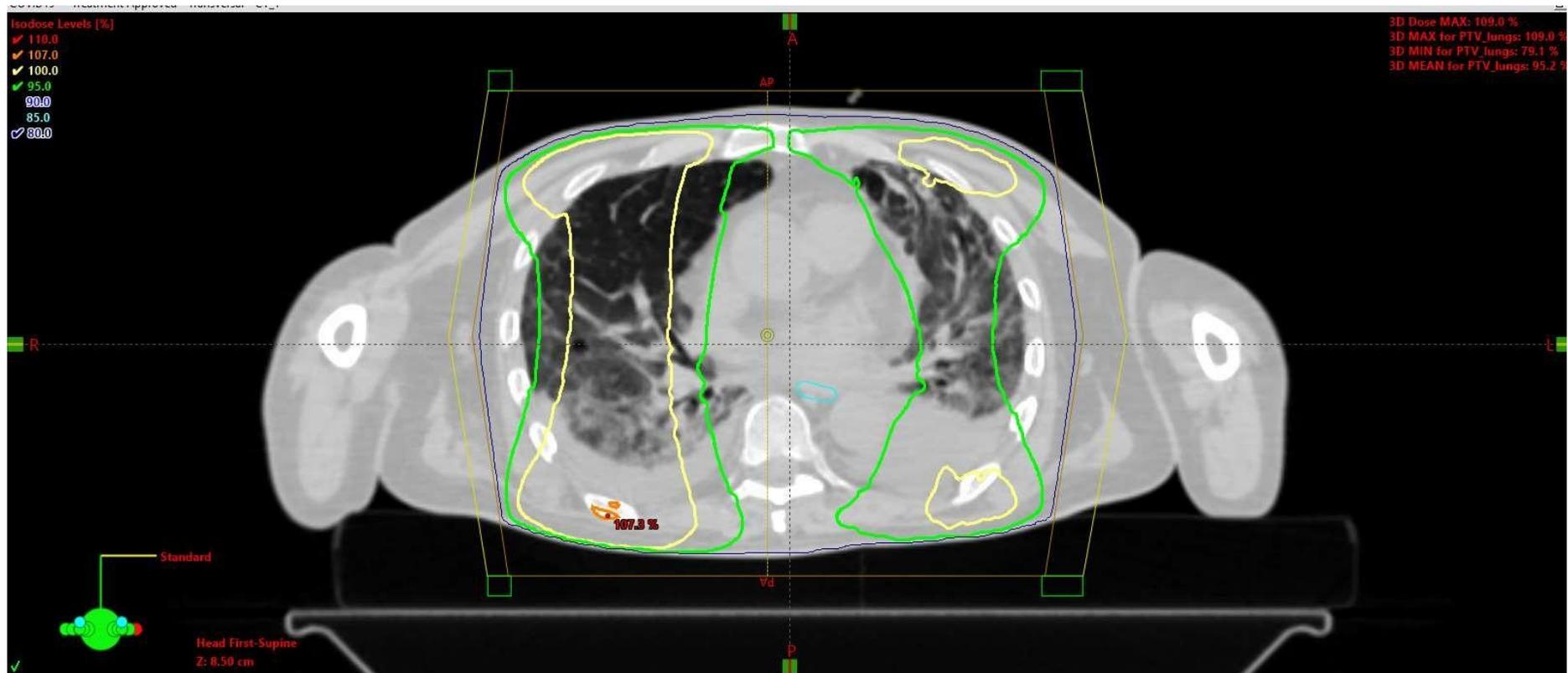


8.2 Imagen de TAC coronal. PTV (línea roja), pulmones (línea amarilla), esófago (línea verde) y corazón (línea rosa).

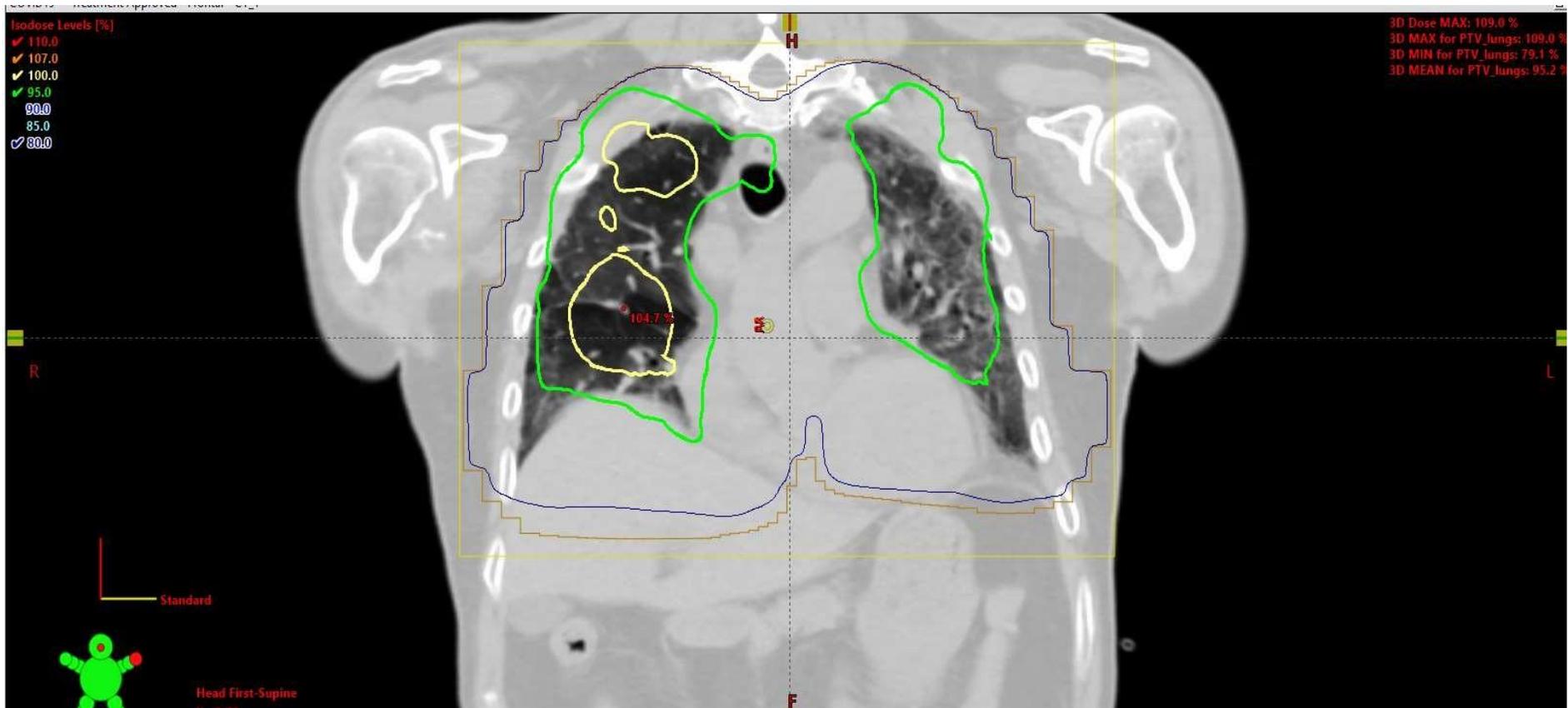


ANEXO 9. Ejemplo de planificación

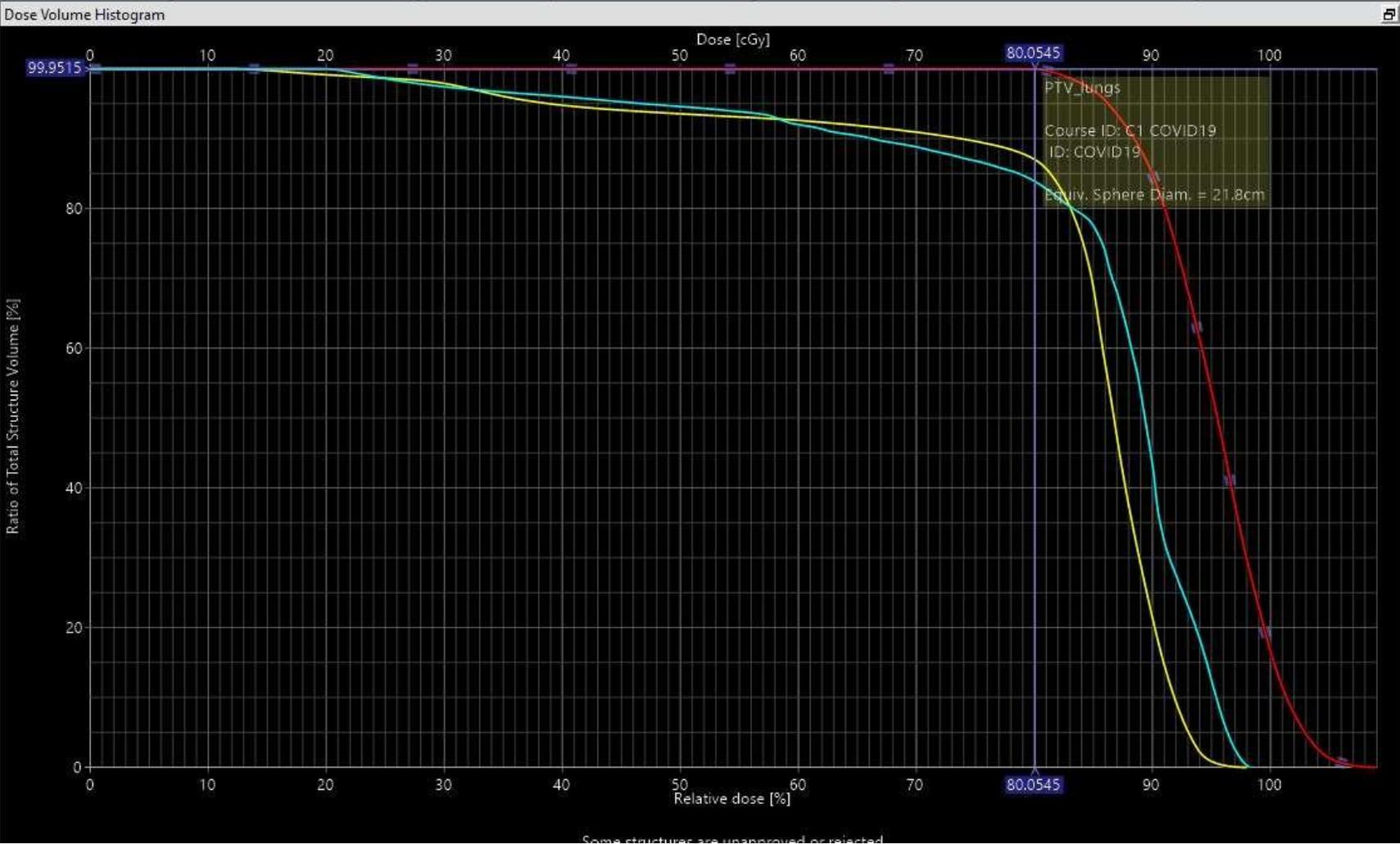
- 9.1 Imagen de TAC axial con dos campos opuestos (AP-PA). Isodosis del 80% de la dosis prescrita (línea azul oscura), isodosis del 95% de la dosis prescrita (línea verde) e isodosis del 100% de la dosis prescrita (línea amarilla)



9.2 Imagen de TAC coronal. Isodosis del 80% de la dosis prescrita (línea azul oscura), isodosis del 95% de la dosis prescrita (línea verde) e isodosis del 100% de la dosis prescrita (línea amarilla)



9.3 Histograma dosis-volumen. PTV (línea roja), la línea vertical azul muestra que el 80% de la dosis prescrita cubre el 100% del volumen, el corazón (línea amarilla) y el esófago (línea azul)

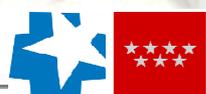




**Procedimiento de actuación
frente a casos de COVID-19**

Dirección de Enfermería y Dirección Médica
Servicio de Admisión
Servicio de Medicina Intensiva
Servicio de Medicina Preventiva
Servicio de Microbiología
Servicio de Prevención de Riesgos Laborales
Servicio de Urgencias



**Hospital Clínico
San Carlos**
SaludMadrid

Fecha de última actualización: 26 / Febrero / 2020

Toda información contenida en este procedimiento se revisará y actualizará en función de la evolución de la evidencia científica, la situación epidemiológica y las indicaciones de la autoridad sanitaria

*“Un virus es un trozo de ácido
nucléico rodeado de malas noticias”*

PETER BRIAN MEDAWAR



INDICE

9.3.1.....	IN
TRODUCCIÓN	7
9.3.1.1 Antecedentes	8
9.3.1.2 Justificación.....	13
9.3.2.....	OB
JETIVOS	15
9.3.2.1 General	16
9.3.2.2 Específicos.....	16
9.3.3.....	PR
OCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN.....	17
9.3.3.1 Identificación de un posible caso (criterio clínico + epidemiológico)	18
9.3.3.2 Activación de la Alerta: actuaciones iniciales	20
9.3.3.3 Aislamiento estricto del caso.....	21
9.3.3.4 Confirmación de la alerta COVID-19 por el Jefe de Medicina de la Sala A	26
9.3.3.5 Notificación urgente a Salud Pública y a la Dirección del HCSC.....	26
9.3.3.6 Confirmación de la alerta por Salud Pública: envío de muestras	26
9.3.3.7 Atención del caso hasta su traslado al Hospital de Referencia	27
9.3.3.8 Exitus del caso	29

9.3.3.9 Resultado del Hospital 12 de Octubre.....	29
9.3.3.10.....	Tra
slado del caso al Hospital de Referencia (Hospital La Paz-Carlos III)	30
9.3.3.11.....	Ide
ntificación y manejo de contactos	31
9.3.4.....	BI
BLOGRAFÍA	33
9.3.5.....	AN
EXOS.....	39
ANEXO I. Definición de caso COVID-19.....	40
ANEXO II. Precauciones de aislamiento estricto	41
ANEXO III. Formulario de notificación EDO	49
ANEXO IV. Listado de Personal hospitalario expuesto	53
ANEXO V: Registro de incidencias.....	54
ANEXO VI: Listado de otros contactos hospitalarios de Caso COVID-19.....	55
ANEXO VII. Notificación de contacto COVID-19	56
ANEXO VIII. Algoritmo de investigación y manejo de contactos de infección COVID-19	57
9.3.6.....	PL
ANOS	59
PLANO 1. Ubicación y distribución del Área de aislamiento estricto.....	60
PLANO 2. Circuito para el personal hospitalario y el paciente	61
PLANO 3. Circuito para el equipamiento y residuos.....	62

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

1.1.1. Descripción del brote

El 31-12-2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida, incluyendo 7 casos graves.

▪ Detección

- Los casos presentaban una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan ("*Huanan Seafood Market*"). El mercado se cerró el 1-1-20.
- El inicio de la clínica del primer caso fue el 8-12-2019 (fiebre, tos seca, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales).
- El 7-1-2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que fue denominado nuevo coronavirus, 2019-nCoV. Posteriormente el virus ha sido denominado como SARS-CoV-2 y la enfermedad se denomina COVID-19.
- La secuencia genética (es un β Coronavirus del grupo 2B con al menos un 80% de similitud en la secuencia genética con el SARS-CoV) fue compartida en GenBank el 12-1-2020.

▪ Casos: características clínico-epidemiológicas

- Magnitud: número de casos, distribución geográfica y expansión

Consultar las siguientes fuentes para la actualización diaria de datos:

- Johns Hopkins: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- OMS: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
<https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c88e37cfc43b4ed3baf977d77e4a0667>
- ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- CCAES: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>

- Características:

En una publicación del CDC de China se analizaron los casos notificados por China hasta el 11-2-20.

- Total de casos analizados: 72314 casos, 44.672 (61,8%) confirmados, 16.186 (22,4%) sospechosos, 10567 (14,6%) con diagnóstico clínico (éstos solo en la provincia de Hubei) y 889 asintomáticos (1,2%).
- Edad: el 77,8% de los casos confirmados tenía 30-79 años, con un 2% en menores de 20 años.
- Sexo: el 51,4% eran hombres.
- Gravedad: Entre los casos confirmados, el 80,9% fueron leves, el 13,8% graves y el 4,7% críticos.
- Mortalidad: 1023 fallecidos entre los casos confirmados (tasa de letalidad 2,3%). De los fallecidos, el 70% eran personas con enfermedades crónicas de base, siendo las más frecuentes la hipertensión (39,7%), otras enfermedades cardiovasculares (22,7%), diabetes (19,7%) y enfermedad respiratoria crónica (7,9%). El 80% de los fallecidos tenía más de 60 años.

- Personal sanitario: entre los confirmados hay 1716 trabajadores sanitarios, (con 0,3% de letalidad).
- Tratamiento:
Actualmente no existe un tratamiento específico. Basándose en la experiencia previa de brotes por otros coronavirus, actualmente se está empleando en algunos casos y de forma experimental el tratamiento con una combinación de inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir) con o sin interferón β , o tratamiento con un inhibidor de la ARN polimerasa (remdesivir).
- o Fuente del brote:
 - Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de COVID-19 es de origen animal. Hasta ahora no se ha identificado el reservorio específico del mismo aunque los datos filogenéticos conocidos indican que podría tratarse del murciélago. Las autoridades chinas están llevando a cabo investigaciones para determinar la fuente.
 - Mecanismo de transmisión animal-humano: el modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.
- o Período de incubación:
 - Según la información disponible, el período de incubación más frecuente se ha estimado entre 4 y 7 días con un promedio de 5 días, habiéndose producido un 95% de los casos a los 12,5 días desde la exposición. Sin embargo, en base al conocimiento de otros *Betacoronavirus*, MERS-CoV y SARS-CoV, y con los datos de los casos detectados en Europa en este brote, se considera que podría ser desde los 2 hasta los 14 días.
- o Transmisibilidad humano-humano:
 - La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.
 - La transmisión aérea por núcleo de gotitas o aerosoles (capaz de transmitirse a una distancia de más de 2 metros) no ha sido aún demostrada. Sin embargo se cree que esta podría ocurrir durante la realización de procedimientos médicos invasivos del tracto respiratorio e incluso en ausencia de éstos.
 - La transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia hasta la fecha. En modelos animales, se ha detectado tropismo de algunos coronavirus por las células intestinales. Recientemente se ha detectado la presencia de COVID-19 en muestras de heces en algunos pacientes infectados, sin que se conozca el significado de este hallazgo en cuanto a la transmisión

de la enfermedad. Por otra parte, las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son demasiado frecuentes en los enfermos por COVID-19, lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

- Hasta el momento no se han propuesto hipótesis sobre otros mecanismos de transmisión.
- El número básico de reproducción (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) se ha estimado entre 2-3. Esa transmisibilidad es similar al SARS (pre-intervención $R_0= 2-3$) y superior a MERS ($R_0= 0.7$).
- El intervalo serial medio calculado hasta el momento (tiempo entre casos sucesivos de una cadena de transmisión que presentan el mismo estadio de la enfermedad) es de $7,5 \pm 3,4$ días.
- Hasta el momento no existe evidencia respecto a la transmisión a partir de pacientes asintomáticos o durante el periodo de incubación. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una paciente asintomática en Alemania, si bien posteriormente se comprobó que la información era incorrecta y ha sido corregida por las autoridades alemanas.
- Actualmente se considera que existe transmisión comunitaria en China continental, Singapur, Hong-Kong, Japón, Corea del Sur, Irán e Italia (regiones de Lombardía, Véneto, Emilia-Romaña y Piamonte).

1.1.2. Actuaciones y recomendaciones de Salud Pública

▪ CHINA

Desde el 22-1-20 se activó el nivel 2 de respuesta de emergencia de salud pública que incluye:

- 1) Recomendación a personas sintomáticas de autoaislamiento domiciliario.
- 2) Suministro de mascarillas para la población.
- 3) Cierre total al tráfico público (restricción de la movilidad y circulación) incluyendo todos los vuelos a partir del 23-1-20 en Wuhan y en otras 13 ciudades de la provincia de Hubei cercanas a Wuhan, afectando a más de 38 millones de personas:
- 4) Cierre de locales de atención al público (cines, cibercafés, centros culturales y turísticos).
- 5) Suspensión de todas las actividades escolares.

▪ ITALIA

Las autoridades de Salud Pública de Italia han puesto en marcha medidas de contención en las áreas y municipios en las que al menos una persona ha resultado positiva en una prueba frente a COVID-19 sin vínculo epidemiológico. Estas medidas incluyen:

- 11 municipios aislados y cuarentenados por decreto: Región de Lombardía (Bertonico; Casalpusterlengo; Castelgerundo; Castiglione D'Adda; Codogno; Fombio; Maleo; San Fiorano; Somaglia; Terranova dei Passerini) y Región del Véneto (Vo' Euganeo).
- 6 regiones (Lombardía Véneto, Piamonte, Liguria, Trentino-Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romaña) con restricción de actividades públicas (culturales, recreativas, deportivas, religiosas y escolares)

- **OMS**

- El 30-1-20 el Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional de la OMS declaró que el brote constituye una Emergencia de Salud Pública de importancia internacional:
<https://extranet.who.int/ihr/eventinformation/print/announcement/38180-statement-second-meeting-international-health-regulations2005-emergency>
- El Comité de Emergencia no aconseja restricciones comerciales o de viajes a China.

- **ESPAÑA**

El Ministerio de Sanidad ha establecido un Comité de seguimiento de la situación que se reúne diariamente para valorar la evolución del riesgo, las acciones que realizan las diferentes unidades del departamento implicadas, las propuestas de actuaciones de coordinación con las Comunidades Autónomas (CCAA) y las actividades de comunicación técnica, institucional y a la población y medios.

1) El Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (Ministerio de Sanidad):

- Mantiene informada la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica a través de su sistema de comunicación de Alertas y Respuesta Rápida, con actualizaciones periódicas de la situación del brote:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/alertActu.htm>
- Junto a la Ponencia de Alertas, Planes de Preparación y Respuesta han elaborado un protocolo de actuación ante la aparición de posibles casos sospechosos en España, que incluye medidas para la detección temprana, vigilancia epidemiológica, prevención de la transmisión persona a persona y seguimiento de contactos, que está en proceso de revisión permanente:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>
- Junto al Servicio de Atención al Ciudadano (Ministerio de Sanidad) ha elaborado un documento de preguntas y respuestas para la comunicación con los ciudadanos:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Preguntas_respuestas_2019-nCoV.pdf
- Junto con el Centro Nacional de Epidemiología y el Centro Nacional de Microbiología, ha elaborado un informe técnico que recopila toda la evidencia científica generada hasta el momento sobre COVID-19: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
- En colaboración con las Sociedades Científicas se han elaborado documentos técnicos sobre:
 - *“Manejo clínico de pacientes con enfermedad por COVID-19”*:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf
 - *“Manejo en urgencias y primera atención de pacientes con sospecha de COVID-19”*:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_COVID-19.pdf
 - *“Prevención y control de la infección en el manejo de pacientes con COVID-19”*:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf
 -

2) La Subdirección General de Sanidad Exterior:

- Ha indicado (Centros de Vacunación Internacional), las recomendaciones oportunas a los viajeros a China así como a residentes españoles en China y las recomendaciones para los viajeros que lleguen a España procedentes de la zona de riesgo:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/pdf/RecomendacionesSanitariasViajeros-2019-nCoV_04-02-2020.pdf
- Ha elaborado un procedimiento de actuación ante personas enfermas en para aeronaves y buques.

3) El Centro Nacional de Microbiología:

- Dispone de las pruebas diagnósticas de laboratorio necesarias para poder confirmar los diagnósticos. Así mismo se está aumentando la capacidad de los laboratorios de las CCAA, y algunas ya están preparadas para realizar un diagnóstico inicial de la infección.

4) El Comité Científico para la Seguridad Transfusional y la Organización Nacional de Trasplantes

- Han comunicado a los centros sanitarios las medidas para identificar donantes de riesgo, siguiendo con las recomendaciones del ECDC y hasta que haya información específica sobre transmisión y transmisibilidad lo cual implica:
 - Diferir la donación de sangre hasta 21 días y de órganos y tejidos hasta 28 días tras la última exposición de riesgo (contacto con caso o volver de área de riesgo).
 - Diferir las donaciones de sangre, órganos y tejidos en los casos sintomáticos hasta 1 mes tras la resolución de la clínica.

5) La Comunidad Autónoma de Madrid (Dirección General de Salud Pública)

- Ha constituido un “Comité de Expertos de Enfermedades Emergentes Nuevo Coronavirus (SARS-Cov-2)” para el seguimiento y análisis de la situación elaborando procedimientos de actuación (adaptados de los del Ministerio) para el manejo de casos en Atención Primaria y Hospitales:
<https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/2019-nuevo-coronavirus>

1.1.3. Evaluación del riesgo e impacto para la Salud Pública en España (24-2-2020)

○ Situación epidemiológica

- Casos en España:
 - El 31-1-20 se confirmó en La Gomera, el primer caso importado de COVID-19 (en un ciudadano alemán contacto estrecho de un caso confirmado en Alemania asociado al agrupamiento de Baviera). El 9-2-20 se confirmó el 2º caso importado en un residente en Mallorca (en un ciudadano inglés que fue contacto de otro caso detectado en Reino Unido, que procede del agrupamiento de Contamines, Francia). Ambos casos están cerrados.
 - El 24-2-20 se confirmó en Tenerife el 3º caso (turista italiano de Lombardía) y posteriormente, hasta el 25-2-20 se han confirmado 6 nuevos casos, todos ellos importados de Italia.
- El 31-1-20 llegaron a Madrid los españoles repatriados de Wuhan para realizar una cuarentena de 14 días (Hospital Gómez Ulla). En todos ellos, los resultados de laboratorio han sido negativos.

○ **Evaluación del riesgo**

- En la actual situación epidemiológica descrita, en España, al igual que en otros países de nuestro entorno, no se puede descartar que aparezcan (en periodo de incubación o de enfermedad) nuevos casos importados (procedente de la zona de riesgo) o secundarios a importados.
- Si esto ocurriera, nuestro país está preparado para realizar la detección precoz de los casos y la instauración temprana de medidas de prevención y control, lo que reduciría en gran medida el riesgo de transmisión. Además, España cuenta con una Red de Unidades de Aislamiento de Alto Nivel con una capacidad de soporte avanzado a estos casos que mejora significativamente el pronóstico de la enfermedad, asegurando el máximo nivel de protección de los profesionales sanitarios involucrados en el manejo del paciente y de la población general.

○ **Impacto para la Salud Pública**

En la situación actual, el riesgo global para la salud pública en España, en caso de detectar nuevos casos importados o secundarios a importados se considera moderado. La evaluación de riesgo se revisa constantemente de acuerdo con la información disponible.

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccaves/alertasActual/nCov-China/home.htm>

1.2. Justificación

La trascendencia sanitaria de COVID-19 así como el riesgo de importación de casos (en periodo de incubación o enfermedad) en España y de la posible aparición posterior de casos secundarios exige la aplicación de una especial vigilancia activa para la detección precoz de casos y de estrictas medidas de prevención y control para proteger a los expuestos a la infección.

Por ello y aun siendo el riesgo e impacto moderados, el Ministerio de Sanidad y la Comunidad de Madrid, han elaborado protocolos de actuación ante la aparición de casos de COVID-19.

Por estos motivos, el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) ha elaborado un procedimiento de actuación para la atención a un caso sospechoso/confirmado de infección que permita una adecuada preparación para la detección y protección así como una respuesta efectiva y coordinada con el plan de respuesta y actuaciones que se establezca a otros niveles (Autonómico y Nacional) acorde a la evolución de la situación internacional y nacional relacionada con el brote.

2. OBJETIVOS

2.1. General

Minimizar el impacto de la morbilidad y mortalidad por COVID-19 entre pacientes, personal y visitantes en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC).

2.2. Específicos

- Planificar y coordinar en el HCSC las acciones y recursos necesarios para la preparación y respuesta ante un caso confirmado/sospechoso de COVID-19.
- Garantizar la detección y evaluación precoz de un caso de COVID-19 y su notificación urgente a las autoridades sanitarias.
- Indicar y garantizar el cumplimiento de las medidas de prevención y control de la infección necesarias para contener la diseminación de COVID-19 en el medio hospitalario y así evitar la aparición de transmisiones secundarias entre pacientes, personal y visitantes.
- Informar sensibilizar y capacitar al personal hospitalario para desarrollar las actuaciones necesarias (detección y protección) para una adecuada respuesta del HCSC ante un caso sospechoso/confirmado de COVID-19 garantizando la protección y la salud del personal hospitalario.
- Coordinar dichas actuaciones con las de otros niveles asistenciales de nuestro Área así como con el nivel autonómico (Comunidad de Madrid) y el nacional (Ministerio de Sanidad).
- Evaluar la oportunidad, efectividad y eficiencia de las actuaciones indicadas.

3. PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN

3.1. Identificación de un posible caso (criterio clínico + epidemiológico)

Para evitar o minimizar el riesgo de transmisión de COVID-19 en nuestro hospital (pacientes, personal y visitantes) es fundamental la identificación precoz de casos que puedan padecer la enfermedad.

3.1.1. Despistaje del cumplimiento de los criterios de caso sospechoso

Considerando la actual situación epidemiológica, se aconseja tener especial precaución en el Servicio de Urgencias para que un potencial caso sospechoso/confirmado no pase inadvertido y el paciente entre en el circuito de atención convencional de los enfermos.

– 1º FILTRO: Área administrativa del Servicio de Admisión de Urgencias

- El procedimiento de identificación comienza en este Área al ser el primer contacto con los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias. La finalidad del 1º filtro es evitar la exposición innecesaria del personal y de los pacientes del circuito de triaje convencional (donde en la temporada actual de gripe, en determinadas franjas horarias, el tiempo de espera puede superar los 10 minutos deseados).
- Para obtener una elevada sensibilidad en la detección de casos, al tratarse de personal no sanitario, la pregunta de despistaje se limitará al criterio epidemiológico: “¿Ha viajado usted a **área de riesgo**¹ en los 14 días previos al inicio de la clínica?”.

En el momento actual, 26-2-201 las áreas de riesgo son: Corea del Sur, Japón, Singapur, Irán, Italia (regiones de Lombardía, Véneto, Emilia-Romaña, Piamonte) y China (todas las provincias, incluyendo Hong Kong y Macao).

Consultar actualización en <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/areas.htm>

Se colocarán carteles informativos indicando las áreas de riesgo vigentes para fomentar la autodeclaración por parte del paciente.

– 2º FILTRO: Personal de Enfermería de las áreas de Triaje/Clasificación (paciente adulto) y de Pediatría (paciente pediátrico) del Servicio de Urgencias

- La aplicación del 1º filtro de identificación no exime de realizar el procedimiento de identificación completo (basado tanto en los criterios epidemiológicos y clínicos indicados en el **ANEXO I**).

3.1.2. Verificación inicial de caso (criterio clínico + epidemiológico)

I. SERVICIO DE URGENCIAS

A) Si el caso se detecta en el área administrativa (Admisión)

Si la respuesta a la pregunta de despistaje es positiva, el personal administrativo realizará las siguientes actuaciones:

- 1) Proporcionar al paciente** una mascarilla quirúrgica indicándole que se la coloque (bien ajustada y que cubra nariz y boca) y que se retire más 2 metros de la ventanilla para esperar a ser atendido por el personal de enfermería de Triaje. Continuar la atención del resto de usuarios por otra ventanilla hasta que se realice la limpieza-desinfección de la utilizada por el probable caso.
- 2) Comunicación urgente al personal de enfermería de Triaje** quien realizará las actuaciones indicadas en el apartado B).

B) Si el caso se detecta en el área de triaje o en urgencias de pediatría

El personal de enfermería realizará las siguientes actuaciones:

- 1) Mantenerse a más de 2 metros del paciente y colocarse el equipo protector individual (EPI) en el siguiente orden: **bata desechable impermeable, mascarilla FFP3** (bien ajustada y que cubra nariz y boca), **gafas de montura integral y guantes**.
- 2) Informar al paciente/acompañantes del procedimiento e indicar al **paciente y al acompañante si procede, que se coloque mascarilla quirúrgica** (bien ajustada y que cubra nariz y boca).
- 3) **Activar la alerta COVID-19 (punto 3.2.)**
- 4) **Clausurar la cabina de triaje donde se ha detectado el caso** para proceder a su limpieza/desinfección antes de poder ser utilizada de nuevo. Mientras tanto el triaje del resto de pacientes se realizará en la otra cabina.

II. OTRO ÁREA/UNIDAD/SERVICIO HOSPITALARIO DEL HCSC

Aunque la puerta de entrada más probable del caso sea el Servicio de Urgencias puede darse la circunstancia de que el caso se detecte en otra Área/Unidad/Servicio hospitalario.

Se deberán realizar las siguientes actuaciones:

- 1) **Se deberá avisar al personal encargado del cumplimiento del protocolo.**
 - a. Turno de mañana: Facultativo y SUF responsables del paciente.
 - b. Turno de tarde: Facultativo responsable del paciente y SUF de Guardia.
- 2) Mantenerse a **más de 2 metros** del paciente.
- 3) **Solicitar suministro de EPI** (personal hospitalario y paciente) al punto de almacenaje designado.
- 4) **Colocarse el EPI** (en el siguiente orden): **bata desechable impermeable, mascarilla FFP3** (*bien ajustada y que cubra nariz y boca*), **gafas de montura integral y guantes**
- 5) **Informar** al paciente del procedimiento e indicarle **que se coloque bata desechable mascarilla quirúrgica** (*bien ajustada y que cubra nariz y boca*) **y guantes**.
- 6) **Activar la alerta COVID-19** comunicando telefónicamente al Coordinador del Servicio de Urgencias o al Jefe de Medicina de la Sala A.
- 7) **Avisar al personal de traslados**, quien una vez protegido con EPI trasladará al paciente a la Sala de aislamiento designada en el Servicio de Urgencias), en silla de ruedas (si su situación clínica lo permite) cubierta con un paño desechable.
 - La necesidad de acompañamiento por personal sanitario vendrá dada por la situación clínica del paciente independientemente de su condición de aislamiento.
 - Se utilizará el circuito más corto y con menor tránsito.
 - **Ala Norte**: Desde las consultas de la 1ª Norte recorrer el pasillo de consultas hasta al área de aislamiento del Servicio de Urgencias. Desde cualquier planta de hospitalización se utilizará el ascensor nº 9 para llegar a dicho área.

- **Ala Sur:** Desde el área de consultas utilizar el ascensor nº 29 para subir a la planta 1ª hasta el área de aislamiento del Servicio de Urgencias. Dicho ascensor será utilizado para trasladar al paciente desde cualquier planta de hospitalización.

8) **Avisar al Servicio de Limpieza** para que realice la limpieza-desinfección del área donde se ha detectado el posible caso y de los ascensores utilizados para su traslado (**ANEXO II**).

3.2. Activación de la Alerta: actuaciones iniciales

3.2.1. Comunicación telefónica urgente al personal específico

- Una vez activada la Alerta COVID-19 por el personal de Enfermería del Triage/clasificación o de Pediatría (en el caso del paciente pediátrico) se iniciarán las comunicaciones y actuaciones indicadas en la Figura 1. En el caso de un paciente pediátrico el personal de Enfermería y Auxiliar de Enfermería de Pediatría, avisarán al Pediatra, además de al Jefe de Medicina de la Sala A.
- Si se produjera el cambio de turno del personal serán el personal de enfermería y auxiliar de enfermería de Sillones 2 quienes se ocuparán de la continuidad de la atención del paciente de aislamiento.

3.2.2. Traslado inmediato del paciente a la Sala de aislamiento

El personal de Enfermería del Triage/Clasificación o de Pediatría (en el caso del paciente pediátrico), una vez activada la Alerta COVID-19:

Si el paciente se detecta en Urgencias de Pediatría el personal de Enfermería y Auxiliar de Enfermería de Pediatría acompañarán (por el ascensor nº 45 situado en el hall intermedio entre Pediatría y Ginecología) al paciente y acompañante hasta la Sala de aislamiento encargándose de su posterior cuidado.

1. Acompañará inmediatamente al paciente a la Sala de aislamiento:

En la situación epidemiológica actual en la Comunidad de Madrid, la asignación de la Sala de aislamiento se realizará en función de la gravedad que presente el caso:

1.1. Leves: se ubicarán en Sillones en la Sala 2 y en el Cuarto de aislamiento de la Sala A. Las 2 salas tendrían una capacidad de hasta 5 casos.

1.2. Graves: Ubicar en Sala 3 del área de aislamiento

1.2.1. Si no cumple criterio epidemiológico: realizar Radiología.

- **Si radiología positiva:** evaluar ingreso en planta de hospitalización (habitación de presión negativa 3ª Norte).
- **Si radiología negativa:** derivación al circuito convencional de Urgencias

1.2.2. Si cumple criterio epidemiológico: realizar radiología y gasometría. Evaluar traslado a planta de hospitalización (habitación de presión negativa 3ª Norte).

2. Dentro de la Sala de Aislamiento:

- Indicará al paciente que realice **higiene de manos con solución hidroalcohólica** y que se coloque **guantes y bata desechable además de la mascarilla quirúrgica**. Estas medidas de barrera las deberá mantener durante toda su estancia en el hospital y durante el traslado al Hospital de Referencia si procediese.
- Informará al paciente de su indicación de aislamiento y le instruirá en las precauciones de higiene respiratoria (**ANEXO II**).
- Si su situación clínica lo permite, el paciente permanecerá en sillón (cubierto con un paño desechable).

3.3. Aislamiento estricto del caso

El paciente no debe salir de la Sala de aislamiento hasta que se indique su traslado al Hospital de Referencia, si procediese, o se desactive la alerta.

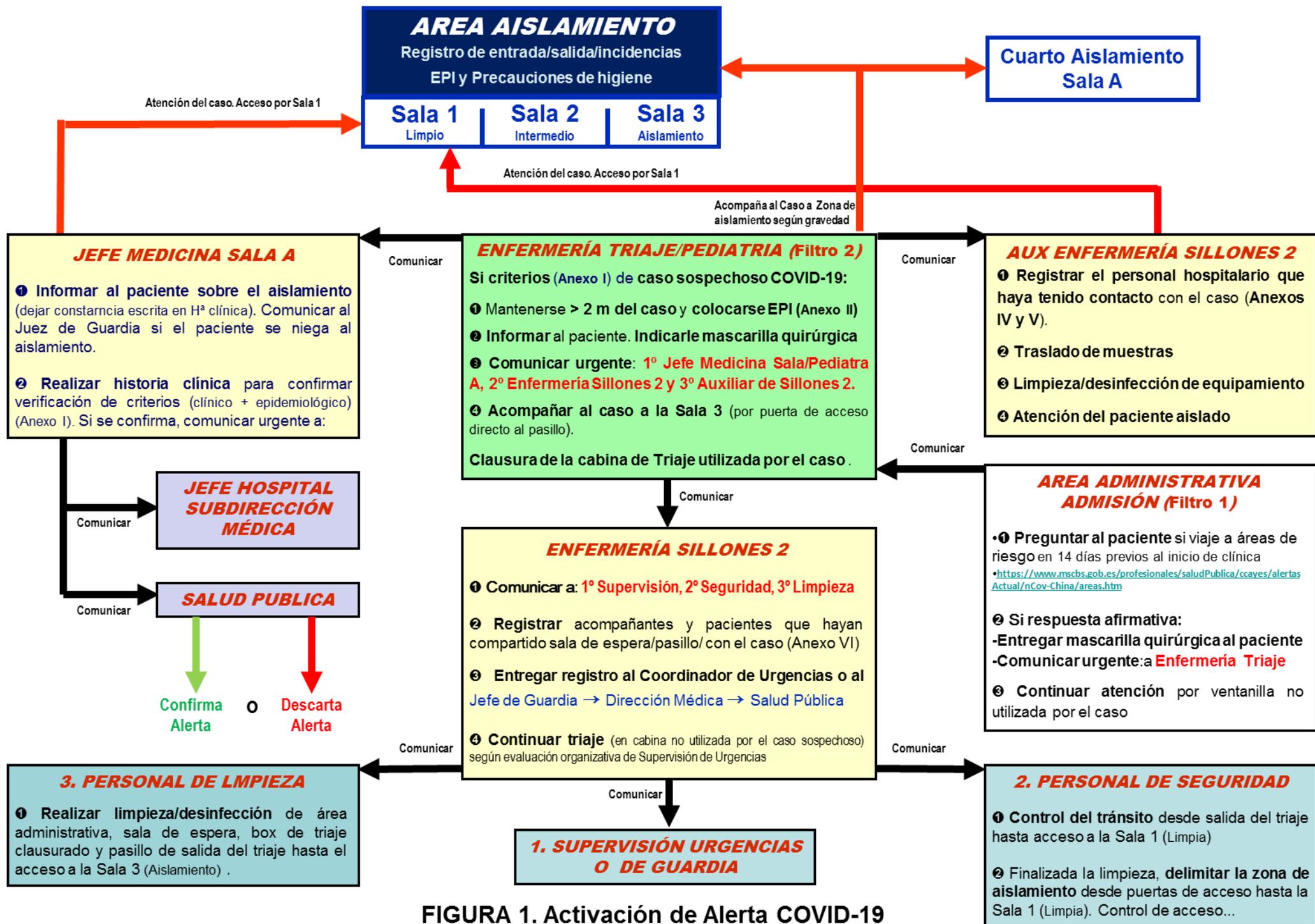


FIGURA 1. Activación de Alerta COVID-19

3.3.1. Tipo de aislamiento

- Las precauciones adecuadas para el manejo de los casos en investigación de COVID-19 incluyen una adherencia estricta a las precauciones estándar + precauciones de contacto + precauciones por gotas + precauciones de transmisión respiratoria (si existe riesgo de generación de aerosoles).
- En el HCSC, por motivos prácticos y de seguridad, (hasta disponer de una mejor evidencia científica sobre sus características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas de este virus emergente), se adoptará el máximo nivel de precauciones de aislamiento (estándar + contacto + respiratorio) (**ANEXO II**).

3.3.2. Delimitación del Área de aislamiento

Se ha delimitado, en el Servicio de Urgencias, un área para atender exclusivamente al caso sospechoso de COVID-19 con el objetivo de facilitar su aislamiento estricto.

I. UBICACIÓN

- Se encuentra situada en la planta 1ª del Servicio de Urgencias, en el 2º cuarto de parada. ().

II. SALAS

- Este Área, consta de 3 Salas separadas físicamente (pero comunicadas entre sí) que disponen del equipamiento y material imprescindible para la asistencia clínica y la higiene del paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Equipamiento de las diferentes Salas del Área de aislamiento

SALA	EQUIPAMIENTO
Sala de Limpio (Sala 1)	<ul style="list-style-type: none">- Equipos de Protección Individual (EPI's)- Recipiente estéril para recogida de muestra del tracto respiratorio inferior- Torundas con medio de transporte para virus- Sistema de embalaje externo para el transporte de muestras- Material para higiene y desinfección- Hojas de Registro de contactos del personal hospitalario: entrada/salida (ANEXO IV), e incidencias ANEXO V)- Hojas de registro de contactos de otros usuarios/pacientes (ANEXO VI)- Formularios de notificación de EDO (ANEXO III)- Carro de curas
Sala intermedia (Sala 2)	<ul style="list-style-type: none">- 2 contenedores de residuos biosanitarios Clase III.- Sistema de embalaje interno para transporte de muestras (UN2814).- Material para higiene y desinfección
Sala de aislamiento (Sala 3)	<ul style="list-style-type: none">- 2 contenedores de residuos biosanitarios Clase III- 1 contenedor de residuos de cortantes y punzantes- Material para higiene y desinfección- Bateas desechables- Bolsas de plástico- Pañuelos desechables- Medicación oral- Kit de material de primera asistencia- Kit de material necesario para canalización de vía y extracción de analítica

- Señalización: el Área de aislamiento estará debidamente señalizada: “Área de Aislamiento estricto. Acceso restringido a personal autorizado”. Las 3 diferentes Salas también estarán señalizadas en sus puertas de acceso.

III. CIRCUITOS

- Para facilitar al máximo las medidas del control de la infección se crearán circuitos higiénicos internos específicos para personal y paciente () y para equipamiento y residuos ().

IV. ACCESO RESTRINGIDO

- El acceso al Área de aislamiento será restringido con acceso exclusivo para el personal esencial para la atención y cuidado del paciente asegurando que se respete la compartimentalización y se cumplan estrictamente las medidas de prevención y control de la infección (ANEXO II).
- Al activarse la alerta COVID, esta será notificada al Servicio de Seguridad quien (cuando se haya trasladado el caso a la Sala 3 y se haya realizado la limpieza del pasillo desde el triaje hasta el área de aislamiento) controlará el acceso al Área de aislamiento (desde las puertas de acceso batientes hasta la Sala 1, de limpio) para impedir el tránsito por dicha Área de personal hospitalario no autorizado, pacientes y visitantes.

V. ACOMPAÑANTES/FAMILIARES/VISITAS

- Se aplicará el procedimiento descrito en el punto 3.10 *Identificación y manejo de contactos*.
- No se permitirá el acceso al Área de aislamiento de acompañantes/familiares//visitas en la Sala de aislamiento, excepto en casos especiales e imprescindibles (menores, paciente dependiente o con demencia, etc.) autorizados. En estos casos se adoptarán las medidas necesarias para su protección mediante la utilización de Equipos de protección individual (EPI) y la adherencia a las precauciones de aislamiento (ANEXO II).

3.3.3. Personal hospitalario

- El paciente aislado será atendido por el personal hospitalario específico mínimo esencial.
- El personal deberá revisar con frecuencia (para aprender las diferentes actualizaciones y modificaciones que se vayan produciendo) este Procedimiento de actuación.
- No deberá atender al paciente personal en formación.
- Todo el personal que acceda a la Sala de aislamiento (Sala 3) deberá cumplimentar los registros de entrada/salida (ANEXO IV) e incidencias (ANEXO V) (ver 3.8.1) disponible en la Sala 1 (Limpio).
- El tiempo de permanencia en dicha Sala será el mínimo imprescindible.

3.3.4. EPI (Equipo de Protección Individual)

Cualquier persona que vaya a entrar en la Sala 3 (Aislamiento), deberá utilizar el EPI cumpliendo la secuencia de colocación y retirada descrita en el ANEXO II

3.3.5. Medidas de prevención y precauciones higiénicas

En el ANEXO II se exponen las medidas de prevención y precauciones higiénicas que se deben aplicar en el Área de Aislamiento del Servicio de Urgencias y en la planta de hospitalización (si procediese).

3.4. Confirmación de la alerta COVID-19 por el Jefe de Medicina de la Sala A

- El Jefe de Medicina de la Sala A, una vez equipado con el EPI, accederá a la Sala de aislamiento:
 - Informará al paciente.
 - Realizará la historia clínica/epidemiológica que recoja las variables incluidas en el formulario de notificación EDO (ANEXO III) (temperatura, síntomas y signos, fecha de inicio, país, área y fechas de exposición, fecha de llegada a España, contacto con personas sospechosas o confirmadas de COVID-19) para evaluar el cumplimiento de los criterios epidemiológico y clínico (ANEXO I).
- Se desactivará la alerta si el Jefe de Medicina de la Sala A:
 - No verifica el cumplimiento inicial de los criterios de “caso en investigación”.
 - Descarta COVID-19 debido al juicio clínico, o porque se confirma otro agente infeccioso que explica el caso.

3.5. Notificación urgente a Salud Pública y a la Dirección del HCSC

- Si se confirma la sospecha inicial, el Jefe de Medicina de la Sala A deberá notificar de forma urgente por vía telefónica el caso a:
 - La Dirección del Hospital (Jefe de Hospital / Subdirección médica)
 - Salud Pública (Consejería de Sanidad):
 - De lunes a viernes de 8-15 horas: Servicio del Área Única 1,4 y 7 (Tfno: 91 494 24 79)
 - Tardes, noches, fines de semana y festivos: Sistema de Alerta Rápida en Salud Pública (Tfno. 061)
 - Servicio de Medicina Preventiva (Tfno. 3424) y Servicio de Prevención de Riesgos Laborales (Tfno 3431): de lunes a viernes de 8-15 horas.
- Se notificará con la información que se disponga e incluyendo los datos clínicos y epidemiológicos que han permitido verificar que se trata de un “caso en investigación”.
- Salud Pública, con la información obtenida **valorará si confirma o no la sospecha** y será el responsable de mantener o no la activación de la alerta dando las instrucciones pertinentes.

3.6. Confirmación de la alerta por Salud Pública: envío de muestras

Si Salud Pública confirma la sospecha,

A) Lo comunicará a:

- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad. Desde el CCAES se transmitirá la información a los organismos nacionales e internacionales establecidos.
- Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III).

B) Gestionará ante el Hospital 12 de Octubre el envío desde el HCSC de las muestras respiratorias del caso para confirmar el diagnóstico de COVID-19.

- El HCSC e facilitará a Salud Pública un correo electrónico y teléfono de contacto junto a los datos básicos del paciente en investigación para poder realizar el registro informático de la petición y de sus resultados. Los datos de filiación del paciente incluirán el CIPA.
- En la situación epidemiológica actual en la Comunidad de Madrid sólo es necesario la extracción (con el EPI adecuado) de las siguientes muestras:
 - Tracto respiratorio superior: exudado nasofaríngeo/orofaríngeo (recogidas en torundas con medio de transporte para virus). En pacientes pediátricos contemplar la toma de aspirado nasofaríngeo y
 - Tracto respiratorio inferior: preferentemente en Urgencias un esputo (si es posible) o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.
- Si un paciente no tiene clínica de infección del tracto respiratorio inferior o si la toma de muestras del tracto respiratorio inferior está clínicamente indicada, pero no es posible su recolección, se puede optar por estudiar SÓLO las muestras respiratorias de tracto superior.
- Si las pruebas iniciales son negativas en un paciente con una alta sospecha clínica y epidemiológica para COVID-19 (especialmente cuando solo se han recogido muestras de tracto respiratorio superior o la muestra recogida inicialmente no estaba tomada adecuadamente) se repetirá el diagnóstico con nuevas muestras del tracto respiratorio.
- Las muestras deberán estar correctamente identificadas.
- Previo al envío de las muestras al Servicio de Microbiología se avisará telefónicamente a dicho Servicio, donde serán trasladadas por la Auxiliar de Sillones 2 (precauciones estándar).
- El Servicio de Microbiología se encargará de la conservación de la muestra (4°C), y del procedimiento de embalaje (muestra biológica categoría B, triple embalaje según la norma UN3373) y envío (debidamente etiquetado) al Servicio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre.

3.7. Atención del caso hasta su traslado al Hospital de Referencia

3.7.1. Asistencia sanitaria

Se realizarán aquellos procedimientos asistenciales, diagnóstico y terapéuticos imprescindibles o estrictamente necesarios que requiera la gravedad y la situación clínica del paciente, bajo estrictas condiciones de protección (EPI) (ANEXO II).

○ Radiología y analítica

- Si al paciente es preciso realizarle una radiografía de tórax se utilizará un aparato portátil que deberá ser posteriormente desinfectado (ANEXO II).
- Al paciente se le podrá canalizar una vía venosa periférica o tomar las muestras que se consideren necesarias con EPI adecuado.
- En el interior del hospital, el manejo tanto de las muestras respiratorias obtenidas como de las muestras para analíticas de rutina en el laboratorio (por ejemplo, hemograma, bioquímica u orina) se realizará de la forma habitual, aplicando las precauciones estándar.

○ Tratamiento inicial

- Las medidas terapéuticas iniciales a instaurar dependerán en gran medida de la estratificación del riesgo del paciente, por lo que resulta obligado observar si el paciente presenta criterios de gravedad:

▪ **Adultos**

1. Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, ó
2. Saturación basal de oxígeno $< 92\%$, ó
3. Cociente saturación de oxígeno/FIO₂ < 315 , ó
4. Quick SOFA ≥ 2 (siendo los criterios de qSOFA):
 - a) Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
 - b) Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg
 - c) Glasgow CS ≤ 13

▪ **Niños**

2. Frecuencia respiratoria:
 - < 6 meses > 60 rpm
 - 6-12 meses > 50 rpm
 - 1-4 años > 40 rpm
 - > 4 años > 30 rpm
3. Saturación basal de oxígeno $< 92\%$
4. Quick SOFA ≥ 2 (siendo los criterios de qSOFA) (Tabla 2):
 - a) Frecuencia respiratoria \geq Percentil 95 para la edad
 - b) Presión arterial sistólica \leq Percentil 95 para la edad
 - c) Glasgow CS ≤ 13

Tabla 2.			
FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm)		PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg) Percentil 5	
< 6 meses	> 60	< 1 mes	< 60
6-12 meses	> 50	1-12 meses	< 70
1-4 Años	> 40	1-10 años	70 + 2 x edad en años
4 años	> 30	> 10 años	< 90

○ **Si presenta criterios de gravedad:**

- En la actual situación epidemiológica en la Comunidad de Madrid, el caso se podrá trasladar (previa autorización por Salud Pública al Hospital de referencia, La Paz/Carlos III) antes de conocer el diagnóstico en espera del resultado del laboratorio del Hospital 12 de Octubre.
- Mientras el paciente espera a ser trasladado al Hospital de Referencia puede indicarse la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Ala Norte.
 - El ingreso se realizará en un box individual cerrado: 2NU01 ó 2NU02.
 - El traslado a UCI Norte se realizará por el ascensor nº 9.
 - Se aplicarán las precauciones higiénicas indicadas en el punto 12 del **ANEXO II**
 - Se avisará a la Contrata de Limpieza para limpiar el ascensor al finalizar el traslado.
- En pacientes con insuficiencia respiratoria o shock debe iniciarse oxigenoterapia suplementaria ajustando el flujo hasta alcanzar una saturación de oxígeno capilar $>90\%$ en adultos y $SpO_2 \geq 92-95\%$ en el caso de embarazadas. Se recomienda priorizar gafas de alto flujo sobre ventilación mecánica no invasiva si esto es posible.

- Se recomienda el traslado a una habitación con presión negativa (3ª Norte 3N26A ó 3N27A): a) Si existe indicación de administración de broncodilatadores en aerosol, que no se puede solventar mediante la administración de broncodilatadores inhalado o con cámara de inhalación o b) Si está indicada la utilización de gafas de alto flujo:
 - Se avisará a la Supervisión de guardia quien dispone de la llave necesaria para abrir dichas habitaciones. En la carpeta situada en aislamiento se encuentran las instrucciones para entrar a las habitaciones de aislamiento (también se dispone de una copia en la supervisión de guardia).
 - Se utilizará el mismo circuito (ascensor nº 9) y normas de traslado referido para el traslado a UCI.
 - Se subirá a la habitación de presión negativa la bolsa con el material prioritario para la atención del paciente disponible en la Sala 1 (Limpio) del área de aislamiento.
- No deben administrarse de forma rutinaria corticoides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral a no ser que éstos estén indicados por alguna otra razón.
- Debe realizarse un manejo conservador de la fluidoterapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave cuando no existe evidencia de shock, ya que una reanimación agresiva con fluidos podría empeorar la oxigenación.
- Debe tenerse en cuenta la comorbilidad del paciente a fin de evaluar si es preciso su tratamiento durante la estancia en Urgencias y conciliar la medicación.
- Es muy importante valorar en el diagnóstico diferencial otras posibles etiologías incluso más frecuentes que justifiquen el cuadro clínico. En este sentido, debe valorarse el inicio del tratamiento para la gripe estacional o para una infección respiratoria de origen bacteriano en función de la sospecha clínica o la gravedad del paciente.
- En el caso de shock séptico debe administrarse antibioterapia de manera precoz.

3.8. Exitus del caso

- Si durante la estancia en el HCSC se produjera el fallecimiento del caso sospechoso, se procederá inmediatamente a su aislamiento en bolsa negra impermeable (para disminuir el riesgo relacionado con su manipulación) y se notificará a Salud Pública (teléfono según horario. Ver punto 3.5). quien dará las instrucciones pertinentes sobre su manejo (autopsia, preparación, etc)

3.9. Resultado del Hospital 12 de Octubre

El Hospital 12 de octubre comunicará los resultados a Salud Pública en menos de 4 horas.

- **Si el resultado es negativo: caso descartado:** Desactivar la alerta y derivar al paciente al circuito convencional del Servicio de Urgencias.
- **Si el resultado es positivo: punto 3.9.**

3.10. Traslado del caso al Hospital de Referencia (Hospital La Paz-Carlos III)

3.10.1. Indicación del traslado

I. Si el resultado de la PCR fuese positivo para COVID-19

II. Si se cumplen cualquiera de los criterios clínicos de gravedad indicados en 3.7.1 se podrá trasladar el paciente (previa autorización por Salud Pública) antes de conocer el diagnóstico en espera del resultado del Hospital 12 de Octubre.

3.10.2. Autorización, gestión y coordinación del traslado

En la situación epidemiológica actual en la Comunidad de Madrid, el Servicio de Alertas en Salud Pública o el Jefe de Guardia del Sistema de Alerta Rápida en Salud Pública (SARSP) autorizará y gestionará el traslado del paciente a la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) del Hospital de referencia comunicándolo al SUMMA 112 (Ambulancia) y al Hospital La Paz-Carlos III, con el tiempo suficiente para que activen su

3.10.3. Procedimiento de traslado

protocolo y preparen la recepción del paciente en condiciones de seguridad.

○ Información al paciente

- El médico responsable del paciente le informará de su traslado.
- En caso de que el paciente se niegue a ser trasladado, se notificará a la Consejería de Sanidad y se aplicará la Ley Orgánica 3/1986 (de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública).

○ Medio y personal de transporte

- El transporte del paciente se realizará en una ambulancia especialmente preparada, con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente.
- El personal que intervenga en el transporte será informado previamente y deberá utilizar EPI.

○ Preparación del paciente

- El personal del SUMMA 112 se dirigirá, al Área de aislamiento para transportar al paciente hasta la ambulancia.
- El paciente se preparará para el transporte según las indicaciones de dicho personal.

○ Circuito de salida

- El circuito de salida hacia la ambulancia se indica en el .

○ Acompañante del paciente

- Se recomienda que no vaya con acompañante (en caso de que sea imprescindible, éste utilizará EPI).

○ Limpieza y desinfección de la ambulancia

- Una vez finalizado el transporte se activará el protocolo de limpieza y desinfección de la ambulancia vehículo.
- Los residuos generados se gestionarán como residuos biosanitarios especiales (clase III, Grupo 1).

3.11. Identificación y manejo de contactos

3.11.1. Identificación y registro de contactos del HCSC de caso en investigación

Ante un caso que cumpla criterios de caso en investigación se iniciará la identificación de los contactos que haya tenido en el HCSC.

I. Registro del personal hospitalario en contacto con el caso sospechoso

- Desde la identificación de un caso sospechoso, el personal Auxiliar de Enfermería de sillones 2 de Urgencias deberá realizar un registro (**ANEXO IV**) de todo el personal hospitalario que haya estado en contacto con el paciente durante su estancia en el HCSC (Admisión, Triage, Sala de aislamiento, Traslado a la ambulancia, Manejo de muestras, etc).
- Todas las personas que vayan a entrar a la Sala 3 (Sala de Aislamiento), antes de colocarse el EPI, deben registrarse en el Listado de Personal expuesto (y cumplimentar la información solicitada) que se encuentra en la Sala 1 (Limpia). Al finalizar la atención al paciente, y volver a la Sala 1 (Limpia), registrarán en el mismo formulario si han tenido incidencias en la atención (sí/no). En caso afirmativo describirán las incidencias habidas en el formulario disponible (**ANEXO V**).
- Estos registros se facilitarán al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del HCSC.

II. Registro de los acompañantes del caso y de otros pacientes y usuarios con los que haya coincidido en el HCSC antes de su aislamiento.

- Una vez activada la alerta COVID-19, el personal de enfermería de Sillones 2 deberá realizar un registro (**ANEXO VI**) de todos los acompañantes del caso y de otros pacientes y usuarios con los que haya coincidido en el HCSC antes de su aislamiento (salas de espera, pasillo etc).
- Se informará a las personas a las que se solicita el registro de la finalidad del mismo y del procedimiento a seguir.
- Una vez cumplimentada, la hoja de registro de contactos será entregada al Coordinador de Urgencias o al Jefe de la Guardia (según el horario), quien la custodiará hasta saber si el caso en investigación pasa a ser caso confirmado o caso probable, en cuyo caso se le notificarán de forma urgente a Salud Pública (teléfonos de contacto según el horario. Ver punto 3.5).

3.11.2. Estudio y manejo de los contactos de casos probables o confirmados

Si el caso en investigación pasa a ser un caso probable o confirmado (**ANEXO I**) se realizará una investigación de sus contactos (**ANEXO VIII**). Se considera la definición de contacto indicadas en el (**ANEXO I**)

I. Contactos en personal hospitalario

- El Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del HCSC. además de la evaluación, clasificación, seguimiento y notificación a Salud Pública de los contactos laborales, será el responsable de realizar la investigación de los incidentes o accidentes (problemas en la utilización o uso inadecuado de EPI, accidentes, etc), que se produzcan en el ámbito de sus competencias (de acuerdo con lo establecido en la Ley 31/1995, de 8 de noviembre de prevención de riesgos laborales).

II. Resto de contactos:

- La identificación de los contactos y verificación de **cumplimiento de definición de contacto** es responsabilidad de salud Pública o quién Salud pública determine.
- El seguimiento de los contactos que no sean trabajadores sanitarios del HCSC será responsabilidad de Salud Pública del Área 7.
- A todos los contactos se les recogerán los datos epidemiológicos básicos, recogidos en el **ANEXO VII**.
- Toda persona asintomática que cumpla la definición de contacto será sometida a una vigilancia activa. Deberán estar localizables a lo largo del periodo de seguimiento. No se recomienda recogida de muestra de rutina de los contactos.
- Se informará a los contactos sobre el procedimiento a seguir y se les facilitarán los teléfonos donde notificar la aparición de clínica compatible o para consulta de dudas
- Si durante los 14 días posteriores a la exposición desarrollara síntomas, deberá hacer autoaislamiento inmediato domiciliario y contactar de forma urgente con el responsable que se haya establecido para su seguimiento. Estas personas deberán ser investigadas para descartar COVID-19 considerándoles caso en investigación y debiendo cumplimentarse el **ANEXO III**.

3.11.3. Finalización del seguimiento

- Si se descarta el caso tras el diagnóstico de laboratorio.
- Cuando el contacto pase a ser caso en investigación.
- Cuando pasen 14 días (periodo máximo de incubación) desde la última exposición al caso.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Andersen K. Clock and TMRCA based on 27 genomes Novel 2019 coronavirus 2020]: <http://virological.org/t/clock-and-tmrca-based-on-27-genomes/347>
- Backer Jantien A , Klinkenberg Don , Wallinga Jacco . Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China,20–28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):pii=2000062. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
- Bedford, T.; Neher, R. Genomic Epidemiology of Novel Coronavirus (nCoV) Using Data Generated by Fudan University, China CDC, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Academy of Sciences and the Thai National Institute of Health Shared via GISAID.
- Callaway E, Cyranoski D. China coronavirus: six questions scientists are asking. *Nature* 2020;577:605-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health management of healthcare Personnel with potential exposure in a Healthcare Setting to Patients with 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-asesment-hcp.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Travelers' Health. Novel coronavirus in China. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/warning/novel-coronavirus-china>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) infection, Updated January 30, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim considerations for disposition of hospitalized patients with 2019-nCoV Infection. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and reporting patients under investigation (PUI). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Updated January 31, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.htm>).
- Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or patients under investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. February 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim US Guidance and public health management of persons with potential 2019 novel coronavirus exposure in travel-associated or community settings. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/risk-assessment.html>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; **25**: 2000045.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-192.
- Chan JF, Yuan S, Kok K, To KK-W, Chu H, Yang J, et al et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster pdf icon. *The Lancet*. Published online January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/ S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30154-9)
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; published online Jan 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-Cov-2) adaptado a la Comunidad de Madrid. Actualizado a 25 de febrero de 2020.

- Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. PROCEDIMIENTO DE DETECCIÓN DEL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 EN LA COMUNIDAD DE MADRID. Febrero 2020.
- Dorigatti I, Okell L, Cori A, Imai N, Baguelin M, Bhatia S et al. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. Report 4: Severity of 2019-novel coronavirus (nCoV). <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-2019-nCoV-severity-10-02-2020.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of persons having had contact with cases of novel coronavirus in the European Union, 30 January 2020. Stockholm: ECDC; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public-health-management-contact-novel-coronavirus-cases-EU_0.pdf
- European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/nove-coronavirus-infection-prevention-control-patients-healthcare-settings.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Personal protective equipment (PPE) needs in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed 2019-nCoV. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-personal-protective-equipment-needs-healthcare-settings.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to 2019-nCoV. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2019 novel coronavirus (nCoV) disease data Reporting Protocol. Version 1, 27 January 2020: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of 2019-nCoV cases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Update: cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-cluster-pneumonia-cases-associated-novel-coronavirus-wuhan-china-2019>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance (2019-nCoV). <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>
- European Centre for Disease Prevention and Control Current risk assessment on the novel coronavirus situation. <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 31. DOI:10.1056/NEJMoa2001191.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huizer Y, Swaan C, Leitmeyer K, Timen A. Usefulness and applicability of infectious disease control measures in air travel: a review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2015;13(1):19-30.
- Imai, N.; Dorigatti, I.; Cori, A.; Riley, S.; Ferguson, N.M. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. Report 2: Estimating the potential total number of novel Coronavirus (2019-nCoV) cases in Wuhan City, China: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/2019-nCoV-outbreak-report-17-01-2020.pdf>
- Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baguelin M, Donnelly AC, Riley S, et al. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-2019-nCoV-transmissibility.pdf>
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol*. 2020 Jan 22.

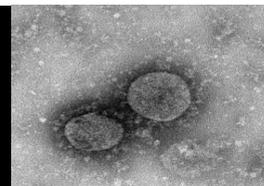
- Joseph T Wu, Kathy Leung, Gabriel M Leung. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *www.thelancet.com* Published online January 31, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
- Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*. February 3, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong> (Accessed on February 04, 2020).
- Letko MC, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020; published online Jan 22. DOI:10.1101/2020.01.22.915660 (preprint).
- Leung G, Wu J. Real-time nowcast and forecast on the extent of the Wuhan CoV outbreak, domestic and international spread. 2020. Media Conference 27 January 2020. Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong.
- Leung K, Wu J, Leung G. Nowcasting and forecasting the Wuhan 2019-nCoV outbreak 2020: https://files.sph.hku.hk/download/wuhan_exportation_preprint.pdf
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
- Lisa E. Gralinski and Vineet D. Menachery, *Return of the Coronavirus: 2019-nCoV*, *Viruses*, 10.3390/v12020135, 12, 2, (135), (2020).
- Liu T, Hu J, Kang M, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv* 2020; published online Jan 26. DOI:10.1101/2020.01.25.919787
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; published online Jan 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Menachery, V.D.; Graham, R.L.; Baric, R.S. Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Curr. Opin. Virol.* **2017**, *23*, 1–7.
- Ministry of Science and Technology of the People’s Republic of China. Emergency scientific programs on prevention and control of the novel coronavirus-induced pneumonia. Jan 25, 2020. http://www.most.gov.cn/kjbgz/202001/t20200125_151233.htm
- National Health Commission of the People's Republic of China. Top expert: disease spread won't be on scale of SARS. Jan 2020.
- Nishiura H, Jung SM, Linton NM, Kinoshita R, Yang Y, Hayashi K, et al. The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *J Clin Med.* 2020;9(2):330. <https://doi.org/10.3390/jcm9020330> PMID: 31991628
- Patel A, Jernigan DB. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak – United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.
- Paules C, Marston H, Fauci A. [Coronavirus Infections – More Than Just the Common Cold pdf icon\[2 pages\]](#). *JAMA*. Published online January 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757
- Perlman Stanley. (2020) Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMe2001126.
- Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 28. DOI:10.1056/NEJMc2001272.
- Public Health England. Novel coronavirus (2019-nCoV) infection prevention and control guidance. Updated 3 February 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-and-control-guidance>
- Public Health England. Investigation and initial clinical management of possible cases of novel coronavirus (2019-nCoV) infection guidance. Updated 9 February 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>
- Public Health England. Laboratory investigations and sample requirements for diagnosing 2019-nCoV acute respiratory disease Updated 9 February 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-guidance-for-clinical-diagnostic-laboratories/laboratory-investigations-and-sample-requirements-for-diagnosing-and-monitoring-wn-cov-infection>
- Rambaut, A. Preliminary Phylogenetic Analysis of 11 nCoV2019 Genomes, 2020-01-19. <http://virological.org/t/preliminary-phylogenetic-analysis-of-11-ncov2019-genomes-2020-01-19/329>

- Read JM, Bridgen JRE, Cummings DAT, Ho A, Jewell CP. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *medRxiv* 2020; published online Jan 24. DOI:10.1101/2020.01.23.20018549
- Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. (<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. opens in new tab).
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 30. DOI:10.1056/NEJMc2001468.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020.
- Shi, Z.-L.; Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.-R.; Zhu, Y.; Li, B.; et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv* 2020.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Last update: July 2019 <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines-H.pdf>
- Stein, R.A. Super-spreaders in infectious diseases. *Int. J. Infect. Dis.* 2011, 15, e510–e513.
- Tan WJ, Zhao X, Ma XJ, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases — Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly* 2020;2:61-62.
- The Lancet. [Emerging understandings of 2019-nCoV pdf icon\[1 page\]](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0). Published online January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0)
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.
- Wang C, Horby P, Hayden F, Gao G. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. Published online January 24, 2020. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930185-9>
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 202; published online Jan 29. DOI:10.1002/jmv.25689.
- WHO. Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance v3 31 January 2020: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- WHO. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic Preparedness and Response Plan. Draft as of 3 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
- WHO. Risk communication and community engagement readiness and initial response for novel coronaviruses (nCoV). [https://www.who.int/publications-detail/risk-communication-and-community-engagement-readiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses-\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/risk-communication-and-community-engagement-readiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses-(ncov))
- WHO. Advice on the use of masks the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. January 29, 2020.
- WHO. Updated WHO advice for international traffic in relation to the outbreak of the novel coronavirus 2019-nCoV. https://www.who.int/ith/2019-nCoV_advice_for_international_traffic/en/
- WHO. Global 2019-nCov clinical characterization case record form. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-ncov-crf.pdf?sfvrsn=84766e69_2
- WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) advice for the public: Myth busters. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
- WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) advice for the public: When and how to use masks. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>
- WHO. Household transmission investigation protocol for 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection. 25 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection](https://www.who.int/publications-detail/household-transmission-investigation-protocol-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection)

- WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
- WHO. Protocol for assessment of potential risk factors for 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection among health care workers in a health care setting. 25 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting](https://www.who.int/publications-detail/protocol-for-assessment-of-potential-risk-factors-for-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-infection-among-health-care-workers-in-a-health-care-setting)
- WHO. Laboratory Testing for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Suspected Human Cases: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected 28 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- WHO. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 20 January 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
- WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report -20. 09 Feb 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200209-sitrep-20-ncov.pdf?sfvrsn=6f80d1b9_4
- WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 Jan 2020. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- WHO. Updated WHO advice for international traffic in relation to the outbreak of the novel coronavirus 2019-nCoV, 24 January 2020, <https://www.who.int/ith/2020-24-01-outbreak-of-Pneumonia-caused-by-new-coronavirus/en/>
- Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; published online Jan 21. DOI:10.1007/s11427-020-1637-5.
- Zhao S, Ran J, Musa SS, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *bioRxiv* 2020; published online Jan 24. DOI:10.1101/2020.01.23.916395
- Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; published online Feb 3. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

5. ANEXOS

ANEXO I. Definición de caso COVID-19



1. CRITERIO EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO

CRITERIO A.

Cualquier persona con **clínica compatible con una infección respiratoria aguda** (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre¹, disnea), **de cualquier gravedad,**

Y

En los 14 días previos al inicio de la clínica cumple cualquiera de los siguientes criterios epidemiológicos:

1. Historia de viaje a **áreas con evidencia de transmisión comunitaria. En la actualidad 26-2-20 en:** Corea del Sur, Japón, Singapur, Irán, Italia (regiones de Lombardía, Véneto, Emilia-Romaña, Piemonte) y China (todas las provincias, incluyendo Hong Kong y Macao); el riesgo es mayor en la provincia de Hubei, donde ha habido transmisión comunitaria sostenida de mayor intensidad

Consultar actualización en <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/areas.htm>

2. Historia de **contacto estrecho**² con un caso probable o confirmado.

CRITERIO B.

Cualquier persona que se encuentre **hospitalizada por una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad** (neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico, shock séptico, ingreso en UCI, o fallecimiento) **en la que se hayan descartado otras posibles etiologías infecciosas que puedan justificar el cuadro** (resultados negativos como mínimo para Panel Multiplex de Virus respiratorios, incluyendo gripe).

¹ Para valorar la fiebre, se deberá preguntar siempre por situaciones que puedan afectar a la temperatura corporal, como si está tomando antitérmicos, está en situación de inmunodepresión, si son niños, personas de edad avanzada, etc

² Se define contacto estrecho como cualquier persona que haya:

- Proporcionado cuidados sanitarios al caso mientras presentaba clínica: trabajadores sanitarios que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar.
- Estado en el mismo lugar que un caso a una distancia < 2 metros (ej. convivientes, visitas)
- Viajado en el mismo avión que un caso si se situó en un radio de 2 asientos alrededor del caso. La tripulación que haya tenido contacto con el caso también se considera contacto.

2. CRITERIO DE LABORATORIO

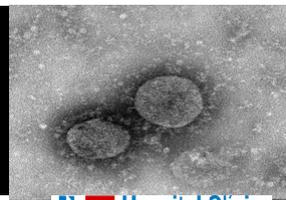
PCR de screening positiva y PCR de confirmación (en gen alternativo al de screening) también positiva

CLASIFICACIÓN DE CASOS

Caso	Criterio
Investigación	Al menos 1 criterio A ó B
Probable	Caso en investigación con resultados de laboratorio no concluyentes o solo positivos para una de las PCRs del criterio de Laboratorio.
Confirmado	Caso que cumple criterio de Laboratorio
Descartado	Caso en investigación cuyas PCRs del criterio de Laboratorio son negativas

Actualización de los criterios de definición de caso: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/2019-nuevo-coronavirus>

ANEXO II. Precauciones de aislamiento estricto COVID-19



 Hospital Clínico
San Carlos

PACIENTE:

Nº Hª:

CAMA: |_|_|_|_|_|_|_|

PACIENTE

Etiqueta identificativa

FECHA AISLAMIENTO: ___/___/2020

FECHA DESAISLAMIENTO: ___/___/2020



Desde su detección (diciembre 2019, en China (ciudad de Whuan, provincia de Hubei) se ha propagado (transmisión persona-persona) por el resto de China y en numerosos países mediante casos importados (viajeros procedentes de áreas afectadas) y casos secundarios a casos importados.

Reservorio: Hasta ahora se desconoce la posible fuente de infección animal y su modo de transmisión al humano (directa o indirecta).

Periodo de incubación: 2-14 días pendiente de evaluación en nuevos estudios

Transmisión:

- Por similitud con otros coronavirus conocidos COVID-19 se transmitiría principalmente por gotas respiratorias (> 5 micras) y por contacto directo/indirecto con las secreciones infectadas. Podrían transmitirse por vía aérea (< 5 micras) en procedimientos que generen aerosoles. También se ha detectado en sangre, heces y orina.
- Debido a motivos prácticos y de seguridad (incertidumbre actual en relación al riesgo de transmisión), para el manejo de los casos sospechosos/confirmados en nuestro hospital, por ahora, se adoptará el máximo nivel de precauciones de aislamiento (**aislamiento estricto: precauciones estándar + contacto + aérea**) (en especial cuando se realicen procedimientos que generen aerosoles).

Infectividad: En el momento actual se desconoce el periodo de transmisibilidad por lo que hasta disponer de evidencia **el desaislamiento se realizará** cuando hayan pasado > 14 días desde el inicio de la clínica, el paciente esté asintomático y se obtengan 2 resultados negativo en muestras respiratorias separados por lo menos 1 día.

Fdo: Dra. C. De Burgos, Dra. B. Peláez, Dr. A. Mariano

Nº empleado: 26096,15389, 12698

1. PACIENTE

UBICACIÓN DEL CASO SOSPECHOSO/CONFIRMADO

a) En el Servicio de Urgencias: en Sala 3 del área de aislamiento

b) En planta de Hospitalización:

- Habitación individual con presión negativa: 4ª Norte, (4N17A a 4N22A) o 3ª Norte (3N27A y 3N28A).
- No compartir habitación (ni tan siquiera con otro paciente con COVID-19: sospecha o confirmación)
- Puertas y ventanas siempre cerradas (aunque no haya paciente o se vaya a volver a entrar o salir enseguida).
- Aviso en la puerta: "Por favor antes de entrar consulten en el control de Enfermería".
- Colocar fuera de la habitación un carro/mesa con el Equipo de Protección Personal, el dispensador de solución hidroalcohólica y el registro de entrada/salida/incidencias.

b) En UCI: en box cerrado individual de UCI Norte (2NU01, 2NU02)

c) Separar (en habitaciones/salas diferentes) **los casos sospechosos de los confirmados**. Los casos sospechosos no deberían compartir habitación/sala.

INFORMACIÓN

Informar al paciente/familiares sobre el motivo del aislamiento para facilitar su colaboración

EL PACIENTE

- No debe salir de la habitación a menos que se le indique, (aplicar los puntos 12 y 13).
- Llevará **mascarilla quirúrgica** (que cubra nariz y boca), **bata y guantes dentro de la habitación hasta descartar la sospecha**. Si ingreso prolongado se reevaluará esta medida.
- Realizará **Higiene respiratoria** al toser, escupir o estornudar o limpiarse la nariz se cubrirá la nariz y la boca con un **pañuelo desechable** que se eliminará en una bolsa de plástico específica (no depositar el pañuelo encima de la cama, mesilla, etc) que se desechará como Residuo Clase III.
- Realizará **Higiene de manos** (punto 4) con frecuencia y tras contactar con sus secreciones respiratorias o con superficies/ropas/objetos o materiales contaminados por ellas.



2. VISITAS RESTRINGIDAS (en número, tiempo y frecuencia)

- No se permitirán visitas ni acompañantes excepto en casos especiales e imprescindibles (paciente pediátrico o dependiente, etc). Se autorizará la entrada exclusivamente una persona, a quien se informará sobre el EPI a emplear (punto 5).
- Realizar **higiene de manos** (solución hidroalcohólica) antes de entrar y al salir de la habitación y en las indicaciones del punto 4.
- No realizar cuidados asistenciales del paciente. No permanecer en la habitación mientras se realicen procedimientos que generen aerosoles (y hasta 1 hora después de finalizar dicho procedimiento)
- Evitar el contacto con las **secreciones respiratorias** del paciente o con superficies, objetos o materiales contaminados por ellas.
- **Equipo de Protección Individual (EPI):** utilizar el mismo que el personal hospitalario (punto 5).
- No interactuar con otros pacientes y/o visitantes de otros pacientes.
- No tocar superficies ambientales, fuera de la habitación del paciente



3. PERSONAL HOSPITALARIO



- El paciente aislado será **atendido por personal específico** (dicho personal no podrá atender a otros pacientes) **mínimo esencial**.
- **No deberá atender al paciente personal en formación** (estudiantes).
- La **historia clínica no debe introducirse dentro de la habitación de aislamiento**.
- Todo el personal que acceda a la habitación de aislamiento deberá **cumplimentar el registro de entrada/salida/incidencias**.
- El **tiempo de permanencia** en dicha habitación será el mínimo imprescindible.

4. HIGIENE DE MANOS



- Utilizar **jabón antiséptico (clorhexidina 0,8%)** o fricción con **solución hidroalcohólica** (no efectiva si las manos están visiblemente sucias o contaminadas con fluidos corporales).
- **Retirar reloj, anillos y pulseras**. **Cubrir** con apósitos impermeables los **cortes o heridas**.
- **No usar uñas artificiales o con extensiones**. Mantenerlas **sin esmalte, limpias y cortas**.
- **Indicación:**
 - **Antes y después de contactos** con el paciente o **su entorno inmediato** (equipamiento, superficies, mobiliario, ropa, etc.).
 - **Antes y después de utilizar los guantes**.
 - **Después del contacto con fluidos corporales** (sangre, secreciones, excreciones...) o tras contactar con objetos/ropas/superficies/equipamiento contaminados con fluidos corporales.
 - **Entre procedimientos realizados al mismo paciente** para prevenir la transmisión cruzada (siempre que se pase de un área contaminada a otra limpia).
 - **Siempre que las manos estén manchadas o visiblemente sucias**
 - **Después de toser, estornudar, ir al wc, usar el pañuelo o tocarse la mucosa oral o nasal**.

5. EQUIPO DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPI)

Cualquier persona (personal hospitalario o visitas) que vaya a entrar en la habitación de aislamiento, deberá utilizar el EPI cumpliendo la secuencia de colocación (antes de entrar a la habitación) y retirada descrito en la hoja adjunta.

5.1. Guantes *(limpios, pero no estériles)*

© Copyright Dra C. de Burgos, Dr. A. Mariano



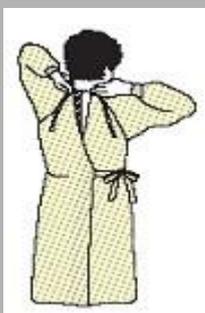
- **Indicación: utilizar** (deben cubrir los puños de la bata) **para toda persona que entra en la habitación** (personal hospitalario y visitas). Su uso **no excluye la necesidad de higiene de manos** (los guantes pueden tener defectos inaparentes. Las manos pueden contaminarse al retirar los guantes).
- No tocar la boca, ojos o nariz con guantes potencialmente contaminados.
- **Desechar** (residuo clase III, Biosanitario especial) **lo antes posible tras cada uso** (antes de dejar la habitación del paciente). Tras desecharlos, realizar **higiene de manos** antes de tocar material o superficies limpias.
- No salir de la habitación de aislamiento con los guantes con que se atiende al paciente (si el personal necesita salir, debe desecharlos y colocarse unos guantes nuevos al volver a entrar).

5.2. Mascarilla de alta eficacia FFP3



- **Indicación:** para toda persona que entre en la habitación (personal hospitalario y visitas).
- **Utilizar especialmente al realizar procedimientos que pueden generar aerosoles** (aspiración de secreciones respiratorias, desconexiones del sistema respiratorio, toma de muestras respiratorias, administración de medicamentos en aerosol o nebulizador, maniobras de intubación, ventilación mecánica no invasiva, reanimación cardiopulmonar, ventilación con ambú, broncoscopia, fisioterapia respiratoria, inducción de esputo, cuidados de traqueotomía, no disponibilidad de filtros víricos para el respirador, autopsia).
- Bien **ajustada** a la cara. Debe cubrir **nariz y boca**. Una vez colocada no debe tocarse hasta el momento en que se deseche (al salir de la habitación de aislamiento) **tras cada uso**.
- Tras desecharla (residuo clase III, Biosanitario especial) realizar **higiene de manos** (punto 4).

5.3. Bata desechable impermeable



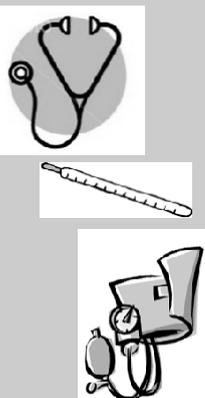
- **Indicación:** para toda persona que entre en la habitación (personal hospitalario y visitas) para prevenir la contaminación de la ropa/piel del personal hospitalario.
- **Si no se dispone de bata impermeable añadir delantal plástico.**
- **No colgar la bata usada dentro de la habitación para ser utilizada nuevamente** (la bata usada debe ser desechada, no se debe utilizar nuevamente con el mismo paciente ni con otro paciente).
- **No salir de la habitación de aislamiento con la bata con la que se atiende al paciente** (si el personal necesita salir, debe desechar la bata y colocarse una nueva al volver a entrar).
- **Cambiar si esté manchada.**
- **Desechar** (residuo clase III, Biosanitario especial), **lo antes posible tras su uso** y realizar **higiene de manos**. Tras quitarse la bata y desecharla asegurarse de que las ropas no entran en contacto con superficies potencialmente contaminadas

5.4. Protector ocular de montura integral o pantalla facial completa



- **Indicación:** para toda persona que entre en la habitación (personal hospitalario y visitas). Sobre todo en **procedimientos que puedan generar aerosoles** (ver punto 5.2) o **salpicaduras a los ojos**.
- **Reutilizable** (termodesinfección).

6. MATERIAL, INSTRUMENTAL Y EQUIPAMIENTO CLÍNICO



- **Introducir dentro de la Sala de aislamiento el material/equipamiento imprescindible.**
- **Utilizar si es posible material desechable. Tras su uso desechar** (residuo Clase III Biosanitario Especial).
- **Manipulación cuidadosa** del equipo usado para no contaminar piel, mucosas, ropa y superficies
- Utilizar un **equipamiento exclusivo de uso individual para el paciente** o asegurarse de que el material reutilizable no se guarde o se utilice para otro paciente (atención especial a fonendoscopios u otro material personal) hasta su limpieza/desinfección y/o esterilización adecuada según las normas de Medicina Preventiva (Unidad de Higiene, Tfno 3427 para dudas/consultas). Para la desinfección utilizar preferentemente toallitas *Medipal (3 en 1)* o en su defecto el desinfectante de superficies disponible.
- Para eliminar su posible contaminación, **limpiar/desinfectar con el desinfectante disponible las superficies y ruedas de los equipos** (radiología, etc.) **que se desplacen a la habitación del paciente.**

7. CUIDADOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES NO INTUBADOS



- Evitar oxigenoterapia de alto flujo y ventilación con mascarilla y bolsa autoinflable.
- Evitar procedimientos generadores de aerosoles y broncoscopia
- No realizar monitorizaciones de *peak flow*.
- Administración de **broncodilatadores vía MDI o cámara**.
- **No utilizar CPAP ni BIPAP**
- Dado el elevado riesgo de generar aerosoles, **no se recomienda utilizar ventilación mecánica no invasiva (VNI)**.
Si se utiliza:
 - . Debe reservarse para pacientes sin criterios de SDRA.
 - . Asegurar sellado de la interfase y utilizar preferentemente doble tubuladura y filtros de alta eficiencia

8. CUIDADOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES INTUBADOS



- Priorizar la utilización de **respiradores con modos de ventilación avanzados**.
- Utilizar tubos endotraqueales con balón (presión < 25 cm H₂O) para evitar fugas
- Evitar **ventilación de alta frecuencia**.
- Administración de **broncodilatadores con cámara o MDI**.
Utilizar filtros intercambiadores de calor y humedad que además tengan una alta eficiencia antiviral. Colocar al menos **2 filtros** (1. entre la "Y" de la tubuladura y tubo endotraqueal, y 2. entre tubuladura espiratoria y respirador).
- Utilizar **sistemas de aspiración** de secreciones **cerrados** y tubos con aspiración subglótica
- Utilizar **material desechable** siempre que sea posible (circuitos, bolsas de ventilación, filtros..).
- Utilizar **filtros antiviricos** tanto en el respirador como antes de la válvula de conexión del balón de resucitación autoinflable. Los filtros deben ser cambiados cada 24 horas. El cambio se considera una maniobra de alto riesgo
- En niños priorizar la utilización de tubos endotraqueales siempre que sea posible.
- **Minimizar el riesgo de desconexiones accidentales** del circuito respiratorio.
- Mantener la puerta cerrada y reducir al máximo el número de participantes en el procedimiento

9. ROPA UTILIZADA (de cama o del paciente o uniformes del personal)

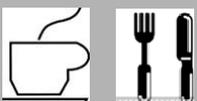
- **Recoger con EPI** (punto 5).
- **Embolsar (doble bolsa) dentro de la habitación**.
- **Manipulación/transporte cuidadoso** para evitar contaminación de piel y mucosas.
- **No sacudir la ropa** para evitar la emisión de aerosoles que contaminen el aire, equipo o superficies.
- **No precisa precauciones especiales de lavado**.

10. MATERIAL DE HIGIENE



- De uso **individual** desechable (cuñas, botellas, etc) como residuo Clase III Biosanitario Especial

11. VAJILLA



- Utilizar **vajilla y cubiertos desechables** (como residuo Clase III Biosanitario Especial).
- Para su recogida utilizar el mismo EPI indicado para el resto del personal hospitalario y visitas.

12. TRASLADOS DEL PACIENTE DENTRO DEL HOSPITAL

- **No se deberán suspender o aplazar procedimientos diagnósticos/terapéuticos necesarios**
- Programar esos procedimientos **en el último turno y en último lugar.**
- Si es necesario realizar algún procedimiento diagnóstico//terapéutico o traslado a otro Servicio/Unidad el **personal de la Unidad/Servicio de origen debe advertir de la indicación de aislamiento y del cumplimiento de las precauciones de aislamiento** (que figuran en la historia clínica) al personal de traslado y al de la Unidad/Servicio a la que es trasladado.
- El traslado se realizará por el circuito más corto y de menor tránsito.



El paciente realizará higiene de manos antes de ser trasladado:

- Llevará **pijama limpio y bata desechable** de manga larga.
- Llevará **guantes**
- Si presenta úlceras o heridas: **cubrir con apósitos** limpios.
- Llevará **mascarilla quirúrgica** cubriendo nariz y boca

El personal de traslados:

- Utilizará EPI (punto 5).
- **Todas las superficies** (silla de ruedas, camilla, mesa de exploración o de pruebas diagnósticas, placas de radiología, palas de transferencia, monitores, etc.) **que vayan a contactar con el paciente deberán cubrirse con sabanas desechables preferentemente. Si no fuera posible, utilizar paños/sabanas (textiles) limpios que se cambiarán entre paciente y paciente.** Tras su uso retirar con EPI (punto 5) y desechar en doble bolsa cerrada que seguirá el circuito de la ropa sucia
- Realizar lo antes posible **limpieza-desinfección** (con el desinfectante indicado por el Servicio de Medicina Preventiva. Unidad de Higiene tfo 3427) **de todas las superficies que hayan tenido contacto directo y/o indirecto con el paciente y/o sus secreciones** aplicando las normas del punto 15.

13. TRASLADOS DEL PACIENTE A OTRO CENTRO SANITARIO

- **Ambulancia:** con cabina del conductor físicamente separada del área del paciente.
- **Advertir** de estas precauciones al personal de traslados y al de Ambulancias.
- **El paciente realizará higiene de manos antes de ser trasladado:**
 - Llevará **pijama limpio y/o bata desechable** de manga larga.
 - Llevará **guantes.**
 - Si presenta úlceras o heridas: **cubrir con apósitos** limpios.
 - Llevará **mascarilla quirúrgica** que cubra nariz y boca.
- **El personal de traslados:** utilizará EPI (punto 5).
- Realizar lo antes posible la **limpieza-desinfección habitual** de todas las superficies que hayan tenido contacto directo y/o indirecto con el paciente.



14. RESIDUOS



- **El material/equipamiento desechable empleado y los residuos generados en la atención al paciente aislado se segregarán y gestionarán como Residuos Clase III (Biosanitarios Especiales).**
- **La recogida de residuos** no debe coincidir con la distribución de la comida
- Disponer de un **contenedor** de residuos Clase III Biosanitarios Especiales en la antesala de la habitación para la retirada del EPI.

15. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN

- El coronavirus se inactiva tras 5 minutos de contacto con desinfectantes normales como la lejía doméstica
- **Comunicar al personal de Limpieza y Auxiliar de Enfermería que se trata de un paciente en aislamiento estricto.**
- **Preparar el material a utilizar necesario:**
 - **Carro de limpieza y material limpio exclusivo** para esa habitación y desechable (bayetas y mopas).
 - Si no se dispone de material desechable el material de limpieza ha de estar perfectamente limpio, desinfectado (inmersión de 5 minutos en lejía 50 gr/litro dilución 1/5).
- **Realizar higiene de manos** (punto 4) **y ponerse el EPI** (punto 5).
- **Periodicidad:** diariamente, entre pacientes, tras finalizar un procedimiento generador de aerosoles (iniciar la limpieza al menos 30 minutos después de finalizar el procedimiento) y siempre que sea preciso por observar cualquier tipo de anomalía o deficiencia o si se producen derramas de fluidos o contaminación accidental de superficies.
- **Procedimiento** (desde zonas más limpias a las más sucias):
 - **Limpieza de superficies, mobiliario no metálico y exterior de contenedores de residuos** (antes de su transporte/retirada): lejía (1000 ppm de cloro activo. Esta dilución está disponible en dosificación automática en los vertederos).
 - Insistir en las superficies tocadas con más frecuencia por los pacientes, visitas y personal (mandos, interruptores, intercomunicador, teléfono, televisión, pomos de puerta, dispensador, etc.).
 - Mantener paredes y techos higiénicamente limpios (no es necesario limpiar sistemáticamente las paredes, ventanas y techos si no están visiblemente sucias).
 - **Limpieza de inodoro:** lejía (10000 ppm de cloro activo. Dilución 1:5 de lejía 50 gr/litro preparada en el momento más próximo a realizar la limpieza).
 - **Limpieza de mobiliario metálico:** debido al efecto corrosivo de la lejía se realizará preferentemente con toallitas *Medipal (3 en 1)* o en su defecto con el desinfectante de superficies disponible en el hospital.
 - **Derramas de fluidos corporales:** Limpiar de forma inmediata. Retirar la materia orgánica, desinfectando posteriormente con lejía (10.000 ppm de cloro activo. 50 gr/litro dilución 1/5 (1 litro de lejía en 4 litros de agua) durante un tiempo de contacto de 5 minutos. Retirar mediante empapadores desechables. Posteriormente aplicar el procedimiento habitual para limpieza/desinfección de superficies.
 - **Limpieza (siempre con EPI) al alta, exitus o traslado a otra planta**
 - **La habitación se cerrará durante 1 hora** antes de comenzar la limpieza.
 - Realizar una limpieza **más meticulosa** de suelos y superficies (con los mismos productos).
 - Todo el material desechable que quedó dentro de la habitación (jabón, papel, guantes, etc) incluso aunque no se haya abierto, debe ser desechado (como residuo Clase III, Biosanitario Especial).
 - **Limpiar sistemáticamente al alta las paredes y ventanas**
 - **No es necesario** desinsectar.



© Copyright Dra C. de Burgos, Dr. A. Mariano

Unidad de Epidemiología, 3ª Norte,  3424

Servicio de Medicina Preventiva

Equipo de Protección Individual (EPI)

Normas y orden de colocación del EPI (antes de entrar a la habitación)



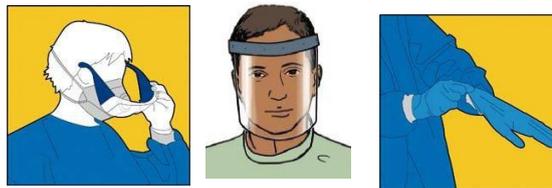
1º. Bata desechable impermeable

- Introducir los brazos por las mangas hasta ajustar los puños a las muñecas.
- Cubrir con la bata todo el torso, desde el cuello hasta las rodillas.
- Atar por detrás a la altura del cuello y la cintura.



2º. Mascarilla ultrafiltración

- Colocar las bandas elásticas por detrás de la cabeza, una a la altura de la nuca y la otra por la parte posterior de la cabeza.
- Acomodar la mascarilla en la cara, la parte inferior por debajo del mentón y ajustar la banda flexible en el puente de la nariz.
- Verificar el ajuste de la mascarilla



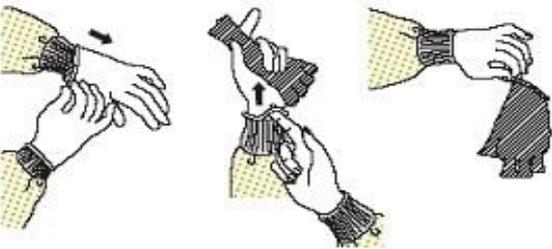
3º. Gafas protectoras de montura integral o pantalla facial

- Colocar las gafas protectoras sobre su cara y ojos.
- Si se utilizan lentes correctoras, no es necesario quitárselas

4º. Guantes

- Introducir una mano en cada guante y extenderlo hasta cubrir el puño de la bata.

Normas y orden de retirada del EPI (antes de salir de la habitación)



1º. Guantes

- El exterior de los guantes está contaminado.
- Quitarse un guante dándole la vuelta para que quede del revés.
- Sostener el guante que se acaba de quitar con la mano enguantada.
- Deslizar los dedos de la mano sin guante por debajo del otro guante a la altura de la muñeca.
- Quitarse el guante dándole la vuelta, de manera que envuelva al primero.
- Desechar los guantes en el contenedor (residuo clase III, Biosanitario Especial)
- Realizar la higiene de manos.



2º. Bata desechable impermeable

- La parte delantera y las mangas de la bata están contaminadas.
- Desatar de la espalda y cuello y quitársela hacia delante, tocando sólo el interior de la bata.
- Darle la vuelta para que quede del revés
- Doblarla o enrollarla.
- Desechar la bata en el contenedor (residuo clase III, Biosanitario Especial)



3º. Gafas Protectoras de montura integral o pantalla facial

- El exterior está contaminado.
- Sujételas por las patillas y quíteselas.
- Deposítelas en el contenedor adecuado (para reutilizar previa termodesinfección).



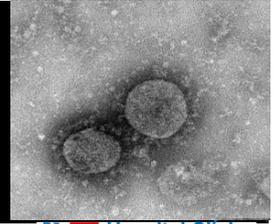
4º. Mascarilla ultrafiltración

- La parte delantera exterior está contaminada, ¡no tocar!
- 1º Sujetar la mascarilla por debajo del mentón a la altura del cuello, 2º Agarrar las bandas elásticas o cordones por detrás de la cabeza y, 3º quitársela deslizando las bandas por delante de la cara.
- Desechar la mascarilla en el contenedor (residuo clase III, Biosanitario especial).
- Realizar la higiene de manos

Recordar realizar la higiene de manos antes de ponerse el EPI inmediatamente después de quitárselo

ANEXO III. Formulario de notificación EDO

Caso COVI-19 en investigación o confirmado



DATOS DE FILIACIÓN

Nombre: _____	Apellido1: _____	Apellido2: _____
Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	Fecha de nacimiento: ___/___/_____	Edad: ___ <input type="checkbox"/> Meses <input type="checkbox"/> Años
País de nacimiento: <input type="checkbox"/> España	<input type="checkbox"/> Otros, especificar: _____ Año de llegada a España: _____	
Nacionalidad: _____	Teléfono 1: _____	Teléfono 2: _____
Domicilio: _____	Nº: _____	Piso: _____
Municipio: _____	Código postal: _____	Área: ___ Distrito: ___ Zona Básica: _____
Provincia: _____	Comunidad Autónoma: _____	País: _____

DATOS DEL CASO

Fecha de inicio de síntomas: ___/___/_____	Fecha de diagnóstico: ___/___/_____	
Clasificación del caso: <input type="checkbox"/> Confirmado	Criterios de clasificación: <input type="checkbox"/> Clínico	
	<input type="checkbox"/> Laboratorio	
	<input type="checkbox"/> Epidemiológico	
Ingreso hospitalario (estancia de al menos una noche, no generan estancias las camas de observación de urgencias):		
<input type="checkbox"/> Sí ⇨	Hospital: _____ Servicio: _____	
	Nº historia clínica: _____	
	Fecha de ingreso: ___/___/_____ Fecha de alta: ___/___/_____	
<input type="checkbox"/> No		
Evolución: <input type="checkbox"/> Curación		
	<input type="checkbox"/> Secuelas, especificar secuelas: _____	
	<input type="checkbox"/> Fallecimiento, especificar fecha de fallecimiento: ___/___/_____	
Situaciones de interés epidemiológico:		
<input type="checkbox"/> Albergue/Indigencia	<input type="checkbox"/> Trabaja en centro sanitario	<input type="checkbox"/> Residencia (mayores, menores,...)
<input type="checkbox"/> Ascendencia extranjera, especificar país de ascendencia: _____		
<input type="checkbox"/> Otras, especificar: _____		
Colectivo de interés: _____ Área: _____		
Asociado a otro caso o brote (detallar la información sobre el caso o brote asociado):		
<input type="checkbox"/> Sí, especificar: _____		
<input type="checkbox"/> No		
Ubicación del riesgo (lugar posible de exposición o adquisición de la enfermedad):		
<input type="checkbox"/> Coincide con el domicilio		
<input type="checkbox"/> Diferente del domicilio:		
Lugar: _____		
Dirección: _____	Nº: _____	Piso: _____
Municipio: _____	Código postal: _____	Área: ___ Distrito: ___ Zona Básica: _____
Provincia: _____	Comunidad Autónoma: _____	País: _____

DATOS DEL NOTIFICADOR

Nombre: _____			
Centro de Trabajo: _____			
Municipio: _____	Área: ___	Teléfono: _____	Fecha de declaración: ___/___/_____

Procedimiento de actuación frente a casos de nuevo coronavirus. Actualización 06.02.2020

DATOS DE LABORATORIO

Técnica diagnóstica	Muestra	Resultado	Fecha toma muestra	Fecha resultado
PCR de screening	_____	_____	__/__/__	__/__/__
PCR de confirmación	_____	_____	__/__/__	__/__/__
Seroconversión	_____	_____	__/__/__	__/__/__

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí No

Identificador de muestras en el LNR: _____

Pruebas de laboratorio realizadas para la identificación de otros patógenos: Sí No

	(+)	(-)	No realizado		(+)	(-)	No realizado
Gripe A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rinovirus y/o enterovirus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gripe B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Coronavirus (No MERS-CoV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Test rápido de gripe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Chlamydomphila pneumoniae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mycoplasma pneumoniae	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metapneumovirus humano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virus Parainfluenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Streptococcus pneumonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adenovirus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DATOS ESPECÍFICOS DE INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS (2019-nCoV)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:	Sí	No	NS/NC
Fiebre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <i>(Fiebre o reciente historia de fiebre)</i>
Tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <i>(Evidencia clínica o radiológica de neumonía)</i>
Dolor de garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Escalofríos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificultad respiratoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vómitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome de Distres Respiratoria Agudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros cuadros respiratorios graves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fallo renal agudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros síntomas/signos clínicos o radiológicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Especificar: _____

ENFERMEDAD DE BASE:	Sí	No	NS/NC
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cardiovascular (incluida hipertensión)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad hepática crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pulmonar crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad neurológica o neuromuscular crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inmunodeficiencia (incluyendo VIH)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embarazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Trimestre : _____
Post-parto (<6 meses)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Especificar: _____

INFORMACIÓN DEL INGRESO HOSPITALARIO:	Sí	No	NS/NC
Ventilación mecánica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingreso en UCI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fecha de ingreso UCI (dd/mm/aaa):	____/____/____ Fecha de alta UCI (dd/mm/aaa): ____/____/____		
Seguimiento del paciente:	<input type="checkbox"/> Vivo recuperado al final del seguimiento <input type="checkbox"/> Muerte por 2019-nCoV <input type="checkbox"/> Muerte por otra causa <input type="checkbox"/> Muerte por causa desconocida <input type="checkbox"/> Todavía en seguimiento <input type="checkbox"/> NS/NC		
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS			
ANTECEDENTES DE RIEGO EN LOS 14 DÍAS PREVIOS AL INICIO DE SÍNTOMAS:			
¿Conoce en su entorno cercano otras personas con una enfermedad similar?			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Tipo de lugar (trabajo, clase, hogar, ...) _____			
Ha tenido contacto estrecho* con un caso de 2019-nCoV probable o confirmado			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
En caso positivo, número identificativo del caso con el que ha tenido contacto _____			
Lugar de contacto: País, CCAA si procede, tipo de lugar de trabajo, clase, hogar, ...)			

Fecha de último contacto (dd/mm/aaaa) ____/____/____			
Ha viajado a la provincia de Hubei, China. Especificar fechas de viaje:			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Fecha entrada Hubei (dd/mm/aaaa) ____/____/____			
Fecha salida Hubei (dd/mm/aaaa) ____/____/____			
Ha viajado a otros lugares. Especificar lugares y fechas de viaje (incluido los sitios de España):			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Lugar	Fecha de entrada (dd/mm/aaaa)	Fecha de salida del lugar (dd/mm/aaaa)	
_____	____/____/____	____/____/____	
_____	____/____/____	____/____/____	
_____	____/____/____	____/____/____	
Fecha de regreso a España (dd/mm/aaaa) ____/____/____			
¿Ha visitado algún centro sanitario en un país en el que se han notificado hospitalizaciones asociadas a 2019-nCoV?			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Especificar el país/países y motivo de la estancia en el centro sanitario: _____			
¿El paciente es trabajador sanitario?			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Si es afirmativo, ¿ha trabajado en algún centro sanitario en algún país en el que se han notificado hospitalizaciones asociadas a 2019-nCoV?			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			
Especificar el país/países _____			
Ha tenido contacto con animales vivos o muertos en mercados, en países donde el 2019-nCoV está circulando			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC			



Dirección General de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SANIDAD



GOBIERNO
DE ESPAÑA

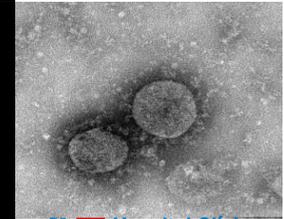
MINISTERIO
DE SANIDAD



Instituto de Salud Carlos III

OBSERVACIONES

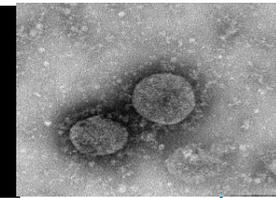
**ANEXO IV. Listado de Personal hospitalario expuesto
al caso COVI-19 en investigación o confirmado**



NOMBRE Y APELLIDOS DEL CASO: Fecha: /_/_/ - /_/_/ - 20

Personal hospitalario: Nombre y Apellidos	Profesión	Nº Empleado	Teléfono Contacto	Tiempo sala (Minutos)	Incidencias (EPIs, Otras...)
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

ANEXO V: Registro de incidencias.



NOMBRE Y APELLIDOS DEL CASO : Fecha: /_/ - /_/ - 20

Personal hospitalario: Nombre y Apellidos	Nº Empleado	Descriptivo de Incidencias

ANEXO VII. Notificación de contacto COVID-19



Fecha de notificación ___/___/2020

Comunidad autónoma: Madrid

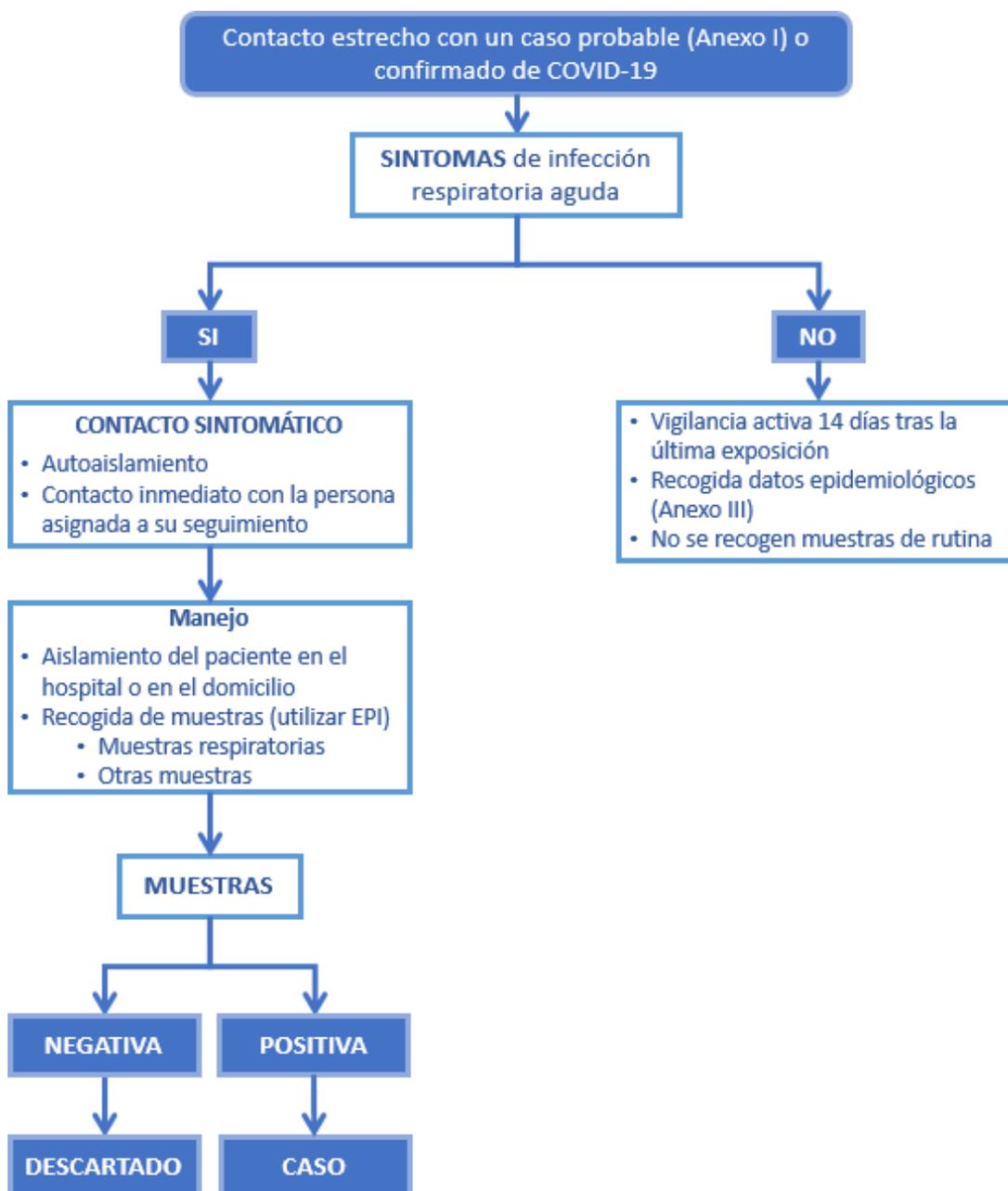
DATOS DEL CASO

- Código caso:

DATOS DEL CONTACTO

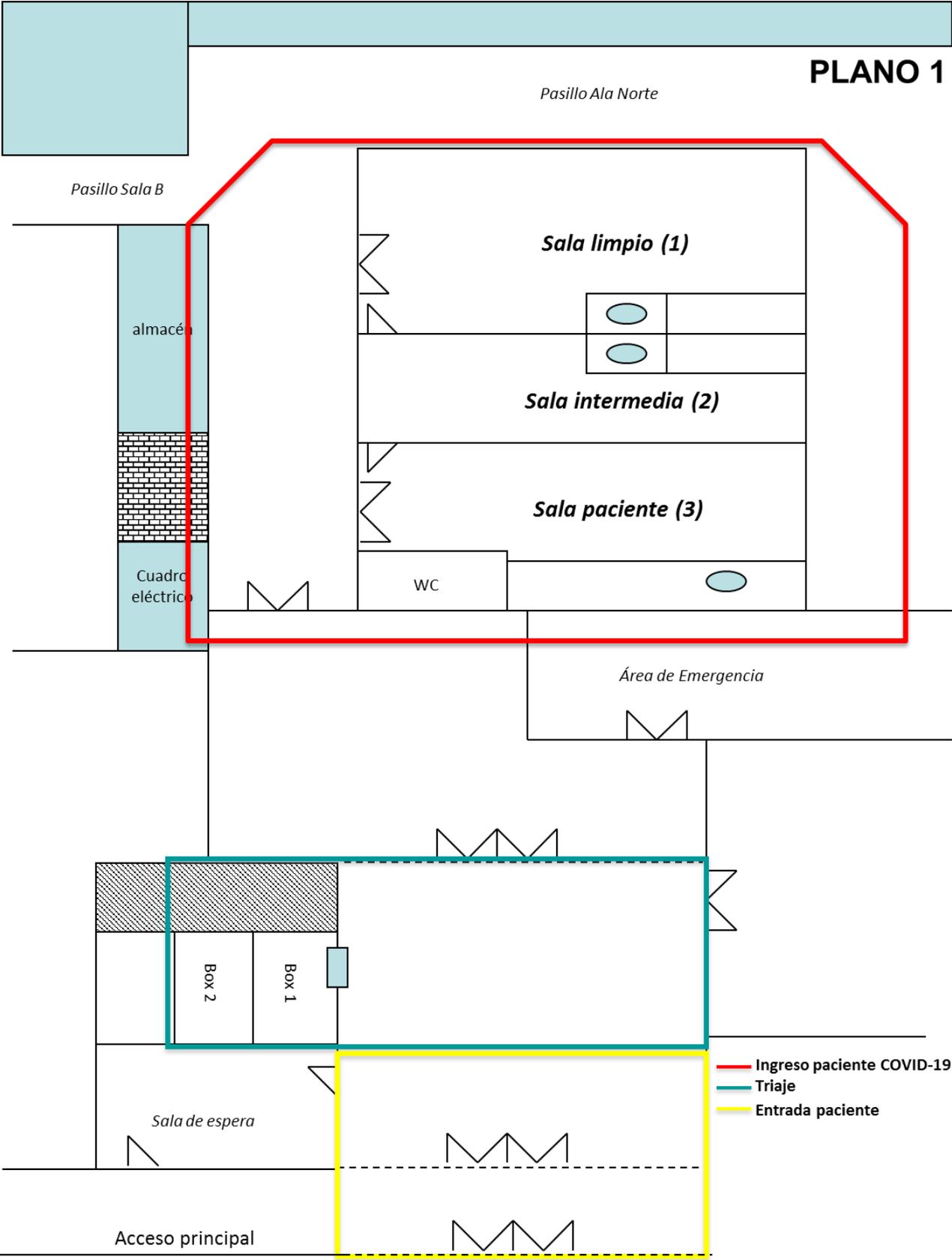
• Código contacto:	• Sexo: _ 1. Mujer 2. Hombre
• Fecha de nacimiento ___/___/___/___	• Teléfono:
• Tipo de contacto	<input type="checkbox"/> Trabajador sanitario <input type="checkbox"/> Familia <input type="checkbox"/> Amigo <input type="checkbox"/> Otros
• Lugar de contacto	<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Casa <input type="checkbox"/> Otros
• Clínica respiratoria	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NC Fecha inicio: ___/___/___/___
• Fecha primera exposición	___/___/___/___
• Muestra respiratoria recogida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
• Muestra de suero recogida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No

ANEXO VIII. Algoritmo de investigación y manejo de contactos de infección COVID-19

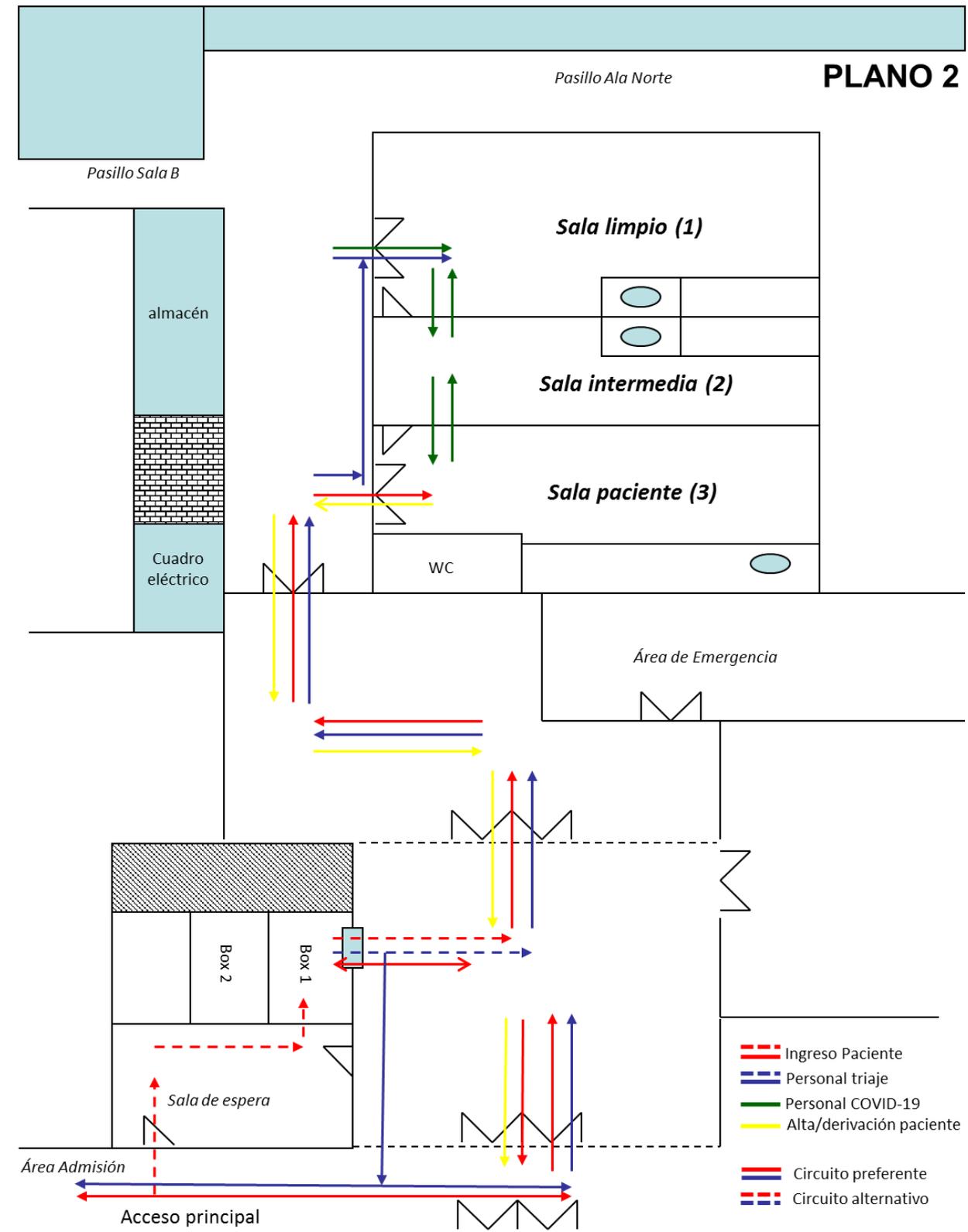


6. PLANOS

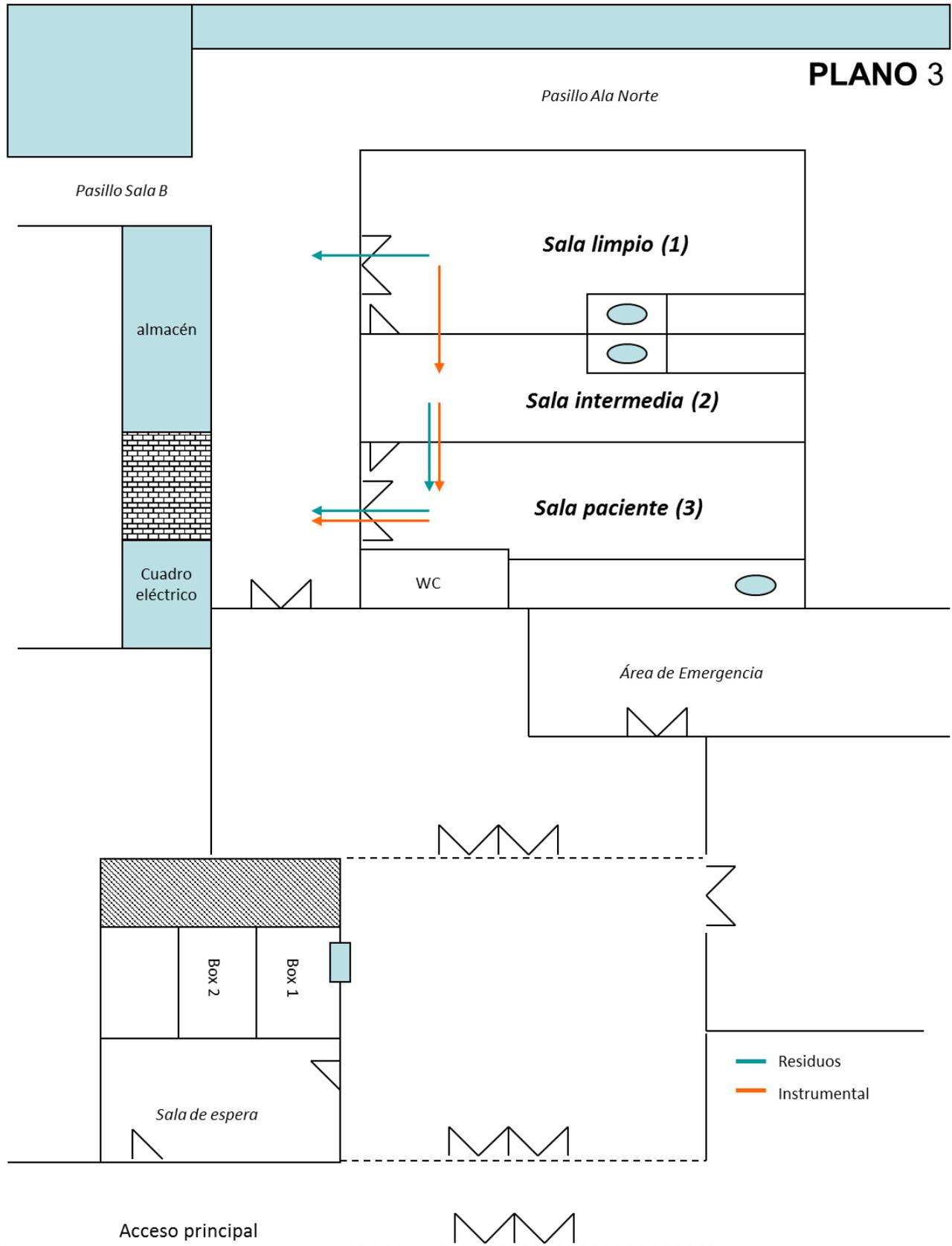
PLANO 1. Ubicación y distribución del Área de aislamiento estricto



PLANO 2. Circuito para el personal hospitalario y el paciente



PLANO 3. Circuito para el equipamiento y residuos





“Solo hay un agente transmisible que se propaga más rápido que un virus. El miedo”

DAN BROWN

ANEXO 11. Protocolo de protección de trabajadores



Actualizado a 13 de marzo de 2020

MEDIDAS DE PROTECCIÓN RECOMENDADAS PARA LOS TRABAJADORES EN FUNCIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL REALIZADA EN CASOS EN INVESTIGACION O CONFIRMADOS DE COVID-19.

Las medidas de protección de los trabajadores en caso de COVID-19 se establecen en función de la actividad laboral realizada en base a la evidencia disponible y con lo determinado en los protocolos oficiales que se actualizan de manera continua.

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona por vía respiratoria a través de las gotas respiratorias de más de 5 micras y por el contacto directo con las secreciones de personas infectadas. La transmisión aérea por núcleo de gotitas o aerosoles no ha sido demostrada. Sin embargo, se cree que esta podría ocurrir durante la realización de procedimientos asistenciales sobre la vía aérea que generen aerosoles. Partiendo del conocimiento que tenemos actualmente sobre la transmisión del virus SARS-CoV-2 el organismo europeo de control de enfermedades, ECDC, establecen la posibilidad de, en momentos de escasez de equipos de protección individual, realizar una racionalización del uso de los equipos con evaluación del riesgo de cada actividad. Puede consultares en:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf

En estas situaciones deben extremarse las medidas de higiene generales que son fundamentales para evitar la transmisión de la enfermedad y la puesta y retirada correcta de los equipos de protección individual.

1. Medidas preventivas generales.

- Adoptar las medidas de higiene respiratoria al toser o estornudar: cubrirse boca nariz con el codo flexionado o pañuelo desechable.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.
- Ropa y calzado de uso hospitalario.
- Higiene de manos antes y después de atender al paciente y de la puesta y retirada de Equipos de Protección Individual (EPI), con solución hidroalcohólica o agua y jabón.
- Retirada de objetos (anillos, pulseras, etc.).
- Mantener la distancia de seguridad mínima de 1 metro con individuos con síntomas respiratorios.
- Utilizar mascarilla quirúrgica si se presentan síntomas respiratorios y realizar higiene de manos después de deshacerse de la mascarilla.

- Dispositivos de bioseguridad en objetos cortantes y punzantes.
- Eliminación adecuada de residuos: Cortantes / punzantes y residuos sanitarios Clase III.
- Limpieza adecuada de superficies de consultas y habitaciones de paciente.

2. Medidas de protección específicas. Equipos de Protección Individual.

- Para la atención sanitaria son necesarias precauciones adicionales para proteger y prevenir la transmisión del virus en el entorno sanitario. Los profesionales sanitarios aplicarán en la atención a estos pacientes, las precauciones estándar y las precauciones específicas indicadas que incluyen los equipos de protección individual.
- El número de profesionales que accedan a la habitación de aislamiento del paciente será el mínimo imprescindible para la atención y cuidado del paciente. Es recomendable la agrupación de actividades para reducir al mínimo el número de veces que se entra en la habitación.
- La protección individual será apropiada y proporcional al riesgo de la actividad laboral o profesional, que se desarrolla. Se utilizarán los equipos de protección individual indicados en la tabla 1.
- Todos los trabajadores que asistan a casos sospechosos/confirmados y procesen muestras clínicas de COVID-19 (SARS-CoV-19) se deben registrar en las hojas o libros específicos. Se harán constar los datos correspondientes a accesos a la habitación de aislamiento, incidentes y accidentes para estudio y seguimiento de los contactos por el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Estos registros estarán custodiados por los supervisores de la unidad y deben estar disponibles y accesibles.
- Se realizará estudio y seguimiento de contactos de los trabajadores que han prestado asistencia a casos confirmados desde el inicio hasta 14 días post exposición.

Tabla 1. Equipos de protección individual y medidas de prevención a utilizar por los trabajadores en casos de COVID-19 según el tipo de actividad realizada.

LUGAR	TRABAJADORES	ACTIVIDAD	EPI Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN
SERVICIOS DE URGENCIAS			
ADMISION	Trabajadores de ADMISIÓN	Si se dispone de mampara de protección.	No se requiere EPI Higiene de manos
		Si no se dispone de mampara de protección.	Higiene de manos Mascarilla quirúrgica
TRIAJE	Trabajadores Sanitarios	Screening a pacientes con síntomas respiratorios y distancia espacial inferior a 1 m	Mascarilla quirúrgica al paciente El trabajador Mascarilla quirúrgica y guantes de nitrilo.
		Screening a pacientes con síntomas respiratorios y distancia espacial superior a 1 m	Proporcionar mascarilla quirúrgica al paciente. No se requiere EPI
		Screening a pacientes sin síntomas respiratorios	No se requieren EPIS
	Trabajadores de limpieza	Limpieza superficies	Precauciones de gotas y contactos convencionales Mascarilla quirúrgica Bata Guantes no estériles Si riesgo salpicaduras protección ocular
HABITACIÓN / BOX / SALA EXPLORACIÓN.	Trabajadores Sanitarios Trabajador no sanitario Celador o similar	Atención directa a casos investigación o confirmados de COVID-19.	Bata Guantes de nitrilo FFP2/mascarilla quirúrgica* Protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral *Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la

			pantalla facial
		Procedimientos que generan aerosoles en pacientes COVID-19.	Guantes de nitrilo Mascarilla FFP2 /FFP3 Bata impermeable /reforzada parte delantera Protector ocular montura integral
	Limpiadoras	Limpieza de lugares con ingreso de COVID-19. Limpieza terminal de lugares con COVID-19	Bata Mascarilla quirúrgica Guantes de nitrilo Gafas anti-salpicadura/montura integral
	Otros Trabajadores	Entrar en la habitación de pacientes COVID-19 Distancia espacial superior a 1 metro del paciente	Precauciones de gotas y contactos convencionales Mascarilla quirúrgica Bata Guantes no estériles. Si riesgo salpicaduras protección ocular
		Entrar en la habitación de pacientes COVID 19 Distancia espacial inferior a 1 metros del paciente	Bata Guantes de nitrilo FFP2/mascarilla quirúrgica* Protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral *Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la pantalla facial
TRANSPORTE DE LA MUESTRA	Trabajadores	Traslado en bolsa de auto cierre en contenedor o Triple envase de bioseguridad.	Guantes de nitrilo
TRASLADO DEL PACIENTE	Trabajadores	Paciente deambulante.	Mascarilla quirúrgica y guantes de nitrilo.

		Traslado en silla de ruedas o camilla.	<p>Bata</p> <p>Guantes de nitrilo</p> <p>FFP2/mascarilla quirúrgica*</p> <p>Si hay riesgo de salpicaduras, protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral</p> <p>*Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la pantalla facial</p>
LABORATORIO			
PROCESADO	Técnico laboratorio	Procesado de muestras respiratorias	<p>Mascarilla quirúrgica</p> <p>Bata</p> <p>Guantes de nitrilo y gafas anti-salpicadura.</p> <p>Si no se inactiva la muestra mascarilla FFP2</p>
	Técnico laboratorio	Procesado de muestras clínicas	<p>Mascarilla quirúrgica</p> <p>Bata</p> <p>Guantes de nitrilo.</p> <p>Si riesgo salpicaduras protección ocular</p>
RADIOLOGÍA			
PRUEBAS DIAGNOSTICAS	Técnico Radiología	<p>Equipo portátil</p> <p>Salas de radiodiagnóstico</p>	<p>Bata</p> <p>Guantes de nitrilo</p> <p>FFP2/mascarilla quirúrgica*</p> <p>Protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral</p> <p>*Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la pantalla facial</p>

HOSPITALIZACIÓN			
HABITACIÓN DE AISLAMIENTO DEL PACIENTE	Trabajadores Sanitarios Trabajador no sanitario Celadores/otros	Cuidados a una distancia espacial mayor de 1m.	Precauciones de gotas y contactos convencionales Mascarilla quirúrgica Bata Guantes nitrilo.
		Atención directa a los pacientes COVID-19.	Bata resistente a líquidos/ reforzada parte delantera, Guantes de nitrilo. FFP2/mascarilla quirúrgica* Protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral *Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la pantalla facial
		Procedimientos que generan aerosoles en pacientes COVID-19.	Bata resistente a líquidos/reforzada parte delantera Guantes de nitrilo Mascarilla FFP2/ FFP3 Protector ocular de montura integral o protector facial completo (si riesgo salpicadura)
	Limpiadoras	Limpieza habitación	Bata Gafas anti salpicadura/ montura integral Mascarilla quirúrgica Guantes de nitrilo
	Gestor de Residuos	Entrar en la habitación de pacientes COVID-19. Distancia espacial mayor de 1 m del paciente	Precauciones de gotas y contactos convencionales Mascarilla quirúrgica Bata Guantes de nitrilo.
	Trabajadores	Retirada del contenedor clase III desde el exterior, cerrado herméticamente.	Guantes de nitrilo y bata desechable.

AISLAMIENTO CASOS CONFIRMADOS COHORTES	Trabajadores sanitarios	Atención directa a pacientes COVID-19. Cohortes casos confirmados	Bata resistente líquidos/reforzada parte delantera, Mascarilla FFP2/FFP3 Protección ocular de montura integral o protector facial Guantes de nitrilo que se cambiarán con cada paciente.
TRANSPORTE DE LA MUESTRA	Todo el personal	Traslado en bolsa autocierre en contenedor o triple envase de bioseguridad	Guantes de nitrilo
OTRAS ÁREAS DE TRÁNSITO DEL PACIENTE (P. E.J. SALAS, PASILLOS).	Todo el personal.	Cualquier actividad que no implique contacto con pacientes COVID-19.	No se requiere EPI
ÁREAS ADMINISTRATIVAS/ CONTROLES	Todo el personal.	Cualquier actividad que no implique contacto con pacientes COVID-19	No se requiere EPI
MANEJO DEL CADAVER /AUTOPSIAS	Trabajadores sanitarios y no sanitarios	Manipulación de cadáveres COVID-19	Bata resistente a líquidos Guantes de nitrilo FFP2/mascarilla quirúrgica* Protección ocular gafas anti-salpicadura/montura integral *Si no hay disponibilidad de FFP2 se utilizará mascarilla quirúrgica y si hay riesgo de salpicadura se añade la pantalla facial
		Realización de autopsias	Bata impermeable, de manga larga y delantal (obligatorio si la bata no es impermeable). Mascarilla FFP2 /FFP3 Protección ocular ajustada de montura integral o protector facial completo (preferente) Doble guante Gorro y Perneras impermeables
SE DEBE LIMITAR EL MOVIMIENTO DEL PACIENTE POR EL CENTRO SANITARIO REALIZAR HIGIENE DE MANOS ANTES Y DESPUES SEGÚN PRECAUCIONES ESTANDAR			



* El transporte interno de la muestra no se realizará por sistema neumático. En el traslado interno se realizará en bolsa de auto cierre y en contenedor debidamente etiquetado y el traslado externo contenedor triple envase de bioseguridad.

ANEXO 12. Hoja de recogida de datos

Sexo	Varón	Mujer
Edad (años)		
Fecha nacimiento	/	/
Comorbilidades:		
HTA		
DM		
EPOC		
Oxígeno domiciliario		
SAOS		
Coagulopatía		
Neoplasia activa		
Obesidad		
Cardiopatía		
Hipotiroidismo		
Otros		

UCI	
-----	--

Fecha PCR +	/	/
Fecha ingreso	/	/

Fecha firma consentimiento	/	/
Fecha entrada en estudio	/	/

		Fecha inicio	Fecha fin
Hidroxicloroquina		/ /	/ /
Lopinavir/ritonavir		/ /	/ /
Tocilizumab		/ /	/ /
Remdesivir		/ /	/ /
Anticoagulantes		/ /	/ /
Antibióticos		/ /	/ /
Otros		/ /	/ /

Corticoides		/ /	/ /
Durante RT			
Tipo			
Equivalencia a dexametasona >= 6 mg /24h s/n			

Fecha último tratamiento anti-COVID	/ /
-------------------------------------	-----

	Una semana antes	Día 0 (basal)	Día +3	Día +7
SAFI				

	Día 0 (basal)	Día +3	Día +7
Ferritina			
Proteína C reactiva			
Dímero D			
LDH			
Linfocitos			

		Fecha inicio	Fecha fin
Radioterapia		/ /	/ /

PTV Dmax	
PTV D95% (cGy)	
Lungs Dmax (cGy)	
Lungs D95%	
Mean lungs dose	
Mean oesophagus	
Mean heart	

Evaluación radiológica	Día 0 (basal)	Día +3	Día +7
Extensión			
Severidad			

Extensión	Día 0 (basal)	Día +3	Día +7
LSD			
LM			
LID			
LSI			
LII			
Total			

Severidad	Día 0 (basal)	Día +3	Día +7
LSD			
LM			
LID			
LSI			
LII			
Total			

Fallece	Sí	No
Fecha de fallecimiento	/	/
Motivo		
COVID		
Otro (señalar)		

Alta	Sí	No
Fecha de alta	/	/
Traslado a centro de cuidados intermedios	Sí	No
Oxigenoterapia al alta	Sí	No
Flujo (litros/minuto)		
Número de horas al día		
Fecha final de oxigenoterapia	/	/

Fecha última revisión	/	/
-----------------------	---	---

ANEXO 13. Concordancia interobservador de los hallazgos radiológicos en la TAC

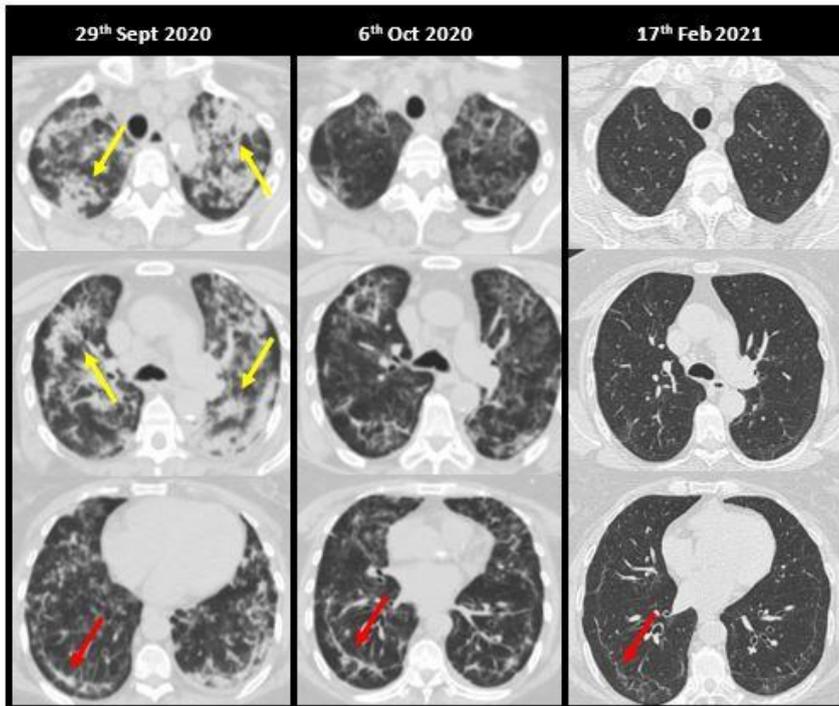
	ICC	Kappa	Concordancia (%)	Weighted Kappa	Concordancia (%)		Weighted Kappa	Concordancia (%)
Extension score 1TAC	0.86					Patrón empedrado1TAC	0.54	74.07
Extension score 2TAC	0.81					Patrón empedrado2TAC	0.52	79.17
Extension score 3TAC	0.9					Patrón empedrado3TAC	1	96.3
Distribución 1TAC		0.62	81.45			Líneas subpleurales 1TAC	0.5	59.26
Distribución 2TAC		1	100			Líneas subpleurales 2TAC	0.45	48
Distribución 3TAC		0.55	77.78			Líneas subpleurales 3TAC	0.60	51.85
Consolidación 1TAC				0.96	74.07	Líneas en parenquima 1TAC	0.41	51.85
Consolidación 2TAC				0.72	72	Líneas en parenquima 2TAC	0.32	56
Consolidación 3TAC				0.88	92.59	Líneas en parenquima 3TAC	0.34	66.67
GGO 1TAC				0.28	74.07	Reticulación 1TAC	0.39	55.56
GGO 2TAC				0.63	72	Reticulación 2TAC	0.32	56
GGO 3TAC				0.19	59.26	Reticulación 3TAC	0.53	51.85
Fibrosis 1TAC		0.71	85.19			BronquieTACasias1TAC	0.69	44.44
Fibrosis 2TAC		0.49	76			BronquieTACasias2TAC	0.64	44
Fibrosis 3TAC		0.47	77.78			BronquieTACasias3TAC	0.45	33.33

GGO = ground glass opacity

ICC= intraclass correlation coefficient

ANEXO 14. Ejemplo de evaluación por puntuación de TAC

14.1 Puntuación de extensión



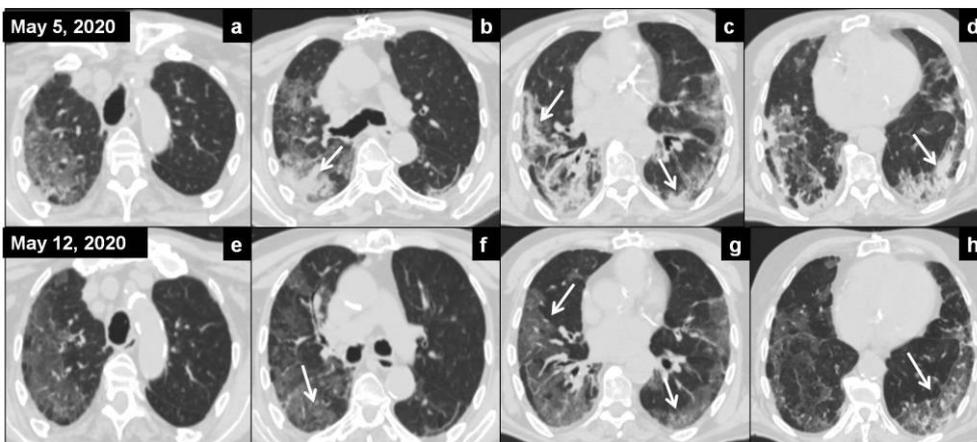
- En la TAC de planificación de la LD-RT se identifican extensas consolidaciones parcheadas bilaterales (flechas amarillas), más evidentes en los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, que se alternan con otras GGO.

- En la segunda TAC se identifica una clara mejoría radiológica con la sustitución de la mayoría de las consolidaciones por GGO.

- En la TAC de control, 4,5 meses después de la LD-RT, se identifica una práctica resolución de la afectación pulmonar con persistencia de mínimas reticulaciones y líneas subpleurales (flechas rojas) en los lóbulos inferiores.

22,5	15,5	7
-------------	-------------	----------

14.2 Puntuación de extensión y severidad



Extensión	Severidad
13	15
11	6

ANEXO 15. Análisis descriptivo de los hallazgos radiológicos en la TAC

Treinta y nueve pacientes (95%) tenían más de dos lóbulos afectados. En cuanto al predominio de la distribución, la afectación fue predominante en los lóbulos inferiores en los tres TAC. El 58.5% de los pacientes en el TAC basal, el 66.7% en el segundo y el 66.7% en el tercero.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron distribución periférica en el primer TAC 43.9%, en el segundo 62.5% y tercer TAC 45.5% (Tabla 14.1). Sólo un paciente (2.4%) presentó distribución central en el primer y tercer TAC.

Tabla 15.1. Distribución de anomalías en los tres TAC

Distribución1TC					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Central	1	2,4	2,4	2,4
	Periferico	18	43,9	43,9	46,3
	Difuso	22	53,7	53,7	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Distribución2TC					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Periferico	16	39,0	66,7	66,7
	Difuso	8	19,5	33,3	100,0
	Total	24	58,5	100,0	

Distribución3TC					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Central	1	2,4	3,0	3,0
	Periferico	16	39,0	48,5	51,5
	Difuso	16	39,0	48,5	100,0
	Total	33	80,5	100,0	

En el primer TAC, 19 pacientes presentaron derrame pleural (4 derecho, 5 izquierdo y 10 bilateral), mientras que en el último TAC, 12 pacientes lo presentaron (2 derecho, 4 izquierdo y 6 bilateral). Un paciente presentaba un derrame loculado posterior izquierdo con realce de la pared, engrosamiento pleural y calcificaciones puntiformes en su interior. Estos hallazgos, junto con la presencia de placas pleurales derechas calcificadas, sugieren una probable asbestosis.

Un paciente presentaba neumotórax (Figura 15.1) en la primera TAC, que se resolvió en la segunda, y otro tenía un neumomediastino ya conocido en los tres estudios. Además, diez pacientes mostraban enfisema como patología subyacente y otro presentaba hallazgos sugestivos de neumonía intersticial habitual (Figura 15.2).

Figura 15.1 Imagen TAC de neumotórax y derrame pleural

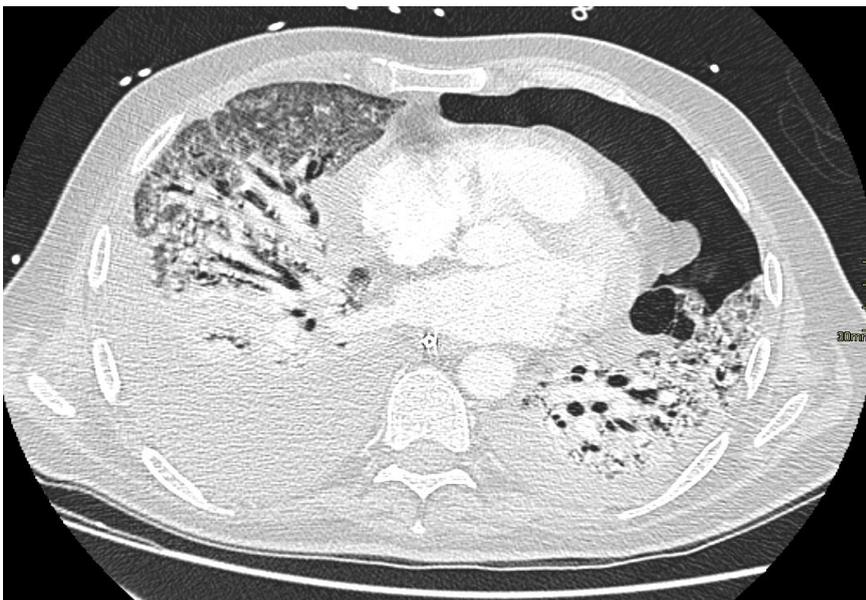


Figura 15.2 Imagen TAC de neumonía intersticial



ANEXO 16. Ejemplo de evolución radiológica

Figura 16.1. Mujer de 68 años, receptora de trasplante renal, con clínica de COVID-19 de una semana de evolución, que ingresa por neumonía bilateral con necesidad de oxigenoterapia el 18/09/2020. En los primeros días de ingreso presenta empeoramiento clínico, con requerimiento de oxígeno a altas concentraciones y radiológico, a pesar de una dosis de tocilizumab de 400 mg y esteroides a altas dosis durante 18-19 días (poner 18 o 19 días). Por esta razón se decide administrarle RTBD (1 Gy) el 29/09/2020. Mejoría de la clínica con descenso progresivo de los requerimientos de oxígeno en los días sucesivos. En la TAC de planificación de la RTBD se identifican extensas consolidaciones parcheadas bilaterales (flechas amarillas), más evidentes en lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores, que se alternan con otras áreas en vidrio deslustrado. En la segunda TAC, se identifica una clara mejoría radiológica con sustitución de la mayoría de las consolidaciones por opacidades en vidrio deslustrado. En la TAC de control a los 4,5 meses de la RTBD se identifica una práctica resolución de la afectación pulmonar con persistencia de mínima reticulación y líneas subpleurales.

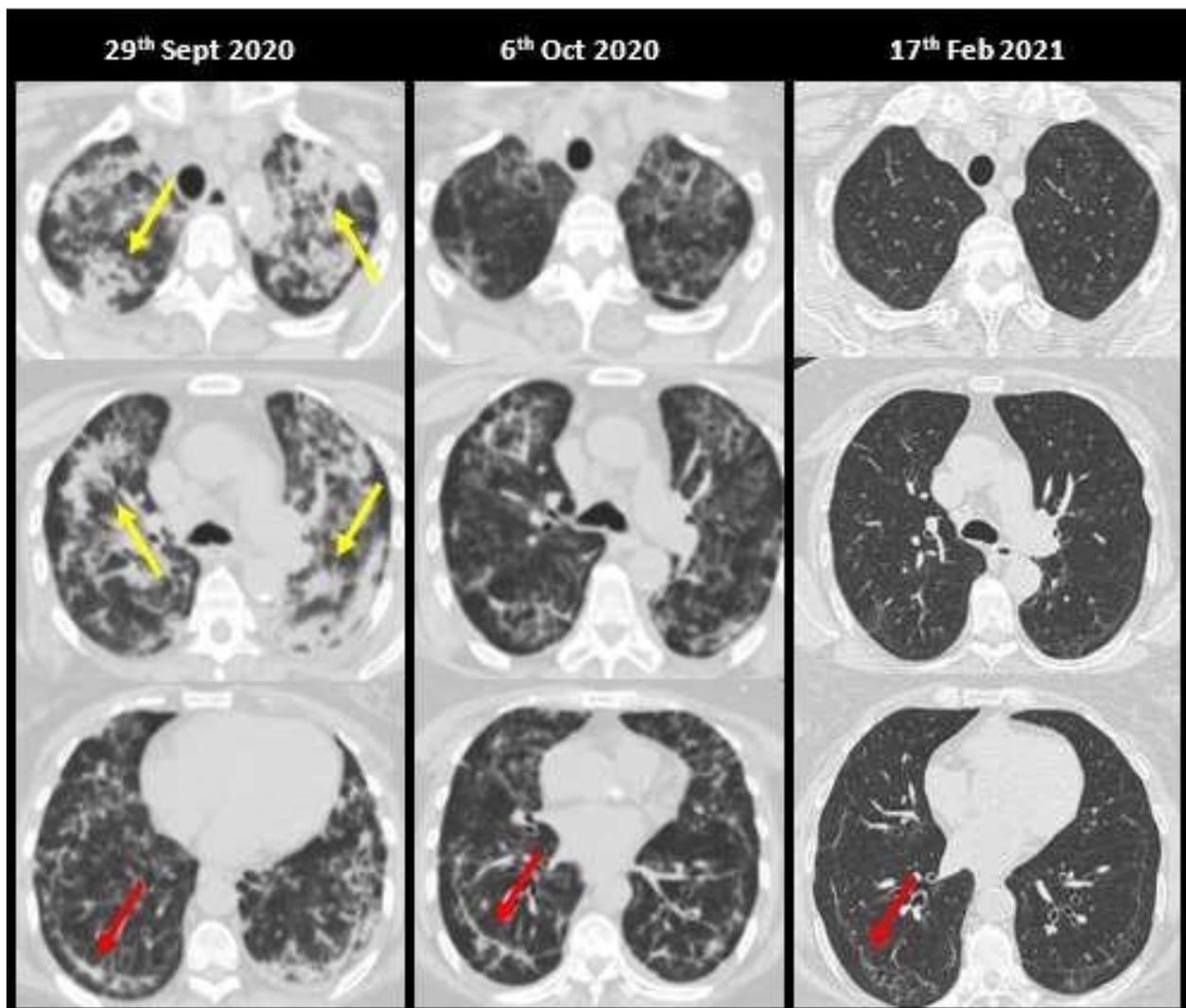
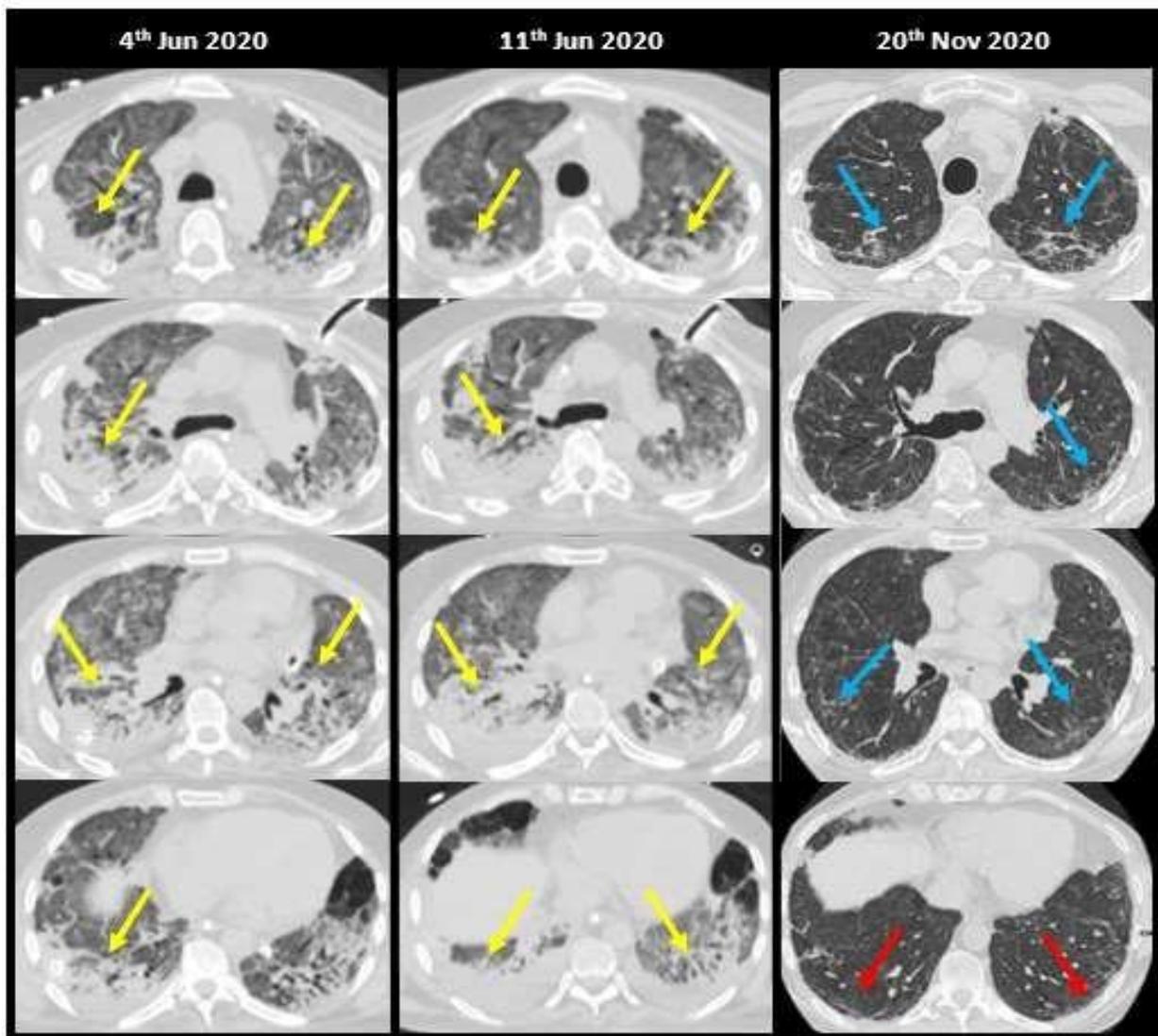


Figura 16.2. Varón de 56 años, sin antecedentes médicos de interés, que ingresa por neumonía bilateral por SARS-CoV-2, tratada con hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir. Mala evolución clínica con necesidad creciente de aporte de oxígeno con ventilación mecánica y posición en decúbito prono. Se administran bolos de metilprednisolona sin respuesta y es trasladado a UCI donde se procede a intubación orotraqueal para ventilación mecánica invasiva. El paciente desarrolló cor pulmonale, múltiples complicaciones respiratorias, bacteriemia y neumotórax secundario a barotrauma. Se decide tratar al paciente con RTBD (1 Gy). De forma progresiva el paciente mejora clínicamente. En la TAC pulmonar de planificación de la RTBD se identifican extensas áreas de atenuación en vidrio deslustrado en los lóbulos superiores y consolidaciones en ambos lóbulos inferiores (flechas amarillas) y leve derrame pleural. En la TAC a los 7 días no se identificaron cambios significativos, salvo leve aumento del derrame pleural bilateral. En la TAC de control a los 5,5 meses se observa una franca mejoría radiológica de las consolidaciones pulmonares y un patrón intersticial bilateral (flechas azules) de predominio en los lóbulos superiores con reticulación, líneas.



ANEXO 17. Boxplots parametros analíticos

Figura 17.1: Evolución de la ferritina

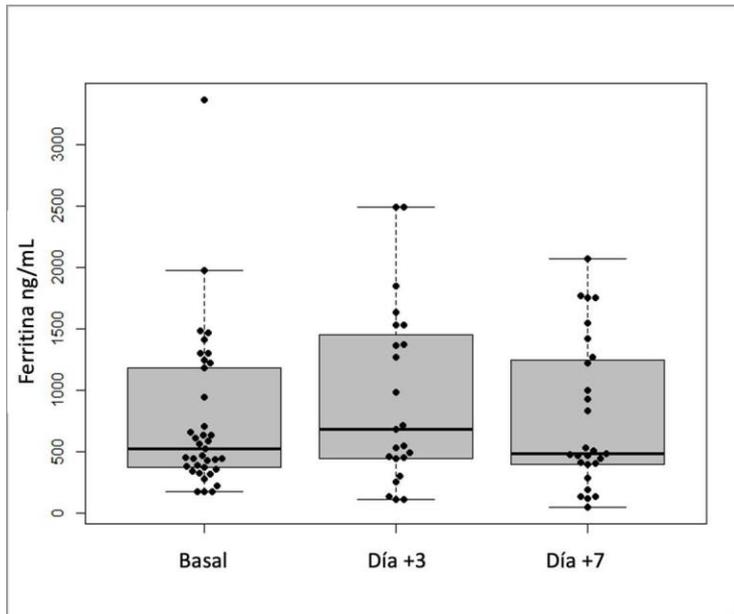


Figura 17.2: Evolución del Dímero D

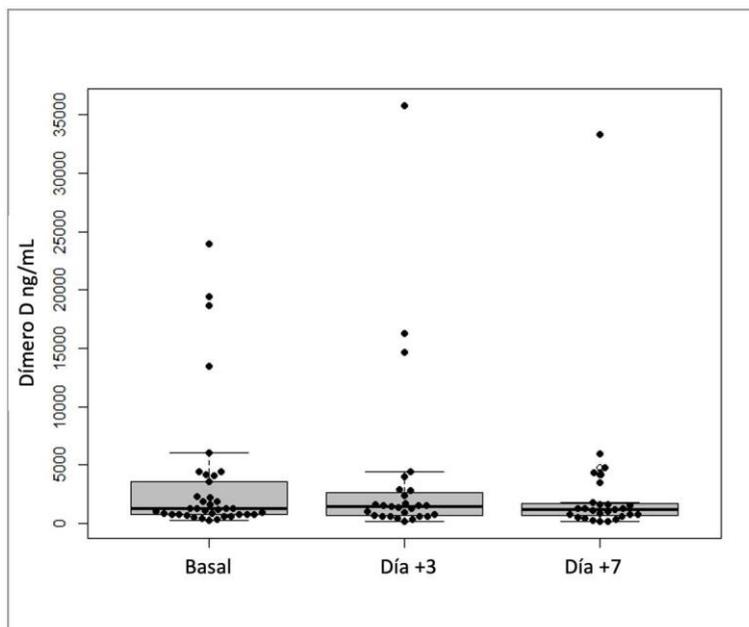


Figura 17.3: Evolución de LDH

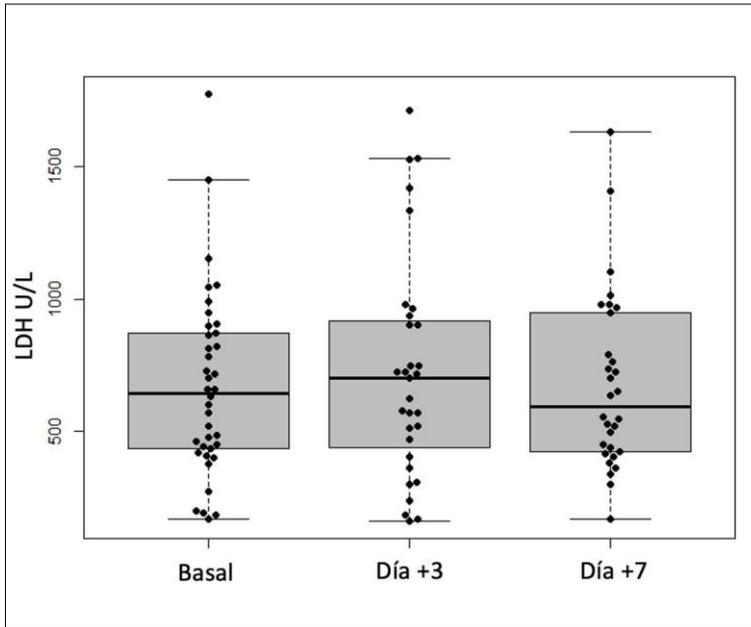


Figura 17.4: Evolución de Proteína C reactiva

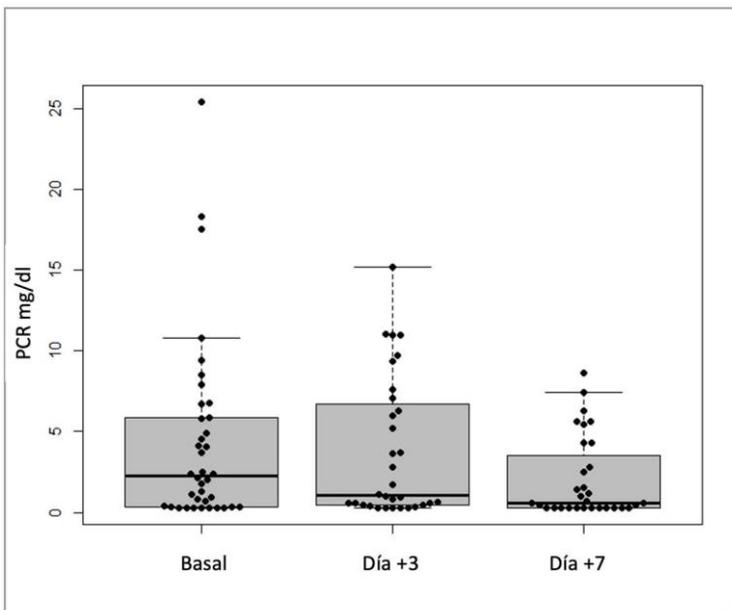
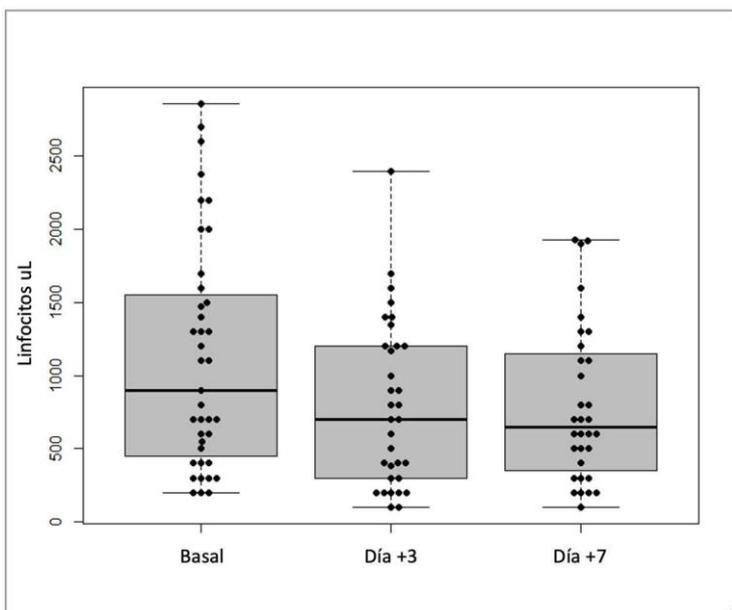


Figura 17.5: Evolución de los linfocitos



ANEXO 18. Escala NEWS

Escala Nacional de Advertencia Temprana, NEWS

Variables	Escala NEWS						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria por minuto	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO2 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
Uso de oxígeno suplementario		Sí		No			
Presión arterial sistémica (mmHg)	≤90	89-100	101-110	111-129			≥220
Pulso por minuto	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Estado de conciencia				alerta			Responde a la voz dolor o no responde
Temperatura (C)	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	