



Universidad del sureste

Fisiopatología II

Asesor: Doctor Eduardo Zebadua

Resumen “Neumonía --- COVID-19”

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

Definición

La neumonía adquirida en la comunidad es una infección aguda del tracto respiratorio inferior que se adquiere fuera del hospital, con o sin presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y que se confirma con exámenes de laboratorio. Es una enfermedad que afecta a todas las edades, pero principalmente a niños de muy corta edad y adultos mayores. Los ingresos hospitalarios en la última década ocupan el 34%, sobre todo en la población mayor de 65 años. El género masculino es el más afectado; existen varios factores de riesgo, tales como: tabaquismo, alcoholismo, diabetes, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, inmunosuprimidos y cáncer. Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir fuera del hospital, 72 horas después de haber ingresado o 14 días después del egreso hospitalario. La tasa de mortalidad se eleva sobre todo en pacientes hospitalizados.

Etiología

Los microorganismos que se detectan con mayor frecuencia son: *Streptococcus pneumoniae* en 20 a 60%, *Haemophilus influenzae* en 7 a 11%, *Pseudomonas aeruginosa* en 1 a 3%, *Staphylococcus aureus* de 0 a 7%. La etiología viral se detecta en los dos extremos de la vida: niños de corta edad y adultos mayores, identificándose de 0.3 a 30% por medio de serología viral. Influenza A es el patógeno que se detecta en el mayor número de casos con 4 al 19%. Los microorganismos del síndrome atípico son: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y virus.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para adquirir o padecer una NAC son múltiples y se han identificado en varios estudios, pudiéndose agrupar en: edad, hábitos tóxicos, comorbilidad (Diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, neoplasias, enfermedades hepáticas crónicas, insuficiencia renal crónica y enfermedades neurológicas), y otros: epidemia por virus influenza A, características medioambientales, malnutrición, inmunodeficiencia y terapias

inmunosupresoras, esplenectomía, uso de drogas por vía parenteral, antibioterapia inadecuada y residencia en instituciones cerradas. Otros factores de riesgo independientes, en personas mayores de 60 años, el alcoholismo con un riesgo relativo, el asma, la inmunosupresión, la institucionalización y la edad mayor de 70 años, comparada con el grupo de 60 a 69 años.

Epidemiología

Incidencia Las infecciones del tracto respiratorio son una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, entre ellas, la neumonía es una infección frecuente cuya incidencia es difícil de calcular por varias razones: no es una enfermedad de declaración obligatoria, en la mayoría de estudios no se incluyen pacientes diagnosticados y tratados de forma ambulatoria que representan cerca del 80% de las neumonías adquiridas en la comunidad y, en ocasiones, los criterios diagnósticos no son uniformes, e incluyen casos de neumonías nosocomiales, de inmunodeprimidos o incluso neumonías no confirmadas o errores diagnósticos; otras veces, el episodio es leve y se cataloga como infección respiratoria simple. No obstante, la incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad se estima que oscila entre 2 y 12 casos por 1.000 habitantes y año, variando ampliamente con la edad siendo más frecuente por debajo de los 5 años de edad y en los mayores de 65 años en los que la incidencia se sitúa en 25-35 casos por 1.000 habitantes y año, siendo discretamente superior en los varones.

Cuadro clínico

1. Síntomas (en general de inicio agudo): fiebre, escalofríos y sudoración, dolor torácico de características pleuríticas, tos, expectoración purulenta y disnea (en algunos enfermos). En pacientes mayores los síntomas suelen ser inespecíficos y raramente aparece fiebre. Puede aparecer confusión.

2. Signos: taquipnea, taquicardia; sobre el área del infiltrado inflamatorio se puede apreciar matidez a la percusión, crepitaciones, broncofonía, a veces soplo bronquial, en caso de derrame pleural se aprecia matidez a la percusión, abolición de las vibraciones vocales y disminución de los ruidos respiratorios.

Diagnóstico: estudios laboratoriales y de gabinete

Criterios diagnósticos

En enfermos tratados de forma ambulatoria o antes de la hospitalización (sin pruebas auxiliares):

1) síntomas de infección aguda de vías respiratorias bajas, es decir tos y ≥ 1 de otros síntomas de infección de vías respiratorias bajas, como disnea, dolor pleurítico, espectoración mucopurulenta

2) alteraciones locales objetivadas en la exploración física del tórax (anteriormente ausentes)

3) ≥ 1 de los síntomas generales: sudoración, escalofríos, mialgias o temperatura corporal ≥ 38 °C

4) ausencia de otras causas que expliquen los síntomas.

Imagenología y laboratorios

1) Pruebas de imagen. La radiografía de tórax muestra opacidades parenquimatosas (alteraciones típicas de la etiología neumocócica: consolidación que ocupa un segmento o un lóbulo; estafilocócica: alteraciones multifocales con tendencia a la necrosis con formación de abscesos que pueden asociarse a neumotórax espontáneo; Klebsiella pneumoniae: alteraciones en los lóbulos superiores, sobre todo el lóbulo derecho, a menudo con signos de necrosis y formación de abscesos). Además se puede utilizar ecografía: a veces permite detectar signos de infiltración del parénquima pulmonar, sin embargo un resultado negativo no descarta la neumonía. En caso de dudas la TC muestra las alteraciones infiltrativas de manera precisa.

2) Morfología de la sangre periférica con frotis: la leucocitosis neutrofílica indica etiología bacteriana.

3) Determinación de urea, electrolitos, bilirrubina, actividad de AST y ALT en suero para valorar la gravedad de la enfermedad.

4) Determinación de proteína C-reactiva en sangre (con <20 mg/l es menos probable el diagnóstico de neumonía bacteriana; más elevada en la neumonía neumocócica con bacteriemia que en las neumonías virales o por micoplasma) o PCT (puede ayudar a tomar la decisión sobre la introducción de la antibioticoterapia y su suspensión → tabla 13-1).

5) Valoración de la oxigenación de sangre: pulsioximetría (posible hipoxemia) y en enfermos con riesgo de hipercapnia, con $SpO_2 <92\%$ y en una neumonía grave → gasometría arterial.

6) Tomar muestras del esputo para cultivo antes de comenzar con los antibióticos. En enfermos con NAC moderada o grave realizar también hemocultivos y tomar muestras de orina para detectar el antígeno de streptococcus pneumoniae

7) En enfermos con neumonía grave y en caso de sospecha de legionelosis, realizar la prueba de detección del antígeno de Legionella pneumophila (solo detecta el serogrupo 1) en la orina.

Tratamiento

El manejo inicial de la neumonía adquirida en la comunidad es empírico y la selección del antibiótico se basa en edad del paciente, factores de riesgo y hallazgos clínicos. La introducción de antibióticos redujo los índices de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. La duración apropiada del tratamiento antibiótico sigue siendo controversial. Sin embargo, en pacientes con neumonía leve y moderada se ha sugerido un tratamiento mínimo de 5 a 7 días.

En pacientes con neumonía severa que requieren hospitalización se debe considerar el manejo inicial con fluoroquinolonas (levofloxacino (750 mg/ día), moxifloxacino, gemifloxacino).⁴³⁻⁴⁵ La combinación de antibióticos en pacientes

con neumonía severa adquirida en la comunidad en la Unidad de Cuidados Intensivos no parece aumentar la supervivencia.⁴⁶ El uso de macrólidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina) es una recomendación en pacientes previamente sanos sin uso de antibióticos en 3 meses previos.

En pacientes con enfermedades comórbidas y que han recibido antibióticos en los últimos 3 meses, la recomendación (nivel de evidencia es una fluoroquinolona o betalactámicos más macrólido).

En pacientes ingresados a terapia intensiva la recomendación clase 1 es con fluoroquinolonas y recomendación clase 2 con betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona, o ampicilina-sulbactam) más azitromicina. En pacientes con sospecha de *Pseudomonas*, se recomienda usar también medicamentos con cobertura para *Streptococcus pneumoniae* (cefepime, imipenem o meropenem) más ciprofloxacino o levofloxacino (750 mg/día).

El tratamiento para Influenza con inicio de síntomas en las primeras 48 horas se basa en oseltamivir o zanamivir. El uso de oseltamivir y zanamivir no se recomienda en pacientes con síntomas de más de 48 horas sin complicaciones ; sin embargo, pueden ser utilizados en pacientes hospitalizados para disminuir la sintomatología viral. La terapia con esteroides no se recomienda en el tratamiento de pacientes con neumonía severa.

Pronóstico

En la historia natural del proceso de la NAC, el 90% de los casos de infección cursa con buena evolución, sin embargo un 10% evolucionarán mal. Dado que la mortalidad en la NAC continúa siendo elevada, desde hace años se han realizado estudios con el objetivo de clasificar y estratificar a los pacientes en relación a la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario o en UCI(32,38,39), e identificar aquellos factores que determinan el mal pronóstico. En este sentido, se han realizado estudios para definir factores de muerte y recientemente se están investigando los factores relacionados con la respuesta al tratamiento y la

estabilidad clínica, que son también variables pronósticas de importancia en esta enfermedad.

COVID-19

Definición

El SARS-CoV-2 causa una infección respiratoria aguda como en el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, con fiebre, tos y disnea; la neumonía es una manifestación grave que puede progresar rápidamente a SDRA.

Etiología

El espectro de enfermedades generadas por la infección de coronavirus son principalmente respiratorias agudas y crónicas, entéricas, hematológicas y del sistema nervioso central.⁵ Los tipos de virus β -CoV, SARS-CoV y MERS-CoV generan infecciones potencialmente graves para el sistema respiratorio.

El mecanismo de transmisión de la enfermedad por SARS-CoV-2 es de persona a persona por medio de la vía aérea a través de las gotas de Flügge que se exhalan al toser, estornudar o hablar y son inhaladas o depositadas en boca y conjuntivas oculares, así como superficies, que pueden fungir como fómites. Informes recientes indican que el SARS-CoV-2 se puede detectar en la orina y las heces de pacientes confirmados, lo que implica un riesgo de transmisión fecal-oral

Factores de riesgo

- Enfermedades cardiovasculares (cardiopatías, hipertensión...)
- Diabetes.
- Enfermedades respiratorias crónicas (EPOC)
- Enfermedades renales.
- Cáncer.
- Inmunosupresión (pacientes oncológicos, trasplantados...)

- Enfermedades renales.
- Enfermedades neurológicas (Alzheimer)

Epidemiología

Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 27 de septiembre de 2021. Hasta el final de la semana epidemiológica 37 (terminando en el día 18 de septiembre 2021), fueron notificados 228.068.334 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 4.685.658 defunciones.

Fisiopatología

Mecanismo de entrada celular tropismo celular

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E); mientras que, entre las accesorias están: hemaglutinina esterasa (HE), la 3, la 7a, entre otras). Estas son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedador.

Particularmente, el dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana. Lo que resulta similar en SARS-CoV en lo relativo a la afinidad con el receptor de la célula huésped, que en ambos casos es el ACE2.

El receptor ACE2 es de membrana tipo I. En condiciones normales, su función principal es la escisión proteolítica de la angiotensina 1 en angiotensina 1-9; mientras que, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína . de diversos coronavirus.

La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2. Al

romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre el la subunidad S2 y el receptor ACE2.

Ese fuerte enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a esta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN viral, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis.

El SARS-CoV-2 no tiene afinidad por otro receptor diana clásico de otros coronavirus como la aminopeptidasa N o el dipeptidil peptidasa 4. Su afinidad por el receptor ACE2 es peculiar, siendo de diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV, lo que explica su alto poder de contagio.

Las células con mayor capacidad receptora son las ACE2, las que están presentes en los humanos independientemente de la edad o género. Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga. Ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2, la sintomatología en esos aparatos debe ser tenida en cuenta.

Los linfocitos T son activados por las citoquinas: interleucina 1 β , proteína 10, interferón gamma y la proteína quimioatrayente de monocitos 1. Una vez que estos se encuentran en el intersticio del órgano el subtipo T CD4. comienzan a liberar de manera descontrolada interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); mientras que, el subtipo T CD8. mantiene solo secreción constante de GM-CSF. La elevación de GM-CSF lleva al reclutamiento de células inflamatorias especialmente de monocitos CD14.CD16. que a su vez potencian la liberación de GM-CSF y la liberación de interleucina 6.

Es probable encontrar linfopenia en sangre periférica con predominio de los linfocitos T,⁽⁵⁾lo que contrasta con la activación y migración de esos linfocitos hacia

los órganos afectados. Esto puede explicarse en los diversos subtipos de linfocitos T CD4. activados. El subtipo Th2 está encargado de inhibir la respuesta inflamatoria, por lo que se encuentra elevado también en pacientes con la COVID-19, pudiendo generar una retroalimentación negativa que termina en la linfopenia observada en pacientes con cuadros severos. Inicialmente los linfocitos incrementan su migración y potencian la respuesta celular encontrada en los órganos afectados.

Hipercoagulabilidad y endotelopatía

Los pacientes en estado crítico por la COVID-19 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Al respecto, se han reportado: tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada al catéter, enfermedad cerebrovascular isquémica, acrosíndromes y síndrome de fuga capilar en órganos como pulmones, riñones y corazón.

Datos de exámenes complementarios de laboratorio clínico señalan la presencia de un incremento de dímero D, la prolongación del tiempo de protrombina y una disminución modesta del recuento de plaquetas. Esos cambios forman parte de la génesis del fallo multiorgánico y constituye la causa por la que la coagulopatía en pacientes con la COVID-19 se convierte en un factor que aumenta el riesgo de muerte.

La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial. Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado pro inflamatorio y pro coagulante.

El ambiente pro inflamatorio causado por la hipoxia libera el factor tisular (FT) junto a multímeros ultra largos de factor Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas, iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa.

Cuadro clínico

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, a través de gotitas respiratorias que se producen cuando el paciente tose, estornuda o habla. Estas gotitas parecen no viajar más de dos metros. También puede haber contagio al tocar superficies contaminadas y pasarse las manos por boca, nariz u ojos. Existen informes recientes de contagio por virus que se mantienen en el aire en suspensión, por minutos u horas, en espacios mal ventilados. Esta vía se denomina transmisión aérea, y dificulta más el control de la enfermedad.

El período de contagiosidad comienza alrededor de dos días antes del inicio de los síntomas, llega a su máximo el día de inicio y disminuye durante los siete días posteriores. Es muy improbable el contagio luego de 10 días de síntomas en casos de infecciones no severas. Luego de la exposición, el período de incubación es de hasta 14 días, siendo de 4 a 5 días para la mayor parte de los casos.

Síntomas: COVID-19 se puede presentar como una influenza con síntomas respiratorios bajos. La fiebre está presente entre el 30 y 90% de los pacientes, siendo más frecuente entre quienes se hospitalizan y menos entre pacientes ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más normalmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis también son síntomas frecuentes. Muchos pacientes con COVID-19 tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, antes que aparezcan la fiebre y los síntomas respiratorios inferiores, al igual que la anosmia y la ageusia. Estos últimos síntomas se ven más frecuentemente en pacientes de edad media que no requieren hospitalización. La anosmia aparece como un síntoma muy específico de COVID-19. Otros síntomas neurológicos además de la cefalea son alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos.

En el examen físico se puede encontrar fiebre, polipnea y reducción de la saturación de oxígeno. El examen pulmonar muestra pocas alteraciones en contraposición con la disnea del paciente.

Diagnóstico: estudios laboratoriales y de gabinete

Actualmente tenemos 3 pruebas para el diagnóstico de COVID 19, éstas son sus diferencias: Prueba PCR. Prueba de antígenos. Prueba de anticuerpos IgG e IgM.

Tratamiento

- Covid leve: Tratamiento sintomático.
- Covid moderado: Heparina no fraccionada/enoxaparina (AIII): Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como trombotoprofilaxis. Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI): Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario para mantener $SpO_2 \geq 94\%$. Aumenta 20% la mortalidad en aquellos con $SpO_2 \geq 94\%$, quienes no requieren oxígeno. Remdesivir (BIIa): En pacientes hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kilos, con requerimiento menor a 15 litros por minuto de oxígeno. No en ventilación mecánica. Menos de 8 días desde el inicio de síntomas. Tocilizumab (BIIa): En pacientes con uso actual o previo de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.
- Covid severo: Heparina no fraccionada/enoxaparina (AIII): Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como trombotoprofilaxis. Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI): Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario. Aumenta la mortalidad en los que no requieren oxígeno. Tocilizumab (BIIa): En pacientes con uso actual o previo de 10 días de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno

suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.