



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Neumomediastino espontáneo en pacientes con COVID-19: una serie de cuatro casos



Spontaneous Pneumomediastinum in Patients With COVID-19: A Case Series of Four Patients

Estimado Director:

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es una infección causada por un nuevo coronavirus emergente detectado por primera vez en Wuhan (China) en diciembre de 2019. En la actualidad se ha convertido en una pandemia y está suponiendo un grave problema de salud pública para muchos países¹. Las manifestaciones radiológicas típicas en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 consisten en la presencia de opacidades pulmonares bilaterales (tanto de atenuación en vidrio deslustrado como de consolidaciones) con una distribución periférica/subpleural, a menudo con una especial afectación de las regiones posteriores de ambos pulmones^{2,3}. Una serie reciente de pacientes con COVID-19 indica que un 1% de los pacientes pueden desarrollar un neumotórax como complicación⁴. Se han descrito algunos casos esporádicos de neumotórax y/o neumomediastino espontáneo en pacientes con COVID-19 con desenlaces dispares y sin aclarar si pueden suponer un indicador potencial de agravamiento de la infección⁵⁻⁸. En este trabajo describimos cuatro casos de neumomediastino espontáneo (NE) en pacientes con COVID-19.

Se trata de cuatro pacientes (58 - 65 años, dos varones y dos mujeres) que acudieron a dos hospitales de Madrid con fiebre y/o síntomas torácicos (tos, disnea y/o dolor) durante los meses de marzo y abril de 2020, coincidiendo con el pico de la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) que estaba azotando España y, particularmente, la región de Madrid. En los cuatro pacientes se realizó un test de detección de ácido nucleico (RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) del SARS-CoV-2 y una radiografía de tórax. La RT-PCR fue positiva en todos los pacientes, y la radiografía de tórax demostró (también en los cuatro casos) opacidades bilaterales de aspecto infeccioso.

Una vez ingresados, se inició el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y se emplearon otros fármacos (antitérmicos, broncodilatadores, corticoides...) en función de las necesidades particulares de cada paciente. Los cuatro pacientes requirieron a lo largo de su ingreso (antes de la aparición del NE) administración de oxígeno a través de gafas nasales o mascarillas (simples o con reservorio), pero no necesitaron ventilación mecánica. Ninguno de los cuatro pacientes tenía antecedentes de tabaquismo y en ningún caso había historia previa de neumotórax, NE o de enfermedades pulmonares. Durante el ingreso los cuatro pacientes desarrollaron como complicación un NE (no relacionado con procedimientos invasivos como una intubación traqueal o una traqueotomía), no sospechado clínicamente en ningún caso, y detectado inicialmente mediante radiografía de tórax en tres de ellos y mediante tomografía computarizada (TC) en un caso en el que se sospechó un tromboembolismo pulmonar. En las radiografías de tórax se identificó la presencia de gas ectópico disecando los tejidos del mediastino y del cuello (fig. 1A-D). En uno de los pacientes estudiados con TC se observaron consolidaciones, bronquiectasias de tracción y la presencia de gas disecando el mediastino, incluyendo las paredes de ambos bronquios principales (fig. 1E-F). En otro paciente estudiado mediante TC se identificaron extensas opaci-

dades en empedrado (asociación de opacidades de atenuación en vidrio deslustrado y de engrosamiento del intersticio pulmonar) y una pequeña cantidad de gas en la grasa prevascular del mediastino (fig. 1G-H). La evolución clínica fue favorable en tres de los cuatro casos; una paciente falleció por complicaciones infecciosas no relacionadas con el NE (neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y bacteriemia por esta bacteria y por *Enterococcus faecalis*). Uno de los casos de evolución favorable fue diagnosticado de un tromboembolismo pulmonar mediante angio-TC de tórax (fig. 1I). Ningún NE requirió tratamiento quirúrgico y los cuatro casos se manejaron conservadoramente, con desaparición del NE en controles radiológicos. La tabla 1 resume los aspectos clínicos más importantes de los cuatro pacientes con NE.

Uno de los mecanismos plausibles por los que puede producirse un NE en pacientes con COVID-19 es el daño alveolar difuso que se produce en cualquier neumonía grave. De los cuatro pacientes de nuestra serie, tres tenían una extensa neumonía bilateral (con afectación de todos los lóbulos de ambos pulmones), mientras que otro presentaba una forma menos grave, pero también bilateral. Según una escala de puntuación publicada en la literatura para cuantificar la extensión de la neumonía por SARS-CoV-2, dos de los pacientes tenían una puntuación «grave» y los otros dos una puntuación «moderada»⁹. Los cuatro pacientes presentaban episodios intensos y repetidos de tos seca; es sabido que estos episodios de tos pueden provocar un incremento súbito de la presión en la vía aérea distal y provocar una rotura alveolar y una fuga secundaria de gas al intersticio pulmonar peribroncovascular; desde aquí, el aire puede disecar proximalmente hasta alcanzar el mediastino. Este fenómeno, denominado «efecto Macklin», se ha implicado como responsable del neumomediastino que aparece en algunos traumatismos torácicos cerrados, crisis asmáticas y maniobras de Valsalva^{10,11}. En algunos casos de neumomediastino secundario a procesos infecciosos se han descrito imágenes de bullas o quistes subpleurales en TC, pero en los dos pacientes de nuestra serie estudiados con TC no se detectaron bullas, quistes, enfisema pulmonar ni neumotórax. El neumomediastino (y el neumotórax) es una complicación relativamente habitual en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, pero los cuatro casos presentados solo habían recibido oxigenoterapia a través de gafas nasales o mascarillas antes del NE. Es más, el paciente con evolución desfavorable requirió intubación traqueal tres días después de la detección radiográfica de NE, pero en la primera radiografía realizada tras la intubación ya no se observaba el neumomediastino. El NE es una complicación muy rara de las neumonías víricas, habiéndose publicado algunos casos aislados asociados a la neumonía por SARS (síndrome respiratorio agudo severo), a la neumonía por influenza virus A (H1N1), o a la neumonía por SARS-CoV-2^{5-8,12,13}. En ninguno de los cuatro pacientes de nuestra serie se detectaron otras posibles causas de neumomediastino, por lo que pensamos que la causa del mismo se debía a la infección por SARS-CoV-2.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce NE en la neumonía por SARS-CoV-2 y en principio se considera un cuadro autolimitado que responde favorablemente a medidas terapéuticas conservadoras, debe vigilarse la evolución de estos pacientes por la posibilidad de complicaciones cardiovasculares y respiratorias relacionadas con el neumomediastino¹⁴. A pesar de que este trabajo describe la serie más amplia de NE en pacientes con COVID-19, es necesario estudiar más casos para conocer su significado pronóstico y, en el caso de convertirse en un marcador de progresión de la enfermedad, establecer medidas o recomendaciones terapéuticas específicas.

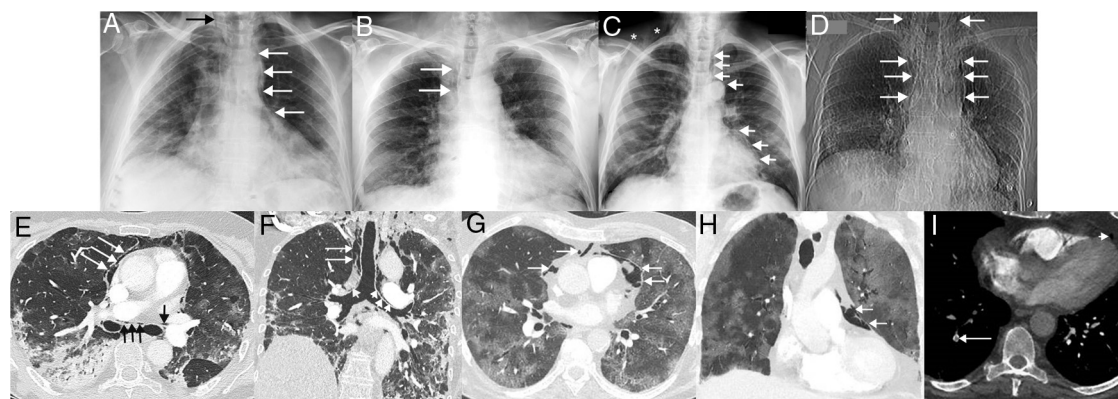


Figura 1. A) Radiografía de tórax posteroanterior en mujer de 60 años ingresada con neumonía bilateral por SARS-CoV-2 en la que se observa un neumomediastino incidental (flechas blancas). Obsérvese la extensión del gas a los tejidos blandos del cuello (flecha negra). B) Radiografía de tórax posteroanterior en varón de 62 años ingresado con neumonía bilateral por SARS-CoV-2, que presentó dolor torácico y disnea. En la radiografía se observa un neumomediastino paratraqueal derecho (flechas). C) Radiografía de tórax posteroanterior en varón de 58 años con neumonía bilateral por SARS-CoV-2, que presentó un episodio de dolor torácico e hipotensión. En la radiografía se observa un neumomediastino con neumopericardio (flecha) y gas en los tejidos blandos de la región supraclavicular derecha (asteriscos). D) Topograma (correspondiente a una TC de tórax) del único neumomediastino diagnosticado mediante TC en una mujer de 64 años con neumonía bilateral por SARS-CoV-2, que presentó dolor torácico y disnea. En el topograma se observa un extenso neumomediastino con extensión a las partes blandas del cuello (flechas). E) Imagen axial de TC de tórax (ventana de pulmón) de la paciente de la imagen D que confirma la presencia de gas ectópico rodeando los bronquios principales (flechas negras) y disecando el pericardio (flechas blancas). F) Imagen coronal de TC de tórax (ventana de pulmón) de la paciente de la imagen D) en la que se puede apreciar aire disecando ambos bronquios principales (flechas cortas) y el tejido graso paratraqueal derecho (flechas largas). G) Imagen axial de TC de tórax (ventana de pulmón) del paciente de la imagen B que confirma la presencia de gas disecando el pericardio (flechas). H) Imagen coronal de TC de tórax (ventana de pulmón) del paciente de la imagen B que muestra el gas disecando el pericardio (flechas). I) Imagen axial de TC de tórax (ventana de mediastino) del paciente de la imagen B en la que se identifica un defecto de repliación en una arteria subsegmentaria del lóbulo inferior derecho (flecha larga). Obsérvese la presencia de gas en la grasa pericárdica (flecha corta).

Tabla 1

Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y NE

	Edad (años) /género (H/M)	Síntomas iniciales de la COVID-19	Extensión (severidad) radiológica de la COVID-19*	Tratamiento de la COVID-19	Días de evolución de la COVID-19 antes de la detección del NE	Detección radiológica del NE (radiografía vs. TC; incidental vs. esperada)	Tratamiento del NE	Desenlace (mejoría vs. empeoramiento)
Paciente 1	65/M	Fiebre, tos, disnea	Grave	Hidroxiquina, azitromicina	20	TC	Conservador	Mejoría
Paciente 2	60/M	Tos, disnea, dolor torácico	Grave	Hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, corticoides	12	Radiografía	Conservador	Empeoramiento**
Paciente 3	62/H	Tos, fiebre, mialgias	Moderada	Hidroxiquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab	19	Radiografía	Conservador	Mejoría
Paciente 4	58/H	Tos, fiebre, disnea	Moderada	Hidroxiquina, azitromicina, corticoides	18	Radiografía	Conservador	Mejoría

H: hombre; M: mujer; NE: neumomediastino espontáneo; TC: tomografía computarizada.

* Calculada según la escala de puntuación de la referencia núm. 9.

** No atribuible al NE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lv M, Luo X, Estill J, Liu Y, Ren M, Wang J, et al. Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveill.* 2020;25:2000125. 10.2807/1560-7917.ES.15.2000125.
- Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;1-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4>.
- Yang Q, Liu Q, Xu H, Lu H, Liu S, Li H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement. *Eur J Radiol.* 2020;127:109008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109008>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Wang W, Gao R, Zheng Y, Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *J Travel Med.* 2020;taaa062. 10.1093/jtm/taaa062.
- Wang J, Su X, Zhang T, Zheng C. Spontaneous pneumomediastinum: a probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:627-8. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2020.0281>.
- Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal emphysema giant bulla, and pneumothorax developed during the course of COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:541-4. <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2020.0180>.
- Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:510. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30156-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30156-0).
- 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;1-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>.
- Chassagnon G, Favelle O, Derogis V, Cottier J-P. Spontaneous pneumomediastinum due to the Macklin effect: less is more. *Intern Emerg Med.* 2015;10:759-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-015-1229-1>.
- Murayama S, Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World J Radiol.* 2014;6:850-4. <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i11.850>.

12. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, Ubukata K, Takahashi T, Inamo Y. Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:195–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03086.x>.
13. Padhy AK, Gupta A, Aiyer P, Jhahria NS, Grover V, Gupta VK. Spontaneous pneumomediastinum: a complication of swine flu. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23:998–1000. <http://dx.doi.org/10.1177/0218492315585907>.
14. Zendah I, Bacha S, Daghfous H, Ben M'rad S, Merai S, Tritar F. Management of spontaneous pneumomediastinum in the adult: 14 cases and a review of the literature. *Rev Pneumol Clin.* 2010;66:163–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.08.003>.

Luis Gorospe^{a,*}, Ana Ayala-Carbonero^a,
 Almudena Ureña-Vacas^a, Sara Fra Fernández^b,
 Gemma María Muñoz-Molina^b, Paola Arrieta^c,
 Carlos Almonacid-Sánchez^c, Alejandro Ramos-Sánchez^d,
 Eta Filigheddu^d y Manuel Pérez-Fernández^d

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital La Milagrosa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisgorospe@yahoo.com (L. Gorospe).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.008>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain



Comorbilidades y mortalidad en pacientes con COVID-19 de 60 años o mayores en un hospital universitario en España

Dear Editor,

The prevalence of comorbidity in Europe is high with a large proportion of patients aged 60 years and older presenting multiple chronic diseases.¹ The management of patients with several comorbidities is challenging due to their frailty and increased risk of mortality. This management is more complex when patients acquire an acute infectious disease. Patients infected with SARS-CoV-2 have different levels of severity of the COVID-19.² Most of them do not need hospital admission. However, there is a large number of patients that will need advanced care. Just as the necessity of hospitalized care increases with age, so does the prevalence of comorbidities.

The presence of comorbidities in patients hospitalized with COVID-19 is common and may negatively affect their prognosis.^{3–5} Previous studies have shown that pre-existing diabetes, cardiovascular or chronic kidney diseases can increase the risk of developing severe COVID-19⁶ whereas the increase in mortality was mostly associated with cardiovascular diseases. These studies, however, have not addressed patients older than 59 years, with this group being of special interest due to its high prevalence of comorbidities. Therefore, our main objective is to analyze whether the type of comorbidities increased the risk of hospital mortality in patients with COVID-19 aged 60 years and older treated at the PSMAR (Parc de Salut Mar) university hospital in Barcelona, Spain.

We performed a retrospective evaluation of prospectively collected data from the PSMAR clinical records. This study was approved by the Ethics Committee of PSMAR in 2020. We included patients ≥ 60 years who had been hospitalized and discharged (alive or dead) from COVID-19 between 23rd February and 12th May of 2020 in the PSMAR. The PSMAR batches four health centres serving a population of approximately 350,000 inhabi-

tants. Included patients had a diagnosis of COVID-19 from the Minimum Basic Data Set that collects the diagnosis leading to admission, and up to 10 comorbidities per patient. Diagnoses are coded according to the International Classification of Diseases 10th edition. We confirmed that patients had a positive result on polymerase chain reaction testing of a nasopharyngeal sample and/or a clinically/radiologically diagnosis of COVID-19. Patients were not followed after discharge but COVID-19 related early readmissions were considered as part of the COVID-19 course. Patients discharged alive directly from the emergency room were excluded.

We evaluated gender, age (60–74, 75–84, or ≥ 85 years), and the presence of the following comorbidities at the time of hospital admission: hypertension, heart failure, obesity, diabetes, chronic respiratory disease (chronic obstructive pulmonary disease or asthma), malignancy, chronic kidney disease (including kidney transplantation), and chronic liver disease. Mortality was recorded at hospital discharge.

After describing the clinical characteristics, we evaluated differences in the categories stratifying for those patients who died and those who did not using the Mann–Whitney's-*U* test or Chi-Square test. We used independent logistic regression models to estimate crude and adjusted odds ratios (aOR) of dying and its 95% confidence interval (95%CI) for each comorbidity adjusting by age and gender. All statistical tests were two-sided. *P* values less than .05 were considered statistically significant.

We included 834 COVID-19 patients aged 60 years and older. 53.5% were women, with an average age of 78.2 (SD=9.8) years, and hospital mortality of 23.5%. The prevalence of patients with at least one comorbidity was 81.9%. Hypertension was the most frequent (64.6%), followed by chronic kidney disease (29.3%), diabetes (28.1%), chronic respiratory disease (17.1%), heart failure (11.9%), obesity (6.6%), malignancy (5.4%), and chronic liver disease (2.3%).

As expected, patients who died were older in average (84 vs. 77 years; $P < .001$). There was not significant difference in mortality by gender (maleOR=0.89, 95%CI=0.65–1.23). An increase in age increased the risk of dying. Adjusted by gender, the OR (95%CI)