

Impacto epidemiológico y clínico del COVID-19

JAVIER RAMOS JIMÉNEZ*, ANA MARÍA RIVAS ESTILLA*



En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida surgió en Wuhan, Hubei, China, con presentaciones clínicas muy parecidas a las neumonías virales. En enero 7 de 2020, el agente etiológico responsable de este cuadro fue identificado como un nuevo betacoronavirus (SARS-CoV-2), distinto del SARS-CoV (2003) y del MERS-CoV (2012), a la enfermedad se le denomina COVID-19; indudablemente este virus nuevo es la primera pandemia del siglo XXI que ha venido a alterar y transformar de manera permanente la vida diaria, económica, política y social del mundo, al día de hoy (25 de mayo) a nivel mundial se reportan 5,494,954 casos y 345,962 muertes; a nivel nacional, 71,105 casos (con la reserva de que el número real es bastante mayor) y 7,633 muertes; en Nuevo León se reportan 1168 casos y 67 muertes.

La enfermedad se extendió a los países de la región: Tailandia, Hong Kong, Corea del Sur, Japón y posteriormente a Irán, Italia, España y el resto de Europa; en América apareció inicialmente en el estado de Washington y con mayor intensidad en Nueva York, y en el resto de la Unión Americana, siendo EE.UU. actualmente el país con más contagiados, 1,637,456, y muertes, 97,6609, en el mundo, y en segundo lugar Brasil, con 374,898 casos y 23,473 defunciones.

* Universidad Autónoma de Nuevo León.
Contacto: javramos51@hotmail.com

EL VIRUS

Los coronavirus son virus envueltos con un genoma de ARN de polaridad positiva pertenecientes a la familia *coronaviridae* y el orden Nidovirales. Estos virus están ampliamente distribuidos en humanos y otros mamíferos. El SARS-CoV-2 tiene un genoma de alrededor de 30 mil nucleótidos y consta de cuatro genes para las proteínas estructurales características de los coronavirus que se designan con las letras S (homotrímero de glicoproteína cuyo ensanchamiento distal de sus pliegues forma las puntas de la superficie), E (pequeña proteína de la envoltura), M (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico) y N (fosfoproteína de la nucleocápside), además de los ORF (*open reading frames*), que codifican proteínas no estructurales, incluyendo las enzimas que aparecen durante su ciclo reproductivo intrahospedero. El tamaño de los viriones de SARS-CoV-2 es de aproximadamente 50-200 nm de diámetro. La secuencia genómica completa de este nuevo agente está disponible y se han desarrollado diferentes protocolos de detección cualitativa y cuantitativa para entender la fisiopatología de la enfermedad.

Aunque la mayoría de las infecciones en humanos son leves, las epidemias de los dos betacoronavirus, el del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), causaron más de 10,000 casos acumulativos en las últimas dos décadas, con una letalidad de 10% para el SARS-CoV y 37% para MERS-CoV. Los coronavirus que han sido identificados a la fecha podrían representar sólo la punta del iceberg, con potenciales eventos zoonóticos nuevos y severos por suceder.

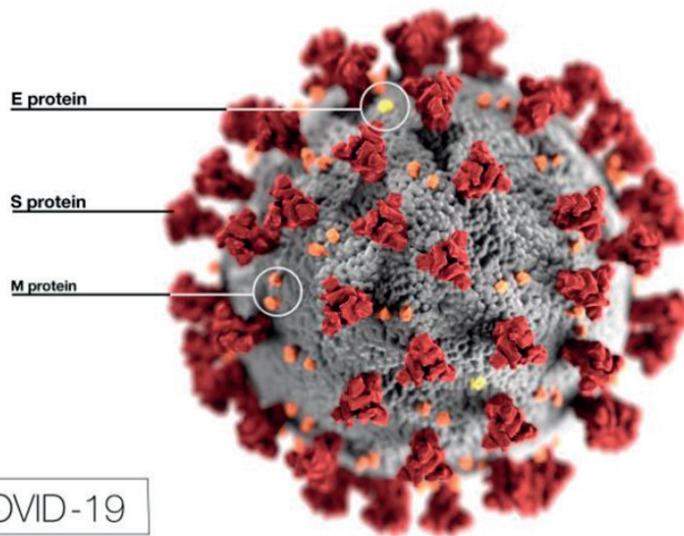


Figura 1. SARS-CoV-2 (fuente: cortesía del Centers for Disease Control and Prevention CDC, Public Health Image Library).

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta inmune con la que el ser humano se defiende es tanto humoral, formando anticuerpos, como celular, mediada por linfocitos. En los pacientes con enfermedad avanzada con insuficiencia respiratoria y falla de múltiples órganos se ha encontrado que están sufriendo de una tormenta de citosinas, y de hecho algunos tratamientos en estos casos avanzados se basan en usar anticuerpos monoclonales contra citosinas.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de diagnóstico son principalmente moleculares: PCR (polimerase Chain Reaction), que detecta los genes del virus gen E para tamizaje y gen RdRp para confirmación, el cual no sólo es específico, también es muy sensible si se toma la muestra en forma adecuada, y los métodos basados en la detección de anticuerpos de tipo IgG (infección pasada) e IgM (infección activa), éstos se comercializan como pruebas rápidas, por lo que dura el procedimiento, pero no significa un diagnóstico inmediato, ya que serán positivas hasta después de la semana del inicio de los síntomas, lo cual las convierte en insensibles, dando falsos negativos si se toman en los primeros días de los síntomas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Desde el punto de vista clínico, en un inicio se hacía mención únicamente a los síntomas respiratorios, fiebre y malestar general, y se pensaba erróneamente que 1% era asintomático, cuando en realidad de 35 a 40% de las personas no presenta síntomas y éstos ayudan a la propagación del virus al no ser detectados si no se hacen los estudios correspondientes.

Por fortuna, en 80% de los que presentan síntomas, la enfermedad se autodelimita, pero 15% requiere hospitalización y 5 a 6% requiere unidades de cuidados intensivos para recibir ventilación mecánica y manejo integral de pacientes graves.

El espectro clínico incluye, además, alteraciones en el sistema nervioso, como infartos cerebrales y en corazón, produciendo carditis y arritmias; en la piel, lesiones vesiculares en extremidades; en riñón, 15% de los pacientes hospitalizados produce insuficiencia y en una fracción de éstos el daño es permanente, con necesidad de hemodiálisis; también se presenta pérdida de olfato, coagulación intravascular diseminada y todo un espectro clínico aún por definir.

En la población pediátrica, que hasta hace poco se consideraba inmune o con poco impacto, ahora se reconoce un síndrome parecido a la enfermedad de Kawasaki, el cual es severo y requiere hospitalización, incluso ya ha ocasionados algunas muertes.



TRATAMIENTO

El tratamiento consiste no sólo en un medicamento antiviral, si no en un manejo integral de cada caso, ya que se debe hidratar con suero y electrolitos, medicamento con vasopresores para los que tienen la presión arterial baja, anticoagulantes y asistencia ventilatoria mecánica para el subgrupo que ya no puede respirar por sí mismo, por eso es que aunque no se tenga un antiviral efectivo, los pacientes pueden sobrevivir si reciben atención adecuada, y entre más temprano acuda el paciente a los hospitales, mejor es su pronóstico.

Hasta el momento no hay un tratamiento antiviral efectivo y seguro, los medicamentos que se muestran en la tabla están siendo probados en estudios clínicos controlados, pero

ninguno de ellos es aceptado como tratamiento estándar.

Uno de los más prometedores, por los estudios publicados recientemente, es el remdesivir, y uno de los más usados inicialmente, y que los estudios han demostrado que no sólo es inefectivo si no peligroso, por los efectos colaterales, es la hidroxicloroquina, con o sin azitromicina, por lo tanto no se recomiendan.

También se ha intentado el uso de plasma de personas que han superado la enfermedad; los primeros estudios no mostraron disminuir la mortalidad, al parecer por haberse administrado en etapas muy avanzadas, pero ahora se está intentando administrarlo en etapas más tempranas.

Tabla I. Resumen de fármacos activos frente a SARS-CoV-2 y su dosificación.

Fármaco	Nombre Comercial	Dosis	Vía	Duración
Lopinavir/ritonavir	Kaletra	200/50 mg 2 cp/12h, 5 ml/12h	Oral	5-7 días
Azitromicina Claritromicina		500 mg/24h 500 mg/12h	Oral o intravenosa	5-7 días
Cloroquina fosfato	Resochin	Día 1.º: 1000mg (4 cp) seguido de una dosis de 500 mg (2 cp) a las 12h. Día 2.º y 5.º: 500 mg (2 cp) cada 12h	Oral	5-7 días
Hidroxicloroquina	Dolquine	200 mg/ 12h (dosis de carga de 400 mg/12h día 1.º)	Oral	5-7 días
Remdesivir	Remdesivir	200 mg (1.ª dosis), seguida de 100 mg/24h	Intravenoso	No definida, hasta 10 días
Tocilizumab (Anti-IL-6)	RoActemra	>75 kg: dosis única 600 mg <75 kg: dosis única 400 mg	Intravenoso (inyección sc. Jeringa 162 mg.)	Autorizada 1 infusión iv Aconsejable máximo 3 infusiones separadas 12h
Sarilumab (Anti-IL-6)	Kebzara	200 mg	Subcutáneo	Una dosis
Baricitinib (Inhib.JK)	Olumiant	4 mg/24h	Oral	7 días
Akinra (Anti-IL- 1R)	Kineret	100-200 mg/24h (1-2 mg/kg/día)	Subcutáneo	7 días
Teicoplanina	Targocid	400 mg/24h	Intravenoso	7 días

Hay múltiples protocolos de investigación en todo el mundo, incluso en Monterrey hay reclutamiento de pacientes en tres instituciones de salud locales: Hospital Universitario (UANL), Hospital Metropolitano (Secretaría de Salud) y Hospital San José (Tec Salud), estos estudios nos permitirán saber si la medida es efectiva y segura.

Para que el médico utilice estas intervenciones de una manera segura y eficiente hay guías internacionales publicadas recientemente por la IDSA (Infectious Disease Society of América; www.idsociety.org/COVID19guidelines), y por los Institutos Nacionales de Salud (NIH: National Institutes of Health; <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>), las cuales están basadas en la mejor evidencia científica disponible.



PREVENCIÓN

Desafortunadamente, en este momento no contamos con una vacuna, pero hay más de 100 abordajes para lograrla a nivel mundial, y por lo menos diez de éstas ya se encuentran en estudios fase 1 en humanos, pero tendremos que esperar por lo menos ocho a 12 meses para que los prospectos de vacuna demuestren su efectividad y seguridad, así como el tiempo para la producción masiva.

Dentro de las medidas que han demostrado ser efectivas para controlar la propagación del virus se encuentran el distanciamiento social, en el que se pide a la gente que permanezca en su casa para que el virus no encuentre personas susceptibles y no

saturen masivamente los hospitales, como ya ha ocurrido en Italia, España y Nueva York; también son efectivas el uso de mascarillas protectoras, el lavado de manos frecuente y evitar estornudar o toser frente a otras personas.

Sin embargo, para que el distanciamiento social sea efectivo, debe ser implementado tempranamente, ya que al diferirse una o dos semanas disminuye notablemente su efectividad, como se demuestra en la figura 2.

Desafortunadamente, lo logrado se encuentra amenazado por una apertura temprana del aislamiento por presiones económicas y políticas, sin tomar las precauciones adecuadas como el contar con pruebas y personal suficiente para un trazado de contactos con la posibilidad de tener rebrotes que obliguen a un nuevo aislamiento más estricto, lo que redundaría en un mayor daño económico y social.

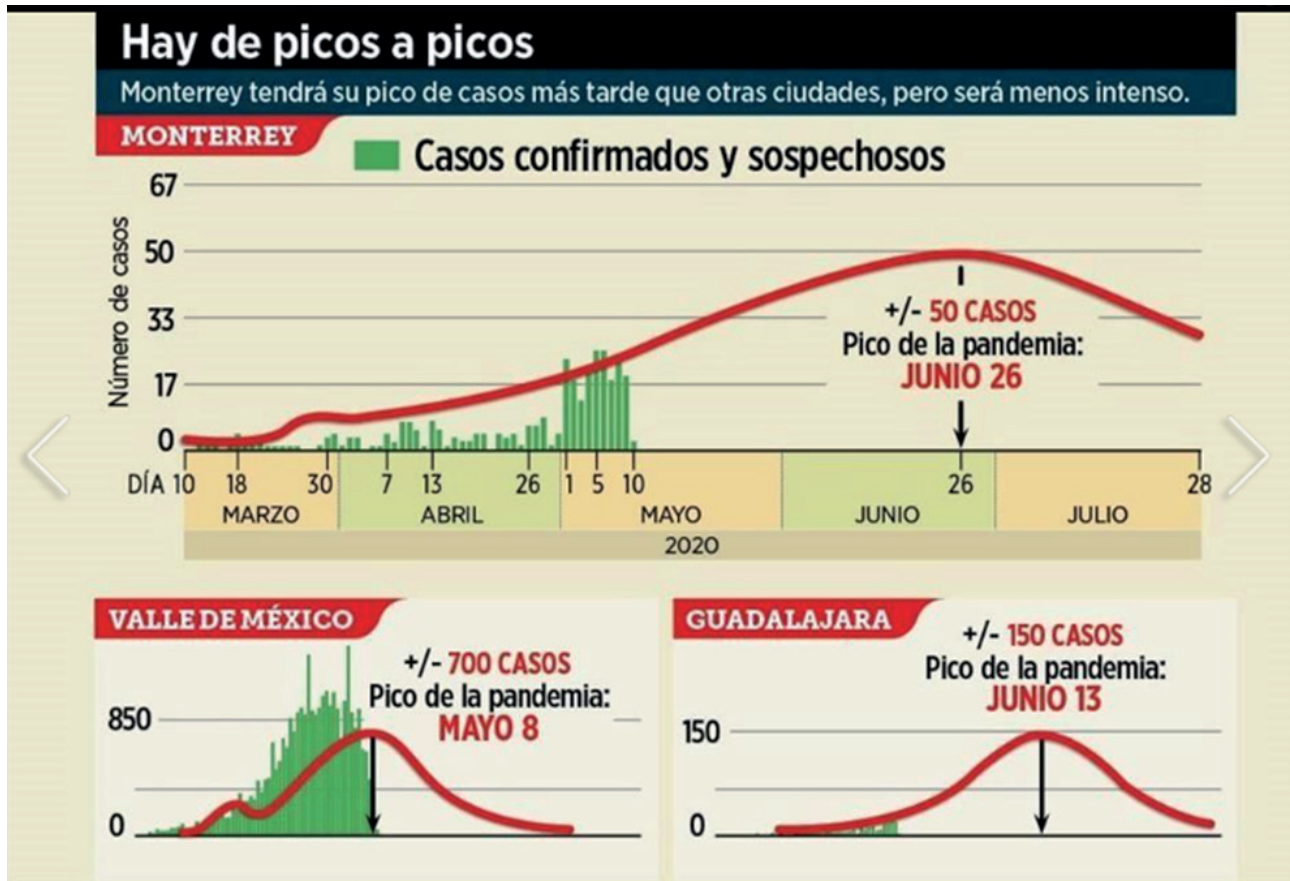
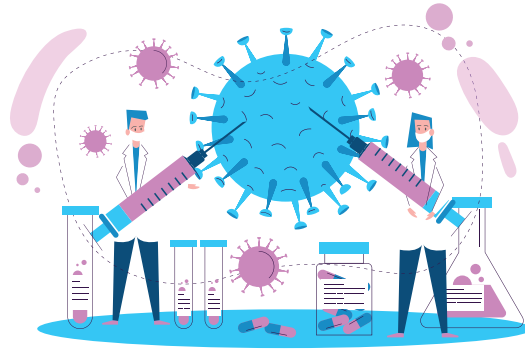


Figura 2. En Monterrey, las medidas de distanciamiento social se tomaron tempranamente, por esa razón los hospitales no están saturados.



VACUNAS CONTRA EL SARS-CoV-2

El objetivo de una vacuna es “entrenar” al sistema inmune de una persona para generar una respuesta y así combatir al virus y evitar la enfermedad. Todas las vacunas tienen como objetivo exponer al cuerpo a un antígeno que no causará enfermedad, pero provocará una respuesta inmune que puede bloquear o matar el virus si una persona se infecta. Los enfoques convencionales que se utilizan para ello por lo general se centran en el uso de virus vivos atenuados o virus inactivados o fragmentados. Se están probando al menos ocho tipos contra el coronavirus, los cuales se basan en diferentes virus o partes virales. Aunque las vacunas candidatas múltiples se encuentran todavía en diferentes etapas de desarrollo.

Después de sólo tres meses, entre los más de 90 equipos científicos que están trabajando para desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2, ya hay seis candidatos en desarrollo avanzado que están realizando ensayos en humanos.

1. Vacuna mRNA-1273-Moderna Therapeutics (Estados Unidos): esta vacuna involucra estrategias de biología molecular. Está basada en un ARN mensajero que producirá respuesta de anticuerpos contra la proteína de superficie (S).
2. Vacuna INO-4800-Inovio Pharmaceuticals (Estados Unidos): involucra un diseño de inyección directa de ADN a través de un plásmido (una pequeña estructura genética) para que las células del paciente produzcan los anticuerpos y así combatir la infección.
3. Vacuna AD5-nCoV-CanSino Biologics (China): esta vacuna utiliza como vector una versión no replicante de un adenovirus. Éste transporta el gen de la

proteína S (*spike*) de la superficie del coronavirus, con la cual se intenta provocar la respuesta inmune para combatir la infección.

4. Vacuna LV-SMENP-DC del Instituto Médico Geno-Inmune de Shenzhen (China): es un abordaje centrado en el uso de células dendríticas modificadas con vectores lentivirales.
5. Vacuna de virus inactivado (China): este tipo de vacuna requiere producir partículas de virus en reactores y después purificarlos para que pierdan su capacidad de enfermar. Utiliza tecnología clásica común y la plataforma de producción más experimentada en producción de vacunas.
6. Vacuna ChAdOx1 (Reino Unido): vacuna recombinante que utiliza como vector una versión atenuada de un adenovirus del chimpancé que ha sido modificado para que no se reproduzca en humanos.

CONCLUSIÓN

Estamos ante un nuevo virus de alta transmisibilidad, con un impacto negativo en lo social, lo económico y lo educativo, así como en la vida diaria de las personas en mayor o menor medida en diferentes países. Se han perdido miles de vidas de incalculable valor, y aunque aún no se controla, hay miles de trabajadores de la salud atendiendo a la población con gran intensidad en esta crisis.

La comunidad científica está aportando opciones terapéuticas, a la vez que busca una vacuna efectiva; sin embargo, para su control se requiere la colaboración de la sociedad en el mantenimiento de la distancia social; pues sin esta participación, perderemos lo ganado con el esfuerzo de miles de personas.