



Memoria de una **pandemia**

COVID-19 EN LA ARGENTINA

Nuestro muy apreciado compañero Lucio Provenzano, activo colaborador en la administración central de la FATIDA, asumió con mucha responsabilidad un estudio para recopilar minuciosamente publicaciones que a lo largo del 2020 se publicaron por las redes sociales sobre investigaciones relacionado con la Pandemia mundial por el COVID-19.

Como muestra de nuestro reconocimiento hacia él por el compromiso que le puso en la atención en nuestra Sede Central durante los peores días de la cuarentena, ponemos en consideración de los compañeros de las Filiales este excelente trabajo realizado.



SARS-COV-2: EL MUNDO ENTERO QUEDÓ A MERCED DE UN NUEVO CORONAVIRUS

Wuhan, provincia de Hubei, hacia el centro de China. Diciembre de 2019.

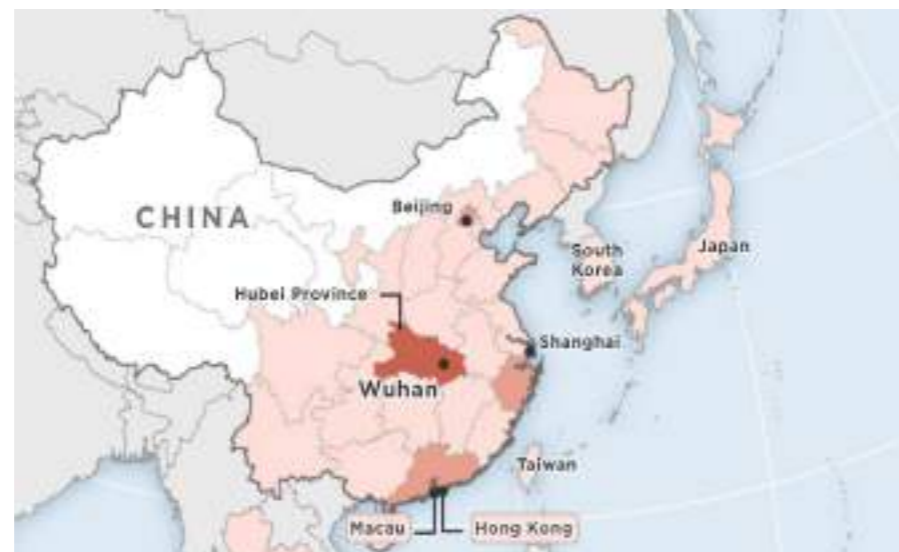
Algo extraño empezó a suceder con sus habitantes, que enfermaban repentinamente por neumonía. A finales de diciembre, las autoridades sanitarias de Wuhan habían informado a la Organización Mundial de la Salud veintisiete casos de neumonía. Aunque no todos revestían gravedad, tenían algo en común: los pacientes trabajaban o habían ido a un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, donde también se vendían animales exóticos.

De algún modo, algún virus animal pudo dar un enorme salto genético, de una especie a otra, hasta llegar a los humanos.

Un nuevo virus, altamente contagioso, comenzó a propagarse rápidamente de forma exponencial. El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud lo identificó oficialmente como: Sars-Cov-2, y la enfermedad pasó a ser conocida como la Covid-19.

Una maquinaria microbiológica envolvía entre sus capas de proteínas una infinidad de problemas. De muy reciente hospedaje en los seres humanos, a poco de andar se transformó en un flagelo mundial incontenible.

En todo el mundo, una a una, las ciudades se fueron aislando,



quedando con el aspecto de ciudades fantasma. Los países cerraron sus fronteras. Centros de salud comenzaron a estar al límite, en la emergencia por contener el virus.

El cruce de informaciones en los medios y la circulación de rumores se tornaron agobiantes. Murmuraciones, voces oficiales, voces mediáticas, datos estadísticos, imágenes horribles de hospitales en todo el mundo, al límite, sin dar abasto para contener la afluencia constante de infectados.

La enfermería, de guerra. La incertidumbre y la perplejidad, absolutas. Creemos importante reproducir parcialmente un resumen con las principales características

científicas de este nuevo coronavirus, con la información que había recopilado hacia fines de agosto de 2020 la Secretaría de Estado de Sanidad de España. Esta información constituye una actualización de datos muy completa.

Ofrecemos un resumen, por la claridad con que expresa, en términos muy precisos, los conceptos con los que se trató de comprender este nuevo virus.

Los buenos conceptos, que se despliegan de forma rigurosa, única y precisa, representan orden para nuestro pensamiento al momento de orientarnos en una realidad absolutamente desconocida para nosotros, y para las generaciones que nos precedieron.

Fuente de infección

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia.

En lo que respecta a su posible origen ancestral, el virus más cercano es el BatCoV RATG13, aislado años antes de un murciélago en Yunnan, al sureste de China. Los murciélagos, por otra parte, albergan gran diversidad de coronavirus.

Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen ancestral del SARS-CoV-2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermedios. El hallazgo de coronavirus muy relacionado en pangolines (mamíferos de cuerpo alargado, con la cabeza, el dorso y la cola protegidos por escamas) decomisados por la policía en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong ha llevado a sugerir que estos animales pudiesen ser dicho huésped intermedio, aunque estos virus no son del todo compatibles con esta hipótesis. Aún son necesarios estudios adicionales sobre diversidad de coronavirus en fauna para aclarar estas cuestiones.

Transmisión

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

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Enfermedad por coronavirus, COVID-19
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN
Ministerio de Sanidad – ESPAÑA -
Actualización, 28 de agosto 2020

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la epidemiología, características microbiológicas y clínicas del COVID-19.

En esta actualización se añaden evidencias científicas relevantes en relación con los siguientes aspectos:

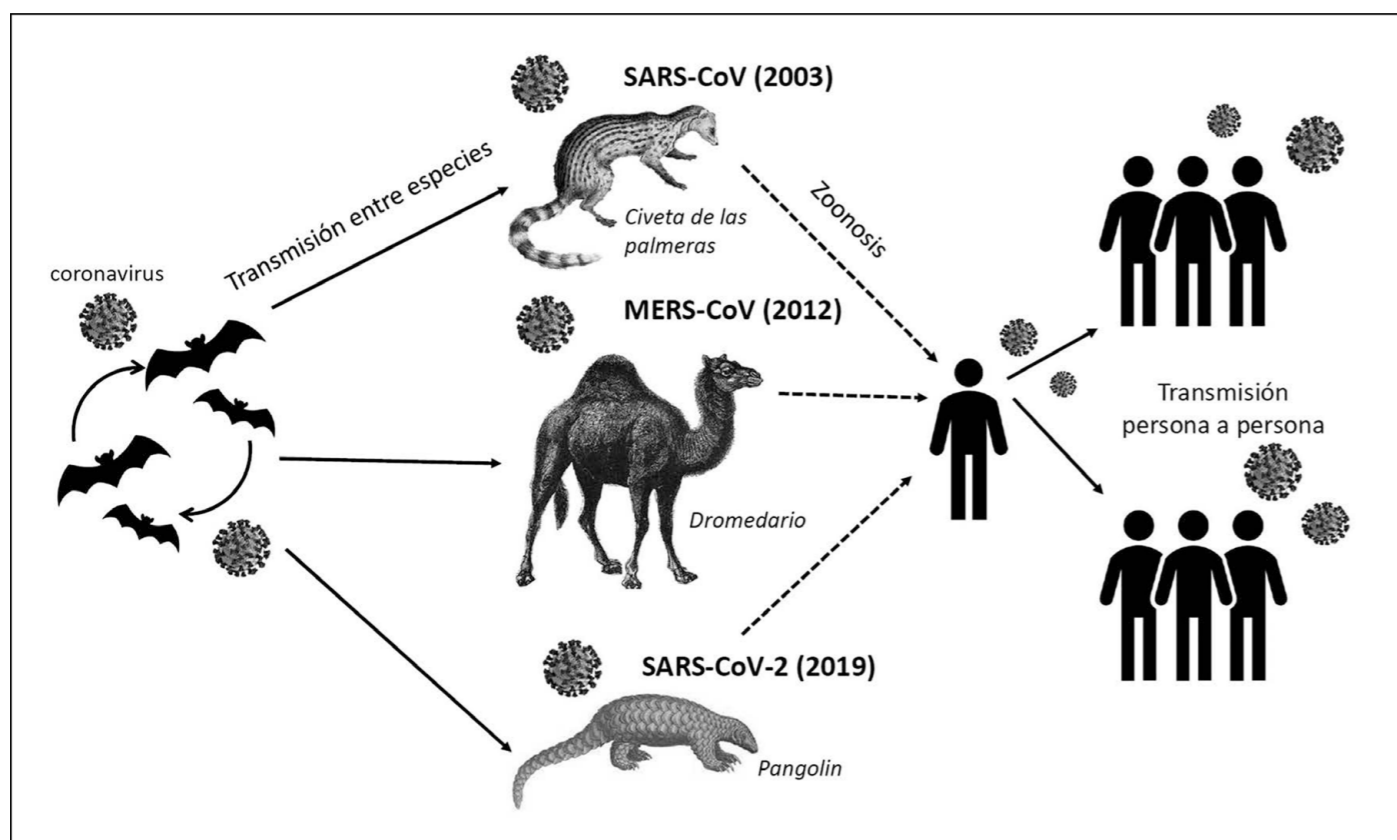
1. Información epidemiológica - Descripción epidemiológica

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 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, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, el que posteriormente ha sido denominado **SARS-CoV-2**, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia a la fecha de este informe se habían alcanzado más de 24 millones de casos notificados en todo el mundo.

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una **enfermedad zoonótica, lo que significa que puede transmitirse de los animales a los humanos**. Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno, hasta otros más graves como los producidos por los virus del **Síndrome Respiratorio Agudo Grave** (por sus siglas en inglés, **SARS**) y del **Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV)**.

El **SARS-CoV-1** en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de **MERS-CoV** en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudí), con una letalidad de 34%.



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.

Tras varios estudios, se concluye que es posible la transmisión humano-gato, y también existe la posibilidad de transmisión gato-gato y entre hurones. También se ha detectado enfermedad en tigres y leones de zoológicos y en hamsters. Por último, las autoridades holandesas comunicaron el 27 de abril de 2020 la detección de genoma del virus SARS-CoV-2 en dos explotaciones de visones

en la provincia de NoordBrabant, tras la observación de una alta mortalidad de los animales con clínica respiratoria y digestiva. Posteriormente se pudo constatar la infección de dos trabajadores de las granjas afectadas en los que se atribuyó transmisión desde los visones enfermos.

En resumen, los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hamsters son susceptibles a la infección y pueden desarrollar la enfermedad y también los perros en mucha menor medida.

A la fecha, hay muy pocos casos descritos de posible transmisión desde los animales a los humanos, por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la epidemia.

Mecanismo de transmisión

humano-humano:

La vía de transmisión entre humanos se considera similar a la descrita para otros coronavirus, a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros, y las manos o los fómites (objetos inanimados) contaminados con estas secreciones, seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.

El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva. En estudios experimentales se pudo identificar virus viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico a las 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente, a 21-23 °C y con 40% de humedad relativa. En otro experimento similar, a 22

°C y 60% de humedad, se dejó de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), tras 1 a 2 días sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas.

Se desconoce el tiempo en el que las superficies permanecerán contaminadas tras haber estado en contacto con las secreciones respiratorias de un enfermo. **Hasta el momento no se ha descrito ningún caso por transmisión exclusiva a través de fómites.**

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas. Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas, o el virus se detectó en concentraciones muy bajas, en algunos lugares se detectó a mayor concentración: en los baños de pacientes y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios. Tras aumentar la limpieza de los baños y reducir el número de personal sanitario usando las habitaciones, se redujeron los contagios.

En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizados. En un restaurante en China se simuló



con gases la circulación de aire en la zona del salón donde un caso supuestamente transmitió la infección a varios contactos expuestos, a diferencia de otra zona en la que no circulaba el aire, lo que apoya, en este brote, la transmisión a través de aerosoles con partículas de pequeño tamaño. En este brote, así como otros descritos en coros o gimnasios, la contribución de la transmisión por aerosoles pudo estar combinada con la transmisión con gotas, por lo que fuera del contexto sanitario en el que se generen aerosoles por medio de maniobras concretas, la contribución de esta vía se considera baja.

Aunque a menudo se ha detectado el genoma y algunas veces el virus infeccioso en heces y orina de personas enfermas, **la transmisión a través de las heces y orina es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha.** Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes, no son demasiado frecuentes en los casos

de COVID-19, lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento. La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, aunque se han observado algunos casos en los que parece que sería posible. En algunos estudios se ha intentado detectar el virus sin éxito en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna. En otro estudio se pudo detectar potencialidad viral en leche materna, a la vez que se produjo la infección perinatal del neonato tras la infección de la madre. No se ha podido demostrar la presencia de virus viables en la leche en este caso, ni que esta infección se produjera por la lactancia.

SARS-CoV-2 se ha buscado en semen sin que, en general, se haya encontrado, aunque en un

número pequeño de pacientes se logró detectar en la fase aguda de la enfermedad y los primeros días de convalecencia. Este hallazgo no significa que la infección se pueda transmitir vía sexual, ya que no se ha demostrado la viabilidad del virus en semen ni hay ningún caso en el que se hayan descartado otras posibilidades de transmisión. Se considera que el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través de la sangre o hemoderivados es muy bajo.

Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 log tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y ortoftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos.

En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas.

Cuando se mantiene en un medio líquido, SARS-CoV-2 es muy estable a 4°C (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). **Se obtiene una reducción**



de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente. Sin embargo, en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10.

Periodo de incubación e intervalo serial. Transmisión a partir de casos asintomáticos.

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición. Actualmente se considera que la transmisión de la infección comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas. Se desconoce si la intensidad de la transmisión a partir de personas asintomáticas será igual que a partir de personas con síntomas, aunque **la carga viral detectada de los casos asintomáticos es similar a la de otros casos sintomáticos y se ha llegado a cultivar virus hasta 6 días antes del desarrollo de**

síntomas.

Duración de la enfermedad

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. Hay un porcentaje de personas que describen síntomas prolongados y recurrentes, durante meses, aunque de momento no hay cohortes de casos que describan claramente la evolución de la enfermedad.

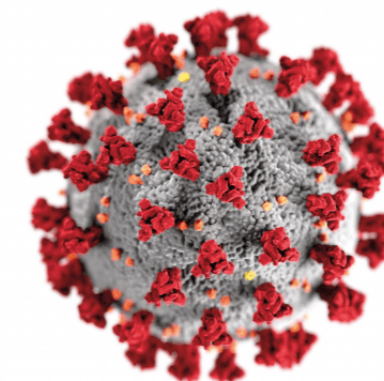
Tasa de ataque secundario

La tasa de ataque secundario varía según el contexto en el que se produzca la transmisión. En general se puede decir que en ambientes cerrados, con mucho contacto interpersonal la transmisión es mayor: convivientes fami-

¿CÓMO FUNCIONAN LOS TEST DEL CORONAVIRUS?

¿CÓMO FUNCIONAN LOS TEST ACTUALES?

- 1 Se toma un frotis de la parte interna de la nariz o del fondo de la garganta del paciente. La muestra se lleva a analizar al laboratorio.
- 2 Se extrae el ARN del virus y se purifica. Una enzima llamada transcriptasa inversa convierte el ARN en ADN.
- 3 El ADN obtenido se mezcla con cebadores, unos fragmentos de ADN diseñados para unirse a zonas características del genoma del virus. Al calentar y enfriar repetidamente una mezcla del ADN del virus, los cebadores y una enzima que sintetiza ADN, se producen millones de copias del ADN viral.
- 4 Las moléculas de tinte fluorescente se unen al ADN del virus durante la copia. Al unirse producen más luz, que se usa para confirmar la presencia del virus en la muestra.



TEST POSITIVOS Y NEGATIVOS

Cuanto más copias del ADN del virus se producen, mayor es la fluorescencia. Si la fluorescencia supera un cierto umbral, el test da positivo. Si no hay virus, no hay copias del ADN viral y por lo tanto no se pasa el umbral. Entonces, el test da negativo.



PROBLEMAS CON LOS TEST

- ESCAZOS DE REACTIVOS**
La alta demanda y algunos problemas con los reactivos han retrasado los test en algunos países.
- LOS TEST SON LENTOS**
Los resultados del test tardan varias horas en llegar, lo que limita el número de test que se realizan.
- FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS**
En algunos casos, el deterioro o la contaminación de la muestra pueden alterar los resultados.

FUTUROS TEST

- Los test actuales funcionan para detectar la infección, pero no nos dicen si alguien ha pasado la enfermedad y se ha recuperado. Detectar anticuerpos contra el virus podría solucionar este problema.
- ANTICUERPOS**
Los produce el sistema inmunitario. Permanecen en la sangre tiempo después de la infección.
- También se están desarrollando test que detectan las proteínas en la superficie de los virus. Son más rápidos, pero menos fiables.

liares, eventos sociales y centros socio-sanitarios residenciales.

En China, la transmisión predominante fue la intrafamiliar, incluyendo amigos con un íntimo contacto con los casos: entre el 78 y el 85% ocurrieron de esta manera, con una contagiosidad intensa persona-persona. En las agrupaciones de casos en familias en la provincia de Guandong y Sichuan, la tasa de ataque secundario intrafamiliar se estimó entre el 3 y el 10%. De forma similar en los casos detectados en EEUU, se ha encontrado que esta tasa es de 0,45% entre contactos próximos y de un 10,5% para convivientes de una misma familia. Del mismo modo, en Corea del Sur se han observado tasas de ataque secundario de 0,55, que aumenta hasta

el 7,6 al considerar tan solo los contactos en domicilio.

Por otro lado, en otro estudio en que se describen 9 series de infecciones secundarias como consecuencia de eventos sociales de corta duración (una comida o una visita corta) en China y otros países, el valor esta tasa fue mucho más alto: de 35%.

Estas observaciones confirman que, al igual que en otras infecciones, en ésta **existen casos de personas que podemos denominar super-diseminadores, con una altísima capacidad de transmisión del virus a otras personas.** En brotes en entornos cerrados con personas especialmente vulnerables, como las residencias de mayores se han detectado tasas de ataque secundario

altísimas entre residentes y trabajadores, por encima del 50 %.

Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción

El número básico de reproducción (R0) es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso y varía proporcionalmente en función de los contactos sociales. Los primeros estudios mediante modelado matemático estimaron su valor en Wuhan entre 2-3 en los primeros meses de la epidemia en la ciudad china. Dos revisiones que recogen un total de 32 estudios de diversas metodologías estiman valores de R0 de entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan. En Italia la R0 se ha estimado en el mismo rango de

valores y se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento social tomadas tanto en China como en Italia han tenido un impacto directo en la disminución de R0.

El número reproductivo efectivo (Re) es la estimación de cuantas personas en promedio se han contagiado cada día a partir de los casos existentes observados durante una epidemia (en el momento en el que son notificados). A diferencia de R0 que sería un cálculo promediado y teórico, Re es un valor que tiene en cuenta la observación a tiempo real de la epidemia y permite seguir su evolución dinámica.

Periodo infectivo: aproximación desde las diversas técnicas de laboratorio y la epidemiología:

El periodo en el que un caso puede transmitir la infección a otra persona puede ser inferido mediante la detección de virus viable en muestras clínicas, si bien el cultivo celular es una técnica que puede tener una sensibilidad relativamente baja. **La técnica RT-PCR ha sido ampliamente utilizada a lo largo de la pandemia COVID-19 con cierta controversia**, por su capacidad para detectar RNA viral durante periodos muy largos, que no siempre pueden ser relacionados con virus con capacidad infectiva, lo que plantea numerosas dudas a la hora de tomar medidas de salud pública. La cantidad de RNA viral (denominada carga viral) tiene una cierta correlación con la positividad de los cultivos virales y podría añadir información al resultado cualitativo de la RT-PCR para determinar



la capacidad infectiva de los virus que se eliminan. Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral antes del inicio de los síntomas y en los primeros días de la aparición de la clínica. **En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1.000 veces menor, lo cual sugiere que la capacidad de transmisión es progresivamente decreciente.**

En personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja, incluso cuando el virus aún es detectable mediante PCR.

En un estudio de contactos estrechos en Taiwán, entre 852 contactos con exposición al caso índice 5 días después del inicio de síntomas, no se produjo ningún caso secundario. De forma similar, en China se estudiaron los patrones de infecciosidad de 77 parejas de casos índice no hospitalizados y los casos secundarios generados a partir de ellos. La transmisión observada podría ajustarse a un patrón que se iniciaría 2-3 días antes del inicio de síntomas, haría pico al inicio de la clínica y descendería de forma muy significativa en los siguientes 7-8 días. **Las observaciones epidemiológicas coincidieron con las mediciones de la carga viral máxima a partir del inicio de síntomas y progresivamente decreciente.**

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y la carga viral elevada puede ser más duradera.

En un estudio realizado en el hospital 12 de Octubre de Madrid con 105 pacientes (50 leves –no hospitalizados– y 55 hospitalizados con neumonía grave), se consiguió cultivar el virus en el 70,8% de los casos leves en la primera semana hasta un máximo de 10 días. En los casos graves el virus fue viable en un 56%, 60%, 60% y 33, 3% en la 1ª, 2ª, 3ª y más allá de la 3ª semana respectivamente, siendo el día 32 el último en el que se logró recuperar de un cultivo. En otro estudio con 129 pacientes hospitalizados, se detectó virus viable en 17,8% de los casos y la duración mediana de la detección de virus viable fue de 8 días. La probabilidad de detectar virus viables descendió a menos del 5% más allá de los 15 días tras el inicio de los síntomas.

Como ya se ha mencionado, **presencia de positividad en la prueba PCR u otra técnica de detección no implica necesariamente infecciosidad.**

Generación de inmunidad. Anticuerpos neutralizantes, inmunidad celular:

Actualmente existe suficiente evidencia científica acerca de la generación de anticuerpos neutralizantes durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Esto ha sido ampliamente demostrado en modelos animales, así como en casos humanos recuperados de COVID-19, tanto leves como hospitalizados. En los diversos estudios se ha demostrado que los anticuerpos que tienen mayor potencia neutralizante son los que se dirigen a una zona concreta de la **proteína S, la que coincide con la región de unión a las células**

humanas. Es importante incluir en las estrategias terapéuticas y de generación de vacunas, un “cóctel” de anticuerpos neutralizantes dirigidos a diferentes zonas de la proteína S. Se desconoce la duración de la inmunidad. En una serie de casos se observó una reducción en la capacidad neutralizadora de los anticuerpos en el periodo de convalecencia temprano (2-3 meses tras la exposición) de 11,7% en casos de infección asintomática y 8,3% en casos con sintomatología leve. El significado de estas observaciones respecto a la pérdida de inmunidad protectora con el tiempo es aún incierto.

En modelos animales se ha podido demostrar la eficacia del suero humano de convaleciente de COVID-19, lo que indica que la respuesta humoral por sí sola puede ser eficaz frente al virus, de forma independiente de la respuesta celular. En series clínicas se ha observado la correlación inversa de la carga viral y la viabilidad del virus en cultivo con el aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes.

Por otra parte, también se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 produce una respuesta celular potente, lo que aumenta la evidencia a favor de la inmunidad protectora y la efectividad de las vacunas. Por otra parte, **hay estudios recientes que han observado la presencia de células que reconocen la proteína S del SARS-CoV2 en sujetos que no se han infectado por SARS-CoV-2 y que provienen de una infección previa por coronavirus humanos endémicos circulantes. La infección con**

estos virus genera pequeños péptidos de la proteína S, los que estimulan las células que quedan como células de memoria en el sujeto.

A fecha de hoy se desconoce qué papel juega la presencia de estas células cuando estos sujetos se infectan por SARS-CoV-2, y se especula que podría tener un cierto papel protector, explicando la clínica más leve o asintomática de algunas personas. Los resultados de otros estudios realizados estarían en concordancia con los anteriormente descritos, lo que sugiere que la desaparición de virus infectivo en muestras orofaríngeas sería consecuencia de una respuesta inmune con niveles crecientes de anticuerpos neutralizantes. Estos datos indican que **la respuesta inmune juega un papel en la curación, y dan soporte a que se pueda generar una vacuna que proteja de la enfermedad si dicha vacuna reproduce la respuesta inmune que generan las personas que se infectan y se curan.**

Gravedad

La gravedad de una enfermedad depende de diferentes factores: por una parte **factores intrínsecos de la persona (susceptibilidad) y del agente causal (virulencia) y por otra parte de otros factores extrínsecos que podrían modificar la historia natural (demográficos, de acceso y calidad de la asistencia sanitaria, tratamientos y vacunas efectivas etc.).**

La medición de la gravedad depende de los criterios que se esta-

blezcan para cada enfermedad y de los sistemas de vigilancia epidemiológica y su capacidad para detectar casos.

La definición de gravedad es variable en función, entre otras cosas, del conocimiento de la enfermedad y de la experiencia previa. Ante una enfermedad desconocida, como COVID-19, los criterios de gravedad no estaban definidos al principio de la epidemia ni homogeneizados. Un criterio comúnmente utilizado es la necesidad de ingreso hospitalario. En enfermedades emergentes, los primeros casos detectados son, generalmente, aquellos que contactan con el sistema sanitario debido a su curso grave, y por tanto, el primer conocimiento de la enfermedad da una visión de mayor gravedad. Así, en la serie

hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, el 31% precisaron cuidados intensivos, mientras que posteriormente, con 1.099 casos ingresados, sólo fue del 5%, lo que ejemplifica el efecto descrito.

A medida que se multiplican los casos, en un contexto de alta transmisión, y se produce una saturación del sistema asistencial hospitalario, se puede favorecer otro tipo de asistencia, como el manejo extra-hospitalario, en domicilios o en áreas paramédicas, y por tanto estos casos pueden ser clasificados como no graves en función de los criterios adoptados. Al mismo tiempo, **cuando el sistema se va recuperando, se añaden los diagnósticos de los casos más leves, lo que modifica de nuevo la percepción de la gravedad.**

Letalidad

Esta misma situación explicada para la gravedad puede observarse en la determinación de la letalidad, la cual se calcula a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados de una enfermedad y por tanto se ve influenciada no sólo por la capacidad del sistema de detectar aquellos casos que fallecen (numerador) sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad (denominador). En cuanto a aquellas circunstancias que pueden afectar a la determinación del numerador hay que tener en cuenta que el fallecimiento es un evento único, sólido y que queda siempre recogido dentro del sistema jurídico (no sólo sanitario). Sin embargo, **atribuir la defunción a una causa única y concreta es**



una labor compleja que ha de basarse en criterios clínicos y epidemiológicos que requieren una investigación cuidadosa e individualizada. En una situación de emergencia como la producida ante COVID-19, esta investigación minuciosa es inviable. La demanda de datos inmediatos, favorece los criterios sensibles para facilitar la detección y notificación del mayor número de casos, lo que va en detrimento de la mayor especificidad del dato.

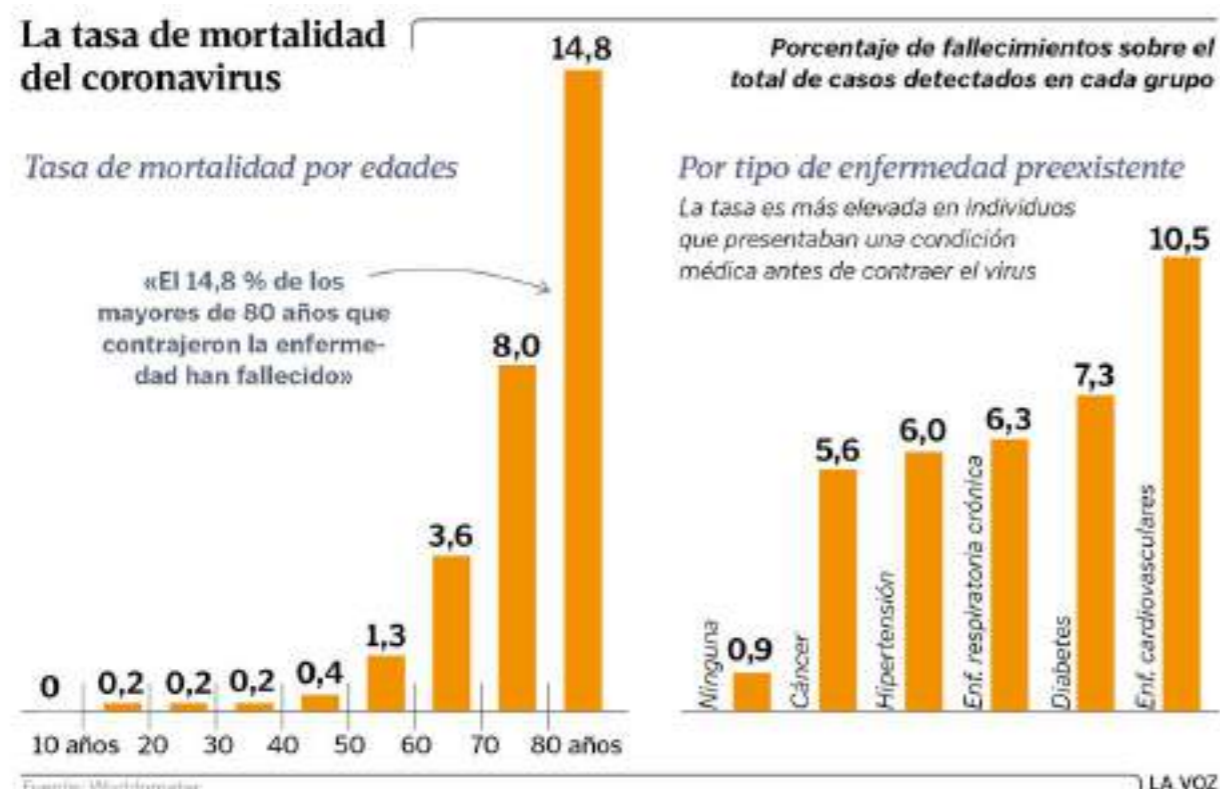
Por ejemplo, se podría considerar a cualquier fallecido con una prueba diagnóstica positiva, independientemente de la causa de defunción e incluso defunciones por sintomatología compatible (casos sospechosos o probables), que no llegaron a tener una prueba confirmatoria de laboratorio. En el cálculo de la letalidad con estos datos, lógicamente incluiríamos

los verdaderos fallecidos por la enfermedad, pero también personas fallecidas por otras causas. El principal factor que determina el denominador es la capacidad diagnóstica y de detección de los sistemas de vigilancia, que puede verse afectada por la escasez de recursos para realizar pruebas diagnósticas, la saturación del sistema sanitario y de los servicios de salud pública que investigan y validan la notificación de los casos. Como se ha mencionado previamente, al principio o durante el periodo de mayor presión del curso de una epidemia pueden detectarse sólo los casos más graves, por lo que la letalidad estimada se calculará sobre los casos hospitalizados, siendo muy superior a la letalidad real. En esta pandemia, causada por un patógeno emergente, la comunidad científica ha desarrollado métodos diagnósticos a una velocidad sin precedentes; no obstante al inicio de la epi-

demia, la disponibilidad de estos medios aún era insuficiente en la mayoría de los países, por lo que fue necesario priorizar los casos más graves y los más vulnerables por su elevado riesgo o exposición (los trabajadores sanitarios). Esto supuso una sobreestimación de la letalidad. Es por ello que este dato, al principio de una epidemia o durante el periodo de mayor intensidad deba interpretarse con cautela, ya que **la situación que se pretende medir está sujeta a numerosos cambios y modificaciones como lo está la propia naturaleza del evento en curso.**

2. Información microbiológica - Características generales de los coronavirus:

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: **Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gammacoronavirus**





y **Delta coronavirus**, de acuerdo a su estructura genética.

Los **alfacoronavirus** y **betacoronavirus** infectan sólo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.

Hasta la aparición del **SARS-CoV-2**, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos: **HCoV-NL63**, **HCoV-229E**, **HCoV-OC43** y **HKU1**, los que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal. El **SARS-CoV** y **MERS-CoV**, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional, debido

a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus **SARS-CoV-2** supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen **ARN monocatenario (ssRNA)** de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus **SARS-CoV-2** codifica 4 proteínas estructurales: la proteína **S** (spikeprotein), la proteína **E** (envelope), la proteína **M** (membrane) y la proteína **N** (nucleocapsid). La proteína **N** está en el interior del virión asociada al **RNA viral**, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral.

La proteína **S** forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína **S** contiene el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto

es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar. En términos sencillos y bien gráficos, la proteína **S** es como una llave que utiliza el virus para abrir la puerta de las células humanas.

Características de SARS-CoV-2

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que **muy probablemente el virus provenga de murciélagos** y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado

de Wuhan (donde aparte de marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva.

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) se aisló de estos pacientes y se secuenció. En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de éstos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología (mismo origen evolutivo) del 99%, **lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana**. Tras realizar el análisis filogenético (estudio de las relaciones de parentesco entre las especies) de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus **SARS** (79%) y el virus **MERS** (50%).

Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus*. Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homologas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV.

Dos estudios por microscopia



electrónica han determinado la estructura de la proteína **S** unida a la proteína **ACE-2**. Se han determinado las estructuras tridimensionales de dos proteínas del virus: la **RNA polimerasa** del virus y la **proteasa principal** del virus (denominada **Mpro** o **3CLpro**). El conocimiento de la conformación tridimensional de proteínas virales es muy útil para el desarrollo de antivirales. Estose realiza con la ayuda de programas informáticos que permiten el diseño de moléculas que encajen en sitios vitales de las proteínas y por tanto impidan que realicen su función.

Variantes y filogenia

Pese a que existe una gran homología (determinación de un antepasado común) entre los genomas completos de **SARS-CoV-2**, se han detectado varias mutaciones respecto a la considerada secuencia de referencia.

La identificación con una mayor frecuencia de determinadas mutaciones repetidas surgidas de manera independiente, podría considerarse un indicio de que el virus se encuentra en fase de adaptación a un nuevo huésped. En este sentido, la mutación

que más ha centrado la atención de los investigadores es la mutación en la proteína **S** del virus, que ha sido relacionada con una mayor capacidad de transmisión. Consecuentemente con esta ventaja adaptativa, esta variante se ha impuesto a las cepas que no presentan esta mutación a nivel global. La posible relación entre esta y otras mutaciones con la severidad no está claramente establecida.

Fisiopatología Interacción con el sistema inmunitario

La infección por **SARS-CoV-2** activa el sistema inmune innato, generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. **Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la repuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño pulmonar.**

Esta hiperactivación resulta insuficiente para controlar la infección y está asociada a un



mayor daño en los tejidos del organismo, que es observable clínicamente en pacientes graves. Esta hiperactivación estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19.

Estacionalidad

En el inicio de la epidemia, se teorizó acerca de si el SARS-CoV-2 tendría un patrón estacional al igual que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes. En más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos, se observó una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán observaron una expansión geográfica mundial desde China a otras regiones con una distribución predominante con patrones climáticos similares. En lugares más próximos a China, con mayor intercambio de personas, como India, la expansión no se produjo del mismo modo,

lo que apoyó la hipótesis del patrón estacional. Otro grupo observó la correlación inversa de la transmisión del SARS-CoV-2 con la temperatura. Aunque estas observaciones son importantes, también hay que tener en cuenta el resto de factores que influyen en la transmisión en el curso de esta epidemia, como la alta susceptibilidad a la infección de la población en su conjunto y la relajación de las medidas de distanciamiento social con la llegada del verano. Del mismo modo, **durante los meses fríos, la temperatura no es el único factor que influye en la mayor transmisión, sino también las actividades en espacios cerrados con poca ventilación y el hacinamiento. Durante estos meses, las enfermedades respiratorias, típicamente se amplifican a partir de la transmisión de los niños en los colegios, los adultos en los centros de trabajo, celebraciones y reuniones en domicilio.**

(CABA), diciembre del 2020

