



COVID-19: crisis mundial por un nuevo coronavirus emergente (SARS-CoV-2)

COVID-19: munduko krisia goraka doan koronabirus berri batengatik (SARS-CoV-2)

COVID-19: global crisis due to a new emerging coronavirus (SARS-CoV-2)

Se estima que tres de cada cuatro enfermedades emergentes para la salud humana se originan en reservorios animales¹. Entre los microorganismos emergentes los virus zoonóticos ocupan un papel importante y, entre ellos, se encuentran los coronavirus. Hasta la emergencia del SARS-CoV en 2002 (SARS, Síndrome Respiratorio Agudo Severo), se conocían dos coronavirus endémicos (HCoV-229E y HCoV-OC43) que habían saltado tiempo atrás desde sus reservorios a las poblaciones humanas, y que no han generado una gran preocupación, ya que la gran mayoría de las infecciones que causan son leves (salvo huéspedes inmunocomprometidos). Pero esta perspectiva cambió en 2002 por la elevada mortalidad del SARS-CoV (en torno al 10%) y posteriormente, en 2012, la emergencia del denominado Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV (mortalidad atribuida en torno al 35%). Otros dos coronavirus considerados endémicos fueron aislados en 2004 (HCoV-NL63) y 2005 (HCoV-HKU1).

El brote por el nuevo coronavirus al que nos enfrentamos ahora se inició en China a finales de 2019 (el 8 de diciembre de 2019 apareció el primer paciente sintomático). Los primeros 27 casos de neumonía estaban agrupados con una exposición común a un mercado de Wuhan, por lo que se piensa que algún animal presente en dicho mercado pudo ser la fuente de los primeros contagios (el pangolín u otros), pero esto está aún por determinar. El aislamiento y la identificación del nuevo virus, denominado actualmente SARS-CoV-2, fue comunicada el 7 de enero y el 12 de enero se comunicó la secuenciación del genoma del virus². Esto ha permitido

determinar el parentesco genético del virus con otros coronavirus, conocer y comparar los genes que lo constituyen, estudiar las mutaciones que el virus sufre y también generar herramientas de diagnóstico molecular, de las que ha podido disponerse con mucha rapidez. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó como pandemia el brote el día 11 de marzo de 2020. La declaración se produjo después de que, en dos semanas, se hubieran multiplicado por 13 el número de casos fuera de China y se hubieran triplicado el número de países afectados. La OMS manifestó estar “profundamente preocupada tanto por los alarmantes niveles de propagación y gravedad, como por los alarmantes niveles de inacción”. En el momento de la declaración de pandemia los casos superaban en el mundo los 120.000, con 4.380 muertes notificadas. La anterior declaración de pandemia ocurrió en junio de 2009, por la emergencia del virus gripal A (H1N1).

La infección y enfermedad por este coronavirus (COVID-19) puede ocurrir a cualquier edad. El tiempo medio de incubación estimado es de 5 a 6 días (rango de 1 a 14, incluso 24 días según algunos datos). De acuerdo con el Centro Europeo para la Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC), los análisis de los casos en China evidencian que la infección por este virus se manifiesta como una enfermedad leve, (es decir, no neumonía o neumonía leve) en alrededor del 80% de los casos, que en su gran mayoría curan; el 14% desarrolla una enfermedad más grave y el 6% experimenta una evolución clínica crítica. El análisis de casos en la Unión Europea, indica que el 30% son hospitali-

zados y el 4% requieren cuidados intensivos³. Todas estas cifras, sin embargo, están siendo revisadas continuamente.

El número R_0 (promedio de casos secundarios a partir de un caso) que mide la transmisibilidad está estimado para este brote entre 2 y 3 (la gripe estacional tiene un R_0 entre 1,1 y 1,5). En una población en la que probablemente no existe ninguna inmunidad, puede estimarse que el 60%-70% de la población acabaría resultando infectada sin medidas de contención⁸. Respecto a cómo influya la llegada del verano, algunos expertos estiman que con un R_0 entre 2 y 3, es muy poco probable que, aunque el virus fuera sensible y la transmisión disminuyera, esto fuera suficiente para terminar con el brote.

A falta de tratamientos eficaces ni vacunas disponibles, la única medida posible para atajar esta pandemia es identificar los casos y aislarlos y reducir todo lo posible los contactos personales para minimizar la transmisión. Esta estrategia ha sido implementada progresivamente, aunque de forma desigual por los países distintos países afectados. A principios de febrero, China estableció medidas draconianas de contención de la epidemia que han afectado a 60 millones de personas. Dos meses más tarde, el número de casos nuevos autóctonos que China notifica son muy pocos, y empiezan a relajarse las medidas de contención en ese país. Hasta el momento, aparte de China, Corea del Sur es el país que parece haber tenido más éxito en la contención de los casos.

En este momento, los casos aumentan en casi todos los países del mundo y Europa es un foco principal de transmisión, por lo que las autoridades sanitarias europeas han emitido hace ya unos días un listado de medidas de control a implementar en los países europeos⁴. En este momento Italia y España son los países que presentan los números más elevados de casos notificados. En España, ante el rápido crecimiento de la epidemia, el sábado 14 de marzo, el Gobierno aprobó el decreto por el que se declaró el estado de alarma, que implica la adopción de fuertes medidas de confinamiento de toda la ciudadanía. La aplicación de dichas medidas se ha ampliado de dos a cuatro semanas. Estamos en una situación de emergencia, con una gran complejidad política en nuestro Estado descentralizado, que está impactando de forma importante en gran cantidad de aspectos nuestras vidas, incluido un fuerte impacto económico, pero en la que se ha determinado que el bien principal a preservar es la salud de los ciudadanos. Para ese objetivo prioritario es imprescindible lograr que los medios asistenciales, públicos y privados, sean capaces de absorber la carga extraordinaria que están recibiendo, especialmente las unidades de cuidados intensivos, que son claves para la supervivencia de muchos pacientes. Se hace totalmente necesario reducir la transmisión y lograr que la curva epidémica no ascienda tanto y tan rápidamente para hacer más manejable el brote, si bien podrían producirse repuntes cuando las medidas de contención se relajen. Ya que la enfermedad grave y la muerte son más comunes entre

las personas mayores y los que tienen otras condiciones subyacentes crónicas, estos colectivos deberían protegerse especialmente. Preocupa especialmente en este momento en nuestro país el elevado número de infecciones que están afectando al personal sanitario.

Sabemos que el SARS-CoV-2, es un betacoronavirus con un 70-79% de homología genética con el SARS-CoV, del 2002 emergido también en China. Sabemos que seguramente su reservorio principal son los murciélagos. En estos y quizás en otros reservorios animales, este virus experimenta continuas mutaciones que le han permitido en un momento dado “derramarse” sobre la población humana. Este nuevo virus utiliza el mismo receptor celular que el SARS-CoV: el enzima ACE-2, (convertasa de la angiotensina), presente en diferentes células, entre ellas, el epitelio respiratorio, sobre todo inferior. La fuerza con la que la espícula del SARS-CoV-2 se une a la ACE-2 es 10 veces superior a la que experimenta el SARS-CoV y ésta quizás sea una de las razones por las que este nuevo virus es mucho más eficaz transmitiéndose entre personas que el surgido en 2002, el cual causó, entre finales de 2002 y mediados de 2004, 8.422 casos de SARS con 916 muertes en 29 países. La glicoproteína “espícula” (S) del nuevo coronavirus difiere de la de parientes cercanos, y al parecer tiene un sitio que se activa por una enzima llamada furina. Esto puede ser significativo porque la furina se encuentra en muchos tejidos humanos, incluyendo pulmones, hígado e intestino delgado. La trascendencia de este descubrimiento en cuanto a la infectividad de este virus está aún por determinar⁵. El conocimiento de la manera en que el virus entra en las células es una puerta abierta al desarrollo de terapias, principalmente en forma de anticuerpos monoclonales.

Sin embargo, aún están sin establecer definitivamente ciertas cuestiones importantes para comprender este brote. En primer lugar, cuál es la letalidad de este nuevo agente. Las cifras actuales, procedentes de los distintos países, son muy variables. Con los datos del 28 de marzo, la letalidad para China era del 4,02 %; para Corea del Sur, del 1,6 %; para España, del 8,3 %; la media de la Unión Europea y Reino Unido, del 5,4%^{6,7}. Estas cifras están calculadas dividiendo el número de muertes por el número de casos de COVID-19 notificados, por lo que numerosos factores pueden influir en la variabilidad que vemos, por ejemplo, el número de test diagnósticos realizados y los criterios empleados. Este parámetro será difícil de establecer en tanto el brote no se cierre.

En segundo lugar, es importante saber cuánto tiempo antes de aparecer los síntomas puede transmitirse la infección (latencia) y durante cuánto tiempo se transmite. Se concluye actualmente, que la transmisión de la infección ocurre fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes de los mismos y hasta 6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

En tercer lugar, es fundamental establecer cuántas infecciones asintomáticas hay para conocer qué canti-

dad de población ha estado en contacto con el virus y cuál es el papel de los asintomáticos en la transmisión, ya que el control únicamente de los casos sintomáticos podría no ser suficiente. Los test diagnósticos, tanto directos como indirectos (RT-PCR, detección de antígeno y detección de anticuerpos), sensibles, específicos, rápidos y en número suficiente son fundamentales para un diagnóstico más rápido y para que una mayor cantidad de población pueda ser evaluada y así tener una mejor aproximación a la realidad de esta epidemia en nuestro país. Según algunos estudios, cuando sufrimos la infección producimos anticuerpos neutralizantes que nos proporcionan inmunidad, cuya duración está por establecer. Esta inmunidad da soporte para una posible vacuna, que, sin embargo, no podemos esperar a corto plazo. Por otro lado, es muy importante conocer qué cantidad de la población presenta dichos anticuerpos protectores para tener una idea más exacta de las dimensiones que está teniendo el brote y también de cara a un posible futuro brote.

Como se ha mencionado, no existe ninguna alternativa terapéutica cuya eficacia y seguridad esté probada en ensayos clínicos. Existen en marcha varios de estos ensayos, para evaluar algunos tratamientos como la cloroquina y sobre todo la hidroxiclороquina. También se están ensayando lopinavir/ritonavir (inhibidores de las proteasas utilizados en el tratamiento de la infección por VIH), umifenovir (tratamiento para la gripe utilizado en Rusia y China) y el fapiravir (antiviral experimental contra virus RNA) así como algunos anticuerpos monoclonales de distinto tipo, como el tocilizumab que bloquea la IL-6 y otros. El remdesivir, evaluado en el tratamiento del Ébola, ha mostrado eficacia en ensayos preclínicos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV y contra el SARS-CoV-2. En el mes de abril se esperan los resultados de un ensayo clínico con este fármaco. A la espera de los resultados, algunos de estos tratamientos se están utilizando ya en clínica, de acuerdo a recomendaciones consensuadas. También se están ensayando tratamientos con sueros de convalecientes.

Por lo que respecta al futuro, una vez pasado el brote, podrían contemplarse dos escenarios. Una posibilidad que parece poco probable es que el virus deje de circular completamente, del mismo modo que ocurrió con el SARS-CoV de 2002, del que actualmente no se notifican casos. La segunda, seguramente más probable, es que este nuevo virus permanezca circulando entre la población como lo hacen otros virus. Por otro lado, en función de cómo este nuevo virus se comporte frente a al tiempo más caluroso y húmedo del verano, podría pasar a ser un virus respiratorio estacional, como los virus gripales o el virus respiratorio sincitial y los otros cuatro coronavirus ya mencionados. La afectación de la población dependerá también de la duración de la inmunidad que la infección deje. Si esta inmunidad no fuera de larga duración, o si el virus mutara, las reinfecciones serán posibles a lo largo de la vida, al igual que ocurre con el virus respiratorio sincitial, la gripe estacional y los coronavirus endémicos. En este escenario también sería posible pensar en una

mayor adaptación de estos virus con una atenuación de la virulencia, gracias a su mutabilidad, aunque esta no es tan alta como en los virus gripales.

Una crisis como esta es en último término un test para todo el funcionamiento de la sociedad en todos sus aspectos, a nivel de países y también de la comunidad internacional, y pone en primer término la importancia de contar con un buen sistema sanitario público bien dotado, así como de sistemas de preparación frente a pandemias. A fecha de 29 de marzo, estamos empezando a ver los resultados de estas fuertes medidas restrictivas, pero existe una gran preocupación por la ocupación de las UCI. Hay que subrayar la importancia de la responsabilidad individual y el interés colectivo. Será interesante en el futuro estudiar el impacto psicológico que las medidas adoptadas puedan haber tenido y cómo pueda mitigarse dicho impacto, dada la necesidad las mismas⁹.

Otras alertas infecciosas, epidemias o pandemias han ocurrido en el pasado (HIV, Ébola, virus gripales, por ejemplo) y otras surgirán en el futuro. La emergencia de este virus ha evidenciado nuestra vulnerabilidad y hemos de ser muy conscientes de que el mundo funciona como un todo, en especial para los agentes infecciosos. Al mismo tiempo, sabemos que los posibles paliativos vendrán de la ciencia. Hoy nadie puede predecir el curso de esta pandemia ni sus consecuencias últimas. Quizás la huella que deje sea más profunda de lo imaginamos pero, en cualquier caso, hemos de tener la convicción de que, al menos desde el punto de vista sanitario, estamos actuando racionalmente, conforme a las evidencias científicas de que disponemos, para afrontar esta pandemia que ha puesto en crisis al mundo entero.

Bibliografía

- 1 CDC . 20/02/2018. One health. <https://www.cdc.gov/onehealth/> [Google Scholar]
- 2 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. Daily risk assessment on COVID-19, 25 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>.
- 4 European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019(COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEAand the UK–sixth update –12 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
- 5 Mallapaty S. Why does the coronavirus spread so easily between people?. *Nature.* 2020;579(7798):183. doi:10.1038/d41586-020-00660-x.
- 6 Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 59. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). https://www.mscbs.gob.es/profesionales/salud-Publica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_59_COVID-19.pdf.

- 7 European Centre for Disease Prevention and Control Facts about COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus/facts>.
- 8 Anderson RM, Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?. The Lancet, ISSN: 0140-6736, Vol: 0, Issue: 0. DOI10.1016/s0140-6736(20)30567-5
- 9 Brooks SK, Webster RK, Smith LE. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. The Lancet. 2020; 395 (10227): 912-920.

Lucila Madariaga Torres
*Presidenta de la Sección de Vacunas de la
Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Dpto. Inmunología, Microbiología y Parasitología de la
Facultad de Medicina y Enfermería. UPV/EHU*