

COVID-19: Evolución del conocimiento epidemiológico y patogénico en los primeros cuatro meses de pandemia

COVID-19: Evolution of epidemiological and pathogenic knowledge in the first four months of pandemic

Aland Bisso-Andrade ¹

El 31 de diciembre del 2019, las autoridades sanitarias de la China informaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el reporte de 44 casos de neumonía atípica de etiología microbiana aún desconocida ocurridos en la ciudad de Wuhan. Poco después se dio a conocer que se trataba de un nuevo coronavirus al que en adelante se le llamaría SARS-Cov-2 y a la enfermedad producida se le denominó COVID-19. Debido a que el brote se intensificó rápidamente, el 30 de enero del 2020 la OMS declaró que estábamos frente a una emergencia de salud pública de interés internacional y el 11 de marzo de 2020 anunció oficialmente la pandemia de COVID-19.¹ Para esta fecha ya se habían reportado 118 000 casos de infectados en 114 países y la muerte de 4 291 personas.

Excepto China y Corea del Sur, la mayoría de países no tomaron con seriedad la declaración de emergencia de la OMS del 30 de enero. Los vuelos internacionales se siguieron realizando durante todo el mes de febrero por todo el mundo y las labores cotidianas, así como los espectáculos públicos, no tuvieron ninguna restricción. Viendo las cosas en retrospectiva, se perdió un tiempo valioso, el brote de Wuhan fue subestimado. Ya se conocía que el nuevo SARS-Cov-2 tenía un alto grado de transmisión entre seres humanos con un “Ro” aproximado de 3.0 y que, del 31 de diciembre de 2019 al 28 de febrero de 2020, se habían notificado 83 631 casos de COVID-19 y 2 858 muertes en 51 países.²

La OMS tardó demasiado en declarar la pandemia; los países tuvieron una reacción sanitaria tardía y, aun así, no todos respondieron igual. Cuando se observan las curvas, tanto lineales como logarítmicas de los casos confirmados

Bisso-Andrade, A. COVID-19: Evolución del conocimiento epidemiológico y patogénico en los primeros cuatro meses de pandemia. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2019;33(2):53-55. <https://doi.org/10.36393/spmi.v33i2.519>

y de los fallecimientos, ambas se elevan dramáticamente pocos días después del anuncio de pandemia del 11 de marzo por la OMS.³ Eso no es casualidad, de hecho conocían perfectamente lo que se venía. Revisemos los siguientes reportes.^{3,4} El 10 de marzo, Italia tenía un registro de 10 149 casos, pero el 17 de marzo ya estaba en 31 506 casos; España, 1695 casos el 10 de marzo y 14 769 casos una semana después; Francia, 1 794 casos el 10 de marzo y 9 124, el día 18; y, así, sucesivamente, se repite lo mismo en casi todos los países. El Perú no fue la excepción: el 10 de marzo tuvo un reporte de 11 casos y para el día 17 ya estaba en 117 casos. Muy diferente a lo que había ocurrido en China, quien luego de haber presentado una elevación sostenida de casos durante enero y febrero (casi 80 000 casos en dos meses), desde el 1 de marzo hasta el 6 de mayo solo reportó 1 280 casos nuevos, mostrando una curva plana sostenida como fiel reflejo de control de la pandemia. Sin embargo, pese a la rápida elevación de casos y muertes en todo el mundo, los gobiernos de países como México, Brasil, Estados Unidos y el Reino Unido se negaron a aceptar la realidad y no dieron las medidas de contención que la pandemia exigía. El primer ministro británico, Boris Johnson, quien antes había subestimado públicamente la trascendencia del COVID-19, se infectó y terminó en cuidados intensivos; Donald Trump, con su conocido sarcasmo y ridículos comentarios, lidera un país que, el 17 de marzo contaba con 6 096 casos y 121 fallecidos y el 7 de mayo alcanzaba 1'257 000 casos y 77 000 fallecidos, presenta una curva incontenible (sin pico predecible) de casos acumulados y de muertes. Aun así, no cumplen las medidas de cuarentena y de distanciamiento de manera estricta, y se observa que por encima de la salud pública prima la actividad comercial y el interés económico. Más allá de las medidas de prevención hartamente recomendadas

¹ Médico internista. Past presidente de la SPMI



y el ejemplo de la férrea política sanitaria de algunos países asiáticos, cada país viene haciendo su pandemia particular. Los factores son múltiples. En países como Suecia, Suiza y Alemania -donde no existe el comercio informal, el transporte público es óptimo y los niveles de educación y de civismo en la población son altos y las medidas de salud pública funcionan- la curva de casos se aplana. Completamente diferente a lo que vemos a diario en países de nuestras latitudes, especialmente en el Perú, y de ahí que no haya cuando alcanzar el ansiado pico de la curva. De otro lado, hay que considerar que el número total de casos depende del número y tipo de pruebas diagnósticas que realice cada país; sin embargo, el número de fallecidos depende de diversos factores. Aun cuando la mortalidad en mayores de 85 años es alrededor del 30%, el rango de mortalidad general fluctúa entre el 0,9% (la tasa más baja registrada en Singapur) al 13,8% (la tasa más alta registrada en Italia).⁴ Al 8 de mayo, la mortalidad en los EE.UU. era de 5,9% y en el Perú de 2,7%. El número de fallecidos depende fundamentalmente del tipo de población afectada y del grado de cobertura de los servicios de salud. La población mayor de 60 años y las personas con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y enfermedades pulmonares crónicas siguen siendo las de mayor riesgo para presentar complicaciones graves y muerte, en todo el mundo. En el Perú se ha encontrado que las personas con obesidad ($IMC \geq 30$) tienen ocho veces más riesgo de muerte. Un estudio, realizado en 5 700 pacientes COVID-19 hospitalizados en Nueva York, encontró que el 42% de los pacientes tenían obesidad, lo cual se consideró un factor de riesgo para la insuficiencia respiratoria que conducía a la ventilación mecánica.⁵ De hecho, en poblaciones con alta densidad de adultos mayores, tal como muchas regiones europeas, el porcentaje de fatalidad será mayor. Situación que es más grave cuando el SARS-Cov-2, sobre todo en países como el nuestro, ingresa a casas de reposo del adulto mayor o asilos de beneficencia pública, donde, además del factor edad y comorbilidades, se suman un estado sanitario deficiente y una asistencia médica tardía. Queda claro que los países con mayor número de camas de hospitalización y más unidades de cuidados intensivos tienen una mejor capacidad de respuesta; sin embargo, la infraestructura adecuada y el mejor equipamiento requieren al mismo tiempo la participación de un personal de salud que pueda contar con el adecuado equipo de protección. Es probable que un alto porcentaje del personal de salud que se contagia, incluso fallece, se debe a que no fueron dotados de equipos de protección de calidad en forma oportuna o que los mismos fueron mal utilizados.

Respecto al uso de mascarilla, inicialmente estaba destinada solo para el personal de salud y pacientes sintomáticos; pero, al descubrirse que el SARS-Cov-2 es capaz de transmitirse tempranamente incluso desde pacientes asintomáticos, se produjo la recomendación generalizada de su uso. Hoy en día, la OMS aun sostiene que no hay evidencia suficiente para sustentar que el enmascaramiento universal de la población pueda evitar el contagio de

infecciones respiratorias, incluido el COVID-19. No obstante, la OMS deja claro que además de los pacientes sintomáticos y el personal de salud, el uso de mascarilla se recomienda en zonas populosas de alta densidad con transmisión comunitaria; también cuando sea inevitable guardar el distanciamiento adecuado; en centros de trabajo muy cerrados, buses y escuelas; y, en todas las personas consideradas vulnerables o con alto riesgo de contraer la infección.⁶ En ese sentido, el hacinamiento de los centros penitenciarios y las escuelas de formación policial-militar tienen un alto riesgo de transmisión masiva. En el Perú, el 30 de abril del 2020, el ministro del Interior anunció que 510 cadetes y alumnos de la escuela de policía dieron positivo para COVID-19.⁷

Patogénesis y morbimortalidad

Ha sido una constante en todos los países encontrar una tasa de mortalidad muy alta entre los pacientes con COVID-19 que ingresan a ventilación mecánica en comparación a los pacientes con insuficiencia respiratoria por neumonía viral de otra etiología. Un estudio del *Intensive Care National Audit and Research Center (ICNAR)* muestra una tasa de mortalidad de 35,1% en pacientes con neumonía viral que tuvieron ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos (UCI) entre 2017 y 2019; sin embargo, el ICNAR encontró una mortalidad de 66,3% en 3 883 pacientes COVID-19 que ingresaron a una UCI en el Reino Unido. Al 10 de abril 2020, habían fallecido 871 pacientes de los 1 053 que necesitaron ventilación mecánica; 818 sobrevivieron y 2 194 todavía estaban recibiendo tratamiento en la UCI.⁸ Al respecto, se ha encontrado que el COVID-19 presenta una fisiopatología de alto daño tisular. El SARS-Cov-2 tiene una afinidad 10 a 20 veces mayor que su predecesor SARS-Cov-1 para unirse al receptor ECA2 y lograr su internalización celular. La espícula del virus que se une al receptor ECA2 (glicoproteína S) es cortada por las enzimas TMPRSS2 y las catepsinas a fin de poder iniciar su ingreso a la célula, similar a lo que hace el SARS-Cov-1; sin embargo, el SARS-Cov-2 utiliza una enzima adicional llamada furina. Esta es una proteinasa que, además de mejorar el ataque viral, hace un primer corte de la espícula de los nuevos virus replicados permitiendo que abandonen la célula humana preactivados y listos para una nueva invasión. La furina, al estar presente en muchos tejidos humanos, eleva notablemente la afinidad del SARS-Cov-2 por los receptores ECA2 y además incrementa su transmisibilidad y virulencia. Este mecanismo determina una rápida invasión y deterioro no solo de los alveolos pulmonares sino también de otros tejidos provistos de células con ECA2, tales como el sistema cardiovascular, el hígado, los riñones, el encéfalo y el tejido gastrointestinal; de ahí que el paciente, además de neumonía grave, puede presentar miocarditis, diarrea, vómitos, encefalitis, incluso evolucionar a la falla multiorgánica. Es así que los pacientes con mayor expresión tisular del receptor ECA2, como diabéticos e hipertensos, presentan mayor riesgo de gravedad.⁹⁻¹¹

Una manifestación grave que se ha observado en pacientes COVID-19 es el llamado síndrome de tormenta de citoquinas, ocasionado por la reacción exagerada del sistema inmune en respuesta al agente invasor. Un fenómeno que constituye el mayor factor de muerte en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Durante el proceso, las células efectoras inmunes liberan gran cantidad de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1 β , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y especies de oxígeno reactivo) y quimiocinas (como CCL2, CCL-5, proteína inducida por IFN γ -10 y CCL3), todos contribuyen al desarrollo del SDRA y al mismo tiempo generan una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada y fatal.¹² El estudio histopatológico del pulmón de pacientes que tuvieron SDRA por COVID-19 muestra pérdida de neumocitos, formación de membranas hialinas, infiltrado inflamatorio a predominio monocitario y espacios intraalveolares caracterizados por tener células sincitiales multinucleadas con neumocitos agrandados atípicos debido al efecto citopático del virus.¹³

De otro lado, la intensa respuesta inflamatoria que genera el SARS-Cov-2 determina un estado agudo de coagulopatía que conlleva a fenómenos trombóticos venosos y arteriales, tales como trombosis pulmonar profunda, infarto de miocardio, isquemia cerebral, trombosis microangiopática, trombosis mesentérica y la coagulación intravascular diseminada como evento final del proceso. El fenómeno trombótico descrito sustenta la recomendación de la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular.¹⁴ Sin embargo, un estudio francés realizado en 150 pacientes internados en UCI con SDRA y ventilación mecánica encontró que 64 pacientes desarrollaron complicaciones trombóticas pese a recibir anticoagulación profiláctica.¹⁵ La patogénesis del COVID-19, particularmente el tipo de injuria pulmonar que produce, constituye un reto de enorme dimensiones para la medicina actual, habida cuenta que aún no se dispone de drogas antivirales altamente efectivas ni de una vacuna a corto plazo.

Lima, 7 de mayo del 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS (27 de abril, 2020). URL: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-COVID-19>
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-39 (28 February, 2020) URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-COVID-19.pdf?sfvrsn=5bbf3e7d_4
3. Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins University - Medicine (07 May, 2020). URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. WORLDOMETER. COVID-19 Coronavirus Pandemic. (May 7, 2020) URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020, Apr 22. doi:10.1001/jama.2020.6775
6. OMS. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Interim guidance. 6th April 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693>
7. Diario peruano “El Comercio” del 30 de abril del 2020. (Impreso y online)
8. Report-On-3883-Patients-Critically-Ill-With-COVID-19. *ICNARC*. Publicado online el 10 de abril de 2020.
9. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol*. 2020 Apr 19;83:104327
10. Shang J, Wan Y, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 May 6. doi: 10.1073/pnas.2003138117
11. Shailendra K. Saxena. Editors. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics. (Springer. 2020). URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-981-15-4814-7>
12. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. The pathogenesis and treatment of the cytokine storm in COVID-19. *J Infect*. 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):420–422
14. Barrett CD, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14860.
15. Helms J, Tacquard Ch, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 May 4:1-10. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x

CORRESPONDENCIA
albian44@yahoo.es