

# LA PANDEMIA COVID-19. SUS RASGOS MÁS DISTINTIVOS

Dr. Oscar BOTTASSO<sup>1</sup>

## Resumen

Hacia fines de noviembre de 2019, comenzó a detectarse una serie de casos de neumonía sin diagnóstico etiológico preciso en Wuhan, China. Poco tiempo después, concretamente a principios de enero de 2020 fue posible determinar que su agente causal era un nuevo coronavirus, inicialmente denominado 2019-nCoV y luego coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), aunque también se lo suele identificar como COVID-19. La enfermedad que afecta particularmente las vías respiratorias se generalizó rápidamente dado la transmisión entre personas, habiendo ocasionado brotes significativos a nivel planetario con un variado espectro de morbilidad y una tasa de mortalidad que en líneas generales oscila entre un 3 y 4%. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia COVID-19; la cual ha puesto en jaque a los sistemas de salud y la economía global, atento a los desafíos que plantean las pautas de prevención, la atención clínica y las cuestiones socioeconómicas vinculadas a las medidas de aislamiento y la consabida cuarentena.

## 1. El virus y la respuesta inmune

Ubicado en la familia *Coronaviridae* y el género betacoronavirus, el SARS-CoV-2 viene a constituir el séptimo de estos virus capaces de infectar a las personas. Su estructura es una cadena de ácido ribonucleico (ARN) dotado de una envoltura procedente de las células en las cuales se replica. Los coronavirus humanos suelen ocasionar enfermedades estacionales leves, pero en años recientes también han sido responsables de brotes como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y síndrome respiratorio de Medio Oriente. Los análisis genéticos implican a los murciélagos como un reservorio natural de coronavirus, aunque también podrían existir otros animales como posibles hospederos intermedios.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica para una serie de enzimas (proteasas y una ARN polimerasa dependiente de ARN), a la par de varias proteínas estructurales (Figura 1). Rodeada por la envoltura viral, se halla la cápside helicoidal constituida por proteínas de

---

<sup>1</sup> Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (UNR-CONICET). Investigador de la Carrera del Investigador Científico de la UNR.

nucleocápside (N) unidas al genoma de ARN. En la envoltura se insertan las proteínas virales de membrana (M), envoltura (E, *envelope*) y la espiga o espícula (S, del inglés *spike*). La proteína S se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) presente en la membrana de los neumocitos tipo 2 y las células epiteliales intestinales. Tras ello, la proteína S se escinde por una serina proteasa de la membrana plasmática, y así consigue ingresar a la célula del hospedero para su replicación y posterior egreso.

De momento, los estudios realizados indican que en la enfermedad leve (la mayoría de los casos) la respuesta inmune hacia el virus se centraliza en la producción de interferón tipo I y el accionar de linfocitos T CD4+ (del fenotipo T helper/colaborador 1) y CD8+ (encargados de eliminar a las células infectadas), a la par de la síntesis de anticuerpos abocados a impedir el ingreso del virus a las células; lo cuales tomados en su conjunto sirven para controlar la infección.

En casos severos, al parecer se produce una demora inicial en la respuesta antiviral seguido de una intensa producción de mediadores inflamatorios (citocinas) sumado a una afluencia de monocitos y neutrófilos al pulmón, fundamentalmente en el alvéolo. Acompañando al cuadro flogósico, se genera una insuficiencia respiratoria, que los pacientes refieren como falta de aire. Otra característica muy típica de los enfermos con formas graves es un descenso en el número de linfocitos circulantes (linfopenia), lo cual podría ser el resultado de una supresión a nivel de la médula ósea (de donde provienen dichas células) o bien que el mismo virus afecte la sobrevida linfocitaria por mecanismos directos o indirectos. Los anticuerpos neutralizantes IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 pueden detectarse dentro de las 2 semanas posteriores a la infección. Los estudios realizados apuntan a que los mismos podrían conferir protección ante una segunda exposición al virus (vía del referido impedimento para ingresar a la célula), pero se desconoce cuánto duraría dicho estado de resistencia en el tiempo.<sup>2</sup>

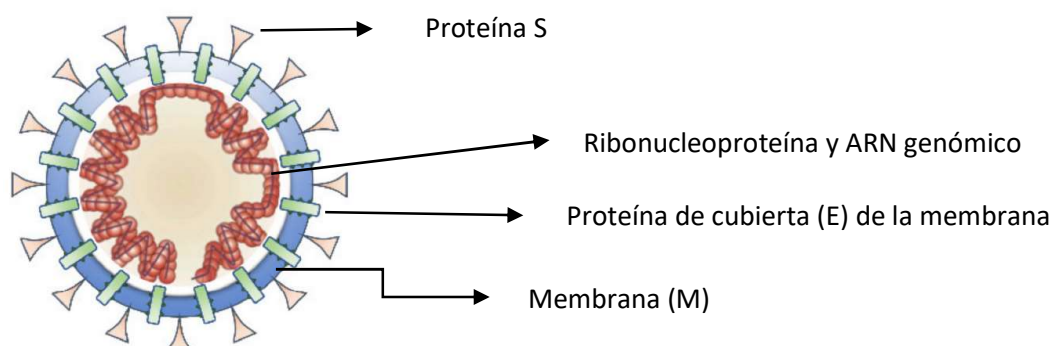


Figura 1. Representación de la estructura de SARS-CoV-2

<sup>2</sup> La figura se adaptó de la publicación en Pathogens 2020, 9:231; doi:10.3390/pathogens9030231

## **2. Transmisión y características clínicas**

Se cree que SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de gotitas respiratorias y de fómites, aunque también existiría la posibilidad de una transmisión fecal-oral. Podría extenderse a distancias más largas de los pocos metros vía de estos aerosoles. Producida la infección, el curso clínico de COVID-19 es variable, aunque bien pueden distinguirse las formas leve, intermedia y grave. Asimismo, se ha identificado que la transmisión puede darse también a través de individuos asintomáticos.

Para el caso de los sintomáticos, el período de incubación (esto es el tiempo desde la exposición hasta el comienzo de la manifestación clínica) es de 4 a 5 días en promedio (quizás más). Dentro de los síntomas más habituales se incluyen tos, fiebre y agotamiento.

En tanto que la mayoría de las personas con COVID-19 experimentan una enfermedad de poca cuantía o no complicada (80%), un porcentaje próximo al 15% desarrolla una variedad que demanda hospitalización y oxigenoterapia, mientras que la fracción restante debe ser ingresada a una unidad de cuidados intensivos. En los casos severos de COVID-19 puede presentarse el síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y shock séptico, falla multiorgánica, con daño renal y miocárdico. El diagnóstico más común en pacientes con COVID-19 severo es la neumonía grave, que frecuentemente requiere ventilación mecánica.

Los enfermos añosos y aquellos con afecciones concomitantes (comorbilidades) tales como afecciones cardiovasculares, respiratorias, y metabólicas, tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones graves y consecuentemente fenecer.

El hecho que la hipertensión arterial constituya una de las comorbilidades más frecuentemente detectadas en la enfermedad progresiva por COVID-19, sumado a la demostración que SARS-CoV-2 infecta a las células tras la unión específica a ACE2, (expresada en el pulmón y otros tejidos como el tracto gastrointestinal) llevó a suponer que el tratamiento en base a la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), particularmente los dirigidos a ACE o los bloqueadores del receptor de angiotensina, podrían conducir a un aumento en la expresión de ACE2 con un consecuente mayor riesgo de infección y desarrollo de complicaciones graves. Afortunadamente, la evidencia recolectada hasta el presente no da sustento para apoyar que tales fármacos pudiesen favorecer el riesgo de infección por COVID-19. En el mismo sentido tampoco existen datos en favor que la ingesta de los inhibidores RAAS condicione una progresión hacia formas más

graves, y decesos cuando se lo compara con la evolución experimentada por los pacientes tratados con otros medicamentos antihipertensivos.

Respecto de la población pediátrica, en la gran mayoría de las series, los niños presentan un curso clínico más benigno, aunque existen casos aislados en los cuales se ha descrito un cuadro similar a la enfermedad de Kawasaki.

### **3. Diagnóstico y algunos conceptos sobre manejo**

El método de elección para el diagnóstico de COVID-19 se basa en una prueba denominada la reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa (PCR) a partir de material obtenido de las vías respiratorias (generalmente hisopados nasales y faríngeos); lo cual permite detectar la presencia del virus. También se están estudiando otras técnicas como determinación de anticuerpos circulantes, pruebas de amplificación de ácido nucleico isotérmico u otras estrategias diagnósticas, a fin de contar con herramientas que permitan una detección más rápida de la persona. Algunos de estos emprendimientos ya han dado resultados satisfactorios y están actualmente siendo implementados para su utilización a gran escala. Dentro del perfil de laboratorio bioquímico, los pacientes con COVID-19 pueden presentar, como ya se señaló, linfopenia, niveles elevados de mediadores asociados con la inflamación, por ejemplo, la proteína C reactiva, como así también otros marcadores vinculados a una activación de la cascada de coagulación (el dímero D). La presencia de una mayor carga viral y niveles aumentados de sustancias con actividad inflamatoria se dan fundamentalmente en los pacientes con enfermedad avanzada. Va de suyo que el grado de compromiso pulmonar requiere la realización estudios imagenológicos como la tomografía computarizada de tórax. En cuanto a las medidas de soporte, es importante detectar la presencia de infecciones concomitantes (fundamentalmente las respiratorias) a fin de instituir la asistencia respiratoria si fuera necesario, sin dejar de contemplar el tratamiento de secuelas u otra complicación. Es preciso que los pacientes con sospecha de COVID-19 oligosintomáticos/levemente enfermos se auto aíslen durante 15 días, período en el cual podrán ser medicados con antitérmicos, de requerirse, y estar atentos a si se produce un empeoramiento de los síntomas. Los pacientes con enfermedad más grave son internados para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria y en algunos casos hasta el shock séptico.

### **4. Modalidades terapéuticas en investigación y la obtención de vacunas**

Al presente se está llevando a cabo un importante número de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para precisar los efectos beneficiosos de agentes antivirales e inmunomoduladores en COVID-

19. Los compuestos antivirales bajo investigación incluyen una serie de inhibidores como los de la maduración del endosoma, de la ARN polimerasa, o de la síntesis y maduración de proteínas virales. Respecto de los inmunomoduladores se están analizando los efectos de interferón- $\beta$  y la neutralización de citocinas inflamatorias. Igualmente se están efectuando estudios referidos a la inmunización pasiva con plasma de convalecientes a la par de protocolos de inmunización activa (vacunas) entre los cuales existen diferentes modalidades: por ejemplo, virus vivos atenuados, virus quiméricos, subunidades, nanopartículas, ARN y ADN (todas estas estrategias en desarrollo experimental).

En la medida que se vaya consiguiendo evidencia confiable, se irán estableciendo nuevas pautas de control para las distintas variantes que presenta la enfermedad.

## **5. A manera de corolario**

La pandemia COVID-19 es un eslabón más en la cadena de infortunios a las que han estado expuestos los seres humanos a lo largo de la historia. Atento al conocimiento biomédico y posibilidades tecnológicas con que hoy se cuenta, es razonable vislumbrar que en el mediano plazo estén a nuestro alcance una serie de herramientas que nos posibiliten un control más racional y efectivo de esta patología. Concomitantemente, y en función de las variadas facetas que exhibe el cuadro nosológico, COVID-19 es una encrucijada que nos convoca a tomar debida nota de nuestro accionar ante la emergencia y apartarnos de aquellos cantos de sirena que habitualmente no llevan a buen puerto.

## **BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA**

ANDERSEN KG, RAMBAUT A, LIPKIN WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26:450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

ARONS MM, HATFIELD KM, REDDY SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 2020; Apr 24: NEJMoa2008457. doi: 10.1056/NEJMoa2008457

Best practice BMJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168>

HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, publicado online marzo 5 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

JIELIANG Chen. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A Quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect* 2020; 22: 69-71. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.

KIRKCALDY RD, KING BA, BROOKS JT. COVID-19 and postinfection immunity. Limited evidence, many remaining questions. *JAMA*, publicado online mayo 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.7869

MERAD M, MARTIN JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Rev Immunol* 2020 publicado online 6 mayo 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.

PANG J, WANG MX, ANG IYH, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 623. doi: 10.3390/jcm9030623

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*, publicado online abril 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775

ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433

SUBBRAO K. SARS-CoV-2: A new song recalls an old melody. *Cell Host Microbe* 2020; 27 (May 13) 692-694. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.019>,

SUN J, WAN-TING HE, WANG L, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Medicine* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>

SANDERS JM, MONOGUE ML, JODLOWSKI TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA* publicado online 13 de abril 2020; doi:10.1001/jama.2020.6019

TSE LV, MEGANCK RM, GRAHAM RL, et al. The current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses. *Front Microbiol* 2020; 11:658. doi: 10.3389/fmicb.2020.00658

VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A, MARTELLI L, RRGGERI M, CIUFFREDA M, BONANOMI E, D'ANTIGA L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, publicado online mayo 13 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

WILLIAMS B, ZHANG Y. Hypertension, renin–angiotensin–aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet*, publicado online mayo 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31131-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31131-4).

WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 10.1038/s41586-020-2196-x.

ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.

ZHOU P, YANG X-L. WANG X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.