

COVID-19

La **enfermedad por coronavirus de 2019**,³ más conocida como **COVID-19**, **covid-19**^{nota 1} o **covid**, e incorrectamente llamada **neumonía por coronavirus**, **coronavirus**^{nota 2} o **corona**, es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2.^{11 12} . El total de fallecidos hasta 2024 según (Hopkins, 2024 (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)) es de 6.881.955 de fallecidos, así mismo, según (Hopkins, 2024), a día de hoy, se han administrado un total de 13.338.833.198 vacunas.

Produce síntomas que incluyen fiebre, tos,¹³ disnea (dificultad respiratoria), mialgia (dolor muscular)¹⁴ y fatiga.^{15 16} En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda,¹⁷ sepsis¹⁸ y choque circulatorio. El choque séptico es la forma más común en estos casos, pero los otros tipos también pueden ocurrir. Por ejemplo, un choque obstructivo puede ser el resultado de una embolia pulmonar, complicación también posible.¹⁹ Según la OMS, la infección es mortal entre el 0,5 % y el 1 % de los casos.²⁰ Se han autorizado varios tratamientos antivirales por la FDA como pueden ser el paxlovid, remdesivir o molnupiravir en pacientes con un curso de la enfermedad de leve a moderado, con factores de riesgos en los que se quiera evitar una evolución grave de la enfermedad.²¹

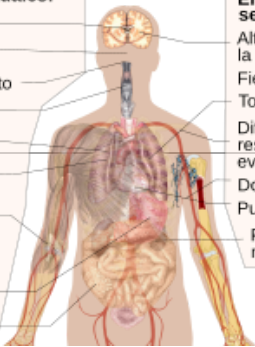
La transmisión del SARS-CoV-2 se produce mediante pequeñas gotas — microgotas de Flügge²² — que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar, que al ser despedidas por un portador (que puede no tener síntomas de la enfermedad o estar incubándola)²³ pasan directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos.^{24 25} También está documentada la transmisión por aerosoles (< 5µm).^{26 27} La propagación mediante superficies contaminadas o fómites (cualquier objeto carente de vida, o sustancia, que si se contamina con algún patógeno es capaz de transferirlo de un individuo a otro) no contribuye sustancialmente a nuevas infecciones.²⁸

Los síntomas aparecen entre dos y catorce días (período de incubación), con un promedio de cinco días, después de la exposición al virus.^{29 30 31 32} Existe evidencia limitada que sugiere que el virus podría transmitirse uno o dos días antes de que se tengan síntomas, ya que la viremia alcanza un pico al final del período de incubación.^{33 34} El contagio se puede prevenir con el lavado de manos frecuente, o en su defecto la desinfección de las mismas con alcohol en gel, cubriendo la boca al toser o estornudar, ya sea con la sangradura (parte hundida del brazo opuesta al codo) o con un pañuelo y evitando el contacto cercano con otras personas,²⁴ entre otras medidas profilácticas, como el uso de mascarillas. La OMS desaconsejaba en marzo la utilización de máscara quirúrgica por la población sana,^{35 36} en abril la OMS consideró que era una medida aceptable en algunos países.³⁷ No obstante, ciertos expertos recomiendan el uso de máscaras quirúrgicas basados en estudios sobre la Influenza H1N1, donde muestran que podrían ayudar a reducir la exposición al virus.³⁸ Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos recomiendan el uso de mascarillas de tela, no médicas.³⁹ Recomendación de los CDC (febrero de 2021).⁴⁰

Nombre

El 12 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió el genoma secuenciado⁴¹ del nuevo virus causante de la enfermedad y lo nombró temporalmente 2019-nCoV, del inglés **2019-novel coronavirus** (nuevo coronavirus), mientras que la enfermedad era llamada «infección por 2019-nCoV» en documentos médicos,^{42 43} y SARS

COVID-19

Síntomas habituales:	Fiebre	Tos seca	Fatiga
Síntomas no habituales: Dolor de cabeza Congestión nasal Disminución del olfato Dolor de garganta Tos con esputos Falta de aliento Dolor en músculos o articulaciones Escalofríos Náuseas y/o vómitos Diarrea		En enfermedad severa: Alteración de la conciencia Fiebre alta Tos con sangre Dificultad de respiración evidente Dolor torácico Pulso irregular Poca o nula micción	

Síntomas¹

Especialidad	Infectología
Complicaciones	Neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, COVID-19 persistente
Causas	SARS-CoV-2
Diagnóstico	RT-PCR cuantitativa, inmunoensayo, tomografía axial computarizada
Prevención	Ver lista ² [mostrar]
Frecuencia	701,413,950 a nivel mundial
Tasa de letalidad	1.02% de media, IFR de 0.04% a 28.3% e incluso 37.6% dependiendo de la edad (6,966,045 a nivel mundial)
Sinónimos	Enfermedad del coronavirus Neumonía por coronavirus

de Wuhan o *Wu Flu* (gripe de Wu) en Internet.^{44 45} El 30 de enero, la OMS recomendó que el nombre provisorio de la enfermedad fuera "enfermedad respiratoria aguda por 2019-nCoV", hasta que la Clasificación Internacional de Enfermedades diera un nombre oficial.⁴⁶ A pesar de esta recomendación, los medios y agencias de noticias continuaron usando la denominación *neumonía de Wuhan* para referirse a la enfermedad.^{47 48 49}

La OMS anunció el 11 de febrero de 2020 que COVID-19 sería el nombre oficial de la enfermedad.⁵⁰ El nombre es un acrónimo de **coronavirus disease 2019** (enfermedad por coronavirus 2019, en español). Se procuró que la denominación no contuviera nombres de personas o referencias a ningún lugar, especie animal, tipo de comida, industria, cultura o grupo de personas, en línea con las recomendaciones internacionales, para evitar que hubiera estigmatización contra algún colectivo.^{51 52}

En español, el género de la denominación de la enfermedad puede ser tanto femenino como masculino; sin embargo, el femenino fue desde un principio el preferido por la Fundéu BBVA y, posteriormente, por la Real Academia Española (RAE): *La COVID-19*, debido a que «COVID-19» es el acrónimo en inglés de **enfermedad por coronavirus de 2019**, donde *enfermedad* (palabra representada por la letra *D*, elemento principal del acrónimo) solo puede ser femenino en la lengua española.⁶ Aunque es el femenino el que utiliza la OMS en todos sus escritos, el uso del masculino se halla más estandarizado en el discurso público, según la RAE, por influencia del género de *coronavirus* y de otras enfermedades víricas: *el dengue*, *el MERS*, *el SARS*, *el Zika*, y otras.⁵³ La Fundéu BBVA también señala que se puede lexicalizar el nombre de la enfermedad en textos generales, escribiéndolo todo en minúsculas (*covid-19*) por tratarse de un sustantivo, en lugar de mayúscula inicial (*Covid-19*), como se usa en algunos escritos;⁶ y que no es infrecuente ni incorrecto usar solo el primer lexema de esta palabra compuesta (*COVID* en lugar de *COVID-19*). Esta simplificación se explicaría por el fenómeno de la economía lingüística, especialmente en el registro informal y discurso hablado.

Cuando se la escribe con dígitos («COVID-19» en vez de «COVID»), el uso del guion es obligatorio en español (es incorrecto «COVID19» —todo junto— o «COVID 19» —con espacio), ya que lo posee en la denominación oficial, y, además, la lengua española tiene la costumbre de separar las palabras que se componen de letras y números. Esto último lo lleva a cabo con un guion.⁵⁴

Respecto a su acentuación, ambas instituciones indican que el uso mayoritario del primer lexema de la palabra es agudo /ko'βið/ (**COVID**-19) —y que la voz es, de hecho, aguda en español—, por lo que solo una población minoritaria de hispanohablantes la acentúan como llana /'ko.βið/, por influencia del inglés, lengua de origen del término (**COVID**-19).⁵⁵ ⁵⁶ El nombre completo de la enfermedad ha de leerse preferentemente como: [ko'βið.dje.si'nwe.βe] en zonas de seseo, y como: [ko'βið.dje.θi'nwe.βe] en zonas no seseantes.

Historia

Descubrimiento

Véase también: Pandemia de COVID-19 en República Popular China#Inicio de la pandemia

En diciembre de 2019 hubo un brote epidémico de neumonía de causa desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China; el cual, según afirmó más tarde *Reporteros Sin Fronteras*, llegó a afectar a más de 60 personas el día 20 de ese mes.

Según el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CCDC), el 29 de diciembre un hospital en Wuhan (Hospital Provincial de Medicina Integrada Tradicional China y Occidental, también conocido como el hospital de Xinhua,) admitió a 4 individuos con neumonía, quienes trabajaban en un mercado de esa ciudad. El hospital informó esto al CCDC, cuyo equipo en la ciudad inició una investigación. El equipo encontró más casos relacionados al mercado y el 30 de diciembre las autoridades de salud de Wuhan comunicaron los casos al CCDC, que envió expertos a Wuhan para apoyar la investigación. Se obtuvieron muestras de estos pacientes para realizar análisis de laboratorio.⁵⁷



Escultura de un coronavirus ubicada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, México



El Mercado mayorista de mariscos del Sur de China en Wuhan, intervenido por las autoridades al ser el primer lugar donde se registró el virus SARS-CoV-2 en trabajadores y comerciantes del recinto.

El 31 de diciembre, el Comité de Salud Municipal de Wuhan informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que 27 personas habían sido diagnosticadas con neumonía de causa desconocida, habiendo 7 en estado crítico; la mayoría de estos casos eran trabajadores del mencionado mercado.⁵⁸ Para el 1 de enero de 2020, el mercado había sido cerrado y se había descartado que el causante de la neumonía fuera el SARS, el MERS, gripe, gripe aviaria u otras enfermedades respiratorias comunes causadas por virus.⁴²

El 7 de enero de 2020 los científicos chinos habían aislado el virus causante de la enfermedad, y realizaron la secuenciación del genoma. Esta secuenciación estuvo disponible para la OMS el 12 de enero de 2020, permitiendo a los laboratorios de diferentes países producir diagnósticos específicos vía pruebas de PCR.⁴²

El 12 de enero de 2020, las autoridades chinas habían confirmado la existencia de 41 personas infectadas con el nuevo virus, quienes comenzaron a sentir síntomas entre el 8 de diciembre de 2019 y el 2 de enero de 2020, los cuales incluían: fiebre, malestar, tos seca, dificultad para respirar y fallos respiratorios;⁴² también se observaron infiltrados neumónicos invasivos en ambos pulmones observables en las radiografías de tórax.⁴³

Propagación de la enfermedad

Véase también: Anexo:Cronología de la pandemia de COVID-19

Tras el primer brote de COVID-19 en Wuhan en diciembre de 2019, donde las autoridades chinas confirmaron 41 casos detectados entre el 8 de diciembre y el 2 de enero de 2020,⁴³ la ciudad dejó de informar casos hasta el 19 de enero, cuando se confirmaron 17 casos más. Para ese entonces ya se habían comunicado los primeros casos por COVID-19 fuera de China: dos en Tailandia y uno en Japón.⁵⁹

La rápida expansión de la enfermedad hizo que la Organización Mundial de la Salud, el 30 de enero de 2020, la declarara una emergencia sanitaria de preocupación internacional, basándose en el impacto que el virus podría tener en países subdesarrollados con menos infraestructuras sanitarias.⁶⁰ En esa fecha, la enfermedad se había detectado en todas las provincias de China continental,⁶¹ y se diagnosticaban casos en otros 15 países.

El 11 de marzo la enfermedad se hallaba ya en más de 100 territorios a nivel mundial, y fue reconocida como una pandemia por la OMS.⁶² El número de casos confirmados continuó creciendo hasta alcanzar los 500 mil casos a nivel mundial el 26 de marzo de 2020.⁶³

Para prevenir la expansión del virus, los gobiernos han impuesto restricciones de viajes, cuarentenas, confinamientos, aislamiento social, cancelación de eventos, y cierre de establecimientos no esenciales. La pandemia está teniendo un efecto socioeconómico disruptivo,⁶⁴ y el miedo a la escasez de provisiones ha llevado a compras de pánico. Ha habido desinformación y teorías conspirativas difundidas en línea sobre el virus,⁶⁵ ⁶⁶ e incidentes de xenofobia y racismo contra los ciudadanos chinos y de otros países del este y sudeste asiático.⁶⁷

Efectos sociales de la pandemia

Se ha comprobado que las cuarentenas, restricciones al tráfico de personas y los aislamientos que se están dando a causa de la pandemia tienen efectos psicológicos negativos.⁶⁸ A finales de enero, la Comisión Nacional de Salud de China publicó una guía de manejo de las crisis psicológicas, en la que propugnaba la intervención de las personas afectadas, contactos cercanos, los encerrados en sus hogares, los familiares y amigos de los pacientes, personal sanitario y el público general que lo requiriera.⁶⁹ ⁷⁰ Según estudios realizados en 2020, se confirma que ha afectado en mayor medida a la salud mental de las mujeres que a la de los hombres. Entre los motivos se encuentra el aumento de la violencia de género y su situación socioeconómica más precaria. Buena parte de las mujeres trabajan en el sector de la restauración y del turismo, de los más afectados por la pandemia, además de ser las principales cuidadoras de personas enfermas, de niños y de personas de la tercera edad.⁷¹ ⁷²

El aislamiento ha provocado que muchos enfermos no puedan continuar con sus tratamientos, agravando sus problemas de salud. En estos escenarios, las mujeres, ya sean familiares o cuidadoras, suelen tener un papel fundamental.⁷³

Epidemiología

En esta enfermedad se describe un "triángulo epidemiológico causal" que está formado por: el medio ambiente, el agente etiológico (el virus SARS-CoV-2) y el huésped.

Transmisión

De persona a persona

Las rutas de transmisión de persona a persona del agente etiológico SARS-CoV-2 incluyen la transmisión directa por inhalación de microgotas y aerosoles liberadas a través de tos, estornudos, la respiración, el habla, los gritos o el canto,^{22 74 75} o por contacto de las manos con superficies contaminadas, que luego tocan las membranas mucosas orales, nasales u oculares.⁷⁶ También se puede transmitir a través de la saliva, y posiblemente por la ruta fecal-oral.²⁵

Un estudio con 2143 niños sugiere que este grupo de la población puede ser un factor crítico en la rápida propagación de la enfermedad.⁷⁷

La gente vacunada todavía puede transmitir la COVID, aunque es más difícil.⁷⁸ Así que los vacunados todavía deben realizar resoluciones preventivas (lavarse las manos con jabón, ponerse mascarilla, mantener la distancia social, etc.) para que la enfermedad no se propague, especialmente hacia gente vulnerable.

Persistencia en superficies

De acuerdo con los estudios publicados en las revistas científicas New England Journal of Medicine (el 17 de marzo de 2020) y The Lancet Microbe (2 de abril), la persistencia en las distintas superficies es la siguiente:⁷⁹

- Papel y pañuelos de papel: 3 horas
 - Cobre: 4 horas
 - Cartón: 24 horas
 - Madera: 2 días
 - Tela: 2 días
 - Acero inoxidable: 2 - 3 días
 - Plástico de polipropileno: 3 días
 - Cristal: 4 días
 - Billetes: 4 días
 - La parte exterior de una mascarilla: 7 días
-
- De 21° a 23° y a 40% de humedad relativa.
 - A 71° y a 65% de humedad relativa.

La Organización Mundial de la Salud recomienda por este motivo que se desinfecten las superficies, especialmente en el entorno sanitario. Fuera de este, el rol que puede tener la transmisión por fómites es desconocido, pero menos importante que cuando se produce por contacto estrecho con una persona infectada.⁸⁰

Transmisión vertical

Actualmente, son muchos los estudios que se centran en evaluar la posible transmisión vertical.⁸¹ Hasta el momento, las pruebas que se han realizado descartan la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido amniótico, en la sangre de cordón umbilical y en la leche materna.⁸¹

Sin embargo, aún es muy temprano para saber con certeza si la transmisión vertical puede presentarse o no, puesto que existen casos en los se ha demostrado la presencia de anticuerpos en neonatos nacidos de madres portadoras del virus.⁸¹ Por tanto, aunque es cierto que esta evidencia proviene de un número pequeño de casos, esto demuestra aun más la posibilidad de transmisión vertical.⁸¹

En cuanto a la lactancia materna, no se ha conseguido evidenciar la presencia de SARS-CoV-2 en la leche materna de pacientes infectadas.⁸¹ Por consiguiente, al no existir riesgo de contagio a través de la leche materna, no se contraindica la lactancia materna en las pacientes infectadas siempre que se tomen las medidas de higiene necesarias, entre ellas, el lavado de manos y el uso correcto de la mascarilla.⁸¹

Ritmo reproductivo R₀

El número reproductivo R_0 es el número promedio de nuevos contagios que una persona infectada puede generar; cuanto mayor es este, mayor es el potencial pandémico de una enfermedad. La Academia China de las Ciencias estimó en febrero de 2020 para la COVID-19, un número reproductivo o $R_0=4$, aunque existe incertidumbre sobre muchos de los factores que se tomaron en consideración para calcular el R_0 . El Imperial College de Londres calculó un $R_0=1,5$ a $3,5$.⁸²

Paciente cero

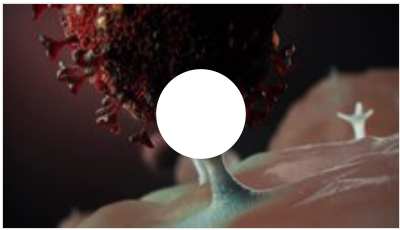
Se llama caso índice o "paciente cero" al caso que da lugar a la atención del investigador y origina acciones para conocer un foco de infección; corresponde al primero caso confirmado por la autoridad sanitaria y conduce (indica) hacia un brote localizado.^{83 84 85}

Paciente uno

A veces el primer caso de COVID-19 identificado por el sistema sanitario (*caso índice o paciente 0*), no coincide con el caso que da origen a la epidemia. El "caso índice auténtico" o "caso primario" sería el primero que inicia el brote epidémico.⁸⁶

Agente etiológico

El agente causal del COVID-19 es el virus (SARS-CoV-2),^{11 87} que es un tipo de *Orthocoronavirinae*.^{6 11} Fue descubierto y aislado por primera vez en Wuhan, China, tras provocar la epidemia de enfermedad por coronavirus de 2019-2020. Parece tener un origen zoonótico, es decir, que pasó de un huésped animal (un murciélago) a uno humano.⁸⁸ El genoma del virus está formado por una sola cadena de ARN, y se clasifica como virus ARN monocatenario positivo. Su secuencia genética se ha aislado a partir de una muestra obtenida de un paciente afectado por neumonía en la ciudad china de Wuhan.^{89 90 91 92 93}



Video animado del virus SARS-CoV-2.

Fisiopatología

El ARN del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), 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 cuatro proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus. La proteína S contienen 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.⁹⁵



Ciclo de multiplicación celular del SARS-CoV-2, virus causante de la enfermedad.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón.⁹⁶ Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy altos. Y el nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-2 por parte del virus. Este mismo mecanismo fue observado en el brote producido por síndrome respiratorio agudo grave en 2003.⁹⁵

La glicoproteína S de la envoltura del virus interacciona con el receptor celular ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2), una proteína de la membrana celular que cataliza la conversión de angiotensina I en el nonapéptido angiotensina 1-9 o de angiotensina II en angiotensina 1-7. El virus entra por endocitosis. Una vez en el endosoma ocurre una bajada de pH mediada por lisosomas, que promueve la fusión de la membrana del endosoma con la envoltura del virus, lo que libera la nucleocápside al citoplasma. Proteasas celulares degradan la cápside y el genoma del virus queda libre en el citoplasma. A continuación, al ser un genoma ARN sentido positivo, la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas que son procesadas y se forma el complejo de replicación y transcripción. Luego se sintetiza la hebra complementaria de ARN pre-genómico sentido negativo que servirá como molde para replicar el genoma viral sentido positivo. Además, el complejo de replicación y transcripción sintetizará a una serie de ARN subgenómicos sentido positivo, más pequeños. Estos son los que se traducirán a las proteínas virales. Todo este proceso ocurrirá en el citoplasma de la

célula. Se irán sintetizando las proteínas estructurales que se expresarán en la membrana del retículo endoplasmático. Ahí, en el retículo, es donde ocurrirá el ensamblaje. De hecho la envoltura del virus proviene de la membrana del retículo endoplasmático. La partícula viral viajará, a través del sistema de transporte de vesículas celular en el que interviene el aparato de Golgi, hasta la superficie. La partícula viral saldrá de la célula por exocitosis. Tras una última fase de maduración, en la que intervienen proteasas virales, todos los componentes del virus encajarán, la partícula será infecciosa y podrá comenzar un nuevo ciclo celular.⁹⁷

El virus puede pasar a través de las mucosas, especialmente la mucosa nasal y laríngea, luego ingresa a los pulmones a través del tracto respiratorio. Entonces el virus atacaría a los órganos objetivo que expresan ECA2, como los pulmones, el corazón, el sistema renal y tracto gastrointestinal. El virus comienza un segundo ataque, causando que la condición del paciente empeorar alrededor de 7 a 14 días después del inicio. La reducción de linfocitos B puede ocurrir temprano en la enfermedad, que puede afectar la producción de anticuerpos en el paciente. Además, los factores inflamatorios asociados con las enfermedades que contienen principalmente IL-6 aumentaron significativamente, lo que también contribuyó al agravamiento de la enfermedad alrededor de 2 a 10 días después del inicio. El espectro clínico de COVID-19 varía de formas asintomáticas⁹⁸ a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria severa que requiere ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), a manifestaciones en varios órganos y sistemas produciendo sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica.⁹⁵

El período de incubación, es decir el tiempo que transcurre desde que una persona se infecta por el virus hasta que presenta síntomas, oscila en general entre los 4 y los 7 días, en el 95 % de las ocasiones es menor a 12.5 días. Los límites extremos se han establecido entre 2 y 14 días después del contagio.⁹⁹

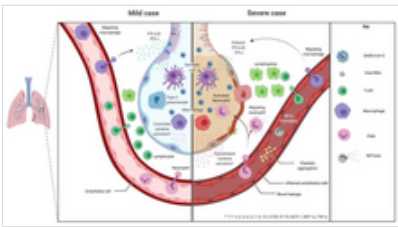
A nivel inmunológico, se ha evidenciado niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia (disminución de linfocitos en sangre) e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de COVID-19 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El síndrome de liberación de citoquinas se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimérico). Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con COVID-19 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta 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 en el tejido pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación pulmonar aumentada estaría asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19.⁹⁵

Respuesta en el embarazo

Hoy en día, son muchas las incógnitas acerca de la situación de las mujeres embarazadas durante la pandemia del COVID-19. Debido a que son propensas a sufrir complicaciones e infecciones graves por otros tipos de coronavirus, se les ha considerado como grupo de riesgo y aconsejado que tomen una serie de medidas preventivas adicionales.¹⁰⁰

Algunas de las respuestas en el embarazo pueden ser:

- Inmunológica: Al igual que a la de otros virus, la respuesta inmunitaria a la COVID-19 dependerá de si se dispone de un sistema inmunitario sano. Este se adapta durante el embarazo para permitir el desarrollo de un feto cuya carga genética solo comparte a medias con su madre, lo que conlleva a una reacción inmunitaria diferente frente a las infecciones durante



Diferencias entre la respuesta inmune leve y grave durante la infección por SARS-CoV-2. Los casos leves y moderados muestran una respuesta controlada con mayor expresión de IL-1β, IL-1RA, IL-2RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF básico, G-CSF, GM-CSF, HGF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF, TNF-α y VEGF. Por otra parte, en los casos graves se ha observado un mecanismo inmunopatológico mediado por un aumento de IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP-1, MIP-1a y TNF-α.⁹⁴

la etapa del embarazo.¹⁰⁰

- Respiratoria: Existen numerosos factores que aumentan la vulnerabilidad de las embarazadas a las infecciones respiratorias graves. Dos ejemplos de ello pueden ser la disminución de la capacidad pulmonar y la incapacidad de eliminar las secreciones.¹⁰¹
- Coagulación: Durante el embarazo, los niveles de coagulación en el sistema circulatorio son elevados, y la patogénesis del SARS-CoV-2 puede guardar una relación con ello. Los eventos tromboembólicos con mortalidad asociada son un riesgo para las embarazadas.¹⁰⁰

Sin embargo, partiendo de la base de las pruebas actuales, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre si las embarazadas corren un mayor riesgo de sufrir consecuencias graves debido a este virus.¹⁰⁰

Además, otros ensayos clínicos han demostrado que el SARS-CoV-2 puede afectar al periodo del embarazo de diferentes formas. Por un lado, no existen muchas evidencias acerca de su impacto durante las 12 primeras semanas de gestación. Por otro lado, la infección por la COVID-19 puede ocasionar consecuencias negativas durante el periodo de embarazo. Algunos ejemplos de ello pueden ser la restricción del crecimiento del feto, el nacimiento prematuro y la mortalidad perinatal, es decir, la muerte del feto después de las 22 o 28 semanas completas de embarazo, así como a la muerte de niños recién nacidos con 7 días de vida.¹⁰¹

Signos y síntomas

Las personas infectadas pueden estar asintomáticas o presentar un cortejo de síntomas que oscilan desde leves a muy graves, entre ellos fiebre, disnea¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴ y tos seca.¹³ La COVID-19 afecta de distintas maneras en función de cada persona. La mayoría de las personas que se contagian presentan síntomas de intensidad leve o moderada, y se recuperan sin necesidad de hospitalización. La diarrea y otros síntomas de rinofaringe, como estornudos, rinorrea y dolor de garganta, son menos frecuentes.¹⁰⁵ Aunque las personas de avanzada edad son más vulnerables a la enfermedad, a mitad de marzo de 2020, la OMS recordó que los jóvenes también pueden tener complicaciones e incluso llegar a la muerte por el virus.¹⁰⁶

Los síntomas de la COVID-19 son inespecíficos y su presentación, según la OMS, puede incluso carecer de síntomas (asintomático). En base a una muestra estadística de 55 924 casos confirmados por laboratorio, la frecuencia de presentación de los síntomas en la población china era la del cuadro adjunto.¹

Síntoma presente:	
Fiebre	87,9
Tos seca	67,7
Fatiga	38,1
Producción de esputo	33,4
Disnea (dificultad respiratoria)	18,6
Dolor muscular o dolor en las articulaciones	14,8
Dolor de garganta	13,9
Dolor de cabeza	13,6
Escalofríos	11,4
Náuseas o vómitos	5,0
Congestión nasal	4,8
Diarrea	3,7
Hemoptisis	0,9
Congestión conjuntival	0,8
Hipoxia silenciosa ¹⁰⁸	?



*(Hasta el 20 de febrero de 2020 y en base a 55 924 casos confirmados por laboratorio).¹

Se ha informado de la pérdida completa del olfato (anosmia) en un 80 % de los diagnosticados, llegando a 88 % los que presentan algún grado de alteración en el gusto.¹⁰⁹ Otros han registrado la pérdida súbita del olfato y el gusto de forma menos frecuente (sin que la mucosidad fuese la causa).^{110 111}

Al principio se informó que los síntomas incluían fiebre en el 90 % de los casos, malestar y tos seca en el 80 % de los casos, y dificultades respiratorias en el 20 % de los casos.^{42 112 113 114}

La revista *The Lancet* publicó el 24 de enero de 2020 un estudio de los primeros 41 casos de pacientes ingresados (en hospital de Wuhan) con el diagnóstico confirmado, desde el 16 de diciembre de 2019 al 2 de enero de 2020.¹⁰⁵ De ellos, menos de la mitad tenían enfermedades subyacentes, entre ellas diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y mialgias o fatiga; los síntomas menos comunes fueron la producción de esputo, cefalea, hemoptisis y diarrea. La disnea se desarrolló en 22 de 40 pacientes (55 %), con una mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la disnea de ocho días. Presentaron linfopenia 26 de 41 pacientes (63 %). Todos los pacientes tuvieron neumonía con hallazgos anormales en la TC de tórax.¹¹⁵

Algunos de los infectados pueden ser asintomáticos y mostrar resultados de la prueba que confirman la infección, pero no muestran síntomas clínicos, por lo que los investigadores han emitido consejos de que las personas con contacto cercano con los pacientes infectados confirmados deben ser monitoreadas y examinadas de cerca para descartar la infección.¹¹⁶ Se han descrito alteraciones cutáneas asociadas a COVID-19.¹¹⁷

Complicaciones

Las complicaciones incluían el síndrome de dificultad respiratoria aguda (resultado positivo para RT-PCR en tiempo real en la muestra de plasma), lesión cardíaca aguda, e infección secundaria. En un estudio de serie de casos publicado en enero de 2020, de 41 pacientes ingresados en un hospital en Wuhan por COVID-19, 13 fueron ingresados en una UCI (32 %) y seis murieron (15 %). En un comentario clínico de la misma revista, se presenta una comparación de la presentación clínica frente a otros coronavirus emergentes (SARS y MERS); entre otros datos clínicos en los casos estudiados por el momento, cabe destacar que los síntomas de las vías respiratorias superiores son notablemente infrecuentes (por ejemplo, ningún paciente presentaba dolor de garganta).¹¹⁵

Hay que mencionar que la COVID-19 ha tenido consecuencias más graves en los hombres que en las mujeres debido a diferencias biológicas: el sistema inmunitario de la mujer es más potente, algunas enfermedades crónicas son más frecuentes en hombres, etc.⁷¹ Las complicaciones más frecuentes son neumonía y fallo multiorgánico que en ocasiones provocan la muerte.^{42 118} En el caso de las mujeres embarazadas, resulta importante destacar que, según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa de la COVID-19.⁸¹ Esto se debe a que las mujeres embarazadas que tienen la COVID-19 parecen tener más probabilidad de desarrollar complicaciones respiratorias y obstétricas que pueden provocar un aborto espontáneo, un parto prematuro y una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).⁸¹

La investigación clínica encontró que se detecta una alta concentración de citoquinas en el plasma de pacientes críticos infectados con SARS-CoV-2, lo que sugiere que la tormenta de citocinas se asociaba con la gravedad de la enfermedad.¹¹⁹

Además, el COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a la inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada (CID). Sorprendentemente, las complicaciones trombóticas apenas se han descrito. El conocimiento preciso de la aparición de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 es importante para la toma de decisiones con respecto a la intensidad de la tromboprolifaxis, especialmente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que tienen un riesgo trombótico más alto. En un estudio publicado el 11 de abril de 2020, se evidenció que había un 31 % de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI.¹²⁰ Frecuentemente se dan secuelas en forma de deterioro físico, cognitivo y psicológico en pacientes de COVID-19 que han pasado por UCI, que reciben a menudo tratamiento rehabilitador.¹²¹



Rojeces parecidas a los sabañones que resultan ser un síntoma de la COVID-19 y que aparece, sobre todo, en niños y adolescentes con leves o ningún síntoma.¹⁰⁷



Exantema pruriginoso en COVID. Mujer de 61 años. Se observan pequeñas máculas eritematosas.

Pronóstico

De entre los 41 primeros casos de COVID-19 que fueron tratados en hospitales de Wuhan, trece (32 %) necesitaron cuidados intensivos y seis (15 %) murieron.¹⁰⁵ Muchos de los que fallecieron presentaban patologías previas como hipertensión arterial, diabetes o enfermedad cardiovascular que debilitaban sus sistemas inmunológicos.¹²³

En estos casos tempranos que acabaron en fallecimiento, la mediana de la duración de la enfermedad fue de catorce días y el rango total fue de 6 a 41 días.¹²⁴ De los casos confirmados, 80,9 % fueron clasificados como casos leves.¹²⁵ ⁹²

Tasa de letalidad

Según un estudio de los fallecimientos por COVID-19 en la provincia china de Hubei, sobre un total de 72 314 registros de pacientes, 44 672 (61,8 %) fueron confirmados como casos de COVID-19. Entre ellos se registraron 1023 muertes, lo que supone un índice de mortalidad del 2,3 %.¹²⁵ Este dato, sin embargo, puede ser una sobreestimación de la mortalidad real debido a que muchas personas pueden haber sido infectados, pero no presentar síntomas, y por tanto no haber sido contabilizados. Otros estudios indican que la mortalidad aparente fue mayor en las primeras etapas del brote (17,3 % para casos sintomáticos entre el 1 y 10 de enero), y que se fue reduciendo con el tiempo a 0,7 % para pacientes con aparición de síntomas después del 1 de febrero de 2020.¹

Corea del Sur, que es el único país del mundo donde se realizaron desde el principio de la pandemia, análisis sistemáticos de grandes conjuntos de población (unos 10 000 al día, con 210 000 contabilizados hasta el 10 de marzo), se constató una tasa de mortalidad mucho más baja.¹²⁶

Al 3 de marzo de 2020 a nivel global, 3 110 de los 90 892 casos comunicados de COVID-19 habían muerto (3,4 %), según cifras indicadas por el director de la OMS.¹²⁷ ¹²⁸

Diferencia entre sexos y géneros

Según datos mundiales, en la mayoría de los países, las tasas de mortalidad por COVID-19 son más altas en hombres que en mujeres. Sin embargo, en algunos países como India, Nepal, Vietnam y Eslovenia son más altas en mujeres (llegando incluso al 3,5 % en algunos países).¹²⁹

Por ejemplo, en el primer país que se ha mencionado (en donde se había registrado un total 6,4 millones de casos ya el 30 de septiembre de 2020), la tasa de letalidad es mayor en mujeres (un 3,3 % de mujeres frente a un 2,9 % de hombres), puesto que existe cierta desigualdad de género para acceder a la sanidad. No obstante, los datos son ambiguos y hay otros aspectos que se deben tener en cuenta, a saber: el menor grado de envejecimiento de la población femenina hace que las mujeres sean menos propensas a fallecer, pero el escaso número de pruebas no proporciona datos definitivos (se estima que el rango de mortalidad es elevado especialmente en mujeres de entre 40 y 49 años). La ignorancia respecto a la COVID-19 todavía se hace presente en numerosos ámbitos. Es primordial que se realicen estudios respecto a la edad, el nivel socioeconómico y la raza de cada persona con el fin de que se tomen medidas contundentes y efectivas para diferenciar definitivamente los aspectos biológicos de los ambientales.¹²⁹

Efecto según edad y patologías previas

En Italia al 31 de marzo de 2020, se constató que la edad mediana de los fallecidos por COVID-19 fue de 79 años. El 69 % de los fallecidos eran hombres y solo un 2 % se encontraba con buena salud (es decir, ausencia de patologías previas) antes de la infección.¹³⁰

En China se observó también que la mortalidad aumentaba con la edad y es más alta entre los hombres que en las mujeres (4,7 % frente al 2,8 %). Mientras que los pacientes sin patologías previas tenían una tasa de mortalidad del 1,4 %, aquellos que sí tenían fallecían a tasas mucho más altas: 13,2 % para enfermedades cardiovasculares, 9,2 % para diabetes, 8,4 % para hipertensión, 8,0 % para enfermedad respiratoria crónica y 7,6 % para cáncer.¹

En un estudio publicado en línea en la revista *Pediatrics*, unos investigadores analizaron 2 143 casos de niños menores de 18 años que fueron comunicados al CCDC hasta el 8 de febrero de 2020. Aproximadamente la mitad de los niños tenían síntomas leves, como fiebre, fatiga, tos seca, congestión y posiblemente náuseas o diarrea. Alrededor del 39 % se enfermó moderadamente, con síntomas adicionales que incluyen neumonía o problemas pulmonares revelados por la tomografía computarizada, pero sin dificultad respiratoria evidente. Cerca del 4 % no tenía síntomas en absoluto. Pero 125 niños, casi

el 6 %, desarrollaron una enfermedad muy grave y un niño de 14 años con infección confirmada por coronavirus murió. Trece de ellos fueron considerados «críticos», al borde de la insuficiencia respiratoria u orgánica. Los otros fueron clasificados como «graves» porque tenían problemas respiratorios graves. Más del 60 % de los 125 niños que se enfermaron gravemente o tuvieron una enfermedad crítica, tenían 5 años o menos. Cuarenta de ellos eran infantes, menores de 12 meses.⁷⁷

Cabe destacar que, aunque el mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 recae sobre personas de mayor edad, según estudios publicado en la revista *Nature*, la probabilidad de desarrollar COVID crítico como consecuencia de susceptibilidad genética es mayor en individuos menores de 60 años.¹³¹

Por tanto, los efectos de la pandemia tienen mayor repercusión en los grupos de personas de edad avanzada y especialmente en las mujeres siendo la tasa de contagios mayor entre mujeres, aunque el virus es más letal en los hombres. Así mismo, el COVID persistente es más frecuente en mujeres¹³²

Uno de los factores puede ser que los cuidados suelen recaer en las mujeres, y, por lo tanto, su exposición al virus es mayor que en el caso de los hombres. Además, dentro de la familia, los cuidados de las personas dependientes suelen recaer también en las mujeres. Entre sanitarios, el porcentaje de contagios también es mayor en mujeres (66%)

Según la OMS, en situaciones similares con otros virus, las mujeres también han alcanzado un mayor índice de contagios. En el caso de los hombres, la OMS también sugiere que estos tienen mayor riesgo de exposición en el ámbito laboral, mientras que las mujeres son más propensas a contagiarse en las actividades diarias, tal y como se indica anteriormente.

Conviene resaltar en este punto la cuestión de las residencias de mayores. La mayoría de personas en las residencias son mujeres, que a su vez son atendidas habitualmente por mujeres. Atendiendo a los datos del IMSERSO, las mujeres representan el 70,4% de las personas que viven en residencias, por un 29,6% de hombres.⁷³

En conclusión, es necesario incorporar a las personas mayores al debate, para que se haga efectiva la igualdad y se integre una mirada de género transversal que incluya todos los ámbitos de participación social.

Aunque en China hay mayor número de casos en hombres, en otros países asiáticos como Corea del Sur, hay mayor número de casos en mujeres. Además, hay otros países como España y Bélgica que registran un número desigual entre hombres y mujeres durante toda la pandemia. Al principio había más casos en hombres que en mujer, pero a partir del 31 marzo se empezaron a igualar¹³³ Sin embargo las mujeres son menos susceptibles a las enfermedades víricas gracias a sus disposiciones genéticas, los cromosomas X y hormonas sexuales.¹³³ Por lo que, la mayoría de casos reside en los hombres, según los datos recogido el 5 abril.¹³³ Así, podemos ver diferentes síntomas de COVID entre hombres y mujeres, manifestándose en hombres mediante fiebre, disnea, neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo y fallo renal ; mientras que en las mujeres, dolor de garganta, vómitos y diarrea¹³³

Otra de las diferencias de género más importantes es la desigualdad en el trabajo entre hombres y mujeres. En este caso, hay un mayor número de mujeres confinadas, puesto que se encargan de trabajos como el cuidado de personas mayores o en los que están más en contacto con los pacientes en los hospitales, ya que se registra un mayor número de enfermeras que enfermeros. Además, aunque se registre un caso mayor de hombres fallecidos y hospitalizados, hay una gran cantidad de casos no registrados, como por ejemplo en las residencias, que podrían tratarse de muertes de diferentes mujeres.¹³³

Efecto socioeconómico

Cabe destacar el análisis de las consecuencias socioeconómicas de la pandemia del coronavirus desde una perspectiva de género. Las mujeres son las más afectadas en el plano laboral y, como consecuencia, en el plano social.¹³⁴ Se puede afirmar que durante el primer confinamiento a nivel casi mundial las tareas del hogar aumentaron en gran medida recayendo estas en las mujeres mayoritariamente, el 78,7 % de las mujeres europeas realizan las tareas del hogar, mientras que sólo un 33,7% de hombres se encargan de esto.¹³⁵ A esto le sumamos que debido al teletrabajo y demanda de trabajos a tiempo parcial ha aumentado y está más solicitado por mujeres que tienen que cuidar de sus hijos y hacer las tareas domésticas al mismo tiempo. Así pues, las mujeres se enfrentan a una carga triple de trabajo que puede agravar las desigualdades preexistentes.¹³⁴

El sector del servicio, así como los trabajos de cara al público o en primera línea contra la lucha del coronavirus son los más afectados en esta crisis, unos sectores compuestos por un mayor número de mujeres que de hombres por lo que son estas las que tienen que afrontar más pérdidas de empleo.¹³⁴ Sumándole que en los trabajos a tiempo parcial se gana menos que en los de tiempo completo, una de las consecuencias más graves en el plano socioeconómico es el aumento de la brecha salarial que en términos globales constituye un 23% entre hombres y mujeres.¹³⁶ ¹³⁴

La situación de vulnerabilidad estructural del colectivo LGTBI también ha incrementado a raíz de la pandemia. Las medidas en la economía han afectado especialmente a este colectivo debido a que un elevado número de personas LGTBI trabajan en sectores en los que las restricciones de contención del virus han supuesto la pérdida de numerosos puestos de trabajo, y dependen en muchos casos de fuentes de ingresos informales.^{137 138}

Por otro lado, la pandemia ha afectado a la salud mental, social y sexual de las personas LGTBI por varios motivos. El cierre de locales y espacios de ocio dirigidos al colectivo ha ocasionado una pérdida significativa de espacios de socialización seguros para las personas LGTBI. Además, las medidas de aislamiento han causado que muchas personas del colectivo hayan tenido que estar encerradas en situaciones de hostilidad, con familiares u otros convivientes que no aceptan su condición sexual e identidad,¹³⁹ generando así situaciones de violencia psicológica e incluso física,¹³⁹ con evidentes consecuencias emocionales y de salud mental, entre las que se encuentran un aumento o empeoramiento de trastornos de ansiedad y depresión. Además, este tipo de medidas han agravado a situación de soledad en miembros de la comunidad, particularmente en personas mayores LGTBI, ya que frecuentemente viven solas y no tienen relaciones positivas con sus familias.¹⁴⁰

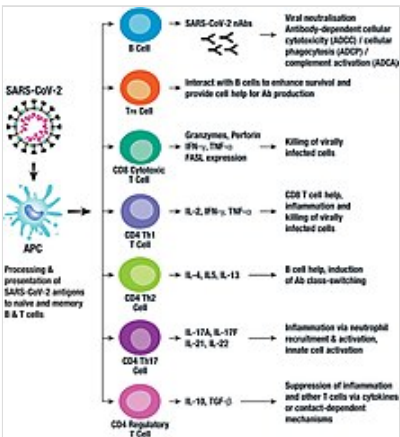
Además, varios organismos de defensa de los derechos humanos (Human Rights Watch, Amnistía Internacional, IESOGI) apelan al hecho de que varios gobiernos han hecho uso del contexto de pandemia para criminalizar y demonizar a miembros de minorías como el colectivo LGTBI.¹³⁸ Estas personas han sufrido las consecuencias de la promulgación de discursos de odio que las señalan como el foco de transmisión de la enfermedad, e incluso, en casos más extremos, como responsables de la misma.¹³⁸ Asimismo, la pandemia ha causado que la entrada en vigor de derechos para la población LGTBI se haya aplazado o en algunos casos detenido.¹³⁸

Inmunidad

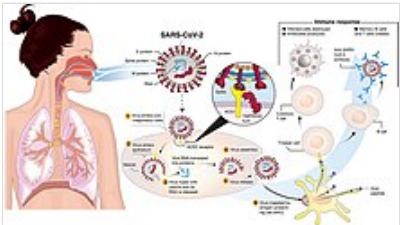
La respuesta inmunitaria natural de los seres humanos al virus SARS-CoV-2 se produce como una combinación de la inmunidad mediada por células y la producción de anticuerpos,¹⁴¹ igual que con casi todas las otras infecciones.¹⁴² Las células B interactúan con las células T y comienzan a dividirse antes de la selección en la célula plasmática, en parte sobre la base de su afinidad por el antígeno. La presencia de anticuerpos neutralizantes en la sangre se considera una prueba de inmunidad contra la infección, pero el nivel de anticuerpos neutralizantes disminuye con el tiempo, llegando a desaparecer tras tres meses en el 1% de los pacientes y tras seis meses en el 12%.¹⁴³ Sin embargo, la ausencia de anticuerpos en la sangre no significa que el sistema inmunitario no pueda producir nuevos anticuerpos rápidamente en caso de reexposición al SARS-CoV-2. Las células B de memoria específicas para las proteínas de la nucleocápside y el pico del SARS-CoV-2 duran al menos 6 meses después de la aparición de los síntomas.

Dado que el SARS-CoV-2 ha estado en la población humana solo desde diciembre de 2019, al principio de la pandemia se desconocía si la inmunidad era duradera en las personas que se recuperan de la enfermedad. Se reportaron casos de reinfección en pacientes que ya habían pasado la enfermedad y se temía que el SARS-CoV-2 se comportase como algunos otros coronavirus, que son capaces de reinfectar después de aproximadamente un año.¹⁴⁴

En un estudio de enero de 2021 se encontró que la mayoría de los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 quedan inmunizados durante al menos cinco meses, teniendo una probabilidad mucho más baja (el 83%) de infectarse de nuevo que aquellos que no habían estado expuestos previamente al virus. Además, en caso de reinfección los previamente infectados solían no presentar síntomas (78% de los casos) mientras que la ausencia de síntomas solo se dio en un 34% de los no infectados previamente.^{145 146} En un estudio de marzo de 2021 se observó que solo un 0,65% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 volvieron a dar positivo en PCR al menos tres meses más tarde y que ninguno se infectó una tercera vez. Se estima que haber sido infectado reduce, de media, un 80% la probabilidad de infectarse una segunda vez y que la protección dura al menos seis meses.^{147 148} En otro estudio publicado en mayo de 2021, se concluyó que la inmunidad natural contra el SARS-CoV-2 dura años, probablemente toda la vida, incluso en personas que tuvieron síntomas leves de covid o no tuvieron cuando fueron infectados.^{149 150 151 152} Ello se debe a la acción tanto de las células B como de las células plasmáticas de médula ósea de larga vida.



Componentes de la respuesta del Sistema de inmunidad adquirida frente al SARS-CoV-2

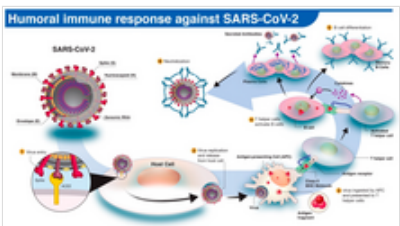


Respuesta inmune frente al SARS-CoV-2

En total, se estima que haber contraído el virus proporciona una inmunización natural contra los síntomas de COVID-19 del 94%. Esta cifra es comparable a la que se anunció inicialmente para las mejores vacunas. No obstante, al igual que las vacunas, haber pasado el virus no garantiza que una persona no pueda volver a contraerlo y a contagiarlo, por lo cual las autoridades sanitarias recomiendan que todos los previamente infectados sigan aplicando los métodos de prevención habituales.¹⁵³

Un estudio israelí publicado en agosto de 2021 muestra que la inmunidad natural es en realidad más robusta y más duradera que la obtenida mediante vacunación.¹⁵⁴

La inmunidad innata frente al SARS-CoV-2 se utilizan principalmente por macrófagos y Células NK, en la inmunidad celular se utiliza por células dendríticas, linfocitos T CD4+ y linfocito T CD8+, y también en la inmunidad humoral la primera línea de defensa se utiliza la IgM y después la IgG, las citocinas implicadas en la inmunidad es el balance entre proinflamatorio y antiinflamatorio (IL-1β, IL-1RA, IL-2RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF básico, G-CSF, GM-CSF, HGF, Interferón gamma, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, PDGF, TNF-α, VEGF y TGF-beta), la duración es alrededor de 2 semanas.^{155 156 157 158} La presencia de algunas variantes en loci de las secuencias del gen del interferón reduce la inmunidad natural y estimula la susceptibilidad a enfermedades virales graves, incluida la COVID-19.^{159 160}



Sistema inmune humoral humana frente a la infección por SARS-CoV-2

Diagnóstico

Detección de la infección

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la COVID-19 (enfermedad causada por el SARS-CoV-2) incluyen los métodos que detectan la presencia del propio virus y aquellos que detectan los anticuerpos producidos por el cuerpo humano en respuesta a la infección. Los tres tipos principales son:¹⁶¹

- Pruebas moleculares,¹⁶² como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real. Es la prueba de referencia para detectar la presencia del virus SARS-CoV-2. Esta metodología consiste en la purificación del material genético (ARN) del virus a partir de la muestra y su posterior detección por medio de la RT-PCR. Este tipo de análisis generalmente se realiza en laboratorios de diagnóstico de alta complejidad equipados con infraestructura y equipamiento requerido para realizar técnicas de biología molecular. Si bien cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, el procesamiento de muestras y en consecuencia la emisión del resultado puede tardar varias horas. La RT-PCR da positivo durante varias semanas después de la primera infección (30 días de media, según algunos estudios),¹⁶³ ya que detecta la presencia del ARN del virus, aunque este ya no sea viable y el paciente haya superado la infección y ya no sea contagioso.¹⁶⁴ Entre los test moleculares también se encuentra la amplificación mediada por transcripción (ATM). Los resultados pueden tardar menos de 3,5 horas.¹⁶⁵
- La prueba de antígenos (RAT, por sus siglas en inglés) detecta el virus no por su ARN, sino por algunas proteínas de su cubierta. Es más rápida y barata que la PCR.^{166 167}
- Las pruebas de serología no detectan la presencia del virus, sino de los anticuerpos generados por el sistema inmunológico después de la infección, los cuales persisten en el cuerpo entre pocas semanas y varios meses, quizás años. Por lo tanto, son útiles para estudios epidemiológicos pero no son confiables para identificar si una persona está infectada en ese momento.¹⁶⁸



CDC 2019-Coronavirus (2019-nCoV) Panel de diagnóstico de transcriptasa inversa (RT) en tiempo real -CRP.

Debido a la complejidad y coste de las pruebas PCR, en los primeros meses de la pandemia casi ningún país dispuso de datos confiables sobre la prevalencia del virus en su población.¹⁶⁹ Esta variabilidad también afectó las tasas de mortalidad reportadas.

Las diferentes autoridades sanitarias han adoptado protocolos de prueba variados, que incluyen a quién evaluar, con qué frecuencia, protocolos de análisis, recolección de muestras y los usos de los resultados de las pruebas.¹⁷⁰ Esta variabilidad probablemente ha impactado significativamente en las estadísticas informadas, incluidos los números de casos y pruebas, las tasas de mortalidad y la demografía de los casos.

Diagnóstico sintomático

La radiología torácica (bien por radiografía, tomografía computerizada o ecografía) puede ayudar al diagnóstico de COVID-19 e identificar o descartar complicaciones pulmonares.¹⁷¹

Prevención

Manejo del brote

Una parte clave de las actuaciones en un brote de enfermedad infecciosa es tratar de disminuir el pico epidémico, conocido como aplanamiento de la curva epidémica. Esto ayuda a disminuir el riesgo de que los servicios de salud se vean sobrepasados y proporciona más tiempo para desarrollar una vacuna y un tratamiento. El distanciamiento social y el aislamiento de las poblaciones infectadas pueden contener la epidemia.¹⁷⁴

Medidas preventivas

Algunas organizaciones internacionales, como la OMS, han publicado medidas preventivas para reducir la transmisión del virus. Son similares a las que se han recomendado para prevenir la infección por otros coronavirus e incluyen:

- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón.
- Al toser o estornudar, cubrirse la boca y la nariz con la sangría o fosa cubital (la concavidad que forma la cara interna del brazo al flexionarlo por el codo).
- Mantener al menos un metro de distancia de otras personas, «particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre».
- Utilizar mascarillas faciales.¹⁷⁵
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.
- Ir al médico en caso de fiebre, tos y dificultad para respirar, llamando con antelación si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus o si se las han visitado en los últimos 14 días.
- Permanecer en casa si empieza a encontrarse mal, aunque se trate de síntomas leves como cefalea y rinorrea leve, hasta que se recupere si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus o si se han visitado en los últimos 14 días.²⁹

Para reducir las posibilidades de infectarse, las organizaciones sanitarias recomiendan evitar el contacto cercano con personas enfermas; lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón; no tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos sin lavar; y practicar una buena higiene respiratoria.^{176 29}

A las personas que ya estén infectadas, se les recomienda que se queden en casa, excepto para recibir atención médica, llamar con antelación antes de visitar a un proveedor de atención médica, usar una mascarilla facial (especialmente en público), tapar la tos y los estornudos con un pañuelo desechable, lavarse las manos regularmente con agua y jabón, y evitar compartir artículos personales del hogar.¹⁷⁷ Dependiendo de la legislación de cada país, el contagio intencionado del virus está penado de acuerdo al ordenamiento jurídico de donde ocurra el hecho.¹⁷⁸

El gobierno de Hong Kong advirtió a cualquiera que viaje fuera de la ciudad que no toque animales; no coma carne de caza; y evite visitar mercados húmedos, mercados de aves vivas y granjas.¹⁷⁹ No hay evidencia de que las mascotas, como perros y gatos, puedan infectarse.¹⁸⁰ El gobierno de China ha prohibido el comercio y el consumo de animales salvajes.¹⁸¹

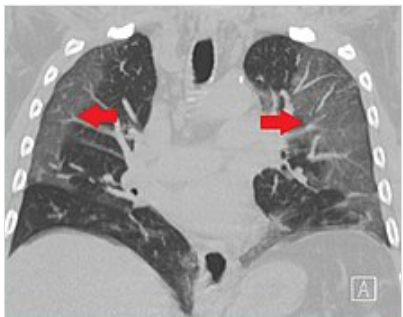
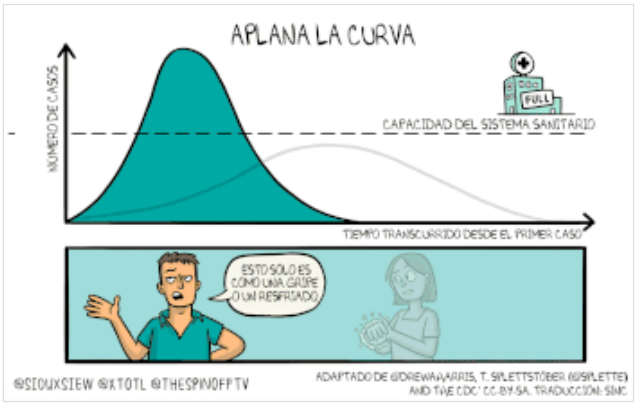
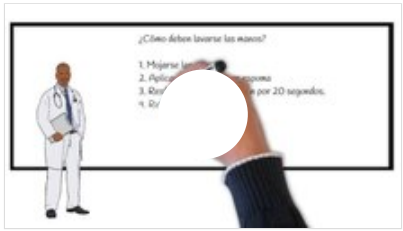


Imagen por tomografía computarizada de una neumonía en ambos pulmones provocada por la COVID-19.



Impedir un pico agudo de infecciones, lo que se conoce como achatar la curva de epidemia, reduce el riesgo de colapso de los sistemas de salud y proporciona más tiempo para el desarrollo de un tratamiento o de una vacuna.^{172 173}



Métodos de prevención del COVID-19.



Si va a estornudar siga estas recomendaciones.

Para los proveedores de atención médica que cuidan a alguien que pueda estar infectado, se recomiendan precauciones estándar, precauciones de contacto y precauciones contra los virus transmitidos por el aire así como llevar protección ocular.¹⁸²

Lavado de manos

Se recomienda lavarse las manos para evitar la propagación del coronavirus. Los CDC recomiendan:¹⁷⁶

- **Lavarse las manos a menudo con agua y jabón durante al menos 20 segundos**, especialmente después de ir al baño; antes de comer; y después de sonarse la nariz, toser o estornudar.
- Si no hay agua y jabón disponibles, usar un desinfectante de manos a base de alcohol con al menos un 60 % de concentración. Siempre lavarse las manos con agua y jabón si las manos están visiblemente sucias.

Las personas deben evitar tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos sin lavar.²⁹

El SARS-CoV-2 puede sobrevivir y permanecer contagioso en superficies inanimadas como metal, vidrio o plástico por varios días. Los métodos para eliminar el virus de las superficies incluyen desinfectantes a base de cloro, etanol al 75 %, ácido peracético y cloroformo.¹⁸⁰

Higiene respiratoria y mascarillas

Las organizaciones de salud recomiendan cubrirse la boca y la nariz con el codo flexionado al toser o estornudar o cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable (que luego debe desecharse de inmediato) y a continuación lavarse las manos con un desinfectante de manos a base de alcohol o con agua y jabón.^{29 183}

Los gobiernos han ordenado el uso general de mascarillas para contener la pandemia. Las mascarillas benefician la salud pública al reducir los contagios.

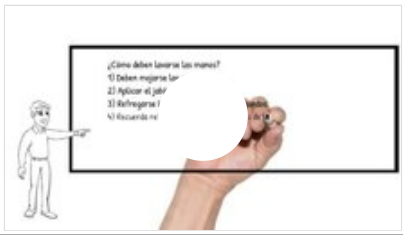
Aquellos que sospechan que están infectados deben llamar a un médico para recibir asesoramiento y usar una mascarilla (especialmente cuando están con más gente).^{179 184} Las mascarillas limitan el volumen y la distancia de viaje de las gotas respiratorias dispersas al hablar, estornudar y toser. No obstante, varios estudios han concluido que, dado que las mascarillas están diseñadas según los rasgos prototípicos masculinos, no suelen adaptarse bien a la cara de las mujeres, lo que las deja más expuesta al virus.¹⁸⁵

Si no hay una máscara disponible, cualquier persona que experimente síntomas respiratorios debe cubrirse con un pañuelo al toser o estornudar, desecharlo rápidamente en la basura y lavarse las manos. Si no está disponible un tejido, las personas pueden cubrirse la boca o la nariz con el codo flexionado.²⁹

Las máscaras también se recomiendan para quienes cuidan a alguien que pueda tener la enfermedad.¹⁸⁴ Enjuagar la nariz, hacer gárgaras con enjuague bucal y comer ajo no son métodos efectivos.¹⁸⁰ Algunos estudios han demostrado la eficacia de los enjuagues bucales en la reducción del SARS Cov-2.¹⁸⁶

La OMS aconseja usar las mascarillas así:¹⁸⁴

- Coloque la máscara con cuidado para cubrir la boca y la nariz y átelas de forma segura para minimizar cualquier espacio entre la cara y la máscara; mientras esté en uso, evite tocar la máscara;
- Quítese la máscara usando la técnica apropiada (es decir, no toque la parte delantera sino que quite el encaje por detrás);
- Después de retirarla o cada vez que toque inadvertidamente una máscara usada, limpie las manos con un desinfectante para manos a base de alcohol o jabón y agua si está visiblemente sucia;
- Reemplace las máscaras con una nueva máscara limpia y seca tan pronto como se humedezcan;
- No reutilice máscaras de un solo uso; deseche las máscaras de un solo uso después de cada uso y deséchelas inmediatamente después de retirarlas.



Cómo lavarse las manos



Personas que llevan máscaras quirúrgicas en Guangzhou.



Póster sobre 'Estilos de pelo en la cara y respiradores con máscara filtrante' publicado por los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU.

Las máscarillas normales buscan principalmente reducir la propagación de la enfermedad evitando contagiar a otros, así que pueden dar una falsa sensación de seguridad a quienes las lleven. En cambio, los respiradores certificados también dan una gran protección a su portador.

Se recomienda a los profesionales de la salud que interactúan directamente con personas que tienen la enfermedad que usen respiradores con una protección tan alta como el grado N95 certificado por NIOSH, o el grado FFP2 de la UE, o equivalente, además de otros posibles equipos de protección personal.^{184 187}

Hay mascarillas que llevan alguna válvula de exhalación (es decir, de salida), la cual expulsa el aire de la respiración sin filtrar. Si su portador está infectado (y puede estarlo sin saberlo), transmitiría el virus a través de la válvula, incluso estando la mascarilla certificada. Así que las mascarillas con válvula de salida no están recomendadas para controlar la pandemia.

Las máscaras quirúrgicas (normales) son utilizadas desde hace tiempo por personas sanas en Hong Kong,¹⁸⁸ Japón,¹⁸⁹ Singapur^{190 191} y Malasia.¹⁹²

Autoaislamiento

Además de la guía mencionada anteriormente sobre el lavado de manos y la higiene respiratoria, los organismos de salud pública aconsejan que las personas enfermas que sospechan que pueden tener COVID-19 deben restringir las actividades fuera del hogar, excepto para obtener atención médica:^{177 193 194}

- No ir al trabajo, la escuela o las áreas públicas. Evitar el uso de transporte público, viajes compartidos o taxis.
- Llamar con antelación antes de visitar a un médico.
- Separarse de otras personas y animales en el hogar; no compartir artículos personales; usar un baño separado si está disponible.
- Usar un limpiador doméstico para limpiar todas las superficies que se tocan con frecuencia (mostradores, inodoros, perillas de puertas, etc.) todos los días.

Medidas de prevención recomendadas por la OMS incluyen el lavado regular de manos con agua y jabón, cubrirse la boca y la nariz con el codo flexionado cuando se va a toser o estornudar y evitar el contacto directo con personas que muestren síntomas de enfermedad respiratoria sin medidas de protección adecuadas.^{29 195} Además se ha recomendado evitar el contacto con animales, tanto vivos como muertos, en las zonas donde se está propagando el virus¹⁹⁶ y, una recomendación para reducir también el riesgo de otras enfermedades infecciosas, solamente comer carne o huevos si están bien asados o cocinados.¹⁹⁵

Distanciamiento social

El distanciamiento social incluye acciones de control de infecciones destinadas a retrasar la propagación de la enfermedad al minimizar el contacto cercano entre las personas. Los métodos incluyen cuarentenas, restricciones de viaje y cierre de escuelas, lugares de trabajo, estadios, teatros o centros comerciales. Las personas también pueden aplicar métodos de distanciamiento social limitando los viajes, evitando áreas llenas de gente y alejándose físicamente de las personas enfermas.^{29 197} Muchos gobiernos ahora exigen o recomiendan el distanciamiento social en las regiones afectadas por el brote.^{198 199 200}

Los adultos mayores y aquellos con afecciones crónicas graves se enfrentan a un mayor riesgo de enfermedades graves y complicaciones por COVID-19 y los CDC de Estados Unidos les han aconsejado que eviten las multitudes y se queden en casa tanto como sea posible en áreas de brote comunitario.²⁰¹



Mascarillas con válvula de salida. Sus válvulas expulsan el aire sin filtrar, pudiendo así transmitir el virus.



Transmisión del Covid y la reducción por distanciamiento social.



Las personas se distancian en la cola ante un establecimiento de alimentación.

Algunos países, como Canadá o Estados Unidos, emitieron directrices para no darse la mano, abrazarse o besarse.²⁰² Algunos países como India han recomendado a sus ciudadanos que se debe evitar escupir en lugares públicos.²⁰³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ahora recomienda para la población en general mantener «al menos 1 metro (3 pies) de distancia entre usted y las demás personas, particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre».²⁹

Dieta y estilo de vida saludables

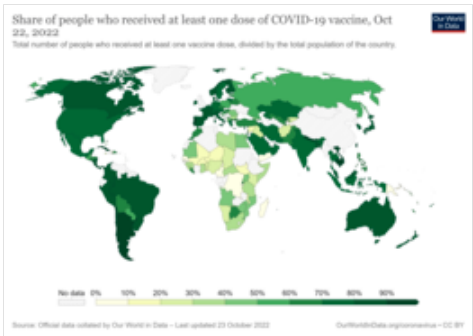
El Harvard T.H. La Escuela de Salud Pública Chan recomienda una dieta saludable, estar físicamente activo,²⁰⁴ manejar el estrés psicológico y dormir lo suficiente.²⁰⁵

No hay pruebas sólidas de que el estado de la vitamina D tenga alguna relación con los resultados de salud de COVID-19.²⁰⁶ Recientemente (diciembre 2021), se ha publicado una revisión sistemática en la que estudios observacionales en los que participaron casi dos millones de adultos sugieren que la deficiencia / insuficiencia de vitamina D aumenta la susceptibilidad al COVID-19 y al COVID-19 grave. Existiendo un alto riesgo de heterogeneidad, por lo que no se pudo hacer el metaanálisis.²⁰⁷

Múltiples estudios afirman que la obesidad es uno de los factores más importantes que llevan a la hospitalización, el desarrollo de la forma más grave de la enfermedad e ingreso en UCI; además del desarrollo de complicaciones graves potencialmente mortales por COVID-19.²⁰⁸

Vacunas

Las vacunas contra la COVID-19 comprenden al conjunto de vacunas que tratan de prevenir la enfermedad provocada por el SARS-CoV-2, virus responsable de la pandemia de coronavirus entre diciembre de 2019 y mayo de 2023. Según un artículo publicado por la BBC en 2022, «las vacunas no son muy efectivas para evitar la infección de personas vacunadas o que propaguen la infección».²⁰⁹ El mismo año, un estudio de The Lancet de una variante del virus concluyó que si bien la vacuna disminuía la probabilidad y severidad de la infección de los vacunados, los vacunados podían «eficientemente contagiar en hogares, incluyendo a los vacunados» ²¹⁰ Para contrarrestar la caída aparente de eficacia de las vacunas con el tiempo, los fabricantes propusieron la inyección de dosis de refuerzo regulares.



Proporción de personas que recibieron al menos una dosis de las vacunas contra la COVID-19.

Para febrero de 2021, diez vacunas han sido autorizadas para uso público por al menos una autoridad reguladora competente. Además, hay unas 70 vacunas candidatas en investigación clínica, de las cuales 17 en ensayos de fase I, 23 en ensayos de fase I-II, 6 en ensayos de fase II y 20 en ensayos de fase III.²¹¹ Las vacunas contra la COVID-19, se pueden clasificar según el vector que utilizan para introducir el material del SARS-CoV-2. El vector puede ser una versión inactivada del propio coronavirus, otro virus (generalmente un adenovirus) al que se le ha insertado ARN del SARS-CoV-2, o bien ARN mensajero solo.



Una adulta mayor recibiendo una vacuna contra la COVID-19 en diciembre de 2020.

Las vacunas que se encuentran en uso en la actualidad son las:

- Vacunas de ARN mensajero: el tozinamerán de Pfizer-BioNTech y el elasomerán de Moderna.
- Vacunas de coronavirus inactivado: BBIBP-CorV/Vero Cell de Sinopharm, Covaxin de Bharat Biotech, CoronaVac de Sinovac Biotech y WIBP-CorV de Sinopharm.
- Vacunas de otros vectores virales: Sputnik V del Instituto Gamaleya, Covishield/Vaxzevria de Oxford-AstraZeneca, Convidecia/PakVak de CanSino Biologics y Jcovden de Janssen-J&J.
- Vacunas de subunidades o vacuna de antígenos peptídicos: EpiVacCorona del Instituto Vector, Abdala del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba y Soberana 02 del Instituto Finlay de Vacunas.

No es posible comparar directamente estas vacunas entre sí porque las características de los respectivos estudios son distintas, pero, en general, todas las vacunas incluidas en la lista OMS de uso en emergencias son muy eficaces para prevenir los cuadros clínicos graves y la hospitalización por COVID-19.²¹²

Las diferentes vacunas precisan de diferentes temperaturas de conservación. Mientras que las vacunas de adenovirus o coronavirus inactivados se conservan en refrigeradores, las de ARN mensajero requieren congeladores a -20 °C (Moderna) o incluso a -80 °C (Pfizer), lo cual complica su distribución.^{213 214 210} En 2021, debido a la capacidad de producción

inicialmente limitada de los fabricantes de vacunas, los Estados tuvieron que implementar planes de distribución por etapas que daban prioridad a la población de riesgo, como los ancianos, y a las personas con alto grado de exposición y transmisión, como los trabajadores sanitarios.^{215 216} Para finales de 2022, la expansión de la capacidad de producción industrial y la caída en la demanda llevó por el contrario a disputas para deshacerse de lotes de vacunas.²¹⁷

Hasta diciembre de 2020, los países habían comprado por adelantado más de 10 mil millones de dosis de vacunas;²¹⁸ de ellas, aproximadamente, la mitad habían sido adquiridas por países de ingresos altos que representaban el 14% de la población mundial.²¹⁹ En el consejo del Acuerdo sobre los ADPIC, que regula la propiedad intelectual y patentes dentro de la OMC, la India y Sudáfrica presentaron, en octubre de 2020, una propuesta para la suspensión temporal — mientras dure la pandemia — de los medicamentos, vacunas e instrumentación médica de uso en el tratamiento contra la COVID-19. A esta propuesta se opusieron principalmente los países ricos, entre ellos Estados miembros de la Unión Europea, los Estados Unidos, el Reino Unido y Brasil.^{220 221 222 214 223} En mayo de 2021, la propuesta alcanzó el apoyo de más de cien países, y el 5 de mayo los Estados Unidos dieron la sorpresa al anunciar que apoyaban la propuesta de suspensión de patentes, si bien solo en relación con la vacunas.²²⁴

Para el 6 de enero de 2022, se habían administrado 9 370 millones de dosis de las vacunas contra la COVID-19, distribuidas entre el 59% de la población mundial.²²⁵

A fecha de marzo de 2023, la Organización Mundial de la Salud aconseja priorizar la administración de dosis de refuerzo a las personas de riesgo, principalmente personas ancianas, inmunodeprimidas o con comorbilidades graves. Por el contrario, para los menores de 17 años sanos la OMS insta a los estados a que reconsideren la necesidad de vacunarlos dado el escaso beneficio sanitario que les aporta la vacuna.²²⁶

Tras vacunarse

Cuando alguien ha sido vacunado contra la COVID (ha recibido todas las dosis necesarias de la vacuna, y ha pasado un tiempo establecido), todavía es posible transmitir la enfermedad, aunque las posibilidades quedan bastante reducidas (según algunas investigaciones).^{78 227} Además, las vacunas fallan en una pequeña proporción de la gente vacunada.

Así que se recomienda que la población siga realizando resoluciones preventivas (lavarse las manos con jabón, ponerse mascarilla, mantener la distancia social, etc.) para evitar los contagios, especialmente hacia gente vulnerable. Las precauciones acabarían cuando los peligros de la pandemia estén oficialmente terminados.

En lo referente al embarazo, aunque no se han hecho pruebas suficientes, 23 mujeres quedaron embarazadas durante el ensayo clínico de la vacuna Pfizer y ninguna de ellas mostró ningún efecto adverso. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda que las mujeres embarazadas o lactantes consulten con sus respectivos médicos a la hora de decidir si deben vacunarse. Es importante recalcar que, si una mujer está en proceso de búsqueda del embarazo, la vacuna no afectará a su fertilidad en ningún caso.²²⁸

Actualmente (agosto 2021), existe la recomendación de vacunar a toda mujer embarazada.²²⁹

Tratamiento

Varios tratamientos experimentales contra el covid-19 están actualmente en desarrollo o han sido aprobados en al menos un país:

- la fluvoxamina, un antidepresivo barato y abundante;²³⁰
- antivirales como el remdesivir (de Gilead),²³¹ el molnupiravir (desarrollado por Merck),²³² y el PF-07321332 (desarrollado por Pfizer).^{233 234}
- la transfusión de plasma sanguíneo de donantes que ya han pasado la enfermedad.²³⁵

Otros tratamientos que se consideraron prometedores durante los primeros meses de la pandemia, como la hidroxicloroquina y el lopinavir/ritonavir, resultaron después ser inefectivos o incluso perjudiciales.²³⁶ La colchicina, un antiinflamatorio, ha dado resultados inciertos.²³⁷

Tratamientos en desarrollo

La investigación para encontrar un tratamiento eficaz comenzó en enero de 2020.²³⁸ El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades empezó a comprobar, a finales de enero, la eficacia de algunos tratamientos eficaces preexistentes contra la neumonía en pacientes con COVID-19.²³⁹ Se han hecho pruebas también con medicamentos como

el Remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa,^{240 241 242 243} y con interferón beta.²⁴³

Recientes estudios han revelado moléculas de adhesión intercelulares (como E-Selectina) implicadas en el reclutamiento de células inmunes en el COVID crítico, de manera que se están estudiando como posibles dianas terapéuticas.²⁴⁴

Antivirales

El 23 de enero de 2020 Gilead Sciences estaba en comunicación con investigadores y médicos en los Estados Unidos y China sobre el brote en curso de coronavirus de Wuhan y el uso potencial del Remdesivir como tratamiento de investigación.²⁴⁵

A fines de enero de 2020, investigadores médicos chinos expresaron su intención de comenzar las pruebas clínicas con remdesivir, cloroquina y lopinavir / ritonavir, que parecían tener efectos inhibitorios sobre el SARS-CoV-2 a nivel celular en experimentos exploratorios *in vitro*.²⁴⁶ La nitazoxanida se ha recomendado para estudios posteriores *in vivo* luego de demostrar una inhibición de baja concentración de SARS-CoV-2.²⁴⁷ El 2 de febrero de 2020, médicos de Tailandia afirmaron haber tratado a un paciente con éxito con una combinación de lopinavir / ritonavir y el medicamento contra la influenza oseltamivir.^{248 249} El 5 de febrero, China comenzó a patentar el uso de remdesivir contra la enfermedad.^{250 251 252 253 251 250} En marzo se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 3 en los Estados Unidos, China e Italia con remdesivir.^{254 255 256} En abril, se anunció que la ivermectina inhibe la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*.²⁵⁷ Los metanálisis basados en 18 ensayos de tratamiento controlados aleatorios de ivermectina en COVID-19 han encontrado reducciones grandes y estadísticamente significativas en la mortalidad, el tiempo hasta la recuperación clínica y el tiempo hasta la eliminación viral.²⁵⁸

A finales de enero, el Ministerio de Salud de Rusia identificó tres medicamentos para adultos que podrían ayudar a tratar la enfermedad. Son ribavirina, lopinavir/ritonavir e interferón beta-1b. Estos fármacos se usan habitualmente para tratar la hepatitis C, infección por VIH y la esclerosis múltiple, respectivamente. El ministerio ofreció a los hospitales rusos descripciones y guías sobre el mecanismo de acción del tratamiento y las dosis recomendadas.²⁵⁹ En febrero, China comenzó a usar triazavirin, un fármaco de 2014 desarrollado en Rusia, con el objetivo de comprobar si es efectivo en el control de la enfermedad. Este fármaco fue creado en la Universidad Federal de los Urales en Ekaterimburgo para tratar la gripe H5N1 (gripe aviar). Se ha utilizado contra COVID-19 debido a la similitud entre las dos enfermedades. El fármaco también parece ser efectivo contra la fiebre del valle del Rift y el virus del Nilo Occidental, entre otras.²⁶⁰

El 18 de marzo un artículo informa que el tratamiento con lopinavir/ritonavir da negativo en pruebas clínicas con 199 pacientes en China. No hay beneficios.²⁶¹

Investigadores chinos descubrieron que Arbidol, un medicamento antiviral utilizado para tratar la gripe, podría combinarse con Darunavir, un medicamento empleado en el tratamiento del VIH, para el tratamiento de pacientes con coronavirus.^{262 263}

El fosfato de cloroquina ha demostrado una eficacia aparente en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19. En pruebas clínicas con 100 pacientes se encontró que es superior al tratamiento de control para inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos de las imágenes pulmonares, promover una conversión negativa al virus y acortar la enfermedad. Resultados de investigación mostraron que la proteína ORF8 del SARS-CoV-2 y la glicoproteína de superficie podrían unirse a la porfirina, respectivamente, mientras que las proteínas del SARS-CoV-2 orf1ab, ORF10 y ORF3a podrían atacar de forma coordinada el hemo para disociar el hierro para formar la porfirina. El mecanismo interfirió seriamente con la vía anabólica normal del hemo en el cuerpo humano y esto produce una enfermedad humana. Según el análisis de validación de estos hallazgos, la cloroquina podría evitar que orf1ab, ORF3a y ORF10 ataquen el hemo para formar la porfirina, e inhibir la unión de ORF8 y glucoproteínas de superficie a las porfirinas en cierta medida.^{264 265 266}

Investigadores de la Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología (NTNU) han creado una base de datos con 120 agentes antivirales de amplio espectro seguros para las personas e identificaron 31 candidatos a fármacos para el tratamiento de SARS-CoV-2.²⁶⁷

El Centro Nacional de Desarrollo Biotecnológico de China afirmó el 17 de marzo que el antiviral Favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa,²⁶⁸ mostró resultados positivos en un estudio de casos y controles con 80 pacientes en el Hospital Popular n.º 3 de Shenzhen, los que recibieron tratamiento con Favipiravir dieron negativo dentro de un periodo más reducido de tiempo en comparación con los del grupo de control, y recomienda que se incluya en el tratamiento.^{269 270}

Estudios recientes han demostrado que el cebado inicial de la proteína de pico por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) es esencial para la entrada de SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV a través de la interacción con el receptor ACE2.^{271 272} Estos hallazgos sugieren que el inhibidor de TMPRSS2 Camostat aprobado para uso clínico en Japón para inhibir la fibrosis en la enfermedad hepática y renal, la esofagitis por reflujo postoperatorio y la pancreatitis podrían constituir una opción de tratamiento eficaz fuera de etiqueta.

La hidroxicloroquina, un derivado menos tóxico de cloroquina, sería más potente para inhibir la infección por SARS-CoV-2 in vitro.^{273 274} El 16 de marzo de 2020, una importante autoridad francesa y asesor del Gobierno francés sobre COVID-19, el profesor Didier Raoult del Instituto Universitario Hospitalario de Enfermedades Infecciosas (IHU-Méditerranée infection) en Marsella (Bouches-du-Rhône, Provenza-Alpes-Côte d'Azur), anunció que un ensayo con 24 pacientes del sureste de Francia había demostrado que la cloroquina es un tratamiento efectivo para COVID-19.^{275 276} Se administraron 600 mg de hidroxicloroquina (marca Plaquenil) a estos pacientes todos los días durante 10 días. Esto condujo a una «aceleración rápida y efectiva de su proceso de curación, y una fuerte disminución en la cantidad de tiempo que permanecieron contagiosos».²⁷⁵ Si bien la cloroquina tiene un largo historial de seguridad, los pacientes fueron monitorizados de cerca para detectar interacciones farmacológicas y posibles efectos secundarios graves. El profesor Raoult dijo: «Incluimos a todos los que estaban de acuerdo [para ser tratados], que era casi todos. Dos ciudades en el protocolo, Niza y Aviñón, nos dieron pacientes [infectados] que aún no habían recibido tratamiento... Pudimos determinar que los pacientes que no habían recibido Plaquenil (el medicamento que contiene hidroxicloroquina) seguían siendo contagiosos después de seis días, pero de los que habían recibido Plaquenil, después de seis días, solo el 25% seguía siendo contagioso».²⁷⁵ En Australia, el director del Centro de Investigación Clínica de la Universidad de Queensland, el profesor David Paterson, anunció su intención de realizar una gran investigación clínica. ensayo de la eficacia de la cloroquina y remdesivir como tratamientos para COVID-19.²⁷⁷ El ensayo compararía una droga, contra la otra droga, contra la combinación de las dos drogas. El profesor Paterson esperaba comenzar a inscribir pacientes a fines de marzo de 2020.²⁷⁷

Un estudio limitado francés muestra que la hidroxicloroquina combinada con la azitromicina es más rápida que la hidroxicloroquina sola para transformar a los pacientes con COVID-19 a negativo.²⁷⁸ Esta combinación no está indicada para el tratamiento del COVID-19 y ha demostrado tener efectos secundarios graves.²⁷⁹

El mesilato de nafamostat (nombre de marca: Fusan), medicamento utilizado para tratar la pancreatitis aguda, puede bloquear efectivamente el proceso de entrada viral requerido que el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) usa para propagarse y causar enfermedad (COVID-19). La Universidad de Tokio planea lanzar ensayos clínicos en abril de 2020 para evaluar la efectividad de estos dos medicamentos para tratar COVID-19.²⁸⁰

Fujifilm anuncia el inicio de un ensayo clínico de fase III del medicamento antiviral contra la influenza "Avigan Tablet" (nombre genérico: favipiravir).²⁸¹

Contra la tormenta de citoquinas

El tocilizumab (un anticuerpo monoclonal) ha sido incluido en las pautas de tratamiento por la Comisión Nacional de Salud de China después de que se completó un pequeño estudio.^{282 283} Se está sometiendo a una prueba no aleatoria de fase 2 a nivel nacional en Italia después de mostrar resultados positivos en personas con enfermedad grave.^{284 285} En combinación con un análisis de sangre de ferritina en suero para identificar tormentas de citoquinas, está destinado a contrarrestar tales desarrollos, que se cree que son la causa de la muerte en algunas personas afectadas.^{286 287} El antagonista del receptor de interleucina-6 fue aprobado por la FDA para el tratamiento contra el síndrome de liberación de citoquinas inducido por una causa diferente, la terapia con células CAR T, en 2017.²⁸⁸

El Instituto Feinstein de Northwell Health anunció en marzo un estudio sobre "un anticuerpo humano que puede prevenir la actividad" de IL-6. Llamado sarilumab desarrollado en conjunto por Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi.²⁸⁹

El NIH tiene unas directrices sobre el uso del tocilizumab en el tratamiento de COVID-19:²⁹⁰

El Panel recomienda el uso de tocilizumab a (dosis única intravenosa de 8 mg / kg de peso corporal real, hasta 800 mg) en combinación con dexametasona (6 mg al día durante un máximo de 10 días) b en ciertos pacientes hospitalizados que presentan síntomas rápidos. descompensación respiratoria por COVID-19. c Los pacientes incluidos en esta población son:

Pacientes recientemente hospitalizados que han sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) dentro de las 24 horas anteriores y que requieren ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva (VNI), u oxígeno a alto flujo por cánula nasal de (HFNC) (> 0,4 FiO₂ / 30 L / min de flujo de oxígeno) (BIIa) ; o Pacientes hospitalizados recientemente (no en la UCI) con necesidades de oxígeno en rápido aumento que requieren VNI o HFNC y tienen marcadores de

inflamación significativamente aumentados (BIIa) (Nota : el criterio de inclusión del ensayo RECOVERY para la inflamación fue proteína C reactiva [PCR] ≥ 75 mg / L; consulte los detalles a continuación). Para los pacientes hospitalizados con hipoxemia que requieren un suplemento de oxígeno convencional, el Panel recomienda usar una de las siguientes opciones: remdesivir (BIIa), dexametasona más remdesivir (BIII) o dexametasona sola (BI) (ver Manejo terapéutico de adultos con COVID-19).

No hay pruebas suficientes para especificar cuál de estos pacientes se beneficiaría de la adición de tocilizumab. Algunos miembros del Panel también darían tocilizumab a pacientes que exhiben necesidades de oxígeno en rápido aumento mientras toman dexametasona y tienen una PCR ≥ 75 mg / L pero que aún no requieren VNI o HFNC, como se describió anteriormente.

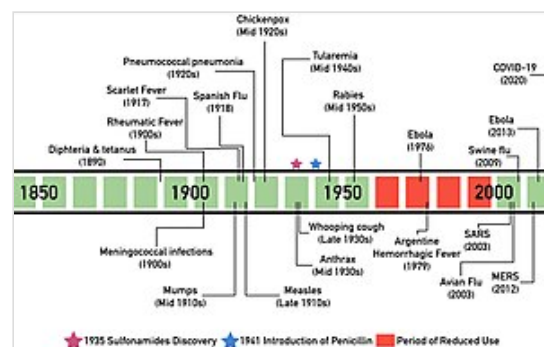
En marzo de 2021 la Cochrane Library publicó una revisión sistemática sobre el tocilizumad en el tratamiento del COVID19²⁹¹

Trasplante pulmonar

En pacientes con síndrome respiratorio agudo severo, que no responden a tratamiento y con criterios de afectación pulmonar con fibrosis, ya se ha publicado resultados sobre trasplante pulmonar²⁹² Los hallazgos de este informe muestran que el trasplante de pulmón es la única opción para la supervivencia en algunos pacientes con SDRA asociado a COVID-19 grave que no se resuelve, y que el procedimiento se puede realizar con éxito, con buenos resultados tempranos después del trasplante, en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Terapia pasiva de anticuerpos

Se está investigando el uso de donaciones de plasma sanguíneo de personas que ya se han recuperado de la COVID-19,²⁹³ una estrategia que se aplicó con éxito contra la gripe de 1918 y que se ha probado para el SARS, un primo anterior de COVID-19²⁹³ y otras enfermedades como la fiebre hemorrágica argentina. El mecanismo de acción es que los anticuerpos producidos naturalmente ("suero convaleciente") en el sistema inmune de aquellos que ya se han recuperado, se transfieren directamente a las personas que los necesitan.²⁹³ Se proporciona así una forma de inmunización no basada en vacuna. Esta terapia fue autorizada por la FDA estadounidense en agosto de 2020 como tratamiento de emergencia contra la COVID-19.²⁹⁴ El primer ensayo clínico completo, publicado en enero de 2021, concluyó que la aplicación de transfusiones de plasma durante la fase inicial de síntomas leves redujo la gravedad de la enfermedad en un 60% de los casos.²⁹⁵ ²³⁵



Esquema histórico de uso de plasma convaleciente

Una versión más compleja de esta terapia consiste en sintetizar en laboratorio los anticuerpos contra la COVID-19, llamados "monoclonales", para después inyectárselos a los pacientes.,²⁹³ ²⁹⁶ Varias empresas farmacéuticas, como Vir Biotechnology, han evaluado la efectividad contra el virus SARS-Cov-2 de anticuerpos monoclonales previamente identificados contra otros virus.²⁹⁷ En marzo de 2020, se halló un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la infección por SARS-CoV-2.²⁹⁸ ²⁹⁹ Mientras que las transfusiones de plasma son muy baratas y sencillas de realizar, el tratamiento con anticuerpos monoclonales costaría decenas de miles de euros por paciente.³⁰⁰

Posición de los NIH sobre el uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2³⁰¹

Véase también

- Pandemia de COVID-19
- Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)
- Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)
- Orthocoronavirinae

Enlaces externos

- Base de datos en Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19%7C>)
- Datos SAR-COV-2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>)