

## Epidemiología de la COVID 19. Una historia que acaba de empezar<sup>1</sup>

COVID19's Epidemiology. A story that has just begun

Rafael Herruzo Cabrera

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la U.A.M. y Académico Correspondiente de la R.A.N.M.

rafael.herruzo@uam.es

### RESUMEN

A finales del 2019, en China, un coronavirus animal logró adaptarse al ser humano, provocándole una enfermedad denominada Covid19, que se ha extendido en forma pandémica. Estudiaremos su frecuencia, cadena epidemiológica y posibilidades de prevención, basándonos en dicha cadena.

Frecuencia: La cifra de infectados está creciendo sin parar en nuestro planeta, de este a oeste, de norte a sur, declarándose unos 9 millones de casos a final de Junio, pero estos probablemente solo son 1/10 de los casos reales. La mortalidad actual declarada es de aproximadamente medio millón de personas, aunque la real puede ser al menos el doble.

Cadena epidemiológica: El agente es un virus denominado SARSCov2, un Betacoronavirus, con un antígeno de superficie (S) que le sirve para su entrada en las células, uniéndose al receptor ACE2. Su Ro es cercano a 3, pero difunde preferentemente en brotes por personas o eventos "supercontagiadores". La trasmisión viral comienza unos días antes que la enfermedad clínica y su principal mecanismo es por medio de las gotitas expulsadas al respirar, hablar, gritar, cantar, etc. También hay trasmisión a través de las manos y fómites contaminados por las anteriores secreciones respiratorias. Este virus produce una neumonía atípica, a veces mortal pero también hay muchos casos asintomáticos o paucisintomáticos. Afecta más a personas mayores, o las que viven hacinadas, o en situaciones de pobreza o inmunosupresión, o bien, las que tienen una mayor exposición al virus como son los sanitarios.

Prevención: Aún no tenemos apenas mecanismos de actuación sobre el huésped susceptible, por ello la prevención debemos basarla en el reservorio y mecanismo de transmisión (profilaxis de exposición): 1) Diagnóstico precoz 2) declaración y aislamiento de casos 3) seguimiento y cuarentena de contactos 4) evitar las situaciones donde se está cerca de otras personas, en lugares cerrados o concurridos, así como en los que hay mucho ruido ambiental 5) mascarilla 6) lavado/higienización de manos 7) desinfección de superficies muy manipuladas. Por último, se han tomado medidas de confinamiento masivas y sin precedentes, que han controlado la epidemia en muchos países, pero, a la vez, han provocado, mundialmente, un gran problema económico y social.

**PALABRAS CLAVE:** SARSCov2; Covid19; pandemia; profilaxis de exposición; confinamiento.

<sup>1</sup> Videoconferencia organizada por la Real Academia de Doctores de España el 24 de junio de 2020

## ABSTRACT

At the end of 2019, in China, an animal coronavirus adapted to humans, causing a disease called Covid19, which has spread pandemically. We will study its frequency, epidemiological chain and prevention possibilities, based on this chain.

Frequency: The number of infected people grows steadily on our planet, from east to west, from north to south. At the end of June 9 million of cases are described, but these number will probably only be 1/10 of the real ones. The current declared mortality is approximately half a million people, but the real one may be double.

Epidemiological chain: The agent is a virus called SARSCov2, a Beta-Coronavirus, with a surface antigen (S) that serves to enter to cells, binding to the ACE2 receptor. Its  $R_0$  is close to 3, but it spreads preferably in cluster by “super-spreaders” (events or people). Viral transmission begins a few days before clinical disease and its main mechanism is through droplets expelled when breathing, speaking, shouting, singing, etc. There is also transmission through the hands, and fómites, contaminated by respiratory secretions. The virus produces an atypical pneumonia, sometimes fatal, but there are also many asymptomatic or paucisymptomatic cases. It affects more frequently older people, or those who live hacinated or in poverty or immunosuppression situations, or those who have a greater exposure to the virus, such as health workers.

Prevention: We still have hardly any action mechanisms on the susceptible host, so prevention must be based on the reservoir and transmission mechanism (exposure-prophylaxis): 1) Early diagnosis 2) declaration and isolation of cases 3) follow-up and quarantine of contacts 4) avoiding situations where you are close to other people, in closed or crowded places, as well as where there is a lot of environmental noise 5) face mask 6) hand washing/disinfection 7) disinfection of heavily manipulated surfaces. Lastly, massive and unprecedented lockdown measures have been taken, which have controlled the pandemic in many countries, but, at the same time, are causing a great economic and social problem worldwide.

**KEYWORDS:** SARSCov2; Covid19; pandemic; exposure-prophylaxis; lockdown.

Excelentísimo Sr Presidente, Excelentísimos Académicos de la RADE, Señoras y Señores. Agradezco la invitación de la Junta Directiva de esta Real Academia para hablar de este tema tan de actualidad y que les voy a exponer desde la visión de un epidemiólogo. Por ello lo he dividido en 4 partes: Historia, Frecuencia de la enfermedad covid19, Cadena Epidemiológica y Prevención basada en dicha cadena.

## HISTORIA DE LA COVID 19

---

Se especula si fue en Noviembre del 2019 la fecha en la que surgió el nuevo coronavirus transmisible a humanos del que hablaremos a continuación. En Diciembre de ese año se empezaron a atender a enfermos con cuadros de neumonía atípica que se asociaron a un mercado callejero en Wuham, provincia de Hubei, China. De estos casos se aisló un nuevo coronavirus en Enero del 2020, al que se denominó SARSCoV2, para diferenciarlo de otro coronavirus que surgió en 2003 (y luego se extinguió), que originaba un síndrome parecido.

En ese mismo mes se describió, en China, su secuencia genética, y a la enfermedad que originaba se la denominó, “Cov Infectious Disease 19”: Covid19. También en este mes se estableció en ese país una medida de prevención excepcional, al poner en cuarentena a 56 millones de personas.

En el mes de Febrero del 2020 comenzaron a describirse casos de covid19 en la UE y otros países, y se obtuvieron los primeros buenos resultados de la cuarentena masiva en China. En Marzo la OMS calificó la difusión de la covid19 como pandemia, y tras una serie de eventos “superdifusores” de la enfermedad en varios países de la UE, se comenzó a establecer cuarentenas en algunas naciones de esta región.

En Abril del 2020 la pandemia se desplazó hacia el oeste (con lo cual EEUU pasó a tener más casos que ningún otro país del mundo) y mientras tanto comenzó paulatinamente el desconfinamiento en la UE al reducirse la incidencia de esta enfermedad. Pero la pandemia siguió su curso, y en Mayo afectó también países del norte y sur de los anteriores, sobre todo de Sudamérica, Rusia e India. Los fallecidos oficiales en el mundo superaron los 300000 y los enfermos, 6 millones.

Actualmente, finales de Junio 2020, se decreta el fin del confinamiento en diferentes países desarrollados, mientras en el mundo se alcanza la cifra de 10 millones casos “declarados” en una curva ascendente que no sabemos cuándo terminará.

Esta parte de la conferencia solo puede finalizar con un “Continuará”.

## FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD COVID 19 EN ESPAÑA Y EN EL MUNDO

La morbilidad de esta enfermedad ha aumentado vertiginosamente en 7 meses, desde unos pocos casos en Wuham en Diciembre, hasta más de 150000 cada día a finales de Junio. El mapa de casos también ha variado con los meses. Al comienzo, todos los casos fueron en Asia, a mediados de Marzo el máximo lo presentó Europa, en Abril, tanto Europa como EEUU presentaron la mayoría de los enfermos, mientras que en Mayo y Junio, Europa pierde importancia numérica en favor de América y Asia. Además, África comienza a contabilizar casos en muchos de sus estados.

Las gráficas de casos diarios por naciones también son muy ilustrativas, ya que hay naciones europeas que presentan, como Italia, una curva que ya está en sus últimos estadios, decreciendo lenta y asiduamente durante más de 2 meses y contabilizando pocos casos diarios, mientras que otras naciones como EEUU y Brasil, presentan curvas crecientes, y además contabilizando varias decenas de miles de casos cada día.

España tiene una gráfica de casos confirmados (Figura 1), muy semejante a la de Italia, con una curva descendente larga y con pocos casos cada día en el momento actual. En esa gráfica se destaca que antes del 9 de Marzo y después del 11 de Mayo, los casos se han notificado de forma individualizada, con sus características epidemiológicas más relevantes, pero entre estas dos fechas, solo se declararon de forma agregada, por lo que apenas podemos ver algo más que la tendencia, que presenta su máximo a finales de Marzo. A finales de Junio, se están declarando algo más de 100 casos diarios, de los que la mitad son asintomáticos y se han investigado principalmente en Atención Primaria, muchos de ellos por acudir al SNS como contactos de otros casos confirmados.

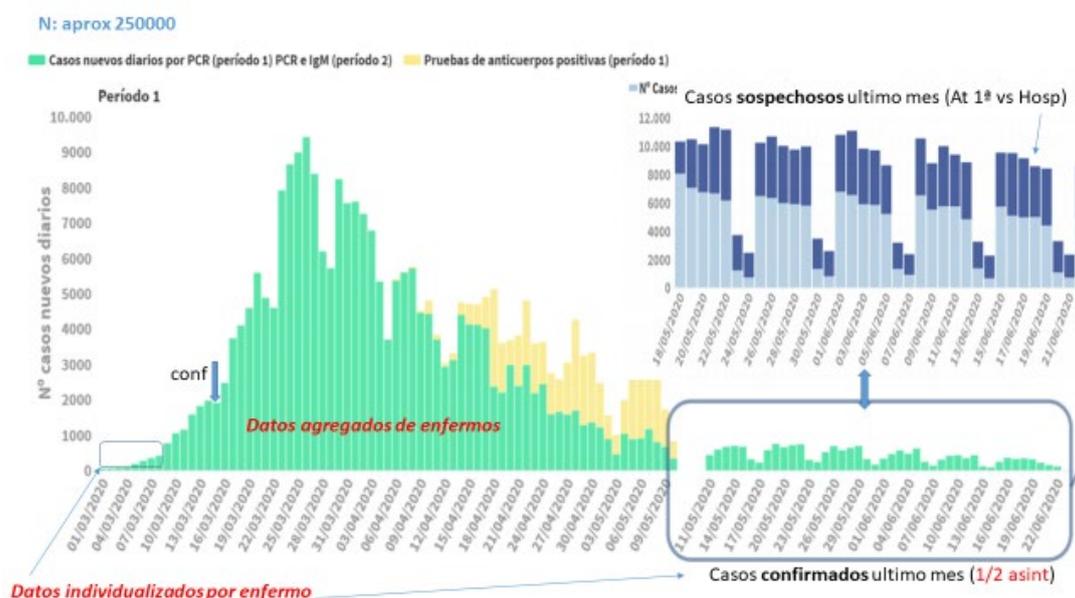


Figura 1: morbilidad de covid 19 en España. Datos hasta final de junio de 2020

La figura de la mortalidad por esta enfermedad en el mundo se puede asemejar a la de un ánfora, con una mínima base a mediados de Marzo, cuando solo teníamos decesos en Europa y Oriente Medio, que se ensancha enormemente en Abril, presentando su máximo, unos 6000 casos/día, sobre todo por la mortalidad en Europa y EEUU, y después se adelgaza para volver a ensancharse en su boca, a finales de Junio, hasta unos 4000-5000 decesos/día, pero a costa sobre todo de la mortalidad en el continente americano.

Al relativizar las tasas de mortalidad por cada 100000 habitantes, los países europeos presentan los recuentos mayores, pero esto solo ocurre porque ellos prácticamente ya han concluido sus curvas epidémicas, al contrario que los países americanos y del sur de Asia, puesto que estos siguen aportando casos al numerador de la tasa, y sus cifras de mortalidad por 100000 seguirán ganando puestos en el escalafón de las muertes por covid19 en el mundo.

En España hemos tenido problemas en el recuento de los muertos por esta enfermedad, deteniéndose la comunicación de sus cifras, y ahora se nos ha ofrecido una serie “depurada”, donde solo constan los muertos confirmados por esta enfermedad, unos 28000 (figura 2) pero no aquellos en los que el covid19 estaba presente aunque no fue la causa principal de muerte, ni los que tenían esta enfermedad clínica, pero no se les pudo hacer un test confirmatorio, a pesar que la OMS indica que estos también deberían ser contabilizados como muertos por covid19. Por todo ello, hay un desajuste entre estas cifras oficiales de muertos por covid19 y las que se aprecian como aumento de mortalidad esperada según el sistema de monitorización de la mortalidad, MoMo, o las cifras de mortalidad del INE. En estos dos últimos sistemas se eleva la cifra de muertos directos o indirectos por covid19 de 28000 a 43000 o incluso 48000.

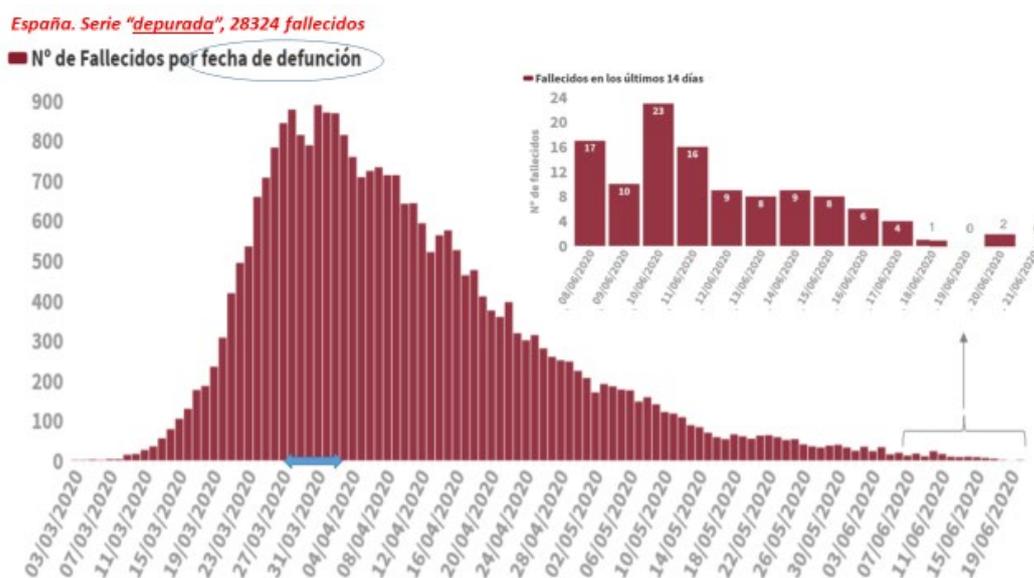


Figura 2: mortalidad por covid en España. Datos hasta finales de junio del 2020

## CADENA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COVID 19

---

La cadena epidemiológica, como en otras enfermedades transmisibles, es un modelo que nos ayuda a explicar que la enfermedad necesita un microorganismo (agente) que se multiplica en un reservorio y aprovecha un mecanismo de transmisión para llegar a un huésped susceptible. Si el agente logra multiplicarse en este último eslabón, se constituye en un nuevo reservorio del agente, que puede llegar a otro huésped susceptible si dispone de un buen mecanismo de transmisión, y así sucesivamente, hasta que falle el mecanismo de transmisión o el microorganismo llegue a un sujeto donde no pueda multiplicarse (ejemplo, un sujeto inmune a esa enfermedad).

### 1) Agente.

Se trata de un nuevo virus que pertenece a la familia de los Coronavirus, que son muy abundantes en los murciélagos y pangolines. No se sabe si ha habido algún animal intermedio para que se adapte al ser humano, pero conserva una homología de más del 96% con los Betacoronavirus de estas dos especies animales. Filogenéticamente, está más lejos de otros coronavirus que producen resfriados en humanos (15% de estas enfermedades en otoño-invierno) y de los virus del SARS y MERS, que produjeron síndromes graves parecidos a los de este nuevo virus.

Son virus esféricos, RNA, grandes, con envuelta (por ella son bastante sensibles a los desinfectantes y al medio ambiente) en la que destacan antígenos que la estabilizan como el M y E, así como el principal, el antígeno S (espícula), que va a sobresalir de la esfera viral y que le sirve para invadir a las células del huésped. Se ha detectado una mutación en esta proteína que en estudios de laboratorio indica que mejora su transmisibilidad.

Es muy susceptible a los antisépticos y desinfectantes como son las soluciones alcohólicas, jabón, detergente, lejía etc. ya que se destruye fácilmente tras la antisepsia de manos con alcohol, o con jabón habitual, así como tras desinfección de superficies, lavado de ropa, cubiertos, etc.

También se ha estudiado el tiempo que resiste sin deterioro en diversas superficies como cobre (30 min-3 h), cartón (1 día), tela (1-2 días) acero y plástico (2-3 días), etc., aunque estos tiempos están obtenidos en estudios experimentales, y probablemente no reflejen su auténtica probabilidad de infección, ya que, en cualquiera de estas superficies, tras unas horas, probablemente, la cantidad de virus sea menor de la que se necesita para infectar a un humano.

Se replica como el SARS y otros coronavirus. Su receptor principal (pero no el único) en las células humanas es el enzima convertidor de angiotensina2 (ACE2), que está

presente en muchos tipos de células (pulmonares, cardíacas, renales, de testículos, esófago, intestino delgado, colon, etc.), por lo que se puede reproducir en muchas partes de nuestro organismo. Los receptores ACE2 están en la superficie de las células. A ellos se une el virus y se internaliza en una vacuola. Una proteína transmembrana rompe la unión con ACE2 y el virus puede abrirse y liberar en el citoplasma su RNA, que al ser RNAm, se traduce rápidamente y constituye en primer lugar su polimerasa que le servirá para sintetizar hélices-hijas, a la vez que en los ribosomas sigue formando los demás antígenos virales. Después, las nucleoproteínas se adhieren a las hebras de RNA hijas y forman las nucleocápsides de los nuevos viriones, mientras que los demás antígenos se insertan en el aparato de Golgi. Allí van a adherirse esas nucleocápsides y juntos forman los viriones completos que después se eliminan al exterior de la célula parasitada.

## **2) Reservorio**

Una vez adaptado el virus al ser humano, este es el reservorio principal del virus y fuente para otros humanos. Parece que puede transmitirse también a animales como gatos y hurones, pero no se sabe si las mascotas serán reservorios significativos en la infección al ser humano.

## **3) Mecanismo de transmisión.**

Lo primero que hemos de tener en cuenta es que para ser infectados necesitamos un inóculo medio de 200-1000 viriones, y que el mecanismo principal de transmisión es a través de las gotas de Pflügge (gotitas grandes de >5 micrómetros) que se expulsan al hablar, respirar, toser, etc., y quedan en las inmediaciones de 1-1,5 metros del emisor, por lo que pueden contaminar directamente la mucosa bucal, nasal u ocular de otra persona, o bien a través de las manos recientemente contaminadas con esas gotitas o incluso indirectamente, por fómites muy contaminados por las manos o por las secreciones respiratorias. También pueden participar en la transmisión los aerosoles (gotitas con <5 micrómetros), que permanecen más tiempo en el aire y llegan a 2 metros o más desde el que los emite y lo peor es que al inhalarlas pueden alcanzar los alveolos pulmonares, con menor capacidad de defensa ante las infecciones.

Pero este microorganismo presenta varias particularidades que complican la toma de medidas de prevención de la transmisión respiratoria o por fómites:

- La transmisión comienza 48 o más horas antes del inicio de su clínica, por lo que un enfermo puede infectar a muchas personas antes de que le aparezca el primer síntoma. Normalmente la transmisión dura algo más de una semana, pero en los que se ingresan en el hospital la transmisión puede durar incluso de 3-6 semanas.

- Además de las anteriores transmisiones desde personas poco antes de comenzar su periodo sintomático, también puede haberlas desde otras personas totalmente asintomáticas, es decir, en ningún momento el infectado nota que está enfermo, por lo que sigue haciendo vida normal, contaminando a los de su alrededor. Estas enfermedades asintomáticas suelen asociarse con la menor edad y buen estado de salud previo, por lo que puede oscilar entre 80-90% del total de enfermos, como se ha determinado en un portaviones americano, hasta el 40-50% de la población, como en el crucero de lujo Diamond Princess, o solo el 20% de los que estaban en Residencias de Ancianos.
- El número básico de reproducción de casos ( $R_0$ ) que es el promedio de enfermos que un caso infecta, en condiciones de máxima susceptibilidad a la enfermedad (al comienzo de ésta en una población), y que además nos sirve para calcular el número de inmunes necesarios para que una epidemia se autoextinga ( $\text{Inmunes} > 1$  menos el inverso de  $R_0$ ... en el caso del covid19, con  $R_0=3$ , los inmunes deberían ser  $>0,66$  es decir  $>66\%$  de la población), pero también sirve para determinar el  $R$  (o  $R_e$ ), que es el número efectivo de reproducción, es decir el número de personas que cada enfermo es capaz de infectar en la situación actual (con la población cada vez menos susceptible y las medidas tomadas para detener la progresión de la enfermedad). Pues bien, estos promedios deben complementarse con otro parámetro, “ $k$ ” que nos indica la dispersión de  $R$ , pudiendo valer entre 0 y 1. Si se aproxima al 1, el valor que teníamos de  $R$  nos permite conocer el desarrollo de la epidemia, pues indica que la enfermedad se transmite homogéneamente, como en mancha de aceite (1 infecta a 3, estos a 9, etc.) pero si se aproxima a 0 (0,15 en covid19), indica que la infección se transmite heterogéneamente, en brotes, haciendo muy inesperado el devenir de la enfermedad, ya que el 70% de los enfermos no logran infectar a nadie, un 15-20% infectan a 1-3 y el último 15-10% infectan a más de 3 personas (a veces  $>50$ ). Así surge el concepto de “supercontagadores”, que se refiere tanto a personas como a eventos. Personas supercontagadoras suelen ser muy expansivas en sus relaciones sociales, hablan con muchos en cualquier reunión o van a varias reuniones en el mismo día, etc. por lo que si están en fase pre/asintomática de la enfermedad, pueden contagiar a muchos en poco tiempo. Eventos supercontagadores son aquellos que reúnen a muchas personas en sitios cerrados, con mucho ruido y en ellos se grita, canta, etc. por lo que la producción de gotitas de Pflügge y aerosoles es grande, con lo que se pueden contaminar varias personas a partir de una o varias asintomáticas o presintomáticas.

#### 4) huésped susceptible.

Es el último eslabón de la cadena epidemiológica. Suelen ser sujetos con contacto frecuente con el virus, o que están en ambiente muy contaminado de virus, con imposibilidad de mantener la distancia interpersonal, o con disminución de defensas a infecciones, etc.,

ejemplos: Personal sanitario, residentes de asilos y centros de cuidados prolongados (2/3 de los fallecidos en España), en prisiones o correccionales, personas en pobreza extrema, desarraigo social, etc. o mayores de 65 años o con inmunodepresión, enfermedades crónicas de pulmón o riñón o afecciones cardíacas o aquellos con obesidad mórbida.

También se han publicado algunos trabajos sobre si hay influencia Genética en una mayor susceptibilidad al covid19, por ejemplo, personas con grupo sanguíneo A, o pertenecientes a la tribu de Navajos en EEUU, etc.

En nuestras estadísticas oficiales, de la red RENAVE, se puede comprobar que covid19 afecta más a los estratos mayores de la población, muy por encima del valor esperado por su representación poblacional, al contrario que ocurre con los menores de 40 años. También hay una mayor representación de las mujeres en covid19 que no necesita ingreso hospitalario, mientras que en las infecciones que necesitan ingresar en esos centros o en sus UVI o acaban muriendo, los hombres tienen mayor representación que las mujeres coetáneas (Figura 3).

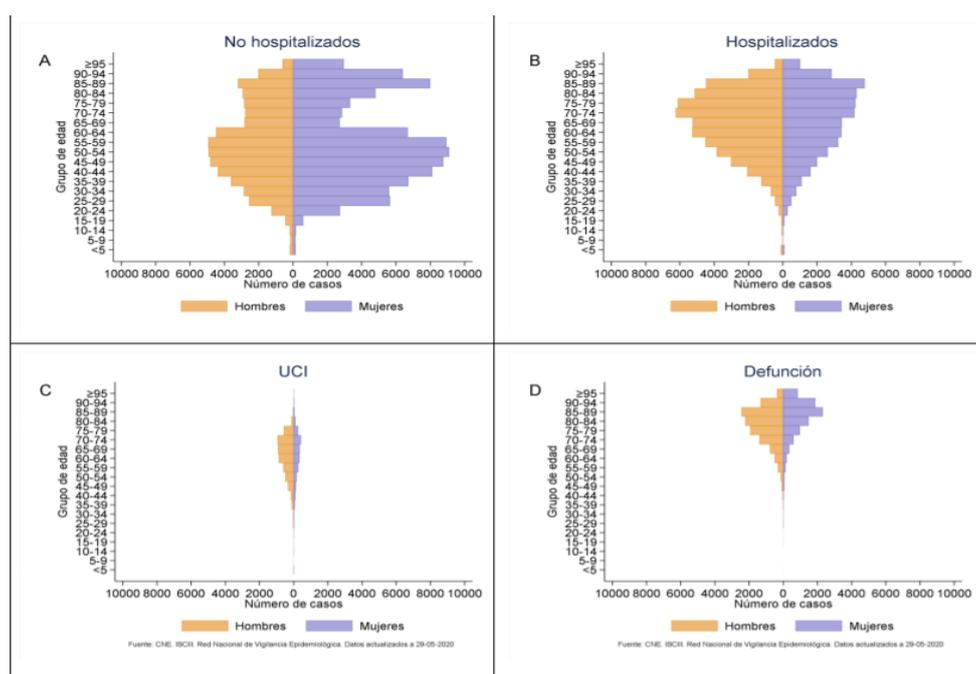


Figura 3: Distribución de los casos de covid 19 por edad y sexo. España datos hasta junio de 2020

Muchos de los factores de riesgo de covid19 descritos más arriba, se han tratado de llevar a escores de riesgo, determinándose éstos por una escala numérica o bien considerando un punto de corte, por ejemplo, "si presentan más de 2-3 factores" tienen un "riesgo elevado" de esta enfermedad, etc. Normalmente son solo descripciones de casos, sin grupo control, por lo que no pueden hacerse estudios multivariantes. Esto es un gran problema puesto que no nos

permite un buen cálculo de la cuantía del riesgo asociada a estos factores, ya que muchos de ellos están asociados y no se deberían contabilizar como factores independientes. Pero con estas series de casos si se han podido establecer adecuados escores de mortalidad, con su correspondiente estudio multivariante de posibles factores de riesgo para quedarnos solo con los más relevantes, es decir factores como edad, sexo, enfermedades cardíacas, tratamiento antihipertensivo, etc. y con este tipo de estudio se valora adecuadamente qué factores se comportan como de riesgo ya que aumentan la probabilidad de muerte, y cuáles son factores de protección, puesto que disminuyen la mortalidad de la enfermedad.

## PREVENCIÓN DE LA COVID 19 BASADA EN SU CADENA EPIDEMIOLÓGICA

---

### 1) Sobre el agente o reservorio:

#### **Diagnóstico lo más precoz posible**

El diagnóstico se basa en la clínica que comienza tras un periodo de incubación que suele estar entre 5 y 6 días. Consiste en 3 fases, no siempre bien definidas: en la primera, el enfermo tiene fiebre y tos en casi el 80% de la población (en UE), y como prueba complementaria, solo se suele apreciar linfopenia. A veces hay síntomas menos comunes como diarrea, anosmia, alteración del sentido del gusto, etc. En la segunda, hay afectación pulmonar con dificultad respiratoria, taquipnea, hipoxia y alteraciones radiográficas de los pulmones. Si no se resuelve el proceso, puede comenzar una tercera fase con un cuadro hiperinflamatorio y multisistémico, con aumento de IL-6 y otras citoquinas, incremento de dímero-D, de troponina, etc. que se manifiestan como distress respiratorio agudo severo (SARS), shock séptico, infarto de miocardio o ictus, trombosis, etc.

La mejor prueba diagnóstica es la RT-PCR, que amplifica dos fragmentos del RNA viral e indica que hay virus (o restos) en la muestra recogida del enfermo. Se empezó utilizando tomas nasofaríngeas con escobillón flexible (en ambulatorio) o lavado broncoalveolar, (en UCI), pero después se comprobó que las tomas de saliva pueden dar resultados similares, por lo que fuera de la UCI podemos optar por esta última técnica de recogida de muestras. En España se ha incrementado el uso de PCR tanto en enfermos como en sus contactos, haciéndose actualmente unas 40000 pruebas diarias.

Otra prueba importante es la serología, que indica infección pasada (IgG) o activa (IgM). Se suele hacer con kits rápidos, de forma ambulatoria, tomando una gota de sangre del enfermo, o bien obteniendo unos mililitros de sangre por venopunción y luego determinando los anticuerpos en el laboratorio, técnica más lenta pero más exacta. En España se hizo un estudio serológico poblacional, resultando una prevalencia de anticuerpos del 5%, es decir, más de 3 millones de personas habían tenido infección por

covid19, 10 veces más que los enfermos declarados. En esa encuesta serológica se evidenció que los menores de 4 años solo tenían 1-2% anticuerpos contra covid19, entre 5 y 40 años, el 4%, de 41-60 años el 5% y los mayores de esa edad, entre el 6 y 7%, refrendando esa menor infección por covid19 al disminuir la edad.

La PCR y los anticuerpos no están a la vez positivos en un enfermo, sino que suelen tener un cierto decalage. La primera en positivizarse es la PCR, signo de replicación viral sin reacción del sistema inmune. Después la PCR está muy alta y puede detectarse IgM, pero no IgG. En tercer lugar, pueden estar las 3 positivas o bien negativizarse IgM. Por último, solo queda positiva la IgG, indicando infección resuelta e inmunidad. En algunos casos, la PCR puede positivizarse tras un periodo de estar negativa, pero esto puede ser más consecuencia de un error en la toma que salió negativa. Además, el hallazgo de restos virales, que son los que detectan estas PCR que se mantienen mucho tiempo, no implican que el enfermo aún pueda transmitir el virus.

### **Tratamiento adecuado**

Hay muchos tratamientos candidatos para tratar el covid19 en sus sucesivas etapas. Algunos han sido reutilizados de los tratamientos de otros virus como Remdesivir (Ebola), Lopinavir/ritonavir (VIH), al ser inhibidores de la polimerasa y de las proteasas, respectivamente. Otros son inhibidores de la liberación viral como Camostat o hidroxycloroquina (antimalárico), y por último, corticoides como dexametasona, inhibidores de IL-6 como Tocilizumab, inmunomoduladores como interferón o anticuerpos específicos contra covid19, como el suero de convaleciente o anticuerpos monoclonales. Aún no tenemos el tratamiento ideal, pero se están haciendo muchos ensayos clínicos para establecer si necesitan ir solos o asociados, la dosis, indicaciones según el tipo de enfermo y etapa de su enfermedad, etc.

### **Declaración de la enfermedad y búsqueda de contactos**

Son aspectos cruciales en toda epidemia, pero más aún en ésta, que se transmite preferentemente por brotes y muchos de ellos se deben a enfermos asintomáticos, por lo que solo una concienzuda búsqueda de contactos (media 10-20/caso) puede llevar al diagnóstico de muchos nuevos infectados, logrando con ello que no transmitan la enfermedad.

### **Aislamiento de los enfermos**

- En el hospital, poniéndolo en “aislamiento respiratorio”, es decir, en habitación individual o si no es posible, en la misma que otro enfermo de covid19, y todo el personal sanitario que entre en la habitación debe llevar mascarilla quirúrgica, excepto si va a hacer maniobras que puedan generar tos o aerosoles, en cuyo caso deberían llevar gafas (o pantalla), y mascarilla N95.

- En domicilio, donde se pueden aislar los casos más leves. Se le deja una habitación individual con baño propio, o bien compartido, pero recordando que debe desinfectarse tras el uso del enfermo. Se le lleva comida en una bandeja para que no tenga que salir de la habitación y los cubiertos, ropa, etc., que utilice se higienizan en lavado automático y con cualquier programa en caliente.

El tiempo de aislamiento es de 14 días, excepto que lleve más de 3 días sin síntomas, pudiéndose levantar el aislamiento domiciliario, siempre que su médico de referencia lo indique. También sería conveniente hacer PCR (que debe dar negativa) antes del alta.

### **Cuarentena de los contactos**

Como el periodo de incubación puede ser de hasta 14 días, se recomiendan cuarentenas de 2 semanas a todos los contactos de un caso. Se suelen hacer en domicilio particular, con las mismas precauciones que se dijo en el párrafo de arriba para aislamiento en domicilio y observación de los síntomas clásicos: fiebre, tos, dificultad respiratoria, etc. Si presenta alguno, se debe avisar al médico de cabecera para que investigue si ha evolucionado de contacto a enfermo, y en ese caso, le indique el tratamiento y medidas de prevención pertinentes.

Una extensión de este mismo concepto de cuarentena, pero en base poblacional, es la medida de confinamiento tomada en China y después en diversos países como España. Ha habido distintas variantes de confinamiento, más o menos rígidas y duraderas. ¿están justificadas por lo que sabemos de este virus? Creemos que ha sido una solución difícil pero necesaria dada la extensión, velocidad y saturación de los sistemas sanitarios que ha producido esta pandemia. Para aclarar esta afirmación pondré un ejemplo y comentaré un trabajo de investigación:

- a) El número efectivo de reproducción, R, depende de varios factores como la tasa de ataque del virus, el número de contactos del reservorio en el tiempo, duración de la transmisión y fracción de población susceptible:

$$R = TA \times C/t \times \text{duración transmisión} \times S.$$

TA en este virus está entre 0,1 y 0,2 (media 0,15), la duración de la transmisión, aproximadamente dos semanas, la población susceptible, al principio de la pandemia, era casi el 100% de la población, entonces podemos calcular R cuando nuestra población tuviese por ejemplo una media de 10 contactos/semana.

$$R = 0,15 \times 10 \text{ C/sem} \times 2 \text{ sem} \times 0,9999 = 3 \text{ (como se describe en covid19)}$$

Pero si el número de contactos se reduce a la quinta parte (2 /sem), dejando los demás parámetros iguales:

$$R = 0,15 \times 2 \text{ C/sem} \times 2 \text{ sem} \times 0,9999 = 0,6 \text{ (algo similar a lo que ocurrió al comenzar el confinamiento en España)}$$

Este mismo valor de R ¿se podría haber alcanzado dejando que la población se fuese inmunizando tras enfermar poco a poco? Sí, pero hubiera tenido que enfermar el 80% de la población ( $S = 0,2$ ) para lograr un R de 0,6 sin alterar el número de contactos/semana en la población:

$$R = 0,15 \times 10 \text{ C/sem} \times 2 \text{ sem} \times 0,2 = 0,6.$$

Sin embargo, el número de enfermos, atendidos en hospital, ingresados en UCIs, muertos, etc. hubiera sido inadmisibles, por eso, quienes primero preconizaron esta idea de lograr de forma natural una inmunidad de grupo, a base de que enfermase la población, abandonaron la idea, a pesar de los problemas económicos que conlleva el confinamiento.

- b) Una demostración más sofisticada de la eficacia del confinamiento adoptado en distintos países europeos, se publicó en la Revista Nature. Por medio de un modelo multivariante, se valoró la eficacia de las medidas del confinamiento: permanecer en casa, suprimir los eventos públicos, cerrar escuelas, mantener la distancia interpersonal y autoaislamiento. La más eficaz con gran diferencia fue la de permanecer en casa. El modelo también permitió estimar la reducción de mortalidad en los distintos países de la UE por haber implementado estas medidas. En España se podían haber producido más de 470000 muertes, como hubo unas 25000 (hasta primeros de Mayo), se evitaron unas 450000 (una reducción de 20 veces la mortalidad). En otros países como Francia o Alemania, la reducción de mortalidad ha sido más llamativa (27 y 80 veces, respectivamente).

Pero el confinamiento también tiene 3 grandes efectos secundarios:

- deja una gran bolsa de susceptibles, por lo que al levantar esas medidas, la población puede infectarse si se reintroduce el virus, comenzando una segunda oleada de casos, y este riesgo solo se eliminará cuando haya una gran proporción de población vacunada (más del 66%, según se dijo más arriba).

- se han producido efectos sobre la salud de enfermos agudos, así como de enfermos crónicos, que no han podido ser atendidos durante la ola epidémica, y también ha habido cuadros de burnout en personal sanitario, estrés postraumático en los enfermos recuperados de covid19, etc., que deben ser atendidos a partir de ahora.

- impacto económico, que ha ido paralelo al descenso de la R. Esta se redujo en España de 3 a 0,7 en la mitad de Marzo, pero la actividad económica también descendió a 1/3 de la anterior, y además este descenso se ha mantenido 3 meses, con un enorme impacto

económico, cierre definitivo de pequeños comercios, aumento del paro en el Sector Servicios, clave en nuestro país, etc.

Por todo ello, se tienen que adoptar medidas para paliar, en lo posible, estos efectos, y además, lograr un desconfinamiento paulatino, con el menor riesgo posible de la salud poblacional. Para ello se requieren estos 4 requisitos:

- a) Bajo nivel de contagio y vigilancia de los marcadores de riesgo de covid19
- b) Mantener las medidas de prevención individual (abundaremos en ello en el siguiente apartado)
- c) Aislamiento precoz de casos, búsqueda activa y cuarentena de contactos
- d) Control de brotes, sobre todo en los lugares con mayor incidencia de estos (hospitales, residencias de ancianos, fábricas, etc.)
- e) Fortalecimiento del sistema sanitario para evitar las carencias que hubo al comienzo de esta ola epidémica.

## 2) Sobre el mecanismo de transmisión:

### Normas básicas:

- *desde el punto de vista social*: hay que hacer énfasis en evitar “las 3Cs”, es decir espacios **cerrados**, muy **concurridos** y donde no se pueda guardar la distancia interpersonal de 1.5-2 metros (en los que se está **cerca**). A estos, le podríamos añadir, una “r”, espacios ruidosos, en los que se tiene que alzar la voz y se producen más gotitas de Pflügge y aerosoles, contaminado mucho el ambiente con los microrganismos que se tengan en las vías respiratorias altas.

- *desde el punto de vista personal*: hay que tener en cuenta que se debe llevar mascarilla en todos los espacios cerrados e incluso en los abiertos si no se puede mantener la distancia interpersonal de 1.5-2 metros. Otro aspecto que no debemos olvidar es el lavado de manos con agua y jabón durante 40 segundos, varias veces al día, sobre todo antes de las comidas, y evitar al máximo el tocarnos la boca, nariz u ojos. El lavado de manos se puede sustituir por higiene de éstas con soluciones alcohólicas que tienen la ventaja de su autosecado y rapidez de acción, ya que destruyen estos virus en 20 segundos. Estas soluciones pueden ir en frascos individuales, fáciles de llevar y usar en cualquier sitio, aunque tras varias aplicaciones queda un excesivo manto graso en las manos (por los emolientes de esas soluciones) por lo que de vez en cuando, convendría hacer un lavado de manos con agua y jabón para arrastrarlo.

La distancia interpersonal se ha estudiado en diversos estudios e incluso se ha hecho un metaanálisis publicado en Lancet, en el que se evidencia la disminución del riesgo de infección al incrementar la distancia interpersonal, dicho de otra manera, duplicándose el riesgo de infección al reducir la distancia de 2 a 1 metro.

Sobre la eficacia de las mascarillas para reducir la cantidad de gotitas de Pflügge y aerosoles hay bastantes trabajos y metaanálisis, comprobándose que la mascarilla quirúrgica, e incluso las higiénicas, reducen en gran proporción las gotitas emitidas por enfermos de coronavirus, y si a esa medida por parte del emisor se suma que el sujeto susceptible también debe llevar otra, las posibilidades de transmisión se reducen casi a cero, aunque hay que tener en cuenta que aunque ambos lleven mascarilla, debería evitarse cualquier exposición mantenida (ejemplo, hablar más de 15 minutos con el enfermo) siempre que sea posible.

### **Desinfección de superficies muy manipuladas:**

Las superficies que puedan ser manipuladas por muchas personas deberían tratarse con desinfectantes del tipo de hipoclorito de sodio a concentración reducida (lejía comercial al 1/50) o bien con agua oxigenada al 3%, vapor de ozono, etc., aunque es imprescindible que se extienda el desinfectante por la superficie a manipular, ya que, si no, pueden quedar zonas sin desinfectante y, por tanto, posiblemente contaminadas. También se pueden aplicar los desinfectantes con técnicas de “no-tocar”, con vaporización de ozono, agua oxigenada, etc. pero deberemos estar seguros que el instrumental produce aerosoles en cantidad suficiente y bien distribuidos por la zona a desinfectar. Pero no siempre quienes aplican estas técnicas disponen de certificados que garanticen que esa vaporización puede sustituir a la aplicación manual. Peor aún es la aplicación de estos oxidantes en superficies que no son manipuladas como por ejemplo suelos de calles, paredes y suelos de edificios, superficie externa de vehículos, etc.

En este punto no hay que olvidar que la luz del sol y la aireación constituyen unos buenos aliados para la desinfección de cualquier superficie.

### **3) Sobre el huésped susceptible:**

#### **Profilaxis inespecífica:**

Cualquier mejora en la inmunidad natural, puede ayudar a disminuir la susceptibilidad al covid19, por eso se ha recomendado mejorar la alimentación, incrementar el ejercicio físico y vitamina D, etc. e incluso, vacunar con BCG o alguna de las vacunas sucesoras de ésta, como con la cepa Ankara.

### **Profilaxis específica:**

#### *- Quimioprofilaxis*

Los antiviricos que sean elegidos como aptos en los ensayos clínicos terapéuticos se podrían ensayar para aplicarlos como profilácticos, por ejemplo, en los contactos íntimos de enfermos, o en otros contactos, pero que por su enfermedad de base sean muy susceptibles al covid19, etc. Habría que hacer ensayos de prevención con estas indicaciones para determinar el número necesario a tratar, coste, efectos secundarios, etc. y valorar si es o no recomendable esa quimioprofilaxis.

#### *- Seroprofilaxis*

El suero de convaleciente se ha visto que es eficaz para curar la enfermedad si se aplica precozmente, pero la seroprofilaxis sería un paso más, para dotar de defensas durante unos meses (que son los que duran circulantes los anticuerpos específicos administrados) a personas susceptibles con gran riesgo de infección, como ancianos no infectados que vivan en residencias en las que se detecte un brote, en inmunodeprimidos, etc. También habría que determinar en ensayos clínicos de prevención, a quienes se administrarán, las dosis y cuando deberían aplicarse estos sueros, que pueden provenir de enfermos o del laboratorio (anticuerpos monoclonales, más baratos y producidos en gran cantidad, aunque no haya enfermos de los que extraerlos).

#### *- Vacunas*

Este es un capítulo donde se están invirtiendo una cantidad de esfuerzo y dinero sin parangón para otra enfermedad infecciosa. Hay casi 200 proyectos en marcha en muchos países del mundo. Se han elegido diversas vías para lograr una vacuna eficaz e inocua y ya se están comenzando a ensayar varias en fases II y III.

Podemos resumir las vías de obtención de vacunas en tres grupos:

- a) Vacunas vivas atenuadas. A partir de diversos virus que son inocuos para el ser humano (ejemplo, un Adenovirus), modificados por ingeniería genética para manifestar antígenos de este coronavirus.
- b) Vacunas inactivadas. Con antígenos del SARS Cov2 fabricados en el laboratorio en líneas celulares, en levaduras, etc. a las que se han insertado genes para codificar esos antígenos. Luego se destruyen y se purifican los antígenos virales, que se inyectan al ser humano, probablemente con sustancias que incrementen la respuesta inmune, como se hace en otras vacunas, por ejemplo, MF59 (aceite + escualeno), ASO3 (aceite + tocoferol), ASO4 (lípidos A + aluminio), etc.

- c) Vacunas con ácidos nucleicos. La más avanzada de este grupo se está confeccionando con RNAm del SARS Cov2. Se introduce este RNA en el ser humano y lo asimilan sus linfocitos, presentándolo luego al resto del sistema inmune como si se tratase de una infección real.

Probablemente a final del 2020 tendremos las primeras vacunas y comenzarán las primeras campañas de vacunación en la población. Pero habrá otras que se incorporarán más tarde y deberemos escoger cuáles son las más eficaces, baratas y que puedan llegar a la mayor cantidad de población posible. También habrá que valorar cuánto dura esta inmunidad artificial, para establecer campañas de revacunación si fuese necesario y así poder mantener una alta inmunidad de grupo, evitando cualquier nueva onda epidémica como la que hemos sufrido (y aún se sufre) en muchos países del mundo.

## EN CONCLUSIÓN

---

1º) Ha surgido una mutación de un coronavirus animal que ha infectado eficientemente al ser humano, con difusión mundial de la enfermedad, denominada Covid19.

2º) La cifra de infectados crece sin parar en nuestro planeta, de este a oeste, de norte a sur, declarándose unos 9 millones de casos conocidos a final de Junio, pero estos probablemente solo serán 1/10 de los reales

3º) La mortalidad actual declarada es de aproximadamente medio millón de personas, pero la real puede ser 1,5-2 veces mayor.

4º) Las medidas de confinamiento masivas, sin precedentes, están provocando un gran problema económico y social, pero sin ellas el escenario sería de caos total.

5º) Su Ro es cercano a 3, pero difunde preferentemente en brotes por personas o eventos “supercontagiadores”.

6º) El mecanismo de transmisión principal es por las gotitas expulsadas al hablar, gritar, cantar, etc. También hay transmisión a través de las manos y fómites contaminados por las anteriores secreciones respiratorias.

7º) Afecta más a personas mayores, o a las que viven hacinadas, o bien en situaciones de pobreza o inmunosupresión, o bien de mayor exposición al virus como son los sanitarios.

8º) Como aún no tenemos apenas mecanismos de actuación sobre el huésped susceptible, la prevención tenemos que basarla en el reservorio y mecanismo de transmisión: Diagnóstico precoz, declaración y aislamiento de casos, seguimiento y cuarentena de

contactos, evitar las situaciones donde se dan las “C”s/ruido, mascarilla, lavado/higienización de manos y desinfección de superficies muy manipuladas.

## BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

---

Informe técnico nº 33. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España, a 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII)

Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 18 de mayo 2020. Ministerio de Sanidad. España. 2020

Actualización nº 145. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 23.06.2020. SITUACIÓN EN ESPAÑA. Ministerio de Sanidad. España

Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. 22 de abril de 2020. ISC III.2020.

Kamps BS, Hoffmann C. Covid reference. Fourth Ed. Steinhauser-Verlag, 2020.

Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.

Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. Nature 2005; Vol 438 doi:10.1038/nature04153

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020; 104: 246-251.