

Nuevo coronavirus SARS-COV-2 y enfermedad COVID-19

La pandemia que cambió al mundo.

Dr. Fabián Herrera.

*Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna,
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).*

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido, SADI.

fabian1961@gmail.com



HEMATOLOGÍA
Volumen 24
Número Extraordinario
COVID-19: Abril 2020

Introducción

A fines de diciembre de 2019 varios centros de salud de Wuhan, provincia de Hubei, China, informaron la atención a grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida que estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales silvestres. El patógeno fue identificado como un nuevo coronavirus, finalmente denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que tiene una similitud filogenética con el SARS-CoV, y que causa la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19)⁽¹⁾.

La infección comenzó a esparcirse rápidamente, primero por China y luego por el resto del planeta, haciendo que la OMS declare formalmente la pandemia el 11 de Marzo de 2020, cuando se habían diagnosticado más de 118.000 casos en 114 países⁽²⁾. Desde ese momento el mundo entero ya no fue el mismo.

Etiología y epidemiología

Los coronavirus son virus de ARN envuelto que fueron descritos desde mediados del siglo pasado y se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves. Producen enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Hay 7 especies que causan enfermedad en humanos, y 4 de ellas (229E, OC43, NL63 y HKU1) causan frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior en adultos inmunocompetentes⁽³⁾. Otras dos cepas, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), son de

origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades muchas veces mortales. El SARS-CoV fue el agente causal de las epidemias de síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China, y que se diseminó por 32 países, causando 8096 casos con una mortalidad del 10%⁽⁴⁾. El MERS-CoV fue el patógeno responsable de graves epidemias de enfermedades respiratorias en 2012 en Medio Oriente, que se diseminó por 27 países, ocasionando una mortalidad del 35%⁽⁵⁾. El análisis filogenético del séptimo coronavirus aislado, el SARS-CoV-2, demostró que pertenece al género betacoronavirus, que incluye a los coronavirus (SARS-CoV, SARS-like-CoV de murciélago y otros) descubiertos en humanos, murciélagos y otros animales salvajes. Lo más probable es que el virus tenga su reservorio natural en los murciélagos, y dado la capacidad de recombinación frecuente de su genoma, haya infectado un huésped intermediario y luego al ser humano⁽⁶⁾.

A tan sólo un mes de haberse declarado la pandemia, se diagnosticaron 177.7666 casos en 185 países y 108.809 muertos. El tiempo de duplicación de casos de la pandemia se estima entre 6,4 y 7,4 días, según tres estudios publicados hasta la fecha⁽⁷⁾. Los seis países con mayor número de casos en orden decreciente son: EUA, España, Italia, Francia, Alemania y China. En tanto que en Sudamérica los países con mayor número de casos en orden decreciente son Brasil, Chile, Perú, Ecuador, Colombia y Argentina⁽⁸⁾. Respecto de la tasa de letalidad, es del 6%(7); no obstante, se observan diferencias sustanciales entre diferentes países: Italia: 13%, España: 10%, China: 4%, EUA: 3,5%

y Alemania: 2%. En Argentina, hasta el momento, es de 4%. Varios factores podrían explicar estas diferencias: 1) factores demográficos, como población con mayor edad y mayor interacción social en los países con mayor mortalidad; 2) nivel de muestreo, siendo mayor en países con menor mortalidad debido a que se realizan pruebas diagnósticas a mayor número de personas, incluyendo oligosintomáticos y asintomáticos; y 3) capacidad y nivel de preparación del sistema de salud.

Las principales formas de transmisión del SARS-CoV-2, son a través de gotas y contacto. La transmisión por gotas de $> 5\text{-}10\ \mu\text{m}$ de diámetro ocurre en forma directa entre una persona infectada y un contacto cercano (dentro de 1 a 2 m de distancia), y el virus ingresa por las mucosas nasal, oral y ocular. Las gotas también pueden contaminar superficies y objetos cercanos a la persona infectada, y transmitirse indirectamente a través de la contaminación de las manos, que luego se ponen en contacto con las mucosas^(9,10). Esta vía de contagio es muy importante, dado que el virus puede mantenerse viable por 3 o más días en algunas superficies como el plástico y el metal⁽¹¹⁾. Asimismo, puede transmitirse en períodos presintomáticos y desde personas asintomáticas. Estudios de China y Singapur mostraron que entre 6,4% y 12,6% de las infecciones ocurrieron en el período presintomático^(12,13). Recientemente, en un estudio realizado en una institución de cuidados crónicos en EUA durante un brote de COVID-19, el 57% de los contactos con PCR positiva se encontraba asintomático⁽¹⁴⁾.

La transmisión a través del aire es mucho menos frecuente y requiere que el virus permanezca contenido en partículas $< 5\ \mu\text{m}$ de diámetro, que pueden aerosolizarse, permanecer en el aire durante largos períodos de tiempo y transmitirse a distancias superiores a 1 a 2 m. Esto puede ser posible en circunstancias y entornos específicos en los que se realizan procedimientos que generan aerosoles (intubación/extubación endotraqueal, broncoscopia, toma de muestras respiratorias, reanimación cardiopulmonar, etc.).

Una característica muy trascendente del SARS-CoV-2 es su elevada contagiosidad (mayor que el SARS-CoV, MERS-CoV, y otros virus respiratorios). El número de reproducción básico (R_0), que indica el número promedio de nuevas infecciones generadas por una persona infecciosa en una población totalmente susceptible, fue de 3,28 en una revisión de

12 estudios⁽¹⁵⁾. Esto explica por qué el SARS-CoV-2 frecuentemente causa elevada transmisión dentro de los grupos familiares, que representaron el 50-80% de todos los casos confirmados de COVID-19 en varias ciudades de China⁽⁹⁾.

Todavía no se ha documentado la transmisión fecal-oral; no obstante, se encontró ARN de SARS-CoV-2 en muestras fecales en el 2% al 10% de pacientes infectados con síntomas gastrointestinales como diarrea, por lo que ésta podría ser una vía potencial de transmisión⁽¹⁶⁾.

Si bien durante la infección puede producirse viremia, a la fecha no se ha documentado transmisión por transfusiones de sangre y hemoderivados, ni transmisión vertical⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Patogénesis

A diferencia de los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1, que usualmente producen infecciones del tracto respiratorio superior, los SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV, frecuentemente causan neumonía. Esto probablemente esté relacionado con la presencia de receptores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el tracto respiratorio inferior, que son los principales receptores humanos para la glicoproteína de la espícula de la envoltura (S) de MERS-CoV y SARS-CoV/SARS-CoV-2 respectivamente. Es importante destacar que, si bien el 83% de los receptores ACE2 se expresan en células del epitelio alveolar, el resto se encuentran distribuidos en corazón, riñones, endotelio y tubo digestivo.

La glicoproteína S del SARS-CoV-2 desempeña un papel esencial en la unión a los receptores ACE 2 en las células del huésped y determina su tropismo. La afinidad de la unión es 10 a 20 veces mayor en el SARS-CoV-2 que en el SARS-CoV. Asimismo, recientemente se ha demostrado que la replicación del SARS-CoV-2 en pneumocitos tipo I y II y en macrófagos alveolares en las primeras 48 horas de la infección, es significativamente mayor que la del SARS-CoV, produciendo 3,2 veces más partículas virales. Coincidentemente con esto, la carga viral en la saliva de la pared posterior de la faringe es mucho más elevada durante la primera semana desde el inicio de los síntomas de COVID-19. Estos hallazgos pueden explicar la rápida evolución, la gran capacidad de transmisión de persona a persona y la transmisión presintomática en COVID-19⁽²⁰⁻²³⁾.

Al ingresar a las células epiteliales alveolares, el SARS-CoV-2 responde rápidamente y desencadena una fuerte respuesta inmune, lo que resulta en síndromes de tormenta de citoquinas y daño al tejido pulmonar. Los síndromes de tormenta de citoquinas son un grupo de trastornos caracterizados por la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (especialmente TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) que atraen PMN que liberan enzimas y proteasas, produciendo un daño celular con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y fallo multiorgánico. El análisis de los primeros 99 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 mostró que ocurrió un síndrome de tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 grave; 17 pacientes (17%) tenían SDRA, entre los cuales 11 (11%) se deterioraron en un corto período de tiempo y murieron por fallo multiorgánico. Además, el número de células T totales, células T CD4 + y células T CD8 + disminuye en pacientes con infección por SARS-CoV-2, y las células T sobrevivientes se encuentran funcionalmente agotadas, lo que sugiere un fuerte deterioro inmunológico en pacientes infectados con SARS-CoV-2^(24,25).

Manifestaciones clínicas y evolución

COVID-19 tiene un período de incubación de 1 a 14 días, usualmente de 3 a 7 días; no obstante, se han descrito períodos de incubación más prolongados⁽²⁶⁾. Según los datos del CDC de China, la enfermedad es leve a moderada en el 81% de los casos, severa en 14% y crítica en 5%. La mediana de edad oscila entre 49 y 59 años y es infrecuente en niños menores de 15 años. Casi la mitad de los casos tienen una o más comorbilidades, como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares⁽²⁶⁾.

El espectro de presentaciones clínicas de COVID-19 varía desde la infección asintomática hasta la insuficiencia respiratoria grave. Los síntomas más comunes en pacientes con presentaciones leves a moderadas son fiebre, astenia y tos seca, seguidos de otros síntomas que incluyen cefalea, congestión nasal, odinofagia, mialgia y artralgia. Una pequeña proporción de pacientes presenta síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, siendo más frecuentes en niños. En un estudio de 1.099 pacientes con COVID-19, sólo el 43,8% de los casos presentaron fiebre al inicio de la enfermedad, y el 88,7% la presentó posteriormente durante la hos-

pitalización⁽²⁷⁾. Notablemente, la fiebre puede estar ausente en personas de edad avanzada o inmunocomprometidas.

Una parte de los pacientes puede progresar a insuficiencia respiratoria, generalmente en la segunda semana de la enfermedad. En el 10% al 20% de los pacientes graves, la insuficiencia respiratoria evoluciona a SDRA entre 8 a 14 días desde el inicio la enfermedad, y se asocia con una alta mortalidad. Los factores de riesgo para evolucionar de casos graves a críticos incluyen edad avanzada, y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular⁽²⁸⁾.

A medida que la enfermedad progresa pueden presentarse complicaciones, especialmente en pacientes críticos, que incluyen shock, sepsis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda y falla multiorgánica⁽²⁸⁾.

La coagulopatía y la trombocitopenia también son complicaciones comunes de COVID-19, que aumentan el riesgo de hemorragia y trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar⁽²⁰⁾. Casi el 20% de los pacientes con neumonía, y la mayoría de los pacientes graves y críticos presentan trastornos de la coagulación^(27,29-31).

Los hallazgos comunes del laboratorio en COVID-19 incluyen leucopenia y linfopenia, observándose en el 33% y el 83% de los casos respectivamente⁽²⁷⁾. Asimismo, se observa un aumento del nivel de dímero D en un tercio de los casos y prolongación del tiempo de protrombina, especialmente en pacientes graves^(27,28,31). Dado que el SARS-CoV-2 podría dañar el hígado y el miocardio, pueden observarse niveles elevados de GOT, GPT y CPK, así como un aumento de troponina T en pacientes críticos^(29,30).

En cuanto a los biomarcadores séricos relacionados con la infección, la mayoría de los pacientes tienen una elevación de proteína C reactiva, IL-6 y VSG⁽²⁹⁾. Las manifestaciones radiológicas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 son diversas y progresan rápidamente. Dos tercios de los pacientes tienen al menos dos lóbulos afectados, y el tipo de imágenes más frecuentes son opacidades de vidrio esmerilado en parches y consolidación en parches⁽³²⁾.

La mortalidad se asocia a la severidad de la enfermedad, a la presencia de comorbilidades y a la edad, duplicándose cada 10 años a partir de los 50 años, en donde es de alrededor del 2%. En un estudio reciente, mediante un análisis de regresión logística

multivariada, se identificaron 3 factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria: edad avanzada (odds ratio [OR]: 1.10, IC 95% 1.03-1.7, por año de incremento; $p=0,0043$), índice elevado de evaluación secuencial de fallo orgánico (SOFA): (OR: 5.65, IC 95% 2.61-12.23; $p=<0,0001$), y dímero D mayor de 1 $\mu\text{g/L}$ en la admisión (OR: 18.42, IC 95% 2.64-128.55; $p=0,0033$)⁽³³⁾. Finalmente, en otro estudio, en el que se identificó daño cardíaco agudo en 19,7% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, en el análisis multivariado, éste fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (cociente de riesgo: 4.26, IC 95% 1.92-9.49)⁽³⁴⁾.

Diagnóstico

El estándar de oro actual para el diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (en tiempo real) (RT-PCR) en muestras del tracto respiratorio (hisopado nasal y faríngeo, esputo y lavado broncoalveolar)^(20,35). Las muestras del tracto respiratorio inferior proporcionan mayores cargas virales y, por lo tanto, mayor sensibilidad, aunque pocas veces pueden obtenerse⁽²⁶⁾. También puede detectarse genoma viral en otras muestras clínicas como sangre, materia fecal y orina; no obstante, por el momento, éstas no se utilizan rutinariamente. Se diseñaron varios ensayos específicos y sensibles dirigidos a diferentes genes del genoma de SARS-CoV-2 para detectar ARN viral en muestras clínicas. Existen en el mercado múltiples metodologías comerciales validadas, y también se están desarrollando RT-PCR caseiras, que permitirían procesar una mayor cantidad de muestras clínicas a mucho menor costo.

La precisión diagnóstica de esta técnica deberá ser considerada un prerrequisito fundamental para la toma de decisiones, recordando que puede tener falsos negativos. Esto puede obedecer a múltiples causas que pueden o no estar relacionadas con la técnica en sí misma. Entre las que no se relacionan a la técnica, una muy importante es que la muestra sea adecuada. Esto implica tipo de muestra, calidad y oportunidad de toma de la misma. El CDC recomienda tomar 2 muestras: nasofaríngea y orofaríngea que deberán tener adecuada cantidad de secreciones respiratorias y células⁽³⁶⁾.

Respecto de la oportunidad de la toma, se debe recordar que la carga viral es alta durante la primera semana de la infección, con un pico entre el 3er. y el 6to.

día, y que luego del 8vo. día comienza a descender progresivamente. También la carga viral es menor en pacientes con síntomas leves comparado con los que tienen neumonía, especialmente si ésta es severa⁽²³⁾.

Algunos estudios mostraron discrepancias diagnósticas en pacientes con sospecha de COVID-19 entre la tomografía computada (TC) de tórax y la RT-PCR, siendo esta última menos sensible al inicio del cuadro clínico. No obstante, en un pequeño porcentaje de pacientes se obtuvo un resultado positivo en una segunda muestra⁽³⁷⁾. Estos datos demuestran que no se puede descartar COVID-19 con una sola RT-PCR negativa en pacientes con alta sospecha clínica.

Por otro lado, la RT-PCR puede continuar siendo positiva luego de la remisión clínica hasta 25 días⁽²³⁾. Sin embargo, esto no significa que el virus permanezca en estado replicativo, dado que los métodos con los cuales disponemos, que detectan ARN viral, son cualitativos.

Si bien por el momento, como se mencionó anteriormente, la RT-PCR de muestras de sangre no se utiliza en la práctica clínica, un estudio reciente mostró correlación entre resultados positivos y severidad de COVID-19⁽³⁸⁾.

La detección de anticuerpos IgM e IgG específicos de SARS-CoV-2 también se puede utilizar para el diagnóstico. Aunque la detección de anticuerpos es simple, rápida y económica, todavía no se usa ampliamente debido a algunas limitaciones como, por ejemplo, los falsos negativos como resultado de la existencia de un período de ventana.

Un estudio reciente evaluó el rol diagnóstico de los anticuerpos IgM detectados mediante una prueba de ELISA, con un panel combinado de anticuerpos IgM, IgA e IgG, en 208 muestras de plasma de pacientes con diagnóstico probable y confirmado de COVID-19. La mediana de la duración de detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 días, mientras que la IgG se detectó con una mediana de 14 días luego del inicio de los síntomas. En casos confirmados y probables, las muestras fueron positivas para anticuerpos IgM en 75.6% y 93.1%, respectivamente. La eficacia diagnóstica de los anticuerpos IgM fue mayor que la de RT-PCR (51,9%) después de 5,5 días de inicio de síntomas. Combinando ambos métodos se incrementó significativamente la eficacia diagnóstica a 98,6%⁽³⁹⁾. Estos resultados son muy alentadores en escenarios donde la RT-PCR es negativa y la sospecha clínica de COVID-19 es alta.

Tratamiento

Hasta el momento no hay ninguna droga aprobada y con eficacia comprobada para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. No obstante, hay más de 150 ensayos clínicos de diferentes estrategias de tratamiento, que se están llevando a cabo alrededor del mundo.

A pesar de la falta de datos disponibles, la mayoría de expertos y guías publicadas recomiendan instaurar algún tipo de tratamiento a pacientes con COVID-19 moderada a severa. Este debe iniciarse lo más tempranamente posible dado que, como ya fue mencionado previamente, la replicación es máxima durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. Asimismo, se proponen estrategias terapéuticas para pacientes en fases más tardías que presentan síndrome de tormenta de citoquinas.

A continuación, describiremos los aspectos más trascendentes de los datos disponibles hasta ahora en referencia a tratamiento⁽⁴⁰⁾.

1. Drogas con actividad antiviral

Remdesivir: es un inhibidor de la ARN polimerasa viral y tiene una actividad de amplio espectro contra miembros de varias familias de virus, incluidos filovirus (Ébola) y coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). Las pruebas *in vitro* también han demostrado que remdesivir tiene actividad contra el SARS-CoV-2. Remdesivir parece tener un perfil de seguridad clínica favorable, según lo informado sobre la base de la experiencia en aproximadamente 500 personas, incluidos voluntarios sanos y pacientes tratados por infección con el virus del Ébola.

En un estudio de uso compasivo, se incluyeron 53 pacientes con COVID-19 severa tratados con remdesivir por 10 días. Al inicio del estudio, 57% de los pacientes recibían ventilación mecánica y 8% recibían oxigenación por membrana extracorpórea. Durante una mediana de seguimiento de 18 días, 68% tuvieron una mejoría en la oxigenación, incluidos 57% de los que recibían ventilación mecánica y que fueron extubados. La mortalidad en los pacientes que recibieron ventilación mecánica en comparación con los que no la recibieron, fue 18% contra 5% respectivamente⁽⁴¹⁾. Si bien faltan datos de los estudios aleatorizados, estos resultados muestran que esta droga es una opción terapéutica potencial para COVID-19.

Lopinavir/ritonavir: es un inhibidor de la proteasa

del coronavirus e impide la formación de componentes proteicos a través del ARN. Tiene actividad *in vitro* contra coronavirus, y hay experiencia con el uso clínico durante la epidemia de SARS-CoV, demostrándose una reducción significativa de la carga viral. En un estudio aleatorizado abierto en 199 pacientes con COVID-19 severa, se comparó la efectividad de lopinavir/ritonavir contra el estándar de cuidado. Lopinavir/ritonavir no fue superior en parámetros de mejoría clínica ni en reducción de la mortalidad; sin embargo, cabe destacar que la mediana de inicio del tratamiento desde el inicio de los síntomas fue de 13 días, es decir muy tardía. Cuando se realizó un subanálisis en pacientes que iniciaron la terapia antes del día 12, se observó que tuvieron una estadía en terapia intensiva más corta⁽⁴²⁾. Por estos motivos, esta droga permanece aún como alternativa terapéutica en guías nacionales e internacionales.

Hidroxiclороquina: inhibe la entrada y la salida del virus de la célula, y tiene actividad *in vitro* demostrada. Además tiene un efecto antiinflamatorio bloqueando la producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Un estudio observacional, mostró que los pacientes tratados con hidroxiclороquina o hidroxiclороquina + azitromicina presentaron una reducción mayor y más rápida de la carga viral en hisopados nasofaríngeos comparados con los que no recibieron tratamiento. Esto fue aún mayor en pacientes que recibieron el tratamiento combinado. No obstante, el estudio tiene una muestra pequeña y no se describe la evolución clínica que se correlacione con los datos virológicos⁽⁴³⁾. La hidroxiclороquina con o sin azitromicina también se encuentra incluida en las guías de tratamiento de COVID-19.

2. Drogas con efecto antiinflamatorio

Corticoides: pueden tener un efecto beneficioso en pacientes con SDRA de causa no infecciosa; sin embargo, no han demostrado beneficio clínico en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV y, por el contrario, incrementaron la carga viral y redujeron el aclaramiento viral de secreciones nasofaríngeas. Por otro lado, en pacientes con infección severa por virus Influenza, incrementan la mortalidad⁽⁴⁴⁾. Estos datos no soportan el uso de corticoides en pacientes con SARS-CoV-2.

Inhibidores de receptores de IL-6: tocilizumab, sarilumab, siltuximab; inhibidores de la IL-1: anakin-

ra; inhibidores del JAK: baricitinib; colchicina.

Todos estos fármacos se encuentran en evaluación; no obstante, aparentemente el más prometedor es el tocilizumab, que ya se utiliza para síndromes de tormenta de citoquinas de otras causas. Todavía hay muy pocos datos de su uso en pacientes con COVID-19⁽⁴⁵⁾.

3. Tratamiento con plasma de convalecientes

En 2 estudios con un número reducido de pacientes, el tratamiento con plasma de convalecientes a pacientes con COVID-19 severa, ha mostrado resultados alentadores respecto de la mejoría clínica y el aclaramiento viral^(46,47). Actualmente se encuentran en marcha numerosos estudios nacionales e internacionales sobre esta pauta de tratamiento.

Prevención

Sin duda, nada es más importante que la prevención ante una pandemia. Si bien todos querríamos tener una vacuna disponible, deberemos esperar un tiempo sustancial para que eso ocurra. Mientras tanto, hay herramientas con beneficio comprobado, potencial o teórico que debemos implementar para mitigar los efectos de algo que parecería ser incontestable.

A nivel comunitario y como estrategia de Salud Pública, es importante implementar las medidas universales de prevención de infecciones respiratorias, el aislamiento de los casos sospechosos o confirmados, la cuarentena de los contactos, la suspensión de actividades públicas y privadas, el cierre de instituciones y la restricción de los movimientos, que incluye el cierre de fronteras. Muchas de estas medidas, podrían parecer innecesarias y hasta carentes de sentido; no obstante, han sido evaluadas en la literatura médica.

El grupo Cochrane, realizó una revisión sistemática de 29 estudios de modelos de predicción, para evaluar el impacto de la cuarentena y de otras medidas en la reducción de nuevos casos y muertes por SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2⁽⁴⁸⁾. En 10 de ellos se utilizaron modelos matemáticos sobre situaciones específicas de esta pandemia (epidemias de China, Corea del Sur, Reino Unido y el crucero Diamond Princess) y 4 estudios se basaron en 178.122 personas involucradas en brotes de SARS-CoV y MERS-CoV (estudios de cohorte). En primer lugar se comparó el efecto de realizar la cuarentena (de

personas expuestas a casos de infección sospechada o confirmada), contra no realizarla. Se estimó que la cuarentena puede reducir los nuevos casos y las muertes, entre un 44% y 81%, y un 31 % y 63%, respectivamente. Finalmente, se comparó el impacto de realizar solamente cuarentena contra la toma de esta medida sumada a otras, como el cierre de escuelas, restricciones de viajes y el distanciamiento social. La estrategia de combinación de medidas tuvo un impacto mayor.

A nivel hospitalario, los trabajadores de la salud, obviamente nos encontramos más expuestos al riesgo de contagio. Por este motivo, resulta fundamental adherir estrictamente a las medidas de control de infecciones recomendadas por organismos nacionales e internacionales^(49, 50). En el caso de la atención de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, se recomienda: higiene de manos, uso de guantes, camisolín, barbijo quirúrgico y protección ocular. En caso de realizar procedimientos con generación de aerosoles, se deberá utilizar un barbijo N95 y camisolín hidrorrepelente.

Debido a la alta tasa de transmisión del SARS-CoV-2 por gotas y por contacto, y la posibilidad de transmisión asintomática y presintomática, también es recomendable el uso de barbijo quirúrgico durante la permanencia en el hospital, y cumplir estrictamente con la higiene de manos, no solo ante el contacto con el paciente y su entorno, sino también luego de ponerse en contacto con superficies altamente tocadas.

Finalmente, se encuentran en marcha numerosos estudios aleatorizados de profilaxis pre y postexposición, especialmente con hidroxicloquina. Seguramente, en los próximos meses contaremos con datos acerca de la utilidad clínica de estas estrategias⁽⁵¹⁾.

COVID-19 en pacientes oncohematológicos

Llamativamente, todavía no hay datos publicados sobre el impacto clínico de esta pandemia de COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas y trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

No obstante, sabemos que los pacientes con comorbilidades tienen mayor incidencia de complicaciones y mortalidad, como así también parecería ser en pacientes con tumores sólidos⁽⁵²⁾.

A pesar de la falta de datos en esta población, está claro que otros virus respiratorios como Influenza

A/B, Virus Sincicial Respiratorio, Virus Parainfluenza, Adenovirus, Rinovirus, y Coronavirus humano, presentan alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con TCPH⁽⁵³⁾.

Asumiendo que SARS-CoV-2 también ocasionará un impacto significativo en la morbimortalidad, diferentes sociedades científicas han elaborado recomendaciones de manejo para receptores y donantes de TCPH⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Si bien nos encontramos en los inicios de la pandemia, el comportamiento que han tenido otros virus respiratorios causantes de pandemias (Influenza A H1N1), nos hace suponer que probablemente ocurra lo mismo con este nuevo coronavirus: quedará circulando en la comunidad, como otros tantos virus respiratorios.

Conclusiones

En unos pocos meses hemos adquirido tanto conocimiento como el que, en circunstancias habituales, nos hubiera tomado tal vez algunos años. Movidos por la ignorancia y el miedo hacia lo desconocido, vivimos el día a día en forma vertiginosa, casi irreal. Estamos en una situación especial, porque siendo parte de la sociedad, como profesionales de la salud, nos encontramos involucrados directa y profundamente en esta historia. Es preciso que seamos conscientes de eso, y podamos capitalizar tanto esfuerzo y tantas enseñanzas, para salir fortalecidos para el futuro que vendrá. El SARS-CoV-2 cambió al mundo, seguramente habrá un antes y un después. Debemos estar preparados.

Conflictos de interés: EL Dr. Fabián Herrera declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W y col. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020. <https://www.who.int/es>
3. Su S, Wong G, Shi W y col. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
4. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM y col. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
5. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814-20.
6. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-98.
7. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med.* 2020 Mar 31;9(4). doi: 10.3390/jcm9040967.
8. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center www.coronavirus.jhu.edu
9. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020 Mar 6. doi: 10.1002/jmv.25749.
10. Modes of transmission of virus causing COVID-19. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/2020.1
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH y col. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
12. Li C, Ji F, Wang L y col. Wang L, Hao J, Dai M, Liu Y, Pan X, Fu J, Li L, Yang G, Yang J, Yan X, Gu B. Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 31;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200718.
13. Wei W; Li Z; Chiew C; y col. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR* 2020; April 1, vol 69: 1-5
14. Kimball A, Hatfield KM, Arons M y col. CDC COVID-19 Investigation Team. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents

- of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13): 377-381.
15. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020 Mar 13;27(2). pii: taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
 16. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H y col. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Apr 1;8(1):e41.
 17. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr 7. doi: 10.1002/uog.22045.
 18. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev.* 2020 Feb 21. pii: S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
 19. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak>
 20. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
 21. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 1. pii: S1201-9712(20)30204-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
 22. Chu H, Chan JF, Wang Y y col. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: ciaa410. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
 23. To KK, Tsang OT, Leung WS y col. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
 24. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 28;105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
 25. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S y col. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2):337-342.
 26. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766.
 27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y y col. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 28. Wang D, Hu B, Hu C y col. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 29. Chen N, Zhou M, Dong X y col. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223):507-513.
 30. Huang C, Wang Y, Li X y col. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223):497-506.
 31. Han H, Yang L, Liu R y col. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
 32. Shi H, Han X, Jiang N y col. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4): 425-434.
 33. Zhou F, Yu T, Du R y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229):1054-1062.
 34. Shi S, Qin M, Shen B y col. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 35. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1):747-756.
 36. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential pre-analytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
 37. Ai T, Yang Z, Hou H y col. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.*

2020 Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

38. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1):469-473.
39. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
40. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 23. pii: AAC.00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20.
41. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
42. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
43. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
44. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020 ; 395 (10223):473-475.
45. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801.
46. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
47. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 6. pii: 202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
48. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 8;4:CD013574. doi: 10.1002/14651858.CD013574.
49. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO/2019-nCoV/IPC/v2020.2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>
50. CDC: Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>
51. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Mar 30;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1289.
52. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 335-337.
53. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, et al. Clinical Significance of Human Coronavirus in Bronchoalveolar Lavage Samples From Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (11):1532-1539.
54. Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P) Establishments Regarding the 2019 Novel Coronavirus Outbreak February 14, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments>.
55. Styczynski J, Mikulska M, Ljungman P. EBMT recommendation on: CORONAVIRUS DISEASE COVID- 19: EBMT; 2020 [updated 03/01/2020]. Available from:<http://newsletters.ebmt.org/view.php?J=sdJU2X80rmN0KWiiCSsZBg&C=WKRf763y9VzwPoB0anNGjDGA>
56. Dholaria B, Savani BN. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat? *Br J Haematol.* 2020 Mar 16. doi: 10.1111/bjh.16597.
57. Recomendaciones por el nuevo coronavirus SARS-COV2 en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y oncohematológicas.

En: <https://www.sadi.org.ar/coronavirus/protocolos-de-atencion>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.