

COVID-19: Bases biológicas de una pandemia

COVID-19: Biological bases of a pandemic

José Luis Cabrera-Rivero ¹

RESUMEN

El SARS-CoV-2 es un virus respiratorio altamente infeccioso que surgió a fines del 2019 y se propagó rápidamente hasta convertirse en una pandemia con severas consecuencias principalmente sanitarias, económicas y sociales. Sus características virológicas son complejas y le han permitido adaptarse produciendo mutaciones que han aumentado la transmisión, producido escape inmunológico y complicar el control de la pandemia. En este artículo desarrollamos el impacto de la pandemia y las bases virológicas del agente causal.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, virología, variantes, patogénesis, transmisión

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a highly infectious respiratory virus that emerged at the end of 2019 and spread rapidly until it became a pandemic with severe, mainly health, economic, and social consequences. Its virological characteristics are complex and have allowed it to adapt, producing mutations that have increased transmission, produced immune escape, and complicated the control of the pandemic. In this article we develop the impact of the pandemic and the virological bases of the causative agent.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, virology, variants, pathogenesis, transmission

¹ Médico Neumólogo, Jefe del Departamento de Medicina de Clínica Internacional

Citar como: Cabrera-Rivero J. COVID-19: Bases biológicas de una pandemia. *Interciencia méd.* 2023;13(2): 28-39. DOI: <https://doi.org/10.56838/icmed.v13i2.139>

Recibido: 16/04/2023 **Aprobado:** 09/05/2023 **Publicado:** 08/07/2023



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la República Popular China detectó una declaración de la Comisión Municipal de Salud de Wuhan dirigida a los medios de comunicación donde se reportaban casos de una neumonía con exposición común en el mercado mayorista Huanan, que comercializaba comida marina y animales vivos. Ante un requerimiento de la OMS, el 02 de enero de 2020 se recibió el reporte sobre un conglomerado de 27 casos de “neumonía vírica de origen desconocido”. El 4 de enero, la OMS publicó información este brote en sus redes sociales, inició las investigaciones para determinar la causa y emitió su primer boletín de brotes epidémicos con información técnica dirigida a las autoridades de salud pública y la comunidad científica.¹

El 09 de enero la OMS informa que el agente desconocido se trataba en realidad de un nuevo coronavirus (2019-nCov), emitiéndose recomendaciones para su prevención y control basadas en la experiencia con el MERS y SARS. El 12 de enero China hizo pública la secuencia genética del virus a la vez que reporta el primer fallecimiento y el día siguiente se documentó el primer caso fuera de China, en Tailandia. En tanto, el 21 de enero se reportó el primer caso en las Américas, en Estados Unidos. El 22 de enero, la misión de la OMS enviada a Wuhan confirmó la transmisión entre seres humanos. El 30 de ese mismo mes, en el seno del Comité de Emergencias de la OMS, con cerca de 8 mil casos confirmados en China y en otros 18 países, se decidió declarar al brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). El 11 de febrero, la OMS acuñó la denominación COVID-19 para referirse a la enfermedad y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró el virus como SARS-CoV-2. Para el 11 de marzo de 2020, con una alarmante propagación de casos, muchos de ellos severos, la OMS oficializó la declaración de pandemia.²

Las noticias recibidas alejaban cada vez más la posibilidad de que se tratara de una zoonosis confinada a regiones de Asia, como había ocurrido con el SARS y el MERS. Tras desatarse la pandemia, pocos

eventos han sido capaces de revolucionar los avances de la ciencia a tan grande escala. A comparación con los 150 años de desarrollo de la medicina moderna, el acúmulo de evidencia generado en estos 3 años de pandemia fue inmenso. Durante el 2020, se estima que fueron publicados más de 200 mil artículos sobre COVID-19,³ volumen de publicaciones que es imposible incluir en cualquier revisión. De allí que esta serie de publicaciones sobre COVID-19 están lejos de representar una revisión sistemática y más bien es el resultado de la selección de evidencia construida desde el inicio de la pandemia en base a la relevancia que supuso en el autor.

Del impacto de la pandemia de COVID-19

El efecto de la pandemia fue descomunal. Para finales de febrero de 2023 se registraron globalmente 758 millones de casos y 6.8 millones de muertes, estimándose el triple de pérdidas humanas en base al exceso de muertes globales.⁴

Latinoamérica y el Caribe constituyen la región más afectada. Ocho de sus países se encuentran en el top ten de mayor tasa de mortalidad en el mundo, debido a las deficiencias de los servicios de salud, inestabilidad económica-política y profundas inequidades que impactaron sobre la velocidad de la inmunización.⁵ En 2020, la región se enfrentó a la mayor crisis económica del mundo con una reducción del Producto Bruto Interno (PBI) y de la inversión en 8% y 20%, respectivamente, lo cual significó un retraso de una década en el desarrollo económico-social.⁶

Entre tanto, Perú ha registrado 4,48 millones de casos y 219 mil fallecimientos por COVID-19.⁷ A pesar de ser el primer país de América Latina en adoptar medidas sanitarias para hacerle frente,⁸ el Perú no solo llegó a registrar la más alta tasa de morbimortalidad y exceso de muertes del mundo, sino que se generaron altas seroprevalencias en grandes ciudades como Lima, Iquitos, Cusco y Lambayeque, también entre las más altas del mundo.⁹ Asimismo, los trabajadores de salud tuvieron alta frecuencia de infecciones y letalidad, del 14.3% y 3.5%, la tercera más alta de Latinoamérica.

Se han ensayado diversas hipótesis para explicar este desastre sanitario, el más grande de nuestra historia republicana: la inestabilidad política con cambios presidenciales y ministeriales que han impedido trazar políticas sostenibles, la alta informalidad laboral, la incapacidad productiva nacional, la desigualdad, las condiciones de vivienda y hacinamiento y un transporte público que impedían el distanciamiento social, pero fundamentalmente, un sistema de salud fragmentado, con pobre capacidad de respuesta, además de implementación de medidas sin sustento técnico (como medicamentos sin efectividad comprobada), la baja inversión en ciencia y tecnología, el descuido la atención primaria, pobre infraestructura y baja cobertura sanitaria.^{9,10} Asimismo, la pandemia nos desnudó como sociedad, generando niveles de ansiedad muy grandes y dejando relucir situaciones de miedo y sentimientos paranoides, dejándose llevar por malas informaciones o desarrollar conductas negacionistas, y con graves fallas en el comportamiento moral y cooperativo humano y comunitario.¹⁰

La actividad productiva tuvo una súbita detención a raíz de la cuarentena obligatoria decretada el 16 de marzo de 2020, lo cual afectó la capacidad de generación de ingresos de los trabajadores formales e informales y la supervivencia de las empresas y microempresas, fomentó la informalidad y acentuó la desigualdad.⁸ La producción nacional se contrajo un 11.3% para inicios del 2021, se perdieron 6 millones de empleos para el segundo trimestre del 2020, la población empleada se contrajo un 40% y el PBI se redujo en un 30%.¹¹ Se estima que la pobreza en el Perú aumentó 30% durante la pandemia y representó un retroceso de 10 años en la lucha contra la pobreza.¹² Una encuesta del Instituto Peruano de Estadística e Informática (INEI) estimó que más de 3 millones de personas del Perú Urbano tuvieron inseguridad alimentaria por no poder consumir alimentos con contenido proteico como carnes, pescado y huevos.¹³

Es evidente que la COVID-19 pronunció la desigualdad y la vulnerabilidad de determinados segmentos poblacionales como los pobres y pobres extremos, población indígena, personas con enfermedades crónicas, sin seguro de salud

o pensión, trabajadores informales, población en situación de hacinamiento o sin acceso a servicios de saneamiento, menores que trabajan, jóvenes que no estudian ni trabajan, adultos mayores, población migrante y mujeres jefas de hogares,¹⁴ quienes necesitaron intervenciones más focalizadas durante la pandemia.

Virología y generación de variantes

Hasta el año 2002, la familia de los coronavirus era considerada inofensiva, y sus cepas más representativas, 229E, OC43, L69 y H53U1 eran descritas como los “coronavirus del resfriado común”. Posteriormente, surgieron los coronavirus asociados al síndrome respiratorio agudo severo (SARS, año 2002) y al síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, año 2012), focalizados en ciertas zonas de Asia, causando infecciones respiratorias fatales.¹⁵ El SARS-CoV-2 surgió a fines del 2019 como el séptimo integrante de la familia de los coronavirus, y superó con creces a sus predecesoras en número de infecciones y en extensión geográfica.² De acuerdo con un estudio retrospectivo, el origen del primer caso se remontaría al 8 de diciembre de 2019.¹⁶ Este betacoronavirus pudo ser identificado a través de secuenciamiento metagenómico de RNA y aislamiento viral de muestras de lavado broncoalveolar de los pacientes afectados por neumonía severa,¹⁷ y su primera secuencia genómica publicada en un portal especializado el 10 de enero. La posterior explosión de casos brindó clara evidencia de transmisión entre persona y persona.²

El SARS-CoV-2 es un virus con material genético envuelto por una capa externa o envoltura proteica y lipídica lábil y fácilmente degradable con agentes tensioactivas de los productos de limpieza y con condiciones ambientales. Su material genético es ARN de sentido positivo y cadena sencilla de unos 30 kb. Son de forma esférica, con diámetros entre 0.06 y 0.14 μm (promedio 0.125 μm), muy pequeñas, ultramicroscópicas, menores que una bacteria de tipo bacilo (0.5 μm), material particulado PM2.5 o un glóbulo rojo (7 μm), 1000 veces menor que un cabello humano (60-120 μm), pero mayores que otras partículas o gases. Su membrana tiene unas espigas de 9 a 12 nm, compuestas por glicoproteínas, que le dan un aspecto de corona solar.^{18,19}

El virus cuenta con 4 proteínas estructurales esenciales y otras accesorias con funciones de interferencia inmunológica (Figura 1): (1) Proteínas de espiga o espícula (proteínas S, las estructuras más grandes y que hacen posible la invasión a las células del huésped), (2) proteínas

de envoltura pequeña (E, poco numerosas y posiblemente representen canales iónicos), (3) proteínas de membrana (M, muy abundantes, responsables del sostén estructural) y, (4) proteínas de la nucleocápside (N, directamente ligados al ARN viral).^{20,21}

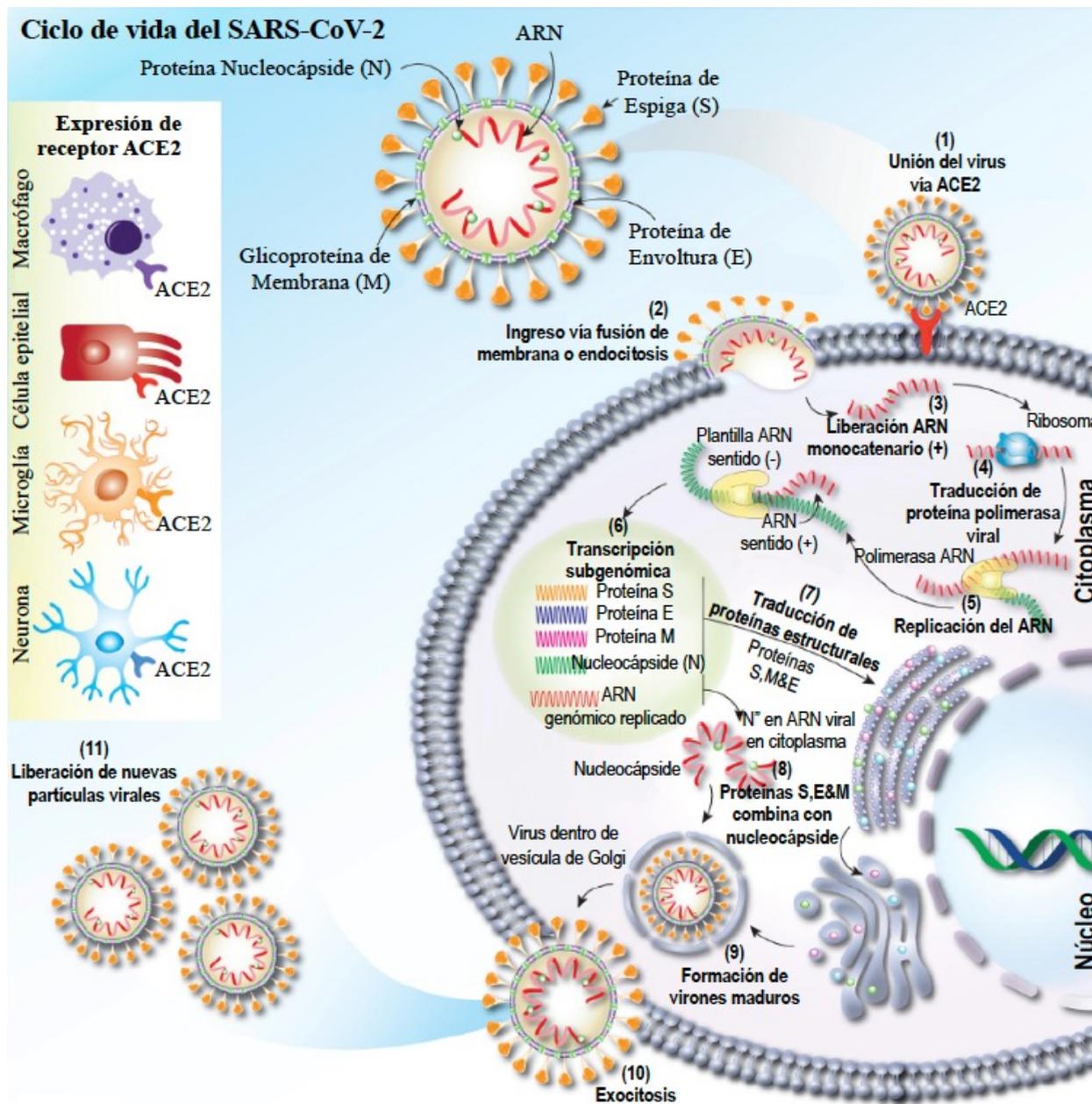


Figura 1. Estructura y ciclo de vida del SARS-CoV-2.

ACE2 se une al RBD de la proteína S (1), permitiendo la fusión con la membrana celular del huésped (2). Se libera RNA monocatenario de sentido positivo (3), parcialmente traducido a la proteína de polimerasa del SARS-CoV-2 (4-5), y transcrito (6). Las proteínas S, M y E resultantes son tomadas por la membrana del retículo endoplásmico de la célula del huésped (7) y posteriormente se combina con la proteína nucleocápside (N) (8). Luego, todos los elementos son incorporados en un virión maduro (9) y transitan hacia la membrana celular por exocitosis (10), liberándose nuevas partículas virales. Modificado de Machhi, et al.²⁰

El SARS-CoV-2 comparte el 50% de la secuencia genética con los coronavirus del resfrío común, el 79% con SARS-CoV y 55% con MERS-CoV. El análisis filogenético lo correlaciona con coronavirus encontrados en murciélagos y pangolines, ubicándolo en el subgénero Sarbecovirus del género Betacoronavirus.²² El familiar más cercano al SARS-CoV-2 es un coronavirus del murciélago llamado "RaTG13", cuya secuencia es 96.2% idéntica.²³ Se ha determinado que ciertas características genómicas que son únicas para el SARS-CoV-2, como el de la unión de las Subunidades S1 y S2 de la proteína S, fueron adquiridas de modo natural, y facilitarían la adaptación conformacional requerida para la unión del Dominio de Unión al Receptor (RBD por sus siglas en inglés) a su receptor ACE-2.²⁴ El descubrimiento de coronavirus cercanos al SARS-CoV-2 sugiere que los murciélagos son posiblemente reservorios del SARS-CoV-2. Sin embargo, la evidencia sugiere que esos coronavirus del murciélago son probablemente un precursor del nuevo coronavirus más que un directo progenitor.²⁵ Algo similar podría describirse de los coronavirus de los pangolines. Por todo lo anterior, todo hace suponer que el SARS-CoV-2 es un virus natural producto de una zoonosis; sin embargo, no hay conclusiones definitivas sobre cómo y dónde el virus comenzó a infectar a los humanos a pesar de la conexión epidemiológica de la mayoría de los casos con el mercado de Wuhan.²⁶

Fue llamativo el dinamismo de las mutaciones del SARS-CoV-2; sin embargo, los virus ARN en particular, tienen las tasas de mutación más elevadas. Las mutaciones pueden dar ventajas competitivas pero la gran mayoría son inútiles o deletéreas y no necesariamente harán al virus menos virulento. Si las mutaciones dan ventaja competitiva, las cuales suelen concentrarse en la proteína S, se asocian a una mayor transmisión, evasión de la inmunidad y potencialmente aumento de virulencia, pudiendo seleccionarse evolutivamente y volverse predominantes.²⁷ Cuando los virus presentan estas mutaciones que hacen que su secuencia genética sea distinta al virus salvaje, sin modificar su comportamiento, recibe la denominación de variante. Si las variantes causan conglomerados de casos, se le califica variante de interés, en tanto, si tiene ventajas competitivas, se les denomina variante

de preocupación; y en caso produzca enfermedad más severa y disminución de la eficacia de vacunas, antivirales o anticuerpos monoclonales, corresponde a una variante de alta consecuencia.²⁸ De momento, no ha aparecido ninguna en esta última categoría.

Tras altas tasas de transmisión sobre todo en regiones con baja cobertura de vacunación, se produjeron mutaciones sucesivas del virus salvaje, las conocidas "variantes de preocupación" y bautizadas en base al alfabeto griego además de su codificación científica, empezando por Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), para llegar a Delta (B.1.617.2) y luego a Ómicron (B.1.1.529), que fueron sucesivamente desplazando a las predecesoras al ser cada vez más transmisibles. Un aspecto interesante fue que estas variantes surgieron de forma independiente. Beta no desciende de Alpha, por ejemplo. En su lugar, surgieron con su propio conjunto de nuevas mutaciones de una rama diferente del árbol SARS-CoV-2 (Figura 2). Este fenómeno fue ocurriendo sucesivamente con las otras variantes, hasta llegar a ómicron, la 13ª variante de interés y 5ª de preocupación en lo que va de la pandemia, detectada en Sudáfrica en noviembre de 2021.²⁹ La variante ómicron contiene más de 60 mutaciones con respecto al virus salvaje (4 veces más que la variante delta), de las cuales una treintena de mutaciones están presente en la proteína S, la mitad de ellas en el dominio de unión de receptor (RBD),²⁹ la cual rápidamente, con sus subvariantes, fue dominando la transmisión en todo el mundo desde enero del año 2022. Así, se observó el reemplazo de la subvariante de ómicron BA.1 por la BA.2 y de ésta última por la BA.2.12.1. Algunos meses después, se produjo la emergencia conjunta de las subvariantes BA.4 y BA.5. Durante el último año claramente se observó que las subvariantes del SARS-CoV-2 descendían de un solo linaje, ómicron, con cada vez mayor transmisibilidad y eficiencia para eludir las respuestas inmunológicas del hospedero que las subvariantes previas.³⁰

¿Por qué se desarrollan las subvariantes? Se postula que las altas tasas de transmisión en ciertas regiones del globo incrementan las oportunidades de "seleccionar" mutaciones que favorezcan su transmisibilidad. Algunos estudios deslizan la posibilidad de que infecciones

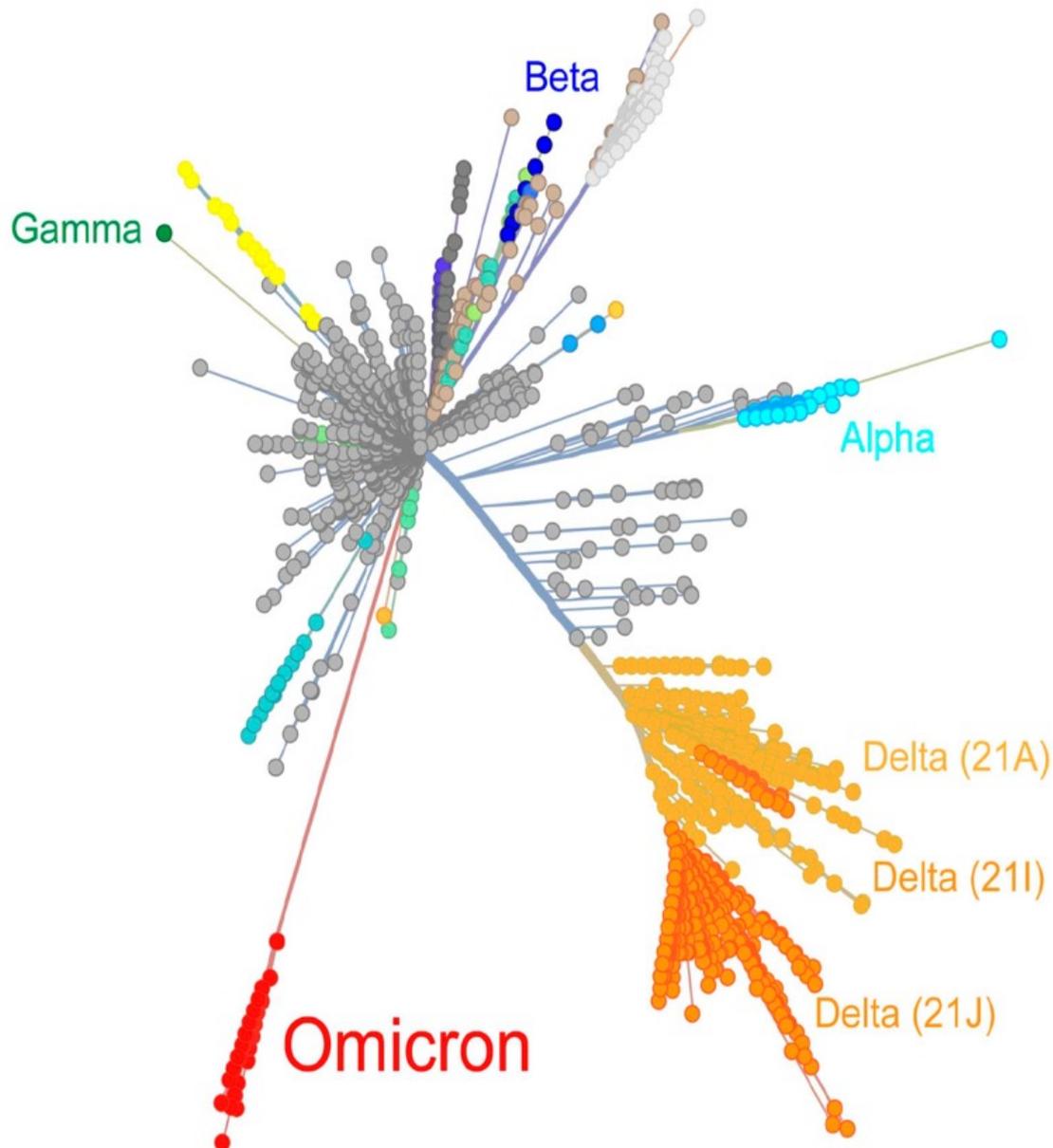


Figura 2. Filogenética de las variantes de SARS-CoV-2. Tomado de Cheng.³¹ Todas las variantes han seguido líneas evolutivas distintas, hasta la llegada de ómicron, cuyas subvariantes siguen un tronco común.

persistentes por SARS-CoV-2, en las que los infectados pueden albergar el virus durante meses, como ocurre en los inmunosuprimidos, podrían acumular mutaciones (con nuevas “habilidades” desarrolladas) y resultar en el surgimiento de nuevas variantes.^{32,33} Ómicron, como fue mencionado, ganó decenas de mutaciones que ayudan al virus a encontrar mejores medios para infectar a las personas con infecciones previas o vacunación, y extinguió a las anteriores variantes.³¹ Por estas razones, el SARS-CoV-2 se mantiene impredecible. Mientras más virus circulantes en una comunidad, más oportunidades

para que se generen mutaciones y subsecuentes olas de contagio.³⁴

En el tercer trimestre del 2022 se detectó una nueva variante denominada XBB.1, cuyo origen es particularmente interesante puesto que no se obtuvo de un simple proceso de mutaciones. La variante XBB.1, nombrada como un animal mitológico, Hipogrifo, es más bien una variante recombinante entre los linajes BJ.1 y BM.1.1.1 (ambos descendientes del BA.2) que infectaron a una misma persona, según se postula.³⁵ De

esta subvariante surgió la denominada XBB.1.5 o también Kraken (criatura de una leyenda nórdica), que posee una mutación clave F486P en la proteína S, que condiciona mayor transmisibilidad, escape inmunológico y afinidad al receptor ACE-2.³⁶ Para los inicios del 2023, se ha documentado como la variante más transmisible, viene siendo la variante predominante en varias regiones de Norteamérica y se espera que pronto lo sea en el mundo.³⁷

Patogénesis

El SARS-CoV-2 usa el mismo receptor que el virus SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2),²³ no solo de humanos sino de otros mamíferos. El ACE-2 es un receptor celular presente en el endotelio pulmonar, arterial, cardíaco, renal e intestinal y constituye la puerta de entrada del virus. La actividad proteolítica de enzimas del huésped participa en la escisión de la proteína S viral en sus subunidades S1 y S2. La subunidad S1 se divide a su vez en 2 dominios funcionales: dominio N-terminal y el C-terminal. Se ha identificado una región de 211 aminoácidos en dominio C-terminal que es llamado RBD, el cual juega un rol central en la entrada del virus y constituye el sitio de acción de los anticuerpos neutralizantes.³⁸ Se ha demostrado que el RBD del SARS-CoV-2 ha fortalecido su afinidad con el ACE-2 en comparación con el SARS-CoV.^{38,39} Una vez S1 se une a ACE2, la S2 se divide aún más y es activada por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) que se encuentra altamente presente en las células epiteliales nasales, pulmones y ramas bronquiales, lo cual explica el tropismo tisular del SARS-CoV-2.⁴⁰ Estas interacciones permiten que el virus ingrese a la célula del huésped. Una vez en el endosoma, disminuye el pH por un mecanismo mediado por lisosoma, que promueve la fusión de la membrana endosómica con la envoltura del virus, lo que permite que la nucleocápside se libere al citoplasma celular del huésped. La cápside es degradada por proteasas celulares y el genoma viral queda libre en el citoplasma. Debido a que se trata de un genoma ARN sentido positivo, es allí en el citoplasma donde el ARN es traducido directamente a poliproteínas que permiten formar el complejo de replicación y transcripción. A continuación, se inicia la síntesis de una hebra complementaria de ARN sentido negativo, que a su vez servirá como molde.⁴¹ Además, también se producirán moléculas de ARN subgenómicos sentido positivo más pequeñas, las que se traducirán en

proteínas virales estructurales que serán ensambladas en el retículo endoplásmico, siendo finalmente incorporadas a la membrana del mismo retículo desde donde se formará la cubierta del virus. Las nuevas partículas virales saldrán de la célula por exocitosis para iniciar un nuevo ciclo (Figura 1). Se estima que cada ciclo de replicación toma 10 horas.^{20,21}

Inmediatamente después de unirse a las células epiteliales del tracto respiratorio, SARS-CoV-2 comienza a replicarse y migrar distalmente en la vía aérea para ingresar a las células alveolares epiteliales de los pulmones. La rápida replicación viral en los pulmones puede gatillar una fuerte respuesta inmune o tormenta de citocinas, responsable del síndrome de distrés respiratorio agudo, falla respiratoria y muerte.⁴² Los pacientes mayores de 60 años y con serias comorbilidades están en mayor riesgo de este síndrome hiperinflamatorio, desequilibrado y devastador.^{41,43} Los antígenos virales son presentados a las células presentadoras de antígenos y se producen citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, MCSF, CXCL-10 y TNF- α . Ha sido ampliamente descrito que la elevación de biomarcadores inflamatorios posee importancia pronóstica para severidad de enfermedad y muerte.^{44,45} Esta desregulación de citocinas podría estar relacionada al tropismo sobre los neumocitos tipo 2 y a su activación con los receptores ACE-2, células que cuentan con un rol especializado en la respuesta inmune innata a través de la activación de NF- κ B.⁴⁶

Los mayores cambios histopatológicos del COVID-19 ocurren en los pulmones en los pacientes con compromiso severo, mostrándose daño alveolar bilateral difuso, formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y depósitos de fibrina, acompañado por microtrombos de plaquetas y fibrina en la vasculatura pulmonar (Figura 3).⁴⁷ En algunos casos también se muestra inflamación exudativa. Por estudios de inmunohistoquímica se han identificado antígenos de SARS-CoV-2 en la vía aérea superior, epitelio bronquiolar y glandular submucoso, así como en los neumocitos tipo I y II, macrófagos alveolares y membranas hialinas pulmonares.^{45,48} Los microtrombos han sido documentados en la mayoría de órganos principales, incluyendo pulmón, corazón, cerebro e hígado, cuya presencia correlaciona con la expresión de los receptores ACE-2 y contribuye a la disfunción orgánica

y mortalidad por COVID-19.⁴⁷ Por otro lado, se ha descrito la presencia de hemofagocitosis en la médula ósea y órganos reticuloendoteliales, en casos severos, todos con marcadores inflamatorios séricos elevados.⁴⁷

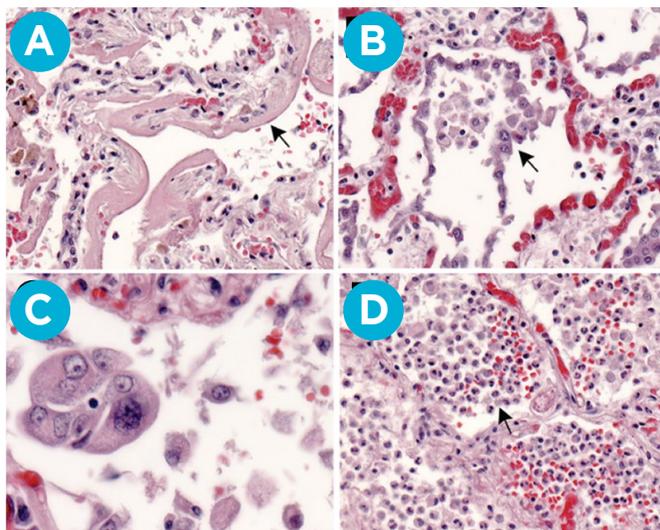


Figura 3. Histopatología pulmonar en un caso severo de COVID-19.

(A) Fase exudativa del daño alveolar difuso caracterizado por abundantes membranas hialinas delineando espacios alveolares (Flecha). (B) Fase proliferativa del daño alveolar difuso con proliferación de neumocitos tipo II (flecha). (C) Neumocitos atípicos con núcleos múltiples y agrandados, y citoplasma expandido en un caso de daño alveolar difuso. (D) Bronconeumonía con relleno de los espacios alveolares por neutrófilos y hemorragia en parches. Tomado de Martines et al.⁴⁸

Transmisión

El SARS-CoV-2 se transmite por vía aérea de persona a persona, al respirar partículas virales expelidas en ambientes cerrados por una persona infectada, sobre todo al toser o estornudar, y en menor medida tocando superficies infectadas y luego tocarse la cara. Estudios de infección humana controlada en voluntarios sanos,^{49,50} han demostrado que la cantidad de inóculo necesaria para producir la infección es muy pequeña, de aproximadamente una microgota de 10 mcg (tamaño similar al glóbulo rojo) que puede ser emitida al toser o estornudar,⁴⁹ lo cual soporta la tesis que el contagio ocurre fundamentalmente por aerosoles y justifica plenamente las medidas de bioseguridad recomendadas. Las gotitas grandes (de >5 μm) precipitan rápidamente al piso u otras superficies tras ser emitidas por el sujeto enfermo, siendo infectantes solo a cortas distancias o a través de las manos contaminadas y transportadas por ellas a las membranas mucosas de los ojos, nariz y boca;^{51,52} y las pequeñas, (<5 μm) pueden

evaporarse y transformarse en núcleos de gotitas (1 μm) que permanecen suspendidos en el aire o viajar largas distancias para poder ser inhaladas.¹⁸ El modelo actual de transmisión considera la emisión de una nube de gas turbulento, caliente y húmeda, que atrapa y transporta en su interior grupos de gotitas de distintos tamaños, lo cual les permitiría viajar por mayores distancias (hasta 7-8m) y conservarse suspendidas y concentradas en el aire por mayor tiempo (hasta 16 horas).⁵³ Aproximadamente 40 horas luego de la inoculación, será posible aislar el virus en los hisopados, con una carga viral máxima a partir 58 horas post-inoculación, tornando al paciente contagioso inclusive antes de generar síntomas.⁴⁹ Debido a esto último, el aislamiento después del inicio de síntomas fue inefectivo en prevenir la transmisión, así como el tamizaje de casos mediante termómetros fue igualmente poco efectivo.⁵⁴

La transmisibilidad, medida por la tasa a la cual la enfermedad puede transmitirse de persona a persona, el valor R_0 (número reproductivo básico), ha ido cambiando en el SARS-CoV-2 conforme aparecieron sus variantes. El virus salvaje de Wuhan cuenta con un R_0 de 2.5, similar al de la gripe pandémica de 1918 (R_0 entre 2-3) y del ébola (R_0 de 2). Sin embargo, las nuevas variantes como Delta tienen un R_0 de 6⁵⁻⁸ y la Ómicron entre 8-15, lo que significa que un paciente con esta variante puede transmitir la enfermedad a 8-15 personas. Como referencia, las enfermedades conocidas con mayor R_0 son las paperas con un R_0 de 10 y el sarampión con un valor entre 15-18.⁵⁵

Las medidas para evitar la transmisión se dificultan por la presencia de casos asintomáticos. Se estima que hasta el 30-40% de personas infectadas por SARS-CoV-2 son asintomáticos,^{56,57} y mientras el infectado corre, habla, tose o estornuda, gotitas respiratorias son expelidas al ambiente.⁵⁸ En una publicación de enero 2021, se estimó que el 60% de la transmisión proviene de casos asintomáticos, lo que comprende 35% de individuos presintomáticos y 24% de los individuos que nunca llegan a desarrollar síntomas; y que al menos el 50% de las nuevas infecciones por SARS-CoV-2 fueron originadas por exposición a individuos asintomáticos.⁵⁶ Esto se explica por la alta transmisibilidad del virus aún con enfermedad leve o su periodo asintomático. Además, la proporción de infecciones asintomáticas pasó de un 40% de los contagios al inicio de la pandemia,⁵⁷ a cerca

60% durante el 2021⁵⁹ y, gracias a las variantes BA.4, BA.5 y a la emergente BA.4.6 de septiembre 2022, se estimó que representaba el 75% durante el 2022.

La mayor transmisibilidad encontrada en la variante Ómicron es explicada por su mayor multiplicación en las vías respiratorias altas, 70 veces más rápida que Delta, aunque con menos tropismo por los pulmones, lo que explicaría infecciones pulmonares menos severas,⁶⁰ pero con mayor proporción de infecciones asintomáticas.⁶¹

Al igual que la transmisibilidad, el periodo de incubación también ha estado sujeto a modificaciones con la emergencia de las variantes. Con la variante Alfa era de 5 días, 4,5 en promedio con la Beta, 4,1 con Delta y finalmente descrito en 3,4 días para la variante Ómicron, lo cual podría contribuir a flexibilizar aún más las medidas de aislamiento.⁶² Aún con esta disminución, el SARS-CoV-2, constituye un tiempo mayor que otros virus respiratorios como los antiguos coronavirus humanos (3,2 días), SARS (4,0 días), influenza A (1,43-1,64 días), parainfluenza (2,6 días), virus sincitial respiratorio (4,4 días) y rinovirus (1,4 días).⁶³

El periodo de contagiosidad del SARS-CoV-2 puede ser de 6 a 10 días luego del inicio de síntomas,⁴⁹ aunque los inmunocomprometidos podrían excretar el virus por mayor tiempo con el consiguiente mayor riesgo de transmisión.³³ Con la aparición de las nuevas variantes y la vacunación, este periodo se ha visto acortado. Con un esquema primario de vacunación, los infectados pueden liberar partículas virales durante 4 días, versus 8 días en los que recibieron un esquema incompleto y 10 días en los no vacunados.⁶⁴ De esta manera, muchos países redujeron el periodo básico de aislamiento de 10 a 5 días, contados luego de obtener una prueba positiva para COVID-19, sin requerirse ninguna prueba diagnóstica para levantar el aislamiento. No obstante, esta medida ha estado sujeta a críticas puesto que muchas personas tienen aún pruebas positivas luego de ese periodo de aislamiento de 5 días. Así lo demuestra un estudio realizado entre enero y mayo de 2022 en atletas jóvenes vacunados quienes, luego del periodo obligatorio de 7 días de aislamiento, 27% tuvieron pruebas antigénicas positivas, la mitad de los cuales volvieron a resultar positivos en el día 8.⁶⁵ Por estas razones, la recomendación de la OMS fue más conservadora y disminuyó de 13 a 10 días el periodo de

aislamiento en casos sintomáticos, y de 10 a 5 días para pacientes asintomáticos. Resalta que las personas que cumplen 5 días de aislamiento pueden contagiar al triple de personas que aquellas que completan 10 días.⁶⁶

Conclusiones

El impacto y trascendencia de la pandemia a múltiples niveles tiene clara explicación en la biología de su agente causal. El SARS-CoV-2 es un virus ARN que ingresa al huésped a través del sistema respiratorio y a sus células a través de los receptores ACE-2. Una vez dentro, el ARN aprovecha estructuras celulares del huésped que permiten la replicación y patogénesis viral. El SARS-CoV-2 posee un genoma complejo y dinámico que permite una rápida adaptación y evolución, lo que ha contribuido a la aparición de nuevas variantes con una transmisibilidad, virulencia y escape inmunitario potencialmente mayores.

La rápida replicación viral puede gatillar una hiperrespuesta inmune que ocurre con mayor probabilidad en pacientes debilitados, trayendo como consecuencia el desarrollo de manifestaciones severas de la enfermedad y riesgo de muerte.

El conocimiento de las bases etiopatogénicas constituyó valiosos avances no solo para la comprensión de la naturaleza de enfermedad sino también de sus manifestaciones clínicas, la investigación de posibles tratamientos, el desarrollo de vacunas y la formulación de medidas de bioseguridad y control de infecciones.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Zheng-Li S. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315]. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
- Else H. How a torrent of COVID science changed research publishing – in seven charts. *Nature*. 2020;588(7839):553.
- World Health Organization. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. A comprehensive view of global deaths directly and indirectly associated with the COVID-19 pandemic. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>
- The Lancet. COVID-19 in Latin America—emergency and opportunity. *The Lancet*. 2021;398(10295):93.
- Banco Mundial. El Banco Mundial en Perú. Perú panorama general 2021. [citado 6 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/country/peru/overview>
- Ministerio de Salud del Perú. Reporte: Sala situacional COVID-19 Perú. Vacuna COVID-19 en el Perú. Acceso el 16 de marzo de 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>
- Jaramillo M, Ñopo H. COVID-19 y shock externo. Impactos económicos y opciones de política en el Perú. Lima: GRADE, 2020 (Documento de Investigación, 107).
- Mayta-Tristán, P. Los tsunamis por Covid- 19 en Perú: El primero malo, segundo peor. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):260-1.
- Comité de Alto Nivel sobre el COVID-19. Informe sobre las casusas del elevado número de muertes por la pandemia del COVID-19 en el Perú. [Internet]. Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e innovación - Concytec; 2021. Disponible en: www.gob.pe/concytec
- Instituto Peruano de Economía. Mercado laboral peruano: impacto por COVID-19 y recomendaciones de política [Internet]. IPE; 2020 [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ipe.org.pe/portal/covid-19-cual-es-la-situacion-del-mercado-laboral-peruano-en-tiempos-de-pandemia/>
- Alarco, Germán. Covid-19: Desempleo, desigualdad y precarización en el Perú 2020-2030. *Gestión*. 21 de febrero de 2022;
- Zegarra, E. La pandemia del COVID-19 y la inseguridad alimentaria en el Perú [Internet]. [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.grade.org.pe/novedades/la-pandemia-del-covid-19-y-la-inseguridad-alimentaria-en-el-peru-por-eduardo-zegarra/>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Condiciones de vida de la población en riesgo ante la pandemia del COVID-19. Encuesta Nacional de Hogares-ENAHO 2019. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1745/libro.pdf
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- Wu F, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-9.
- Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. 2020;9:e57309.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Lix, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 382:727-33.
- Machhi J, Herskovitz J, Senana AM, Dutta D, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. Published on line 21 July 2020. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86.
- Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523-34.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-44.
- Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
- Wrobel AG, et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27:763-7.
- Zhang YZ, Holmes ECA. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181:223-7.
- Lu R, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
- Firouzabadi N, Ghasemiyeh P, Moradishooli F, Mohammadi-Samani S. Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on different variants of SARS-CoV-2. *Int Immunopharmacol*. 2023;117:109968.
- Goodman B. CDC, WHO establish new threat levels for COVID-19 variants. *Medscape* Mar 17, 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/947650#vp_1

29. Offit PA. Bivalent Covid-19 Vaccines — A Cautionary Tale. *N Engl J Med.* 2023;388:481-3.
30. Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, Muschiol S, Ehling RA, Björkström NK, et al. Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralising antibodies. *bioRxiv.* 1 de enero de 2022;2022.09.16.508299.
31. Cheng ZJ, Xue M, Chen Y, et al. SARS-CoV-2 omicron variant: the black swan of microbiology. *Arch Microbiol.* 2022;204:622.
32. Chaguzo C, Hahn AM, Petrone ME, Zhou S, Ferguson D, Breban MI, et al. Accelerated SARS-CoV-2 intrahost evolution leading to distinct genotypes during chronic infection. *medRxiv.* 1 de enero de 2022;2022.06.29.22276868.
33. Maponga TG, Jeffries M, Tegally H, Sutherland A, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection with accumulation of mutations in a patient with poorly controlled HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e522-5.
34. Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Med Virol.* 2022;94(6):2376-83.
35. Center for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Variant proportions. Monitoring Variant Proportions. Updated Jan 17, 2023 [Internet]. Disponible en: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?campaign_id=154&emc=edit_cb_20230111&instance_id=82460&nl=virus-briefing®i_id=168395762&segment_id=122253&te=1&user_id=bccf24b1d19d09386be193364573ae0c#variant-proportions
36. Yue C, Song W, Wang L, Jian F, et al. Enhanced transmissibility of XBB.1.5 is contributed by both strong ACE2 binding and antibody evasion. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(3):278-80.
37. WHO Newsletter: Omicron sublineages BQ.1 and XBB. 27 october 2022. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-10-2022-tag-ve-statement-on-omicron-sublineages-bq.1-and-xbb>
38. Shang J, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581:221-4.
39. Shang J, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:11727-34.
40. Sungnak W, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681-7.
41. Li G, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:424-32.
42. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
43. Wu C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
44. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846-8.
45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
46. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, et al. HCA Lung Biological Network: SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020;181:1016-35.
47. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hiperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021;191:4-17.
48. Martines RB, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2005-15.
49. Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, Boyers A, Goonawardane N, Zhou J, et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med.* 2022;28(5):1031-41.
50. Edwards KM, Neuzil KM. Understanding COVID-19 through human challenge models. *Nat Med.* 2022;28(5):903-4.
51. Center for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html>
52. Fears AC, Klimstra WB, Diprex P, et al. Persistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in aerosol suspensions. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2168-1271.
53. Bourouiba L, Dehandshoewercker E, Bush JWM. Violent respiratory events: on coughing and sneezing. *J Fluid Mech.* 2012;745:537-63.
54. Quily BJ, Clifford S, Flasche S, Eggo RM. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro Surveill.* 2020;25(5):2000080.
55. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):141.
56. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2035057.
57. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173:362-7.
58. Verma S, Dhanak M, Frankenfield J. Visualizing droplet dispersal for face shields and masks with exhalation valves. *Phys Fluids.* 2020;32(9):091701.
59. Joung SY, Ebinger JE, Sun N, Liu Y, Wu M, Tang AB, et al. Awareness of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Among Adults With Recent COVID-19 Seropositivity. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):e2227241.
60. Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature.* 2022;603(7902):715-20.
61. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *The Lancet.* 2022;399(10323):417-9.

62. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):e2228008.
63. Lessler, J, Reigh NG, Brookmeyer R, Perl TM, Melson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):291-300.
64. Jung J, Kim JY, Park H, Park S, Lim JS, Lim SY, et al. Transmission and Infectious SARS-CoV-2 Shedding Kinetics in Vaccinated and Unvaccinated Individuals. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2213606.
65. Tsao J, Kussman A, Segovia NA, Abrams GD, et al. Prevalence of Positive Rapid Antigen Tests After 7-Day Isolation Following SARS-CoV-2 Infection in College Athletes During Omicron Variant Predominance. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2237149.
66. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>

Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por el autor.

Correspondencia:

José Luis Cabrera Rivero
Clínica Internacional Sede San Borja,
Av. Guardia Civil 421 - 433. Lima - Perú
E-mail: jcabrera@cinternacional.com.pe