



los
Estudios
delCercle
Informe
técnico Covid-19
lo que sabemos hoy

28 de marzo de 2020



Cercle
d'Economia
de Mallorca



elCercle
comisi3n de
Salut y Bienestar

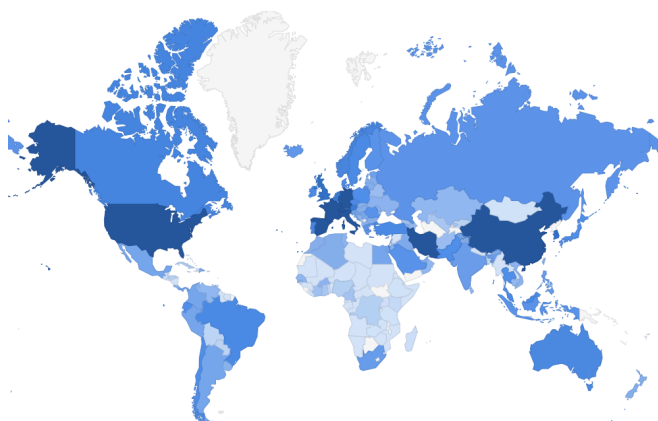


Información actualizada 28/3/2020

Antecedentes

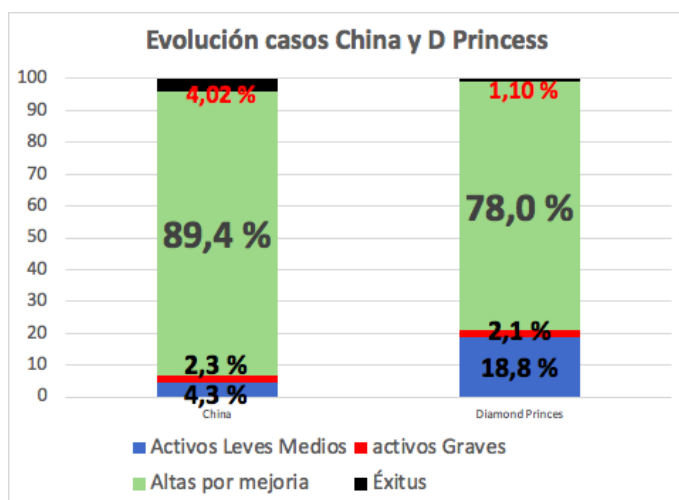
El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre **un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida**, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, **cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero**.

Desde el inicio de la epidemia y hasta la fecha de este informe se han detectado más de 600.000 casos en el mundo, 72.248 en España. El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial.



Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica -como la rabia o la gripe aviar-, lo que significa que puede transmitirse de los animales a los humanos. En las personas los coronavirus pueden producir infecciones respiratorias que pueden ir desde un resfriado común hasta enfermedades más graves como el brote de SARS de 2003. En el 80% de los casos, la infección por este nuevo coronavirus, denominado oficialmente SARS-Cov-2, produce síntomas respiratorios de carácter leve pero la letalidad depende de la estructura demográfica del país. La enfermedad respiratoria producida por este virus se denomina COVID-19.

En China, donde empezó el brote, las altas por mejoría ya han alcanzado el 89,4 % de los casos reportados con una letalidad global del 4%. En el Crucero Diamond Princess, amarrado y puesto en cuarentena desde principios de febrero en el puerto de Yokohama con 3.700 personas a bordo, el 78% ya se ha recuperado, el 18% son casos leves y la letalidad es del 1,1% con un 2,1% de casos graves.



Fuente de infección

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, habiendo controversia entre el pangolín y otros.

Dada la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su amplia diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, es esperable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho.

Mecanismo de transmisión animal-humano

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones.

Mecanismo de transmisión humano-humano

1. **A través de las secreciones de personas infectadas**, principalmente por **contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros)**.
2. **Las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos**. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva.
3. **Tocando superficies contaminadas**. La **permanencia** de SARS-CoV-2 viable en superficies de **cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico** ha sido de **4, 24, 48 y 72**



horas, respectivamente en condiciones experimentales a 21-23°C y humedad relativa del 65%, siendo los resultados muy similares a lo observado con SARS-CoV-1.

4. Recientemente se ha demostrado la permanencia de SARS-Cov-2 **en el aire -aerosoles-** en condiciones experimentales a 21-23 °C y humedad relativa del 65%, similar a SARS-CoV-1, con una semivida media de 2,7 horas.
5. Transmisión madre-hijo. No hay evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, aunque los datos de una serie de 9 embarazadas indican la ausencia del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna.

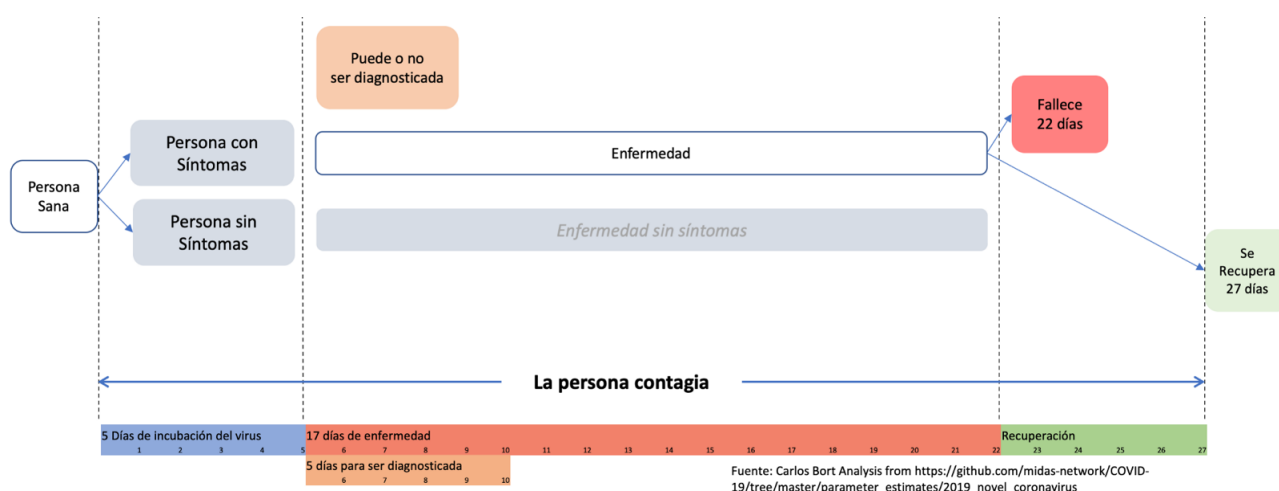
Los coronavirus humanos se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 95% o de hipoclorito sódico en concentraciones superiores al 0.1%, de ahí la importancia de las medidas higiénicas y de desinfección recomendadas.

Periodo de incubación

El **periodo de incubación medio es de 5-6 días**, con un amplio **rango de 0 a 24 días**.

Duración de la enfermedad

El **tiempo medio** desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de **2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica**. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento.





Número básico de reproducción y tasa de ataque secundaria

El número básico de reproducción R_0 (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) calculado mediante modelización a partir de datos preliminares disponibles se ha estimado entre 2-3.

En el brote de Wuhan el R_0 fue de 2-2,5. Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública como se ha observado en Wuhan y el resto de China .

En las **agrupaciones de casos en familias** en la provincia de Guandong y Sichuan, **la tasa secundaria intrafamiliar se estimó entre el 3 y el 10%**. De forma similar en los casos detectados en EEUU, **se ha encontrado que esta tasa es de 0,45% (95% IC = 0,12%-1,6%) entre contactos próximos y de un 10,5% (95% IC = 2,9%-31,4%) para convivientes de una misma familia**. Por otro lado, en otro estudio en que se describen **9 series de infecciones secundarias como consecuencia de eventos sociales de corta duración (una comida o una visita corta) en China y otros países, el valor de tasa secundaria mucho más alto, de 35% (95 IC: 27-4)**.

Por tanto, por causas aún no conocidas, **parece que hay eventos con personas infectadas que muestran una altísima tasa de transmisión del virus frente a otras situaciones en la cual transmisión es mucho menor**.

Transmisión comunitaria y en centros sanitarios

En el brote de China la transmisión intrafamiliar fue muy frecuente: en la provincia de Guandong y Sichuan, con 344 agrupaciones de casos estudiados, **el 78-85% ocurrieron en familias**.

En el inicio de la epidemia, se publicó **una alta transmisión intrahospitalaria a trabajadores sanitarios de los hospitales de Wuhan** (40%), que luego fue descendiendo (2% en la serie de Guan) . Hasta el 20.02.2020 en China se habían detectado 2.055 trabajadores sanitarios con infección por SARS-CoV-2 confirmada; 88% de ellos procedían de Hubei. Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, **una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente**. Entre los 40.000 trabajadores sanitarios que se enviaron a apoyar a los de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria.

Transmisión a partir de casos asintomáticos

En el análisis global del brote en China, la misión de la OMS sugirió que los casos asintomáticos tuvieron poca relevancia en la dinámica de la transmisión. En este contexto, se



detectaron un número mínimo de asintomáticos, que posteriormente desarrollaron síntomas. En contextos sin transmisión comunitaria se han descrito algunos casos en los que pudo ocurrir transmisión a partir de casos asintomáticos. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una persona asintomática en Alemania, que posteriormente desarrolló síntomas. Tras reinterrogar a esta paciente se determinó que no estaba completamente asintomática en el momento en el que transmitió el virus, aunque los síntomas eran inespecíficos (cansancio, malestar general).

Actualmente en los modelos matemáticos, basándose en intervalos seriales observados menores al periodo de incubación, se asume que la transmisión comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas.

En modelos matemáticos basados en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente.

Casos asintomáticos

En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el 1,2% de los casos fueron asintomáticos. Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,33,34,77) y algunos acabaron desarrollando síntomas. **En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban, en el momento de la prueba, asintomáticos. Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18%.**

Los **casos asintomáticos son más frecuentes en niños** y se ha observado que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas.

Periodo infectivo: evolución de la carga viral en muestras clínicas

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que **los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 10⁴ y 10⁸ copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva)**. En pacientes que tienen un curso leve de infección, **el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10**. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días. **En personas con un curso más grave la carga viral hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y además,**



la excreción viral puede ser más duradera. **En 191 personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días (IQR 17-24) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron.**

Hay dos estudios en los que se describen un total de 6 casos a los que se les había dado el alta hospitalaria tras dos PCRs negativas (en dos días consecutivos) y en los que posteriormente se detectaron muestras positivas de PCR. En ningún caso esta detección estuvo asociado con un empeoramiento clínico, ni al contagio de personas en contacto. No hay una explicación obvia para estas observaciones, que ocurren con muy poca frecuencia. En ninguno de los estudios se determinó la carga viral en estas muestras positivas pero se sugiere que al haberse detectado tras varias pruebas negativas, debe ser baja, lo cual indica que en estas situaciones la transmisión del virus sería poco probable .

Se puede concluir, **que de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.**

Generación de inmunidad

Existen evidencias publicadas en relación a la generación de anticuerpos neutralizantes, tanto en modelos animales como en casos humanos.

Asimismo, se han publicado ya antes de ser incluidos en revistas científicas, **dos trabajos que describen la respuesta inmune en humanos.** En una serie de 12 casos confirmados se observó que **todos ellos desarrollaron una respuesta inmune humoral y celular y además se detectaron títulos altos de anticuerpos neutralizantes.** En otro estudio con 285 pacientes, se describe la cinética de aparición de anticuerpos frente al virus en personas infectadas. **La mediana de seroconversión fue de 13 días desde el inicio de síntomas, tanto para los anticuerpos de tipo IgM como para los de tipo IgG. El 100% de los infectados había seroconvertido a los 20 días del inicio de síntomas.**

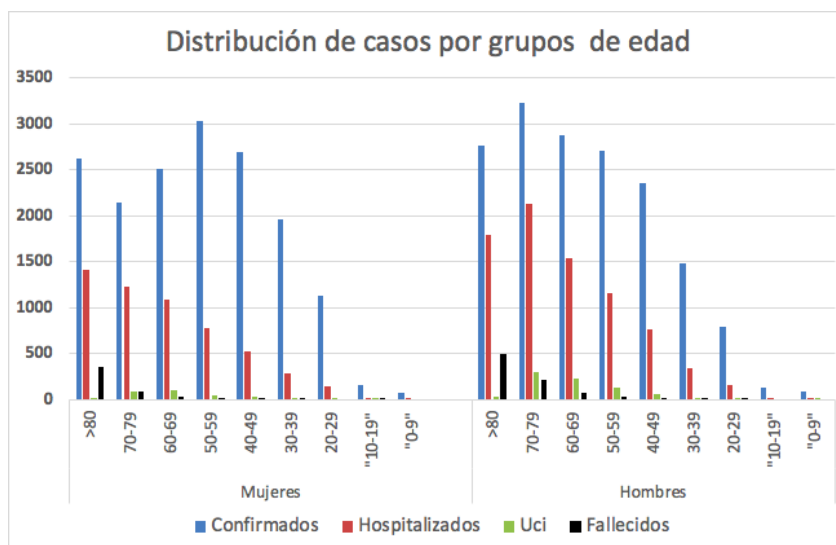
Estos datos indican que la respuesta inmune juega un papel fundamental.

Distribución por edad y sexo

Según la información proporcionada por la misión de la OMS en China, con 55.924 casos confirmados a 20.02.2020, la mediana de edad fue de 51 años (rango 2 días a 100 años) con una mayoría de casos (77,8%) entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones. En el informe del Centro Nacional de Epidemiología de 24.03.2020, con 18.609 casos analizados se observa un perfil de edad y sexo superponible al observado en China: mediana de edad 58 años (rango intercuartílico 43-74), 51% varones.



En la gráfica que sigue puede observarse la distribución por sexos y grupos de edad. Llama la atención la diferente distribución (significativa) en hombres y mujeres a partir de los 50 años.



Gravedad y letalidad

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves. En la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, 31% precisaron cuidados intensivos, mientras que en la serie de 1.099 casos ingresados en 532 hospitales en China, 15,7% fueron considerados casos con neumonía grave pero sólo 5% fueron ingresados en UCI y 2,1% requirieron ventilación mecánica. Por el momento la evidencia es limitada por lo que los datos deben interpretarse con precaución debido a la actualización constante de los mismos.

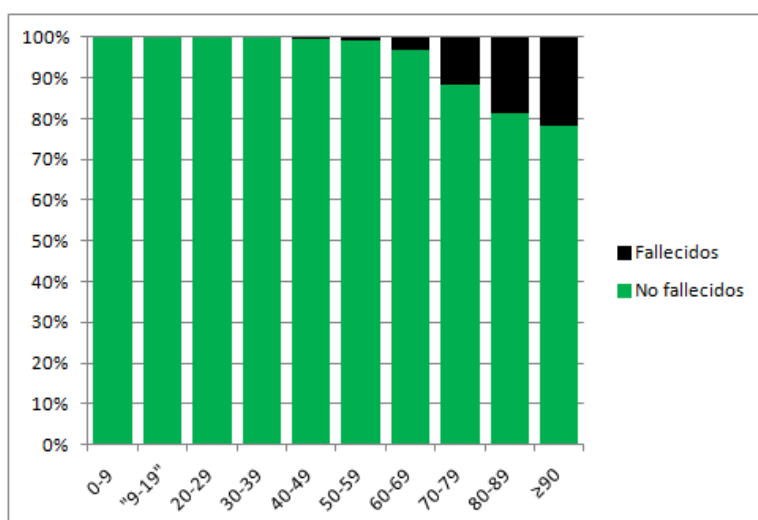
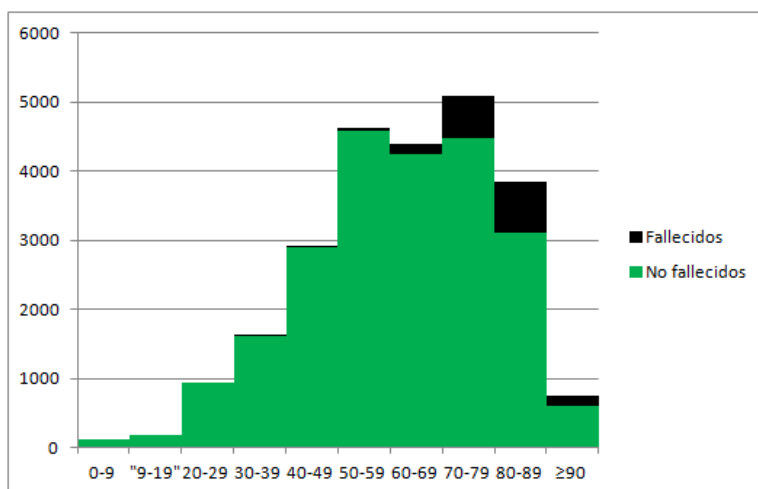
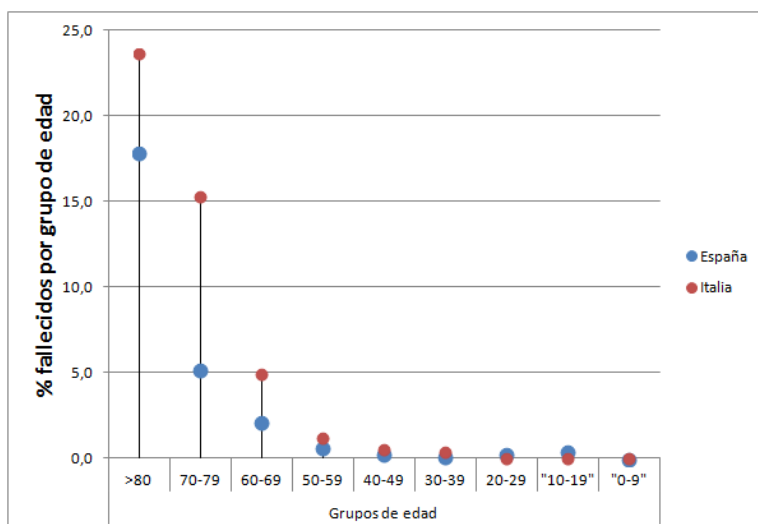
En los brotes detectados en otros países se han observado cifras diferentes a las notificadas en China, siendo mayores en algunos países como Irán al comienzo del brote y menores en otros como Corea del Sur o Singapur, lo que puede responder a diferencias en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia de cada país. Además, ya que las defunciones se producen al cabo de varios días desde la notificación y los casos nuevos se actualizan cada día, estos cálculos deben interpretarse de forma cautelosa. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace (muerte/recuperación), así como el grado de infra-notificación de los casos, especialmente de los menos graves, varía con el tiempo y entre ciudades y países, por lo que una estimación precisa de la letalidad no es posible en la actualidad.

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 5,4% de los casos notificados, aunque hay que tener en cuenta que este cálculo está sujeto a múltiples sesgos de notificación y por las diferentes políticas de realización de pruebas diagnósticas en los países. Del mismo modo, en España, la letalidad con 18.609 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia es de 3,6%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia.



Mediante modelización se ha estimado que la letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%), y en la población general entre 0,3 y 1%.

En las gráficas que siguen puede observarse la tasa de letalidad por grupos de edad en España e Italia.





Estacionalidad

Se desconoce si el COVID-19 tendrá un patrón estacional al igual que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes. Estimando el intervalo serial y calculando el número básico de reproducción diario, en más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos, se ha observado una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Por cada aumento en un grado Celsius y 1% de humedad, el R_0 se reduce 0,0383 y 0,0224, respectivamente. Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán han observado una expansión geográfica mundial desde China a otras regiones con una distribución predominante en un corredor estrecho entre los meridianos 30-50 N', con patrones climáticos similares (5-11 °C y 47-79% humedad). En lugares más próximos a China, con mayor intercambio de personas, como India, la expansión no se ha producido del mismo modo, lo que apoyaría la hipótesis del patrón estacional.

Aunque estas observaciones son importantes, también hay que tener en cuenta el resto de factores que influyen en la transmisión en el curso de esta epidemia, como la alta susceptibilidad a la infección de la población en su conjunto y la relajación de las medidas de distanciamiento social con la llegada del verano. Por ello, es probable que en verano se seguirá transmitiendo, aunque con menor intensidad.



El futuro de la enfermedad

Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2

Las vacunas han demostrado ser medicamentos muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Es el caso de la viruela una enfermedad infecciosa grave, contagiosa, causada por el virus Variola virus que, en algunos casos, también podía ser letal. Se considera erradicada desde 1980. No tiene tratamiento específico y las únicas formas de prevención son la inoculación o la vacunación. Por ello, desde el inicio de la aparición del virus SARS-CoV-2 en humanos se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces.

Experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje. Alguna de las vacunas experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I que son ensayos que incluyen menos de 50 personas y sólo permiten aportar datos iniciales de seguridad. Ninguna de estas vacunas entró posteriormente en ensayos de fases 2 y 3, que hubieran permitido valorar la respuesta inmune inducida y la protección conferida frente a la enfermedad, y por eso el desarrollo de ensayos clínicos en humanos frente al virus SARS-CoV-2 empieza prácticamente desde cero.

Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular.

Como se describe en el apartado “generación de inmunidad” ya se han descrito modelos animales que reproducen la enfermedad en humanos. Sin duda, estos modelos permitirán probar la eficacia e inmunopatología inducida por cualquier vacuna experimental antes de ensayarla en humanos.

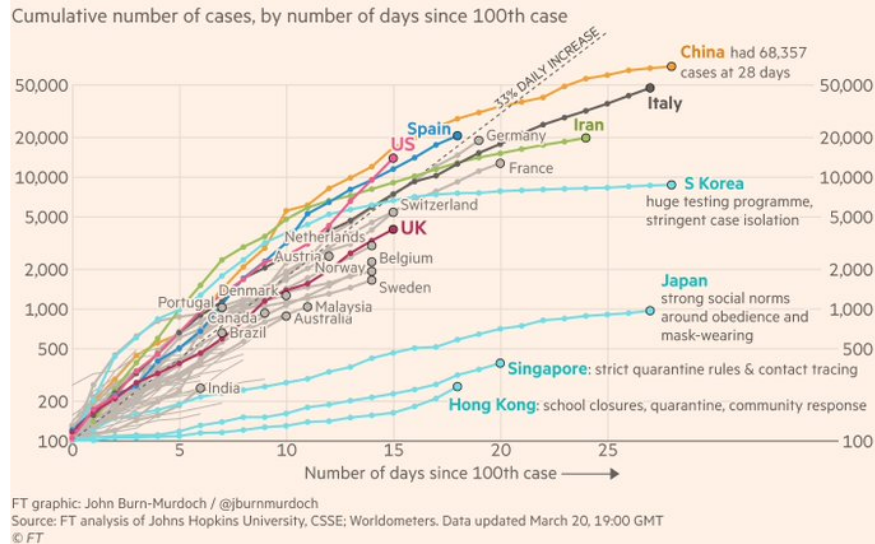
Curvas de Crecimiento

Como puede observarse la trayectoria y velocidad de crecimiento es diferente en los distintos países. Llama la atención que los países asiáticos (Corea, Japón, Singapur y Hong Kong) han ralentizado la curva, lo que demuestra la efectividad de las medidas que evitan o disminuyen la tasa de interacciones interpersonales, y de la realización de pruebas para el diagnóstico precoz de casos que permiten aplicar las medidas de aislamiento necesarias.

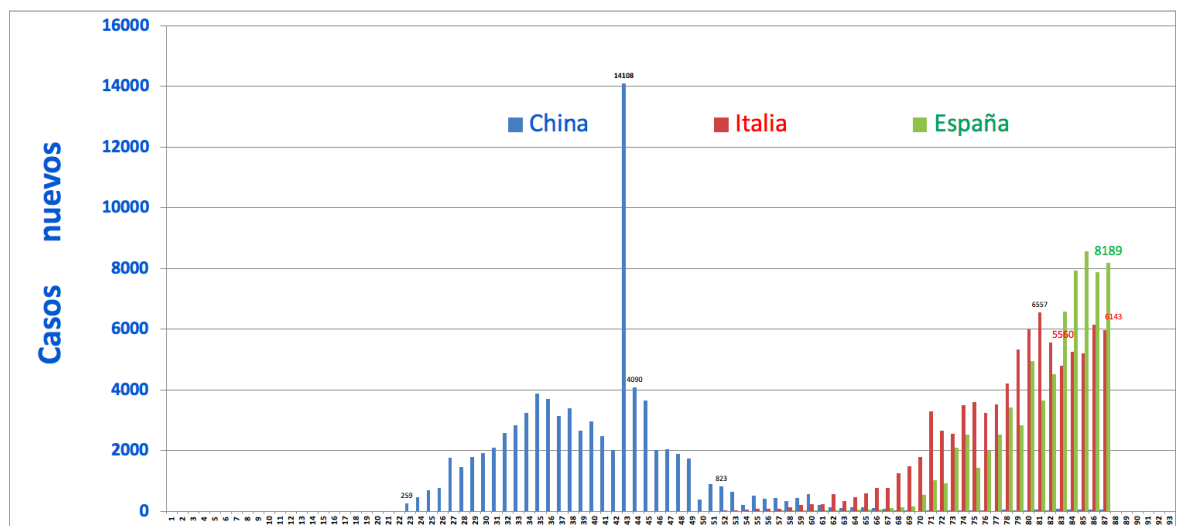


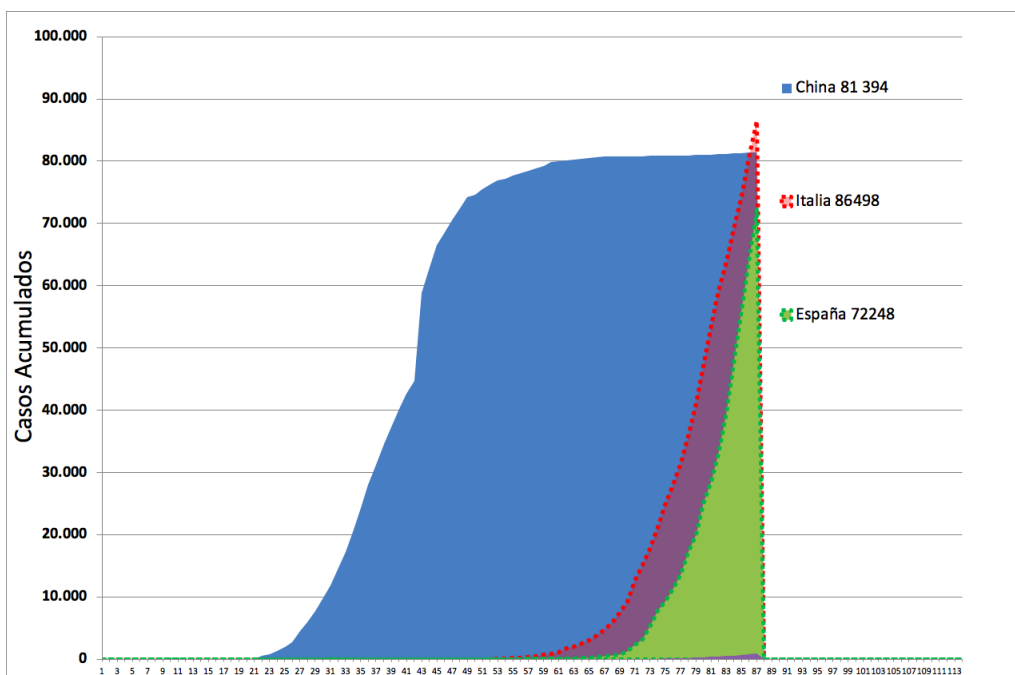
China prácticamente no tiene casos nuevos en la última semana.

Most western countries are on the same coronavirus trajectory. Hong Kong and Singapore have limited the spread; Japan and S Korea have slowed it

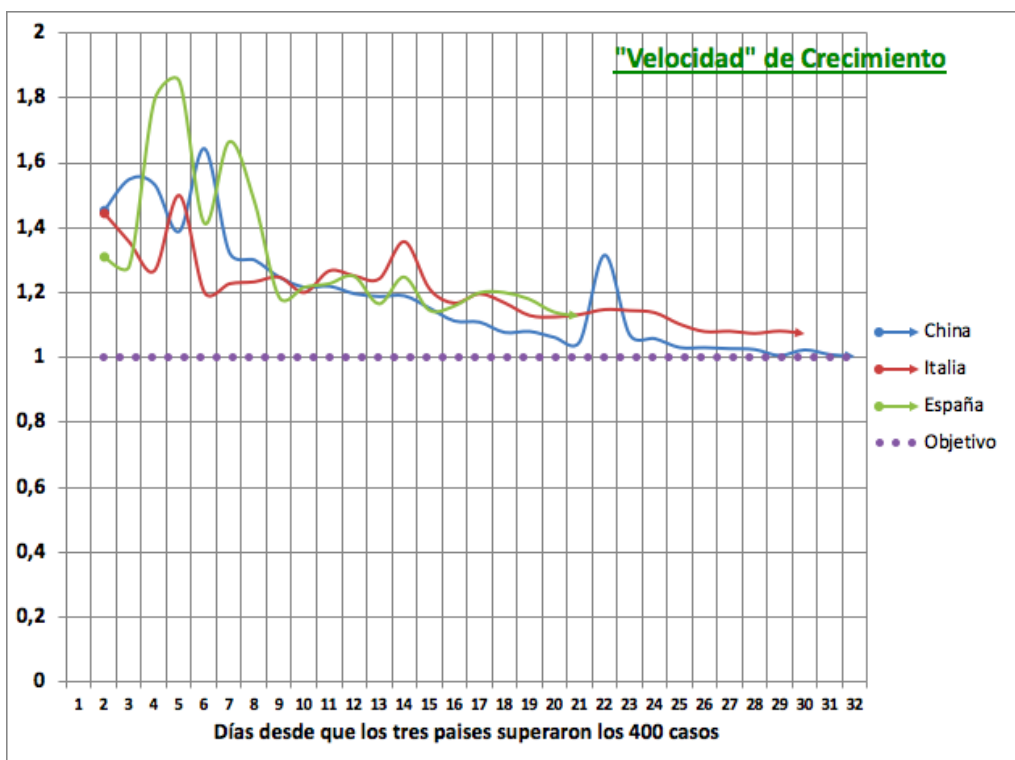


En la gráfica que sigue se puede visualizar la distribución de casos nuevos en China, Italia y España. China notificó el día 12 de febrero 14.000 casos en un solo día, que correspondían a casos anteriores. En el país asiático desde el día 1 de enero hasta la meseta transcurrieron 6 semanas.





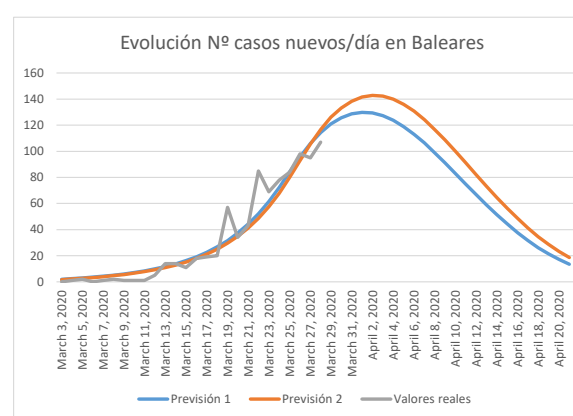
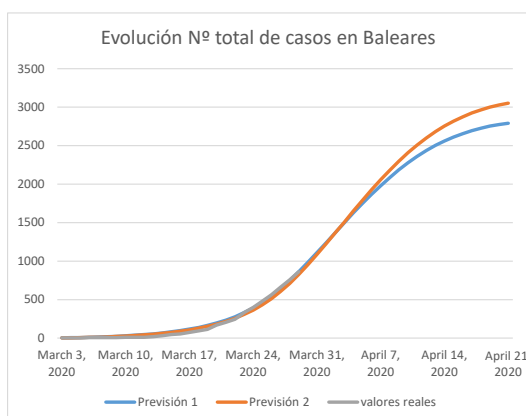
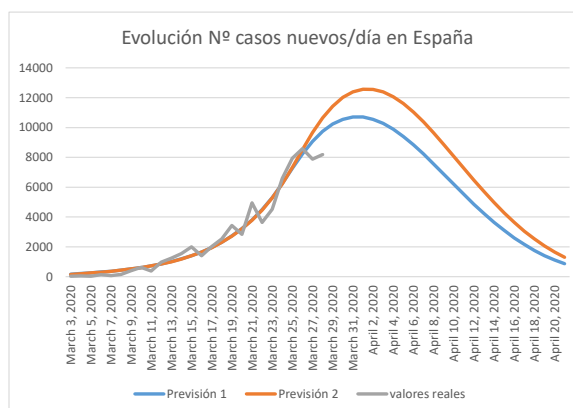
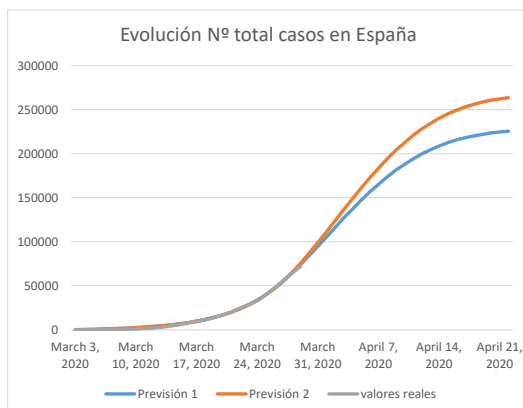
A continuación se muestra la “Velocidad” de crecimiento de los nuevos casos acumulados en los tres países. Obsérvese que España tiene un comportamiento similar a Italia con 8-9 días de retraso.





Pronóstico

PREVISIONES A 28 DE MARZO



Análisis previsiones del modelo a 28 de Marzo: Se empieza a ver el comienzo de un desplazamiento lateral en el número de casos nuevos diarios. Habrá que ver si se confirma esta tendencia en los próximos días tal y como ya sucede en Italia y Francia. De momento las estimaciones a largo plazo y cuando se alcanzará el pico en el número de casos nuevos al día pueden tener errores significativos debido a que el modelo todavía no recoge correctamente el efecto de las medidas de aislamiento. Habrá que ver si se confirma esta tendencia de desplazamiento lateral en los próximos días.

Fuente: Luis Alvarez, Ph.D. Departamento de informática y sistemas. Universidad de las Palmas de Gran Canaria

Fuentes:

Informes de situación de COVID-19 en España.
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
<https://covid19.isciii.es/>
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Centro Nacional de Epidemiología
Gráficos de elaboración propia