

REVISIÓN DE COVID-19

*Gabriel A. Sánchez Marín**

A.M.D.G.

21-Jun-2020

CONCEPTOS BÁSICOS

- ***INFECCIÓN.*** Es la interacción del huésped con el agente infeccioso con o sin manifestaciones clínicas. Incluye la condición de portador asintomático. La infección sin manifestaciones es la forma más común de la relación de un virus con el ser humano.
- ***ENFERMEDAD.*** Es la aparición de síntomas y signos como consecuencia de la infección.
- ***PERÍODO DE INCUBACIÓN.*** Tiempo transcurrido entre la infección y el inicio de síntomas.

CONCEPTOS BÁSICOS

- **PATOGENICIDAD.** Es la capacidad de un agente infeccioso de producir enfermedad. Para estimar la tasa de transmisión se emplea el concepto Número básico de reproducción (R_0) que corresponde al número promedio de infecciones secundarias que puede causar un caso, en una población susceptible. Si es mayor a 1, habrá una transmisión continua persona-persona de forma sostenida.
- **VIRULENCIA.** Es el mayor o menor grado de patogenicidad de un agente. Su capacidad relativa para causar daño en el huésped. Traduce la gravedad potencial de la infección.

CONCEPTOS BÁSICOS-MEDIDAS DE MORTALIDAD

• TASA DE MORTALIDAD ESPECÍFICA

- La mortalidad expresa la magnitud con la que se presenta la muerte en una población en un momento determinado.

Total de muertes por una causa determinada en un periodo

Población total estimada en el mismo periodo

x 10 (n)

• TASA DE LETALIDAD

- Es una medida de la gravedad de la enfermedad en términos de su capacidad para producir la muerte.

Número de muertes por una enfermedad en un período determinado

Número de casos diagnosticados de la enfermedad en el mismo período

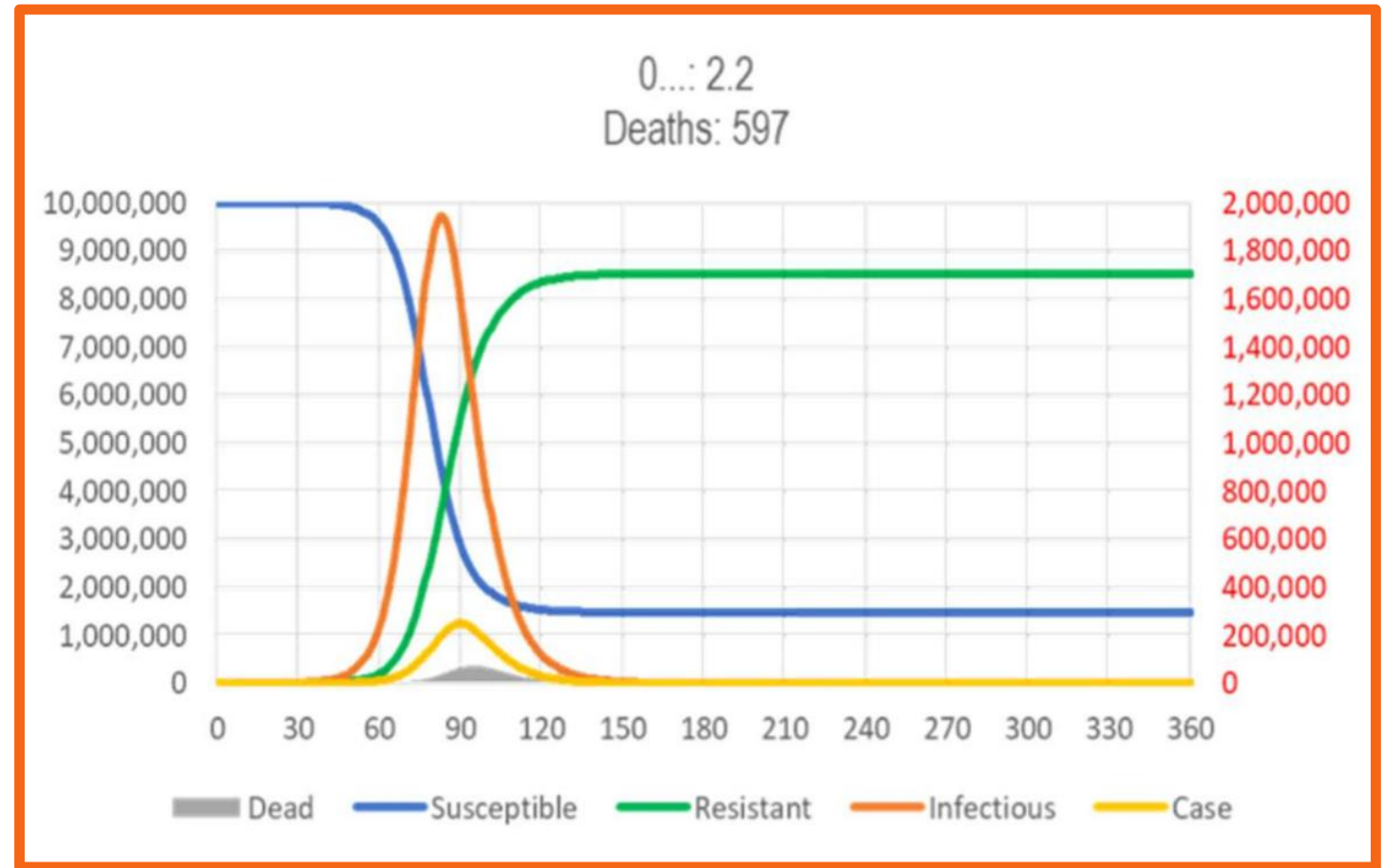
X 100

COMPORTAMIENTO MODELADO DE UNA EPIDEMIA EN UNA POBLACIÓN

- Pico de infecciones: día 83.
- Pico de casos: día 90.
- Pico de defunciones: día 97.
- Prevalencia de infecciones 5-22%.
- Periodo notable de la epidemia 45-90 días.
- Se requieren aproximadamente 30-60 días desde el primer caso que ingresa a un país para detectar la epidemia.
- Defunciones: 597.

MODELO SIR EN POBLACIÓN DE 10 MILLONES DE HABITANTES

CURVA EPIDÉMICA SIN INTERVENCIÓN



* $R_0 = 2.2$.

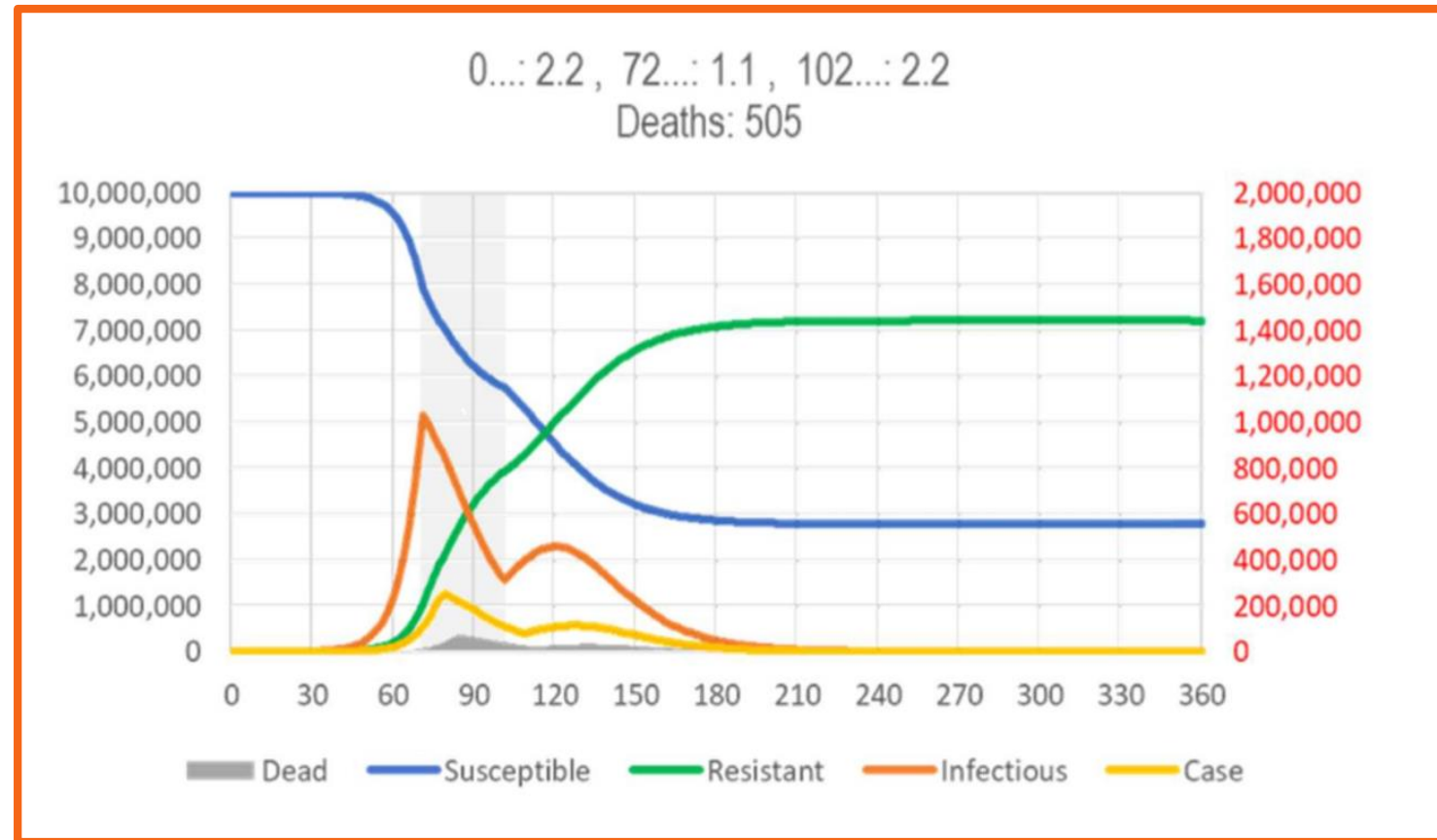
* Número de infecciones secundarias que produce un individuo infectado

COMPORTAMIENTO MODELADO DE UNA EPIDEMIA EN UNA POBLACIÓN

- La intervención dura 1 mes e inicia 2 semanas antes del pico máximo de infecciones.
- Se reduce el número de muertes.
- La epidemia se extingue 2 meses después.
- Reduce más la inmunidad de grupo y se produce un rebrote.
- Defunciones: 505.

MODELO SIR EN POBLACIÓN DE 10 MILLONES DE HABITANTES

CURVA EPIDÉMICA CON INTERVENCIÓN EN EL PUNTO DE INFLEXIÓN



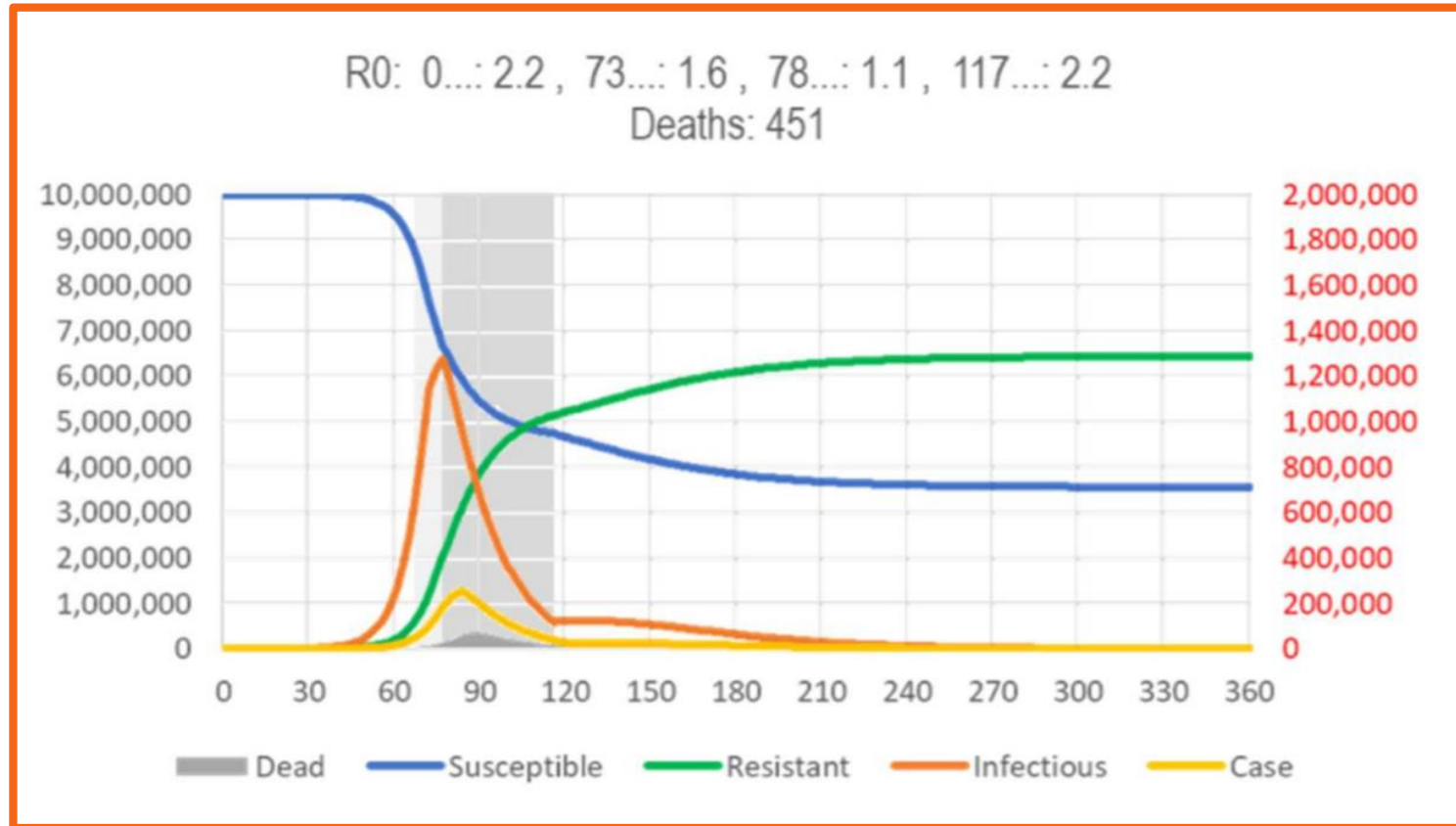
La intervención ocurre en el punto donde la contención puede tener el mayor impacto en el número de muertes

COMPORTAMIENTO MODELADO DE UNA EPIDEMIA EN UNA POBLACIÓN

- La intervención dura 2 meses y es gradual, iniciando en el punto de inflexión de la curva.
- Logra la mayor reducción de la mortalidad.
- Reduce la probabilidad de un rebrote.
- Defunciones: 451.

MODELO SIR EN POBLACIÓN DE 10 MILLONES DE HABITANTES

CURVA EPIDÉMICA CON INTERVENCIÓN EN FASES



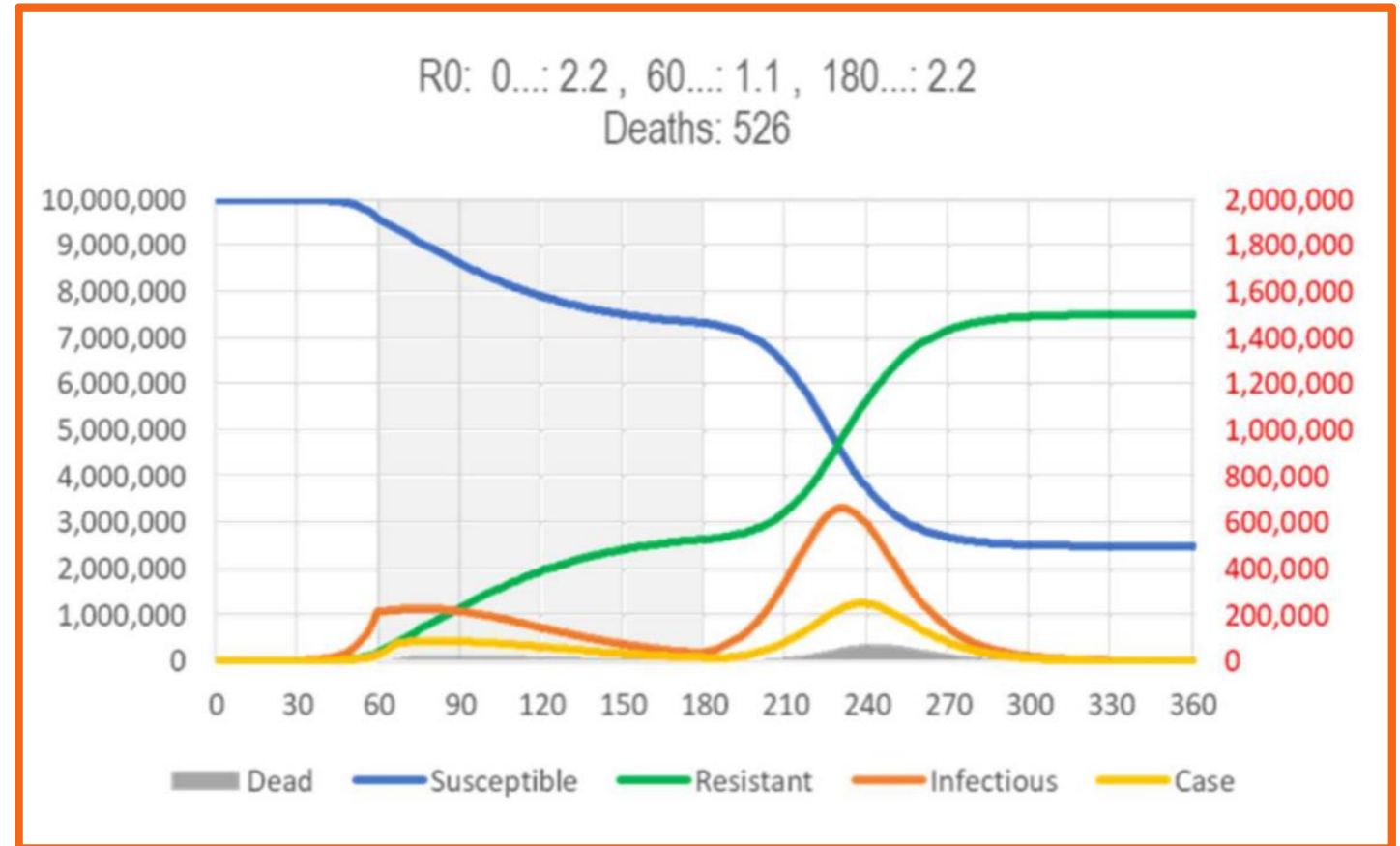
La intervención dura 2 meses, con restricciones bajas del día 1-5 y altas de 22 a 40 días.

COMPORTAMIENTO MODELADO DE UNA EPIDEMIA EN UNA POBLACIÓN

- La intervención aplanar y prolonga la curva.
- Produce poca inmunidad colectiva en la población.
- La duración se extiende hasta 8 meses en lugar de 3.
- Hay un rebrote tardío.
- Defunciones: 526.
- Reduce 10- 12% las defunciones comparado con el modelo sin intervención y aumentan un 4-14% respecto de los modelos de intervención en el punto de inflexión de la curva.

MODELO SIR EN POBLACIÓN DE 10 MILLONES DE HABITANTES

CURVA EPIDÉMICA CON INTERVENCIÓN TEMPRANA



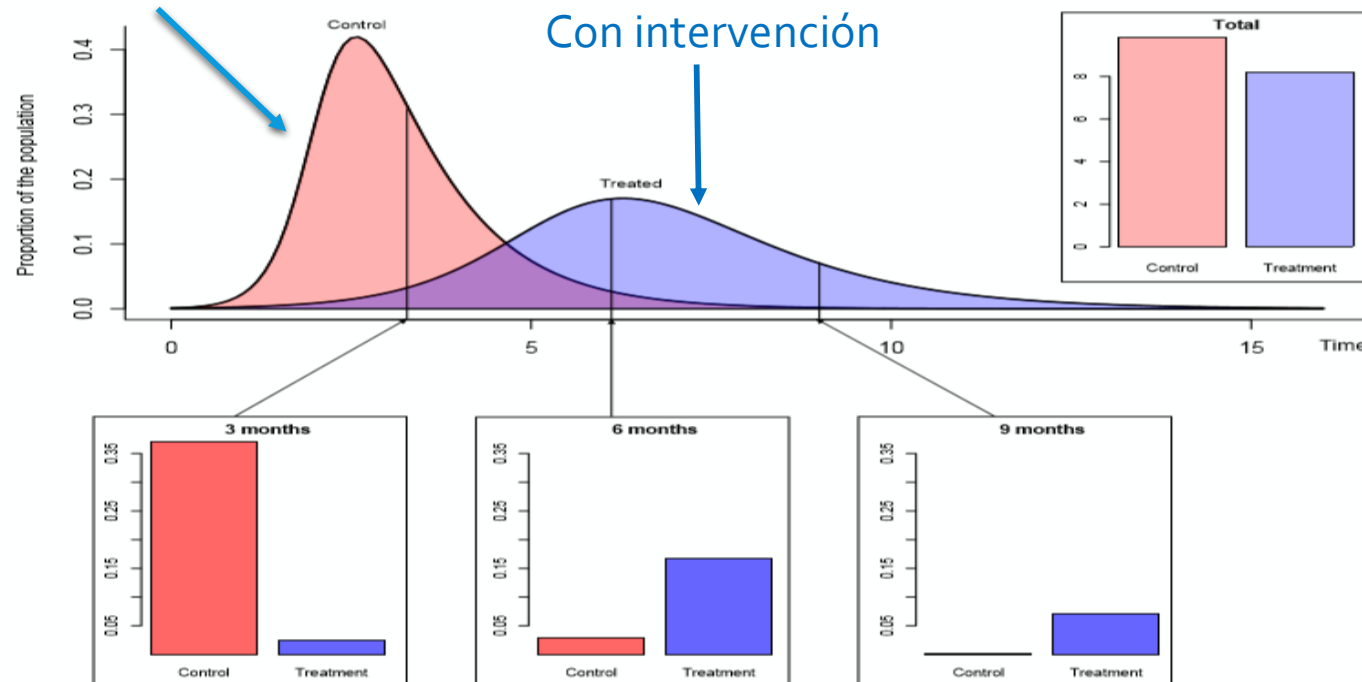
La intervención inicia antes del punto de inflexión
y dura 4 meses

MODELO DE COMPARACIÓN DE INTERVENCIÓN Y NO INTERVENCIÓN DURANTE EL CURSO DE UNA EPIDEMIA

Figure S1: Accounting for time

Sin intervención

Con intervención



Notes: Time-course of infection in the absence of an intervention (red) and with a treatment (blue). The total number of cases (area under the time-course curves; right panel) provides an appropriate measure of the impact of the treatment on incidence. In contrast, snapshot measurement of treatment effects 3, 6 or 9 months after the start of the outbreak (lower panels) can be misleading, with the treatment appearing to decrease incidence early on, and increase it later.

Casos finales y en el curso de la epidemia, a los 3,6 y 9 meses

SARS-CoV-2 (COVID-19)

- La Comisión Internacional de Taxonomía de Virus, define como SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del Síndrome Agudo Respiratorio Severo) al nuevo coronavirus causante de la pandemia identificado en Wuhan China en diciembre de 2019.
- El COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) es un virus ARN semejante en su genoma “ estructura” en el 82% al SARS CoV.
- La familia coronavirus esta integrada por un conjunto de subtipos que afectan principalmente a los animales y recientemente a los humanos.
- El brote actual es el tercero en 2 décadas de un coronavirus en humanos.

Gorbalenya A, et al. *The species severe acute respiratory syndrome ... Nature Microbiology* 2020.

Chang JF et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus.... *Emerg Microbes Infect* 2020.

SARS-CoV-2 (COVID-19)

- El SARS-Co V fue el responsable de la pandemia de Noviembre de 2002 a Julio de 2003, infectando a 8098 personas con 774 defunciones en 29 países.
- El MERS-Co V (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente por coronavirus) causó en 2012 una epidemia en humanos que inició en la península Arábiga, con 2494 casos confirmados y 854 defunciones en 27 países.
- El SARS-CoV-2 actual, ha infectado a 8,525,042 personas en el mundo, causando 456,973 defunciones en 196 países y sus territorios.

COVID-19

- MECANISMO DE TRANSMISIÓN

- En estudio, hasta ahora se plantean 2 formas:

- Directa: transmisión persona a persona en contacto estrecho por inhalación de microgotas (≥ 5 micras) provenientes de vías aéreas. Los lugares cerrados son el sitio documentado y tiene que ver con la tasa de contacto y la probabilidad de transmisión. En China, se reporta el hogar familiar como el sitio de infección en 65-85%. Un infectado puede transmitir aproximadamente a 1 de cada 6-9 contactos de casa (11-15%) y a 1 de cada 11-15 contactos en general (6.6-9.7%). La tasa de infección fue similar en todos los grupos de edad (6.6%) pero más alta en ≥ 60 años (12.5%).


COVID-19

- MECANISMO DE TRANSMISIÓN

- Indirecta: partículas respiratorias depositadas en superficies llevadas a la mucosa nasal. Mecanismo teórico. No esta demostrada la transmisión por objetos ni vía digestiva.
- No existen estudios en la actualidad que evalúen y demuestren la transmisión comunitaria en espacios abiertos.

COVID-19

▪ TASA DE INFECCIÓN

- Los estudios que han evaluado el porcentaje de población general que adquiere la infección (Sero-prevalencia) han reportado las siguientes cifras:
 - Santa Clara, California 2.5-4 %.
 - Robbio, Italia 11%.
 - Ginebra, Suiza 10.8%. 
 - Gangelt, Alemania 15%.
 - Bérgamo, Italia 57%.
- En espacios cerrados de población de riesgo, como residencias de ancianos hasta 63%.

El estudio estima que por cada caso reportado puede haber 11.6 casos mas en la comunidad

COVID-19

- **PERÍODO DE INCUBACIÓN**

- El promedio general es de 5 días con un rango de 4-7 días.
- La Comisión China en Salud lo reporta de 1-14 días.

- **MANIFESTACIONES**

- Asintomático o con síntomas leves en 80%.
- Síntomas mas frecuentes:
 - Fiebre 44-94%, tos 68-83%, pérdida del olor o del gusto 70%, congestión respiratoria 5-61%, dificultad respiratoria 11-40%.
 - El tiempo promedio del inicio de síntomas a la enfermedad grave es de 7-10 días y a la defunción 18.5 días.

COVID-19

▪ CURSO DE LA ENFERMEDAD

- 81-91% presentan síntomas leves o moderados.
- 9-14 % síntomas severos (requieren hospitalización).
- 5% enfermedad grave (requieren cuidados intensivos).
 - 50 % de mortalidad en enfermos graves.
- Tasa de letalidad del 2.3 % (medida en pacientes confirmados, no reales).



▪ PORCENTAJE DE CURACIÓN DEL 97.7%

- La tasa de letalidad estimada con los casos reales es menor del 1%.

COVID-19

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

ASINTOMATICO

- Temperatura normal
- Ausencia de síntomas respiratorios
- Sin manifestaciones radiológicas

ENFERMEDAD LEVE

- Fiebre
- Síntomas respiratorios
- Evidencia radiológica de neumonía

ENFERMEDAD SEVERA*

- Frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$
- Saturación de $\text{O}_2 < 93\%$
- Relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$
- Lesiones pulmonares multilobulares o progresión $> 50\%$ en 48 hrs

(*) un solo criterio

ENFERMEDAD CRÍTICA *

- Falla respiratoria agudo que requiere ventilación mecánica
- Estado de choque
- Falla orgánica múltiple
- (*) Una de las siguientes condiciones

COVID-19 FACTORES DE RIESGO

- Existen 4 estudios , 3 de China y 1 del Reino Unido que han evaluado formalmente, los factores de riesgo independientes para gravedad y muerte.
 - Zhou et al. Lancet 2020. Zhang et al. Nature 2020.
 - Wu et al. JAMA Internal Medicine 2020. Docherty et al. BMJ 2020.
- Las consideraciones iniciales acerca de estos factores, fueron tomadas de prevalencias en estudios descriptivos sin análisis de los mismos.
- Los 4 estudios fueron en pacientes hospitalizados, por lo que sus conclusiones deben entenderse en ese contexto, no en el general.
 - En promedio requieren hospitalización el 10% de los pacientes diagnosticados.
- No existen estudios que evalúen los factores de riesgo comunitarios, pero de la historia natural de COVID-19, se sabe que del 80-90% de las infecciones con y sin los factores de riesgo mencionados se resuelven con cuidados generales que no requieren hospitalización.

COVID-19 FACTOR DE RIESGO: EDAD

- Los 4 estudios confirman a la EDAD como factor predictivo independiente, representando un riesgo de 5 a 11 veces mayor para gravedad y mortalidad hospitalaria a partir de los 60 años.

Interpretación:
Los pacientes
hospitalizados de 70-79 años
con COVID-19 tienen 8.5
veces mayor riesgo de
mortalidad




Tabla 1. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

EDAD	Hazard Ratio	IC 95%	p
50-59	2.63	(2.06-3.35)	< 0.001
60-69	4.99	(3.99-6.25)	< 0.001
70-79	8.51	(6.85-10.57)	< 0.001
≥ 80	11.09	(8.93-13.77)	< 0.001

COVID-19 FACTORES DE RIESGO: DM 2/ HAS/ OBESIDAD/ SEXO

- La Diabetes tipo 2 no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad en los 4 estudios ($p=0.087$), pero sí para Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en uno de ellos.
- La Hipertensión arterial no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad en 3 estudios, pero sí para desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en uno.
- La Obesidad fue un factor predictivo independiente que aumentó un 33% el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados.
- El sexo masculino fue un factor predictivo independiente para muerte, aumentó el riesgo un 19%.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

FACTOR	HR	IC 95%	p
HAS ¹	1.82	(1.13-2.95)	0.01
DM2	1.06	(0.99-1.14)	0.087
DM2 ¹	2.34	(1.35-4.05)	0.002
OBESIDAD ²	1.33	(1.19-1.49)	< 0.001
SEXO FEMENINO	0.81	(0.75-0.86)	< 0.001

Docherty et al. BMJ 2020.

Wu et al. JAMA Internal Medicine 2020.

¹ Para Síndrome de Distres Respiratorio Agudo

² No se especifica el grado de obesidad

COVID-19 FACTORES DE RIESGO: OTRAS PATOLOGÍAS

- El Cáncer fue un factor de riesgo independiente para mortalidad, aumentando el riesgo un 13% en pacientes hospitalizados.
- La Enfermedad Cardíaca Crónica aumentó un 16% el riesgo de muerte hospitalaria.
- La Enfermedad Renal Crónica aumentó un 28% el riesgo de muerte hospitalaria.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

FACTOR	HR	IC 95%	p
CÁNCER	1.13	(1.02-1.24)	0.017
ENFERMEDAD CARDIACA CRÓNICA	1.16	(1.08-1.24)	< 0.001
EPOC	1.17	(1.09-1.27)	< 0.001
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	1.28	(1.18-1.39)	< 0.001
TRANSTORNO NEUROLÓGICO CRÓNICO	1.17	(1.06-1.29)	0.001
HEPATOPATIA MODERADA-SEVERA	1.51	(1.21-1.88)	< 0.001
DEMENCIA	1.40	(1.28-1.52)	< 0.001

COVID-19 FACTORES NO SIGNIFICATIVOS

Los Factores de Riesgo Independientes, son aquellos que estadísticamente se comprueba que influyen en el resultado; mientras que los No Significativos pueden estar presentes pero no se demuestra su influencia.

Tabla 1. FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES PARA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

FACTOR	
ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA CRÓNICA	NS
ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	NS
ENFERMEDAD HEPÁTICA LEVE	NS
ASMA	NS
INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA	NS
SIDA/VIH	NS
EMBARAZO	NS
TABAQUISMO	NS

COVID-19 EN MENORES DE 65 AÑOS

- Representan del 4.8-23.9% del total de muertes según el lugar.
- Su riesgo de morir es 14-84 veces menor que los de ≥ 65 años.
- La mayoría de defunciones en este grupo, se presentan en personas de 40-65 años con enfermedades subyacentes.
- Las personas < 65 años sin enfermedades crónicas, representan del 0.6-2.6% de las muertes.
- En el grupo de < 40 años ocurren alrededor del 1-2% de las muertes.
- El riesgo absoluto es bajo y se compara al riesgo diario de morir por accidente automovilístico.

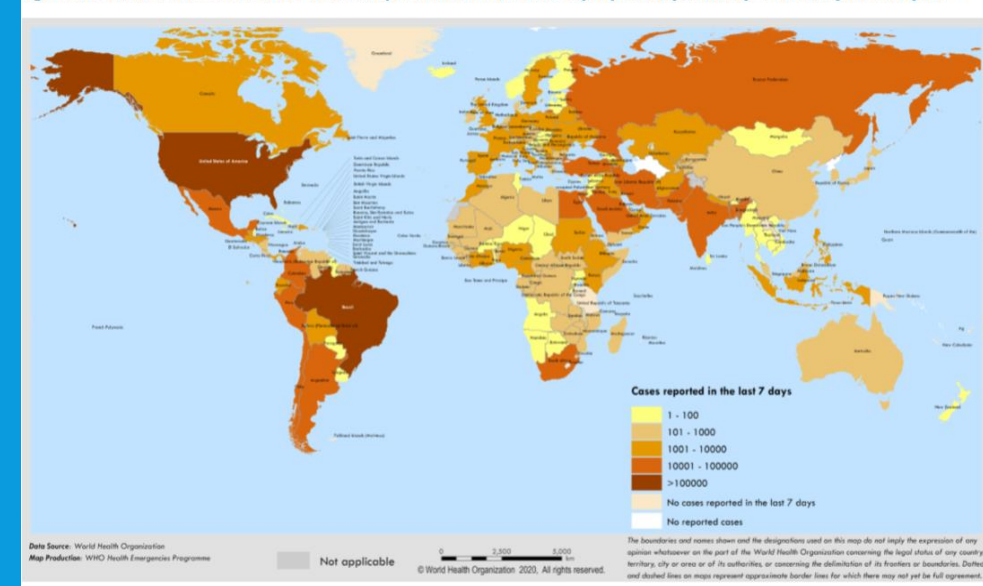
Tabla 2. Tasas de Incidencia y Mortalidad en los países con mayor número de casos de COVID-19

PAIS	TOTAL DE POBLACIÓN	CASOS CONFIRMADOS	DEFUNCIONES ACUMULADAS	CASOS POR MILLÓN DE HABITANTES	DEFUNCIONES POR MILLÓN DE HABITANTES	TASA DE LETALIDAD
1. ESTADOS UNIDOS	331,002,651	2,172,212	118,205	6,562.5	357.1	5.4
2. BRASIL	212,559,417	978,142	47,748	4601.7	224.6	4.9
3. RUSIA	145,934,462	576,952	8,002	3,953.5	54.8	1.4
4. INDIA	1,380,004,385	395,048	12,948	286.3	9.4	3.3
5. REINO UNIDO	67,886,011	301,819	42,461	4,446.0	625.5	14.1
6. ESPAÑA	46,754,778	245,575	28,315	5,252.4	605.6	11.5
7. PERÚ	32,971,854	244,388	7,461	7,412.0	226.3	3.1
8. ITALIA	60,461,826	238,011	34,561	3,936.5	571.6	14.5
9. CHILE	19,116,201	231,393	4,093	12,104.5	214.1	1.8
10. IRAN	83,992,949	200,262	9,392	2,384.3	111.8	4.7
11. ALEMANIA	83,783,942	189,135	8,883	2,257.4	106.0	4.7
12. MÉXICO	128,932,753	170,485	20,394	1,322.3	158.2	12.0
13. FRANCIA	65,273,511	154,141	29,551	2,361.5	452.7	19.2
COLOMBIA	50,882,891	60,217	1,950	1,183.4	38.3	3.2
ARGENTINA	49,195,774	37,510	954	762.5	19.4	2.5

INFLUENZA Y COVID-19 EN EL MUNDO

- La OMS estima que cada año en el mundo ocurren de 3 a 5 millones de casos graves de influenza con 290,000 a 650,000 muertes.
- Las personas de mayor riesgo son los mayores de 65 años y pacientes con enfermedades crónicas (cardiovasculares, metabólicas, pulmonares, renales, hepáticas, neoplasias malignas e inmunosupresión).
- La OMS reporta al 20 de junio de 2020, una cifra acumulada de 8,525,042 casos y 456,973 defunciones por COVID-19 a nivel mundial.

Figure 1. Number of confirmed COVID-19 cases reported in the last seven days by country, territory or area, 14 June to 20 June**



CONCLUSIONES COVID-19

- La Enfermedad emergente por Coronavirus 19, alcanzo en 2-3 meses una distribución mundial, reflejando su rápida velocidad de transmisión, con tasas más altas de mortalidad que las enfermedades previas por coronavirus en humanos.
- Los datos disponibles son aproximaciones, dado que los registros han incluido condiciones de “muerte por Covid”, “muerte con Covid”, diagnósticos clínicos sin confirmación. Es conveniente una re-estimación de las defunciones por COVID-19 en base a la definición de caso.
- Las cifras en la actualidad, se comparan a las de una temporada severa de influenza, con una tasa de letalidad aproximada al 1%.

CONCLUSIONES COVID-19

- Los grupos de mayor riesgo son los ≥ 60 años (3-11 veces mayor riesgo de mortalidad hospitalaria) y los grupos de mediano riesgo de 50-60 años con enfermedades crónicas (1-2 veces mayor riesgo). En los grupos sin estas condiciones el riesgo es bajo.
- En la evaluación final de la epidemia, deberá hacerse una consideración general que incluya los casos de muerte por COVID-19, las defunciones directas e indirectas durante el confinamiento, así como los efectos sociales, psicológicos y económicos de las medidas de confinamiento en la población general. Es la primera vez en la historia de la salud pública que se aplican confinamientos a toda la población.
- La evaluación de resultados finales de las medidas implementadas, debe hacerse al término del curso de la pandemia, en un período de 8-10 meses.

CONCLUSIONES COVID-19

- Conforme a los resultados alcanzados en algunos países, considerando la epidemiología de COVID-19, la aplicación temprana y efectiva de las medidas básicas de salud pública son altamente efectivas:
 - ✓ Contención temprana. Control sanitario de personas que ingresan al país y reducción de la propagación hacia otras poblaciones.
 - ✓ Instrucción a la población. Información de la emergencia sanitaria e importancia del diagnóstico y atención temprana, para reducir la propagación.
 - ✓ Aislamiento de casos y Cuarentena de contactos. Aplicación extensa de pruebas para detección temprana de casos, incluyendo asintomáticos para aislamiento y estudio de sus contactos para cuarentena o seguimiento continuo.
 - ✓ Medidas de prevención. Dirigidas al grupo de ≥ 60 años, reducción de exposición, diagnóstico temprano y atención efectiva.
 - ✓ Apoyo en un modelo de predicción eficiente. Para monitoreo de las fases de la epidemia y dirección de las acciones.

CONCLUSIONES COVID-19

- Las medidas de confinamiento no son necesarias para el resto de la población, dado su bajo riesgo absoluto y el curso prolongado que adquiere la epidemia, contra una reducción aproximada del 10-12% de las defunciones totales en comparación con la no intervención. La mortalidad en estos casos puede reducirse con las medidas tradicionales de salud pública, el diagnóstico temprano y la atención eficaz, basada en el mayor conocimiento de la fisiopatogenia de COVID-19 y los continuos avances en los protocolos de atención.



Ad Maiorem Dei Gloriam