

Covid-19, crónica de una emergencia anunciada

por Philippe Sansonetti

¿Qué es el Covid-19 y qué es el coronavirus ? ¿Cuáles son los parámetros, las causas, los efectos de esta enfermedad ? ¿Cuáles son las perspectivas a corto y largo plazo ? El especialista de las enfermedades infecciosas Philippe Sansonetti explica porqué el manejo de la epidemia está en nuestras manos.

Versión en castellano del texto francés, publicado originalmente en La vie des idées. El texto francés es una adaptación de la conferencia pronunciada en el Collège de France el 16 de marzo 2020 por Philippe Sansonetti, Médico y microbiólogo, profesor del Collège de France (titular de la cátedra Microbiología y enfermedades infecciosas) y en el Institut Pasteur. La traducción es de Luis Alberto Restrepo.

Es difícil creer en las plagas cuando las ve uno caer sobre su cabeza.
Albert Camus, La peste

Covid-19 es una plaga. Es urgente y vital que nuestra sociedad esté convencida de esto. No es demasiado tarde, pero el tiempo se acaba.

Es la tercera aparición de un coronavirus en menos de 20 años. Hubo SARS en 2003, MERS en 2012, y ahora Covid-19 (**C**orona **v**irus **D**isease). Con cada uno de estos episodios nos preocupamos, luego nos tranquilizamos, y luego no sucedió mucho para planificar y anticipar en términos de terapia y vacuna. Hoy, en ausencia de tratamiento y vacuna, la evolución de esta epidemia está en nuestras manos.

Charles Nicolle (1866-1936), antiguo profesor en el Collège de France y director del Institut Pasteur en Túnez, escribió en *Destin des maladies infectieuses* (1933):

“Entonces habrá nuevas enfermedades. Es un hecho fatal. Otro hecho, también fatal, es que nunca podremos detectarlos desde su origen. (...) El conocimiento de las enfermedades infecciosas enseña a los hombres que son hermanos y que están juntos. Somos hermanos porque el mismo peligro nos amenaza, unidos porque el contagio nos llega con mayor frecuencia de nuestros semejantes. También somos, desde este punto de vista, cualesquiera que sean nuestros sentimientos hacia ellos, solidarios con los animales, especialmente con los animales domésticos”.

Era una anticipación de todos los fenómenos de emergencia que ocurrirían en el siglo XX y ahora en el siglo XXI.

¿Qué es el coronavirus?

Los coronavirus son una enorme familia de virus de ARN (ácido ribonucleico) de cadena sencilla “positiva”, lo que significa que este ARN se traduce directamente en proteínas que forman tanto la estructura como la ingeniería de su replicación y multiplicación. Es una familia muy numerosa, con la que vivimos permanentemente, ya que los alfa-coronavirus están presentes en los mamíferos, incluidos los humanos, y es una causa, en los niños en particular, de enfermedades respiratorias e intestinales leves. Desde este punto de vista, no hay nada nuevo aquí con respecto a la etiología de este tipo de enfermedad. El problema es que otros coronavirus de esta familia, los beta-coronavirus, están más bien adaptados a los mamíferos, en particular al murciélago, que es su reservorio primario, pero no muy adaptados a los humanos. Esto hace que cuando pasan a los humanos, aparecen colisiones y daños relacionados con este encuentro de un microorganismo y un huésped no adaptados entre sí. Otros miembros de esta familia, los coronavirus Gamma y Delta, están presentes en aves y peces, y por el momento no nos han preocupado con respecto a la emergencia actual.

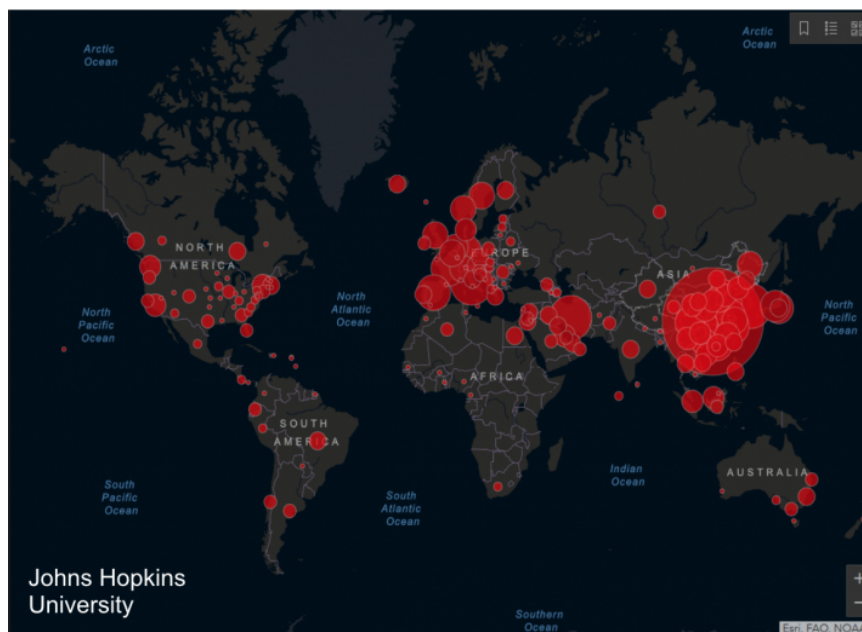
Identificación del virus

Debemos tener en cuenta los aspectos positivos de lo que está sucediendo hoy, aspectos que a veces pasan a un segundo plano. El primero de ellos es **la muy inusual velocidad** con la que esta epidemia se detectó inicialmente en la ciudad de Wuhan en China, tan pronto como los médicos notaron casos extraños de neumonía, algunos de los cuales ya eran graves. El diagnóstico - que, hace apenas diez o veinte años, habría tomado semanas o incluso meses porque era necesario aislar e identificar el virus - se estableció ahora en unos pocos días o en unas pocas horas por métodos moleculares, gracias al progreso de la secuenciación profunda

llamada de nueva generación y de la bioinformática, que permitió identificar de inmediato este ARN extraño en las muestras de los individuos infectados y desarrollar en tiempo real el sistema de amplificación específico de estos virus para producir un diagnóstico muy rápido e iniciar estudios epidemiológicos. Hay que comparar este hecho con los meses o años que fueron necesarios para identificar el virus del SIDA hace treinta años, cuando era necesario pasar por métodos convencionales de virología, que exigen el cultivo del virus. El diagnóstico molecular ha revolucionado la situación y, a pesar de los retrasos iniciales en tomar conciencia y comunicarnos sobre esta epidemia, podemos rendir un homenaje a los médicos y biólogos chinos que lograron identificar el virus muy rápidamente.

Propagación pandémica del virus

Rápidamente pasamos de la situación padecida por algunos "grupos" a una epidemia en todo el país. Ya no se trata de bloquear fronteras o de otras ideas arcaicas. Las fronteras están a las puertas de nuestro apartamento.



Extensión pandémica de Covid-19 el 14 de marzo de 2020: el mundo (123 países), 145.000 casos y 4.026 muertes.

El mapa de los brotes activos de la pandemia muestra una especie de cinturón que corresponde [hasta ahora] a las latitudes de nuestras regiones europeas (y a las regiones correspondientes del hemisferio sur, por ejemplo Australia). En ese momento [había] muy pocos casos en los países del sur, en las zonas intertropicales. Algunos atribuyen este efecto al clima; nos gustaría que este fuera el caso, ya que podría significar que con "temperaturas más cálidas en la primavera", como dice D. Trump, las cosas podrían funcionar mejor, pero esa no

es una base científica sólida. Probablemente hay otras razones que aún no están claras. Volveré sobre esto.

Por lo tanto, estamos ante una pandemia. Ya no buscamos el caso cero y reconocemos las cadenas de transmisión.

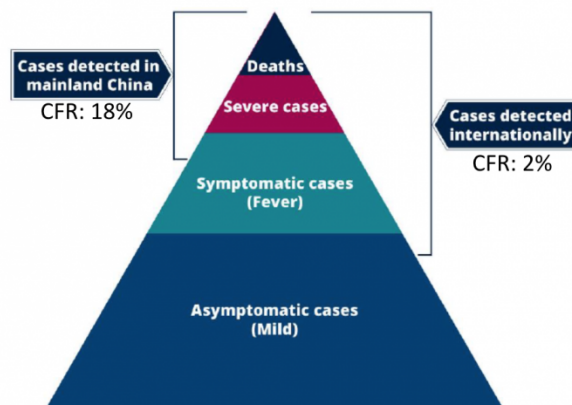
Parámetros de la epidemia

¿Cuáles son los parámetros? **R cero (tasa de reproducción básica)** es el número promedio de infecciones secundarias producidas cuando un individuo infectado entra a formar parte de una población donde todos los individuos son susceptibles. Si R cero es menor que 1, no hay situación epidémica. Tan pronto sea mayor que 1, hay una epidemia. En el caso de Covid-19, este número está entre 2 y 3. Por lo tanto, es una situación epidémica típica. Para la gripe española de 1918-1919, el cero R fue 2, 3. La tuberculosis es 10, por lo tanto extremadamente contagiosa. El sarampión, de 12 a 18.

El **período de incubación** es de 5 a 6 días. Sin embargo, hay incubaciones más largas, hasta de 14 días, de ahí el tiempo de aislamiento requerido. El **intervalo intergeneracional**, es decir, el tiempo que transcurre entre el momento en que la persona infectada se encuentra con una persona intacta (virgen de cualquier tratamiento) y el momento en que éste desarrolla la enfermedad, es de 4 a 7 días. El hecho de que estos dos parámetros sean casi idénticos muestra que los pacientes son contagiosos desde el principio, a diferencia de lo que sucedió con el SARS en 2003, cuando el contagio solo apareció con el pico de viremia después de varios días de evolución. Aquí, por el contrario, el virus es muy contagioso: las personas lo transmiten cuando todavía son asintomáticas o cuando apenas comienzan a tener pequeños síntomas que no preocupan, aunque deberían aislarse lo más pronto posible.

La **tasa de ataque (el número de individuos recién infectados en comparación con la población general intacta)** es alta (mucho más alta que la de la gripe estacional). Todavía no tenemos cifras sobre el porcentaje de la población francesa que puede estar realmente infectada.

En sus **formas graves, que representan alrededor del 10 al 15% de los casos**, las hospitalizaciones son de entre 7 y 15 días, lo que amenaza nuestro sistema de salud.



Por lo tanto, es una enfermedad con un alto potencial epidémico, que genera gran tensión en el sistema de salud, y esto ha hecho que las autoridades establezcan estrategias para atenuar el progreso de la enfermedad. Esto está perfectamente justificado.

Tasa de mortalidad

La **tasa de mortalidad** es relativamente baja. Cuando podamos dar un vistazo completo a esta pandemia, probablemente notaremos que fue del 1 al 2%. Parece mayor en los períodos de aceleración de la epidemia, como es el caso actual en Francia, no necesariamente porque las enfermedades sean más graves en este período, sino simplemente porque uno corre tras las cifras: las cifras de mortalidad son indiscutibles, mientras que las cifras reales de personas infectadas con el virus serán siempre mucho más altas de lo que se puede observar. En el Reino Unido, los especialistas dicen que probablemente haya 10 veces más personas infectadas que casos confirmados, especialmente porque existe una inmensa mayoría de formas leves de esta enfermedad, lo que perturba considerablemente apreciación de la tasa de mortalidad. Pero esta tasa de mortalidad podría aumentar en la situación por la que estamos atravesando, haciendo hincapié en el sistema médico y la disponibilidad de camas de reanimación. 1% de mortalidad y 10% de casos graves no son cifras estadísticamente enormes, pero en comparación con el número de casos de infección, y teniendo en cuenta la transmisibilidad y la capacidad infecciosa del virus, pueden comenzar a producir valores absolutos que pongan en peligro nuestro sistema de salud. Esto es lo que legitima la política de mitigación.

El salto en especies y la responsabilidad humana

El nombre coronavirus proviene de la **proteína S** (S para “Spike”, espiga), que se une al receptor y que tiene una forma de corona en la superficie del virus, especialmente en el tejido pulmonar.

El **árbol filogenético** muestra que SARS-CoV-2, el nombre oficial del virus Covid-19, está muy cerca del SARS 2003 y MERS 1012, y las enfermedades son muy similares. El origen está cerca: los murciélagos son el reservorio del coronavirus. Por lo tanto, el campo es relativamente conocido, y uno puede aplicar el progreso realizado en enfermedades previas, incluso si desafortunadamente no ha surgido ninguna vacuna o terapia.

Covid-19 es un caso escolar de emergencia infecciosa, que se debe a un salto de especie ("zoonosis"). Durante décadas, hemos sido testigos de estas zoonosis, particularmente en las regiones tropicales (por ejemplo, el Ébola): estos son virus adaptados a especies animales que pasan a la especie humana. De ahí se derivan varios escenarios.

O bien el virus está mal adaptado y tiene poca capacidad de mutar y, por lo tanto, de adaptarse para estabilizarse allí. En este caso la infección humana es abortiva: la adaptación es pobre y no habrá transmisión de humano a humano. En el primer individuo en cuestión, el proceso se detendrá. Sin embargo, el proceso puede dar lugar a enfermedades posiblemente graves, como fue el caso de la gripe aviar H5 N1, debido a casos de transmisión directa de aves a humanos, con una mortalidad muy alta, del orden de 60%, pero sin transmisión de persona a persona.

Otros virus se adaptan mejor e inmediatamente a este paso de animales (en particular mamíferos) a humanos, y la enzima que replica esta cadena de ARN comete muchos errores, lo que genera mutaciones que aumentan las posibilidades de que el virus se adapte. Este es el caso del SARS-CoV-2, que se transmite con relativa facilidad desde el murciélago a los humanos a través de un mamífero, el reservorio intermedio. Entonces este es un caso típico. La enfermedad fue más grave y la tasa de mortalidad más alta en SARS (10%) y MERS (35%). Aquí, el virus produce patologías menos graves, pero tenemos una especie de equilibrio (compensación): al ser menos virulento, es más transmisible. Este equilibrio es extremadamente importante para definir el perfil de la enfermedad.

El **reservorio natural** es una especie determinada de murciélagos. Es impresionante ver hasta qué punto estos animales son capaces de transportar estos virus emergentes, como el Corona. Este es probablemente el caso del Ébola y el virus Nipah en Malasia, que apareció a fines de la década de 1990: debido a que el comportamiento humano cambia las condiciones ecológicas, estos murciélagos entran en contacto con animales que son susceptibles de padecer esta especie, de saltar y replicar este virus. Esto crea una zona de riesgo en torno a los humanos, ya que cualquier contacto suyo con estos animales de reservorio puede dar lugar a un nuevo salto, esta vez a la especie humana, y a dar lugar a la aparición de la enfermedad. En el caso del

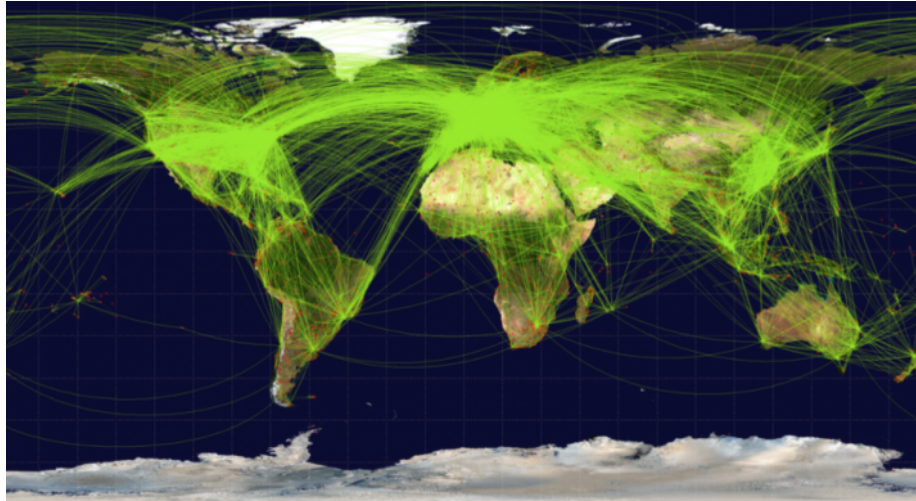
SARS 2003, se considera, con fuertes presunciones, que el animal intermedio, más allá del murciélago, era la civeta palmeada, un felino particularmente frecuente en Asia (originalmente en el Himalaya). Para el MERS, fue el camello. Esto no es exclusivo de los coronavirus. Para el ébola, el ciclo probablemente atraviesa a los grandes simios. Todo el problema es la transmisión de humano a humano, una vez que se ha logrado el salto en las especies.



Para el SARS-CoV-2, se cree que el animal es el pangolín (anteriormente llamado oso hormiguero), cuyos numerosos estudios han demostrado que el virus es muy similar al observado en humanos. Y lo que muestra que estas enfermedades emergentes son efecto del comportamiento humano es el tráfico de estos animales: se estima que alrededor de un millón de pangolines pasan de su territorio africano a Asia, porque a las poblaciones asiáticas les gustan tanto su carne como sus escamas. El componente humano juega un papel en todas las enfermedades emergentes: estos pequeños animales se vendieron bajo el puesto en este mercado de pescado de Wuhan y aquí es donde las personas se infectaron.

Cuando volvimos a los mercados de venta de civetas [especie de pequeños mapaches] después de la epidemia de SARS, encontramos que el 70% de los comerciantes eran seropositivos para el coronavirus. Entonces, vemos que hay zonas de paso permanentes para el salto de especie y, a veces, se produce de repente, debido a que el virus ha mutado, ha adquirido un pequeño fragmento de genoma adicional, y se adapta perfectamente al paso en humanos. Por lo tanto, estamos constantemente amenazados por enfermedades emergentes. Estas son **enfermedades del antropoceno**: esencial o incluso exclusivamente, están relacionadas con la intervención del hombre en el planeta y con la huella que deja en él. Lo que es válido para el clima, para el medio ambiente, es igualmente válido para las enfermedades infecciosas, en particular para las emergentes, y los tres factores están vinculados.

Por lo tanto, hay una historia en tres episodios: 1) accidentes de saltos de especies, 2) su posible desbordamiento, si el salto de especie cumple con las especificaciones y si la persona afectada puede infectarse y transmitirle al virus a otros individuos, y 3) la explosión pandémica, debido al transporte intercontinental.



Amplificación por intercambios nacionales y/o internacionales (4 mil millones de pasajeros aéreos en 2019, IATA)

El mapa de puntos de infección y el de los vuelos aéreos intercontinentales (alrededor de 4 mil millones en 2019) se superponen al 100%. Por lo tanto, se puede ver con claridad el papel que juega el transporte en la transmisión y propagación de estas epidemias que luego se convierten en pandemias. Posteriormente, se pueden añadir aspectos ambientales como la temperatura en las regiones del sur, o tal vez un retraso en el diagnóstico, pero la comparación de vuelos y focos de infección es sorprendente.

Ecopatología de beta-coronavirus

El receptor de coronavirus SARS-CoV-2 y 1 es una enzima unida a la superficie de las células, que incluye pulmones, neumocitos y endotelio, endocardio, riñón, hígado e intestino. Es sorprendente que un virus haya seleccionado como receptor la enzima de conversión de la angiotensina II, una enzima importante en la regulación de la presión arterial: es la que asegura la presión vascular que genera la presión arterial.

Esto puede explicar la gravedad de la enfermedad: la neumonía, posiblemente grave, en una forma definitiva que es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se observa en sujetos preferentemente de edad avanzada, a partir de los 60 años, y en aquellos con morbilidades crónicas: diabetes, hipertensión, insuficiencia cardiorrespiratoria, inmunosupresión crónica, que conduce a edema e inflamación destructiva de los alvéolos pulmonares, lo que implica la necesidad de reanimación. Lo que es afectado por el virus es la **barrera alveolocapilar**, es decir, la zona de intercambio de oxígeno entre las células del alvéolo pulmonar, que asegura la difusión de oxígeno desde el aire inspirado y los glóbulos rojos de los capilares pulmonares. Si este sistema se daña, observamos estos problemas respiratorios que eventualmente van a requerir reanimación.

Los signos de esta forma agravada de la enfermedad son los signos inflamatorios clásicos, la llamada "tormenta de citoquinas": un aumento significativo de las citoquinas y las quimioquinas proinflamatorias. Lo que es menos clásico es este SDRA, con esta destrucción de la barrera alveolocapilar. Esto rara vez ocurre, pero es en este momento cuando es necesario intervenir lo más rápido posible para proporcionar oxígeno al organismo. El SDRA también puede ocurrir en individuos más jóvenes en la fase de curación, lo que puede estar relacionado con la respuesta inmune.

Las respuestas inmunes adaptativas específicas para el virus aún no se conocen bien. Sabemos que este virus es bastante vicioso: tiende a aniquilar, sin que nadie sepa por qué o con qué efectos, la respuesta inmune; probablemente ha "aprendido" a hacerlo en murciélagos.

El futuro esta en nuestras manos

El futuro de esta pandemia de Covid-19 está en nuestras manos. Tenemos a nuestra disposición prevención y tratamiento sintomático de formas graves. Por ahora, eso es todo lo que tenemos. La prevención actual se basa en esta nueva noción de **distanciamiento social (cada uno a un metro de distancia, etc.)** y **la higiene individual de las manos** en la que insisto. La contaminación puede producirse por exposición a gotitas emitidas por pacientes enfermos que estornudan o tosen, pero parece que en la gran mayoría de los casos, las manos contaminadas son el vector real, ya sea por contacto con un paciente infectado o indirectamente por contacto con una superficie en la que se han depositado estas gotitas y donde el virus parece poder sobrevivir varias horas. Por lo tanto, renuncie a los abrazos, al apretón de manos, mantenga una higiene absoluta de las manos y evite colocarlas en la cara hasta que se haya lavado o haya usado gel hidroalcohólico. Debe tener mucho cuidado con esto y estar constantemente atento para protegerse y proteger a la comunidad.

Los objetivos son aplastar el pico de la epidemia para preservar nuestro sistema de salud, y no saturarlo de pacientes gravemente enfermos. El problema es que las medidas que se han implementado hasta ahora han sido claramente insuficientes, como hemos visto en Italia. Luego debemos llegar al aislamiento, al confinamiento en el hogar, lo cual es de sentido común dada la dinámica intrínseca de la epidemia. Debemos ser conscientes de la gravedad de la situación. Siempre puedes pensar que el virus no caerá sobre ti. La única buena noticia es que los niños de 0 a 9 años parece que no se ven afectados. Pero el efecto colectivo es muy importante. Caímos en otro mundo en pocos días. Tenemos que cambiar nuestro software. Lo que valoramos ayer, nuestra actividad diaria, nuestros pasatiempos y nuestro trabajo, deben sopesarse en relación con la gravedad de la situación. La elección correcta en el futuro inmediato es, desafortunadamente, reducir las actividades y guardar el máximo aislamiento entre las personas. Cuanto más progresa la epidemia, más difícil o imposible será el control, y más nos veremos obligados a dejar que las cosas sucedan. Ahora es el momento de actuar. Todavía vemos en la

población demasiadas actitudes inapropiadas e inconscientes en estos últimos días. El mensaje aún no ha penetrado.

Nuestras autoridades sanitarias se enfrentan a **tres opciones principales**:

1) **La primera, que puede parecer cínica**, sería considerar que cuanto más infectados haya, mejor permitirá que la población se inmunice, y la epidemia llegará a su fin natural, sin personas inmunológicamente intactas. Este es el principio de la inmunidad grupal. Podemos calcular que si el 60% de la población estuviera infectada, la epidemia se detendría por imposibilidad de circulación del virus en la comunidad. Pero eso sería a costa de una epidemia brutal de una duración relativamente limitada, pero con un costo aterrador en formas serias. Vimos esto durante la epidemia de gripe asiática en el Reino Unido en 1957. Durante una semana o diez días, el sistema de salud implosionó porque el personal de salud estaba enfermo, el equipo era insuficiente, y el número de pacientes graves era enorme.

2) **El "enfoque chino", totalmente opuesto**: aislamiento masivo de ciudades e individuos, que parece efectivo y logra un control innegable de la epidemia. El riesgo es que al haber sido infectadas relativamente pocas personas (tasa de ataque reducida debido a la contención) y habiendo permanecido la mayoría intactas frente a este virus, quedan expuestos a su retorno y corren el riesgo de un repunte epidémico, lo que justifica su temor a que la enfermedad regrese de áreas actualmente infectadas como Europa. De ahí la absoluta necesidad de una vacuna que evite estos posibles rebotes.

3) **La posición intermedia, que es la nuestra en Francia**, es que tenemos es aplanar el pico epidémico para propagarlo con el tiempo, con la esperanza de que un poco menos del 60% de la población finalmente se infecte y, sobre todo, que todo el sistema de salud no se vea afectado. A lo que se agregaría, esperamos, el genio evolutivo de las enfermedades infecciosas del que habló Charles Nicolle, que nos permitía salir de la epidemia, pero aún es muy difícil hacer pronósticos sobre la duración del episodio. La epidemia está ante todo y en primer lugar en nuestras manos.

Tratamientos

Además de la prevención, es esencial encontrar **tratamientos antivirales** de aplicación amplia que permitan reducir la gravedad de ciertas formas de la enfermedad y bloquear la transmisibilidad de un individuo a otro. En primer término, existe la posibilidad de "reposicionar" ciertos medicamentos ya probados para otros virus (como el VIH); luego, se podrían crear otros más específicos para este virus ... y para aquellos que probablemente seguirán.

También existe una necesidad urgente de comprender mejor la **fisiopatología del SDRA** para desarrollar una farmacología dedicada utilizando moléculas reposicionadas y luego moléculas verdaderamente nuevas.

Estas enfermedades, como Covid-19, se encuentran entre las enfermedades emergentes del mañana. **Es imperativo encontrar una vacuna efectiva.** Diseño, desarrollo, investigación y desarrollo, validación, estudios clínicos, registros con agencias reguladoras, todo esto lleva entre 8 y 12 años para una vacuna estándar. Es incompatible con la urgencia de una emergencia. La capacidad de identificar nuevos objetivos de vacuna ha mejorado considerablemente en los últimos años. Ya tenemos vacunas candidatas que comenzarán a ingresar a los ensayos clínicos y a ser probadas con la mayor rapidez posible. Pero sabemos que todo esto llevará al menos un año y solo logrará impedir rebotes y etapas finales o quizás evite incluso el traslado de la enfermedad a otros continentes como el África, donde las medidas de aislamiento serán difíciles. La vacuna es esencial, todos están preocupados: el Instituto Pasteur, Inserm, etc. Pero hay un tiempo científico de desarrollo, y en esta fase de vacío, somos nosotros - la forma en que entendemos esta enfermedad y la necesidad de estas medidas de aislamiento e higiene personal - los factores que tienen nuestro destino entre sus manos. No todos los días nuestro destino está tan marcado por un evento. Las guerras modernas son las enfermedades infecciosas. Nuestra vida cambiará.

Publicado en lavedesidees.fr, 28 marzo 2020.