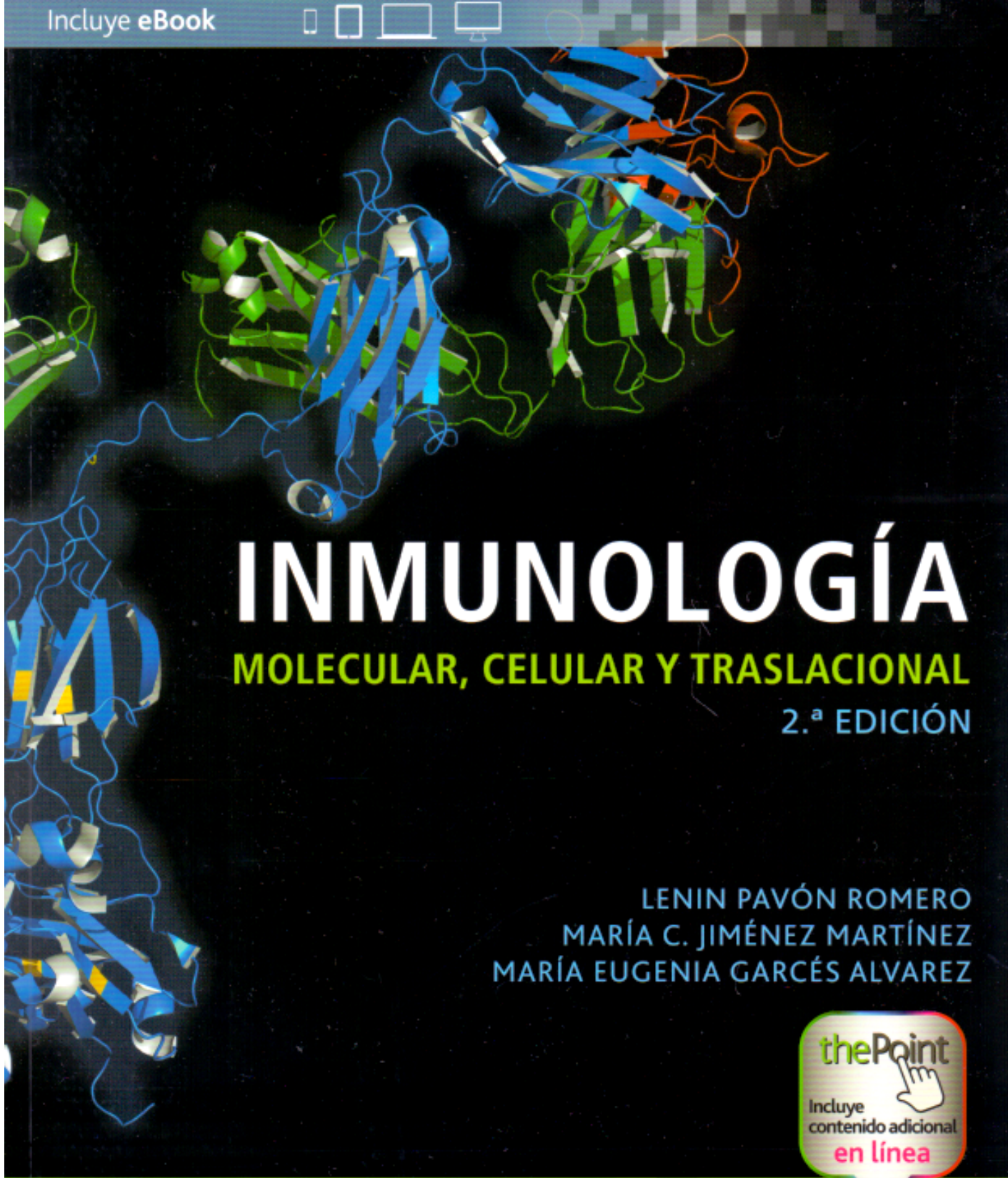


Incluye eBook



INMUNOLOGÍA

MOLECULAR, CELULAR Y TRASLACIONAL

2.^a EDICIÓN

LENIN PAVÓN ROMERO
MARÍA C. JIMÉNEZ MARTÍNEZ
MARÍA EUGENIA GARCÉS ALVAREZ



 Wolters Kluwer

28 RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 (COVID-19)

Rafael Bojalil • Eduardo Ferat • José Luis Maldonado • Gandhi Pavón • Lenin Pavón

CONTENIDO

- Introducción
- Generalidades
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Factores de riesgo para generar formas graves de la enfermedad
- Etiopatogenia
- Respuesta inflamatoria
- Tratamiento farmacológico
- Vacunas
- Resumen
- Términos clave

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al terminar este capítulo el lector será capaz de:

1. Integrar la fisiopatología del COVID-19
2. Describir los métodos empleados para el diagnóstico de SARS-CoV-2
3. Identificar los factores de riesgo para generar formas graves de la enfermedad
4. Integrar los elementos que participan en la etiopatogenia del COVID-19
5. Identificar las opciones terapéuticas que existen para la enfermedad

INTRODUCCIÓN

En la historia de la humanidad son pocos los eventos que pueden ser considerados hitos que marcan el fin y comienzo de una era. Los profesionales y los especialistas en salud humana reconocen a las pandemias como puntos de inflexión importantes para el entendimiento y modificación de la actuación de la especie humana. En los anales de la historia de la humanidad no hay registros de evento alguno que guarde paralelismo, en el número de personas afectadas o en tan corto periodo de tiempo en el que ha sucedido, con la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19 [coronavirus disease 2019]). Esta emergencia mundial de salud ha generado un esfuerzo científico enorme a través del cual se ha generado y difundido con gran rapidez una cantidad abundante de conocimiento sobre el tratamiento, el virus y las complicaciones del cuadro clínico de la enfermedad. Ante esta plétora de información técnica y científica, se vuelve imperioso establecer una base confiable de información mínima que permita tomar decisiones informadas y con evidencia sustentable, cuyo impacto en la salud pública y en la de los pacientes sea positivo.

El objetivo de este apartado es exponer, de forma lógica y ordenada, los eventos de tipo inmunológico más importantes que suceden como respuesta a la infección por este virus.

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, se registró un brote de neumonías de etiología desconocida. En enero de 2020 se identificó al agente causal, un coronavirus, denominado en un inicio *nuevo o novel* (2019-nCoV) y que en la actualidad se conoce como **coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)**. La enfermedad que produce se ha denominado **COVID-19 (figura 28-1)**. El origen del virus se ha atribuido a los murciélagos ya que posee una similitud de 96% de sus nucleótidos con los de los coronavirus de los quirópteros (BetaCoV/RaTG13/2013). Después de que progresivamente se presentaron más casos, y estos fueron en diferentes partes del mundo, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad como una **pandemia**.

GENERALIDADES

En 1965 Tyrell y Bynoe hicieron la primera descripción de una infección respiratoria producida por coronavirus, se le conoció como **resfriado común**. Se estima que de 15 a 30% de los casos de resfriado son producidos por tipos diferentes de coronavirus. Los **coronavirus (CoVs)** se subdividen en alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Seis tipos de CoVs poseen la capacidad de infectar a los seres humanos y se denominan HCoVs: los alfacoronavirus HCoVs-NL63 y HCoVs-229E, y los betacoronavirus HCoVs-OC43, HCoVs-HKU, SARS-CoV y MERS-CoV. Estos coronavirus se distribuyen en humanos y animales, y producen infecciones respiratorias, intestinales, hepáticas y neurológicas. SARS-CoV-2 ahora constituye el séptimo betacoronavirus infectante de humanos.

La patogenicidad de los coronavirus es baja y se identifican principalmente en las vías respiratorias altas. Sin embargo, destacan dos brotes por coronavirus que afectan vías respiratorias bajas; el primero en 2003 dio como resultado el **síndrome respiratorio agudo grave (SARS, severe acute respiratory syndrome)**; esta infección es producida por el coronavirus SARS-CoV, cuyo origen primario fueron los murciélagos en China, y alcanzó 9.6% de letalidad; se extendió hasta Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia. El segundo, en 2011, fue el **síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, middle east respiratory syndrome)**, el cual es producido por el coronavirus MERS-CoV; su letalidad fue de 36%. Se originó también en murciélagos y su reservorio son los dromedarios; se extendió a Emiratos Árabes Unidos, Arabia Saudita y República de Corea.

FISIOPATOLOGÍA

La edad de presentación de los pacientes con COVID-19 se encuentra en el rango de 47 a 56 años y la incidencia es mayor en varones. A pesar de que la población más vulnerable son los mayores de edad, también se han reportado casos en menores de 47 años. COVID-19 tiene un periodo de incubación promedio de 5 a 5.2 días (5.2 días, IC 95% , 4.1 a 12.5 días; 5.1 días, IC 95% , 4.5 a 5.8 días; y 4 días), de acuerdo con tres estudios diferentes. Sin embargo, en términos más amplios, el tiempo de incubación se puede considerar como de 1 a 19 días; aunque 98% de las personas que desarrollan síntomas lo hará en el lapso de 11.5 días.

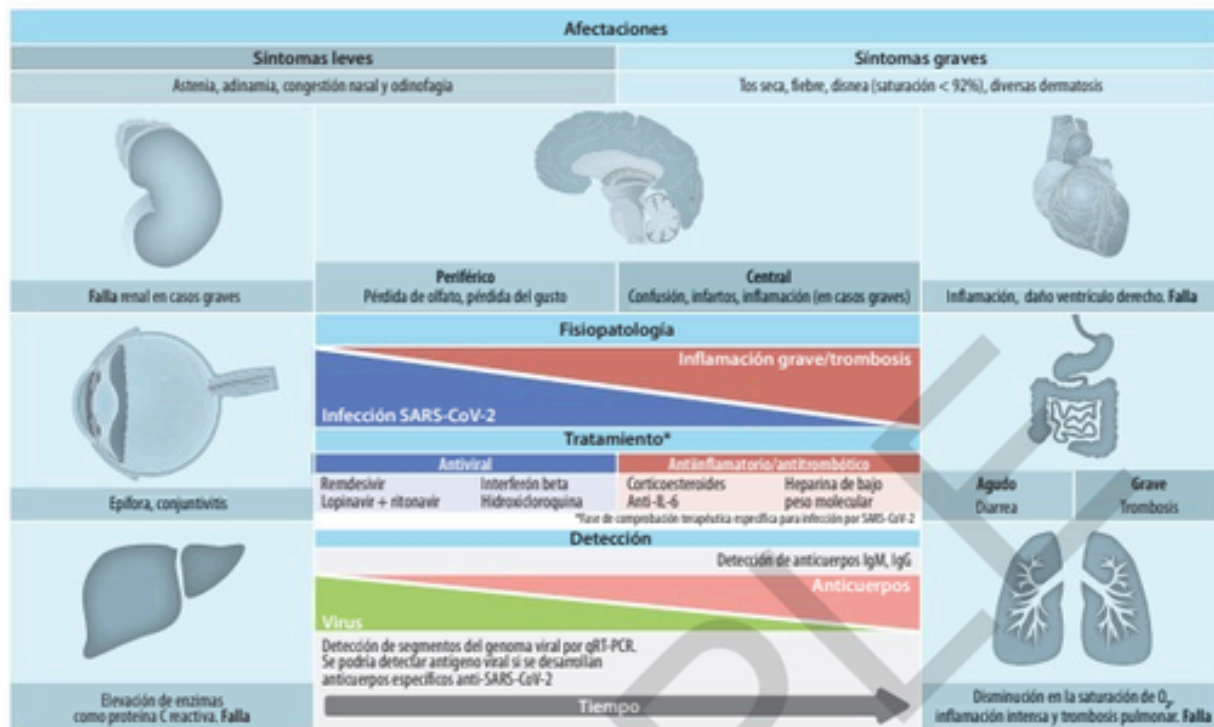


FIGURA 28-1. Afectaciones, fisiopatología, tratamiento y oportunidades diagnósticas para la COVID-19 producida por SARS-CoV-2. A. Las principales afectaciones que causan COVID-19 se dan en los pulmones, puede presentarse tos seca y haber disminución en los niveles de saturación de O₂. La inflamación en este órgano puede ser tan intensa y conducir a una trombosis pulmonar en casos graves de la enfermedad. En cuanto al corazón, se ha observado inflamación por daño directo ya que debido a la presencia del receptor ACE2 el virus puede afectar directamente este órgano, pero además en casos graves, la formación de trombos puede conducir a ataques agudos al miocardio. Durante la enfermedad se pueden presentar diarreas (más de 20% de los casos) o intestino perezoso, en biopsias de casos fatales se ha observado alta cantidad de infección, ya que el intestino presenta gran cantidad de la molécula ACE2. En caso graves de COVID, se observa daño generalizado en riñones, por ataque directo o indirecto. Al menos 50% de los hospitalizados presentan altos niveles de enzimas hepáticas (principalmente la PCR), además de los efectos citopáticos causados por los fármacos. Se puede presentar dolor retroocular, ojos llorosos e incluso conjuntivitis. Finalmente se han observado afectaciones en el cerebro, periférico: pérdida de olfato, pérdida del gusto central: confusión, infartos, inflamación e incluso derrames (en casos graves). B. Respecto a la fisiopatología en el COVID, una enfermedad aguda, es posible que una carga viral alta lleve a mayor inflamación, así los tratamientos antivirales ensayados se enlistan. La carga viral puede disminuir pero persistir la inflamación (muy peligrosa) e incluso generarse la formación de trombos, razón por la que en el tratamiento de los pacientes se pueden aplicar antiinflamatorios/antitrombóticos: C. Respecto a las ventanas diagnósticas, en la primera etapa se puede realizar mediante detección de segmento viral por qRT-PCR en muestras respiratorias al inicio de los síntomas de la enfermedad (1 semana después de adquirir la infección). A partir de 1 semana de los síntomas de la enfermedad es posible detectar la infección por medio de la presencia de anticuerpos del isotipo IgM y a partir de 1.5 semanas es posible detectar los anticuerpos del isotipo IgG específicos para SARS-CoV-2. Contribución: Ma. Isabel Salazar Sánchez, Jefa del Laboratorio de Virología e Inmunovirología, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional; Daniel Núñez Avellaneda, Postdoctoral Researcher, Department of Veterinary Microbiology and Preventive Medicine, Iowa State University, USA.

La enfermedad posee una gama de formas de presentación, incluidas la forma asintomática y diferentes formas graves. La clasificación clínica propuesta incluye cinco formas de presentación:

1. **Enfermedad asintomática.** Su prevalencia varía en las diferentes series consultadas, desde 20 hasta 86% de los casos. A pesar de contar con una prueba qRT-PCR positiva, la persona no presenta síntomas ni signos clínicos.
2. **Enfermedad leve.** Incluye fiebre, astenia, mialgias, tos, dolor de garganta, rinorrea y estornudos.
3. **Enfermedad moderada.** Se caracteriza por neumonía, fiebre y tos, y puede acompañarse de disnea, pero no de hipoxemia.
4. **Enfermedad grave.** La forma severa puede tener rápida progresión y se presenta como disnea, cianosis central o hipoxemia con saturación de oxígeno menor a 92%.
5. **Enfermedad crítica.** Se manifiesta con dificultad respiratoria franca que podría conducir a falla respiratoria, choque y falla orgánica múltiple.

La mayoría de los pacientes (81%) se clasifica dentro de los casos de enfermedad leve o moderada; algunos manifestarán hiposmia, disgeusia o algunas otras manifestaciones neurológicas diversas

como cefalea, náusea y vómito. Es posible que SARS-CoV-2 tenga la capacidad de infectar al sistema nervioso central y existe también la posibilidad de que afecte el centro cardiorespiratorio. La hipótesis anterior se infiere a partir de la evidencia producida durante los brotes de SARS-CoV y su similitud con SARS-CoV-2.

La transmisión de la enfermedad se produce por exposición a gotitas respiratorias o de "flügge" y por contacto directo. En algunas publicaciones se ha propuesto que las heces pudieran ser una fuente de contagio. Una persona infectada puede ser contagiosa incluso antes de presentar síntomas, y la media de duración de la diseminación o excreción viral puede ser de 20 *interquartile range* (IQR) 17-24 a 37 días. Dependiendo de las medidas de control tomadas, y de la susceptibilidad de la población, el número de infectados se puede duplicar cada 7 días, y cada paciente puede diseminar la infección a otras 2.2 personas, aunque hay informes que mencionan que pudiera ser hasta a 3.8 personas. La mortalidad por SARS-CoV-2 se estima en 3.8% a nivel mundial y es menor a la observada con SARS-CoV (10%) y con MERS-CoV (36 a 37%). Sin embargo, el número de casos infectados es ampliamente superior para SARS-CoV-2. La letalidad (número de muertes entre número de casos confirmados), hasta principios de junio del año 2020, fue de 6%; sin embargo, posee va-



RECUADRO 28-1. SARS-CoV-2

Gabriela Mellado Sánchez,¹ Julio García Cordero,² Jazmín García Machorro³

¹Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIB), ENCB, IPN, ²Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-Zacatecas,

³Laboratorio de Medicina de Conservación, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ESM-IPN.

El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia coronavirus; su genoma es de cadena sencilla de polaridad positiva, no segmentado y posee un tamaño de 27 a 32 kilobases. El genoma de este coronavirus codifica cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S, spike), nucleoproteína (N), membrana (M) y envoltura (E) que son necesarias para formar partículas completas del virus.

La glicoproteína espiga (S) sobresale de la superficie del virus y representa el primer punto de contacto con la célula huésped además de ser crucial para su unión y entrada. La proteína S se procesa proteolíticamente en dos subunidades: S1 (685aa) y S2 (588aa). La subunidad S1 contiene al dominio de unión a receptor (RBD, receptor binding domain), el cual media la entrada a la célula hospedadora a través del péptido de fusión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2, angiotensin-converting enzyme-2). La subunidad S2 se conserva entre los virus SARS-CoV que comparten una identidad de 99%. Después de su unión, el virus puede entrar a la célula por endocitosis mediada por receptor (endosomas tardíos), o de forma directa por fusión de la membrana viral con la membrana celular. Este paso es mediado por una región de la proteína S (dominio S2) denominada péptido de fusión (PF, de clase I); forma homotrimeros. El PF se ancla a la membrana de la célula huésped e interviene en la reacción de fusión de la membrana al interactuar con las bicapas lipídicas para permitir que dos membranas opuestas se rompan y conecten. Posteriormente, el genoma viral se libera en el citoplasma de la célula hospedera y, al ser un virus ARN, una vez en el citoplasma se puede traducir de forma directa y comenzar la replicación de su genoma.

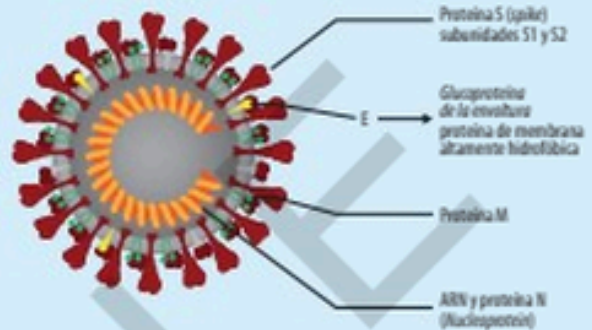


FIGURA 28-1-1. Representación esquemática de los componentes del virus SARS-CoV-2.

riaciones de acuerdo con la región geográfica analizada. La mortalidad es mayor en personas de edad avanzada, de acuerdo con hallazgos reportados en China e Italia. Hasta principios de junio de 2020, se ha confirmado la infección en casi siete millones de personas en el mundo y más de 400 000 han fallecido a causa de ella (letalidad de 6.9%). En México, a finales de junio de 2020, de acuerdo con información oficial, se han identificado casi 215 mil casos y más de 26 mil personas han fallecido. Diversos recursos en línea, como el centro de información de la Johns Hopkins University, se han encargado de presentar información actualizada día a día.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en la detección del ARN viral y se realiza mediante una muestra nasal y faríngea tomada con un hisopo (también puede ser de esputo o de lavado broncoalveolar). El diagnóstico serológico se establece mediante una prueba de

ELISA o de Western blot que detectan proteínas específicas del virus. Para el diagnóstico molecular se emplea la prueba Northern blot o la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR). El cultivo viral de SARS-CoV-2 como medio diagnóstico es impráctico debido a que tarda no menos de 72 horas en generar efectos citopáticos en líneas celulares específicas como VeroE6. Aunado a lo anterior, el aislamiento del virus requiere laboratorios de bioseguridad nivel 3 cuyo acceso es limitado para la mayoría de las instituciones.

La qRT-PCR ha mostrado poseer sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar al patógeno en pacientes con infecciones de vías respiratorias. La qRT-PCR se dirigió en forma inicial a los genes de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), envoltura (E) y nucleocápside (N) del SARS-CoV-2. RdRp posee la sensibilidad más alta (3.8 copias de ARN/reacción) con 95% de probabilidad



RECUADRO 28-2. INMUNOLOGÍA COMPARADA PARA EL ENTENDIMIENTO Y LUCHA CONTRA LOS CORONAVIRUS

Iván Cirón,¹ Humberto Lanz,² Gladys Toledo¹

¹Laboratorio de Inmunotoxicología, Universidad Autónoma de Nayarit; ²Instituto Nacional de Salud Pública

Los murciélagos son los únicos mamíferos voladores, son capaces de soportar tasas metabólicas elevadas y tienen una vida útil más larga en comparación con los mamíferos terrestres. Existe abundante evidencia de que los murciélagos albergan de forma asintomática más virus por especie que otros mamíferos. Diferentes virus como el del ébola, los henipavirus y, más reciente, los coronavirus — como los asociados a SARS, MERS y a COVID-19 —, se han relacionado con esta especie. A raíz de la epidemia por SARS, se ha secuenciado el viroma del murciélago y se han identificado más de 200 coronavirus nuevos lo cual indica que aproximadamente 35% del viroma del murciélago está compuesto por coronavirus. Aunque varios de estos virus zoonóticos son muy patógenos en los humanos, los murciélagos no concentran cargas virales altas detectables en suero o tejidos y esto se traduce en infecciones asintomáticas o con sintomatología mínima. Estas observaciones han conducido al estudio de las respuestas inmunológicas antivirales innatas e inherentes a esta especie, así como de la capacidad que poseen para controlar los daños y que se induce durante las infecciones virales. En este sentido, se han descubierto diferentes adaptaciones que permiten respuestas inmunológicas antivirales robustas contra los virus de ARN y atenuación de la respuesta inmunológica contra los virus de ADN.

La investigación reciente expone la existencia de dos hipótesis que explicarían el fenómeno de respuesta de los murciélagos ante los virus:

1. Los murciélagos presentan defensas antivirales innatas especialmente potentes en comparación con las de los primates, controlan la replicación viral en las primeras etapas de la infección y, como resultado, desarrollan respuestas inmunológicas adaptativas efectivas.
2. Los mecanismos antivirales de los murciélagos son diferentes en formas esenciales a los de otros mamíferos y esto se asocia, además, con una mayor tolerancia a la infección en lugar de una mayor defensa.

(continúa)

RECUADRO 28-2. INMUNOLOGÍA COMPARADA PARA EL ENTENDIMIENTO Y LUCHA CONTRA LOS CORONAVIRUS (continuación)

Adicionalmente a la identificación de las características conservadas del sistema inmune innato de los mamíferos en los murciélagos, estudios recientes han descubierto nuevas adaptaciones en sus respuestas antivirales. Estos organismos se han adaptado para limitar las respuestas proinflamatorias inducidas por virus, pero conservan las respuestas de IFN tipo I que limitan la propagación del virus. Estas adaptaciones incluyen expresión constitutiva de interferón alfa (IFN- α), distribución tisular más amplia del factor regulador de interferón 7 (IRF-7), regulación más estricta de los procesos proinflamatorios y expresión atípica de genes estimulados por interferón (ISG, *interferon stimulated genes*). De hecho, algunos estudios sugieren que existen diferencias significativas en los IFN tipo I entre murciélagos y humanos.

La ausencia de una respuesta inflamatoria intensa en murciélagos infectados por virus también se ha atribuido a niveles bajos de activación del inflammasoma NLRP3, el cual detecta un número creciente de virus. Esta observación podría tener aplicación en una gran variedad de virus transmitidos por murciélagos o en virus que aún no se han detectado en éstos. Por otra parte, existe evidencia genómica que sugiere que los receptores de células NK en los murciélagos están regulados de manera única. La activación de los receptores se ha adaptado para ser inductores de citocinas menos potentes y, por lo tanto, producir reacciones menos inflamatorias. Comprender cómo los murciélagos limitan los procesos proinflamatorios inducidos por virus podría permitir a los investigadores adaptar estas estrategias para contrarrestar la inflamación en humanos.

Por otro lado, en murciélagos también se ha detectado la transcripción de las principales subclases de anticuerpos, como IgA, IgE, IgG e IgM. Sin embargo, la función de los anticuerpos durante la infección viral no se conoce en su totalidad y se sugiere que los anticuerpos podrían controlar a los virus mediante un mecanismo independiente al de su neutralización.

La respuesta de los murciélagos ante los virus de ADN también es diferente y se debe a que el vuelo del murciélago aumenta el estrés celular y eso ocasiona una exposición excesiva al ADN citosólico en las células; esta situación se asemeja a la que sucede durante una infección viral y en ambas se origina una fuerte presión de selección natural para reducir la activación de los sensores de ADN. De esta forma, el ADN citosólico desencadena la activación del inflammasoma y la inducción de IFN tipo I. También se ha informado el papel regulador del NLRP3 en la capacidad de los murciélagos para relacionarse con los virus de ADN. En todos los genomas de murciélagos secuenciados, se pierden genes que codifican el sensor del inflammasoma NLRP3 y esto sugiere que existe activación muy limitada del inflammasoma NLRP3 en células inmunes primarias de murciélago, en comparación con la de sus homólogos humanos o murinos. Se propone que una respuesta inflamatoria limitada al ADN exógeno tiene como objetivo evitar la sobreactivación de forma regular durante el vuelo normal y su coexistencia con el virus. Asimismo, se ha informado que los murciélagos poseen una respuesta de interferón disminuida debido al reemplazo del residuo de serina altamente conservada (358) en STING, una proteína adaptadora esencial en múltiples vías de detección de ADN. Entre otros sensores citosólicos, cGAS es identificado como el sensor de ADN universal, el cual produce GMP-cAMP y este, a su vez, se une y activa STING, que en última etapa desencadena la respuesta de IFN tipo I. Por lo tanto, la mutación de STING en murciélagos otorga funcionalidad debilitada pero no totalmente perdida. Esto podría tener un profundo impacto en los murciélagos para conservar en equilibrio el estado de "respuesta efectiva" y el de "respuesta excesiva" contra los virus.

Por último, se sugiere que los virus que han evolucionado en reservorios de murciélagos y que poseen otras capacidades de IFN, podrían lograr tasas de transmisión más rápidas dentro del hospedero sin causar patología a sus anfitriones. Sin embargo, esos virus de reproducción rápida probablemente generarían una virulencia extrema en hospederos que carecen de capacidades inmunes similares a las de los murciélagos.

La recurrencia inminente y continua de epidemias ocasionadas por enfermedades virales resalta la importancia de comprender la función que los murciélagos desempeñan como reservorios de virus zoonóticos. En especial, la pandemia de SARS-CoV-2 nos obliga a ahondar en la comprensión de la respuesta inmunológica de los hospederos potenciales de enfermedades de transmisión potencial al ser humano. Así, los conocimientos generados a partir del estudio de la respuesta inmunológica comparada de los murciélagos con otros grupos de vertebrados e invertebrados, ayudan a explicar por qué estos organismos son, a menudo, origen y reservorio de virus que son mortales para los humanos y las estrategias para su control e, incluso, la vacunación contra las zoonosis potenciales. Conocer más sobre las respuestas antivirales de los murciélagos podría contribuir a desarrollar formas mejores para anticipar, prevenir o limitar la propagación de virus de los murciélagos hacia los humanos. Sin embargo, aún se requiere profundizar en la investigación para ayudar a estos esfuerzos.

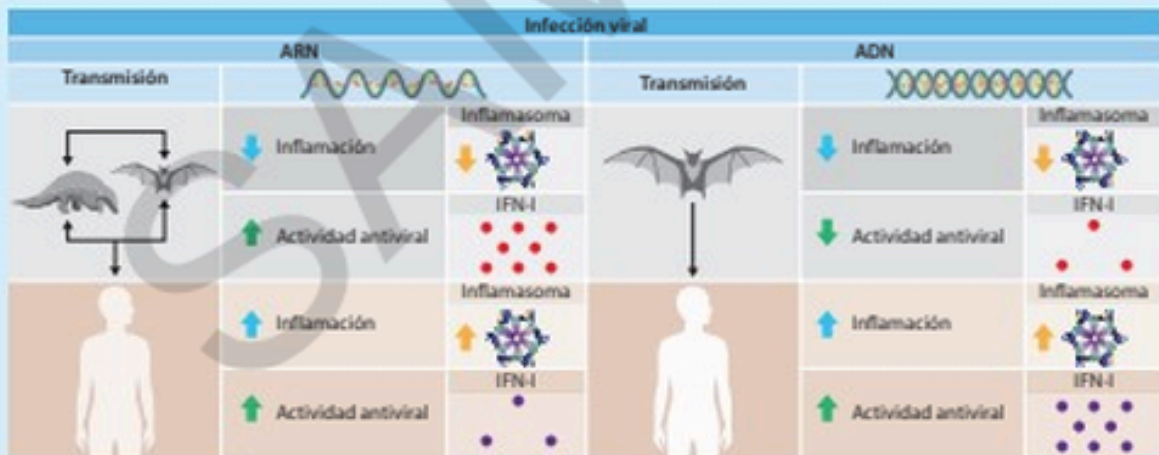


FIGURA 28-2-1. Zoonosis virales transmitidas por murciélagos. Los murciélagos poseen mecanismos de defensa y tolerancia inmunológica que les confieren la propiedad de reservorios asintomáticos de virus ARN y ADN.

de detección; y se han publicado otras pruebas con mayor sensibilidad y especificidad empleando la misma tecnología.

El diagnóstico serológico se establece mediante una prueba de ELISA o de Western blot para detectar anticuerpos contra proteínas específicas del virus. Recientemente se han liberado algunas pruebas ya validadas por la Food and Drug Administration (FDA) de EU con alta sensibilidad y especificidad. Su uso va más encami-

nado a buscar individuos que ya han estado en contacto con el virus que al diagnóstico en agudo de la enfermedad. La detección sérica de antígenos virales aún no se ha validado en su totalidad y podría presentar reacción cruzada con SARS-CoV.

Otras alteraciones detectadas en pruebas de laboratorio de pacientes infectados incluyen: leucopenia y linfopenia (25 y 63%, respectivamente). En pacientes que requirieron cuidados intensivos se

RECUADRO 28-2. INMUNOLOGÍA COMPARADA PARA EL ENTENDIMIENTO Y LUCHA CONTRA LOS CORONAVIRUS (continuación)

Adicionalmente a la identificación de las características conservadas del sistema inmune innato de los murciélagos, estudios recientes han descubierto nuevas adaptaciones en sus respuestas antivirales. Estos organismos se han adaptado para limitar las respuestas proinflamatorias inducidas por virus, pero conservan las respuestas de IFN tipo I que limitan la propagación del virus. Estas adaptaciones incluyen expresión constitutiva de interferón alfa (IFN- α); distribución tisular más amplia del factor regulador de interferón 7 (IRF-7); regulación más estricta de los procesos proinflamatorios; y expresión atípica de genes estimulados por interferón (ISG, *interferon stimulated genes*). De hecho, algunos estudios sugieren que existen diferencias significativas en los IFN tipo I entre murciélagos y humanos.

La ausencia de una respuesta inflamatoria intensa en murciélagos infectados por virus también se ha atribuido a niveles bajos de activación del inflammasoma NLRP3, el cual detecta un número creciente de virus. Esta observación podría tener aplicación en una gran variedad de virus transmitidos por murciélagos o en virus que aún no se han detectado en éstos. Por otra parte, existe evidencia genómica que sugiere que los receptores de células NK en los murciélagos están regulados de manera única. La activación de los receptores se ha adaptado para ser inductores de citocinas menos potentes y, por lo tanto, producir reacciones menos inflamatorias. Comprender cómo los murciélagos limitan los procesos proinflamatorios inducidos por virus podría permitir a los investigadores adaptar estas estrategias para contrarrestar la inflamación en humanos.

Por otro lado, en murciélagos también se ha detectado la transcripción de las principales subclases de anticuerpos, como IgA, IgE, IgG e IgM. Sin embargo, la función de los anticuerpos durante la infección viral no se conoce en su totalidad y se sugiere que los anticuerpos podrían controlar a los virus mediante un mecanismo independiente al de su neutralización.

La respuesta de los murciélagos ante los virus de ADN también es diferente y se debe a que el vuelo del murciélago aumenta el estrés celular y eso ocasiona una exposición excesiva al ADN citosólico en las células; esta situación se asemeja a la que sucede durante una infección viral y en ambas se origina una fuerte presión de selección natural para reducir la activación de los sensores de ADN. De esta forma, el ADN citosólico desencadena la activación del inflammasoma y la inducción de IFN tipo I. También se ha informado el papel regulador del NLRP3 en la capacidad de los murciélagos para relacionarse con los virus de ADN. En todos los genomas de murciélagos secuenciados, se pierden genes que codifican el sensor del inflammasoma NLRP3 y esto sugiere que existe activación muy limitada del inflammasoma NLRP3 en células inmunes primarias de murciélago, en comparación con la de sus homólogos humanos o murinos. Se propone que una respuesta inflamatoria limitada al ADN exógeno tiene como objetivo evitar la sobreactivación de forma regular durante el vuelo normal y su coexistencia con el virus. Asimismo, se ha informado que los murciélagos poseen una respuesta de interferón disminuida debido al reemplazo del residuo de serina altamente conservada (s358) en STING, una proteína adaptadora esencial en múltiples vías de detección de ADN. Entre otros sensores citosólicos, cGAS es identificado como el sensor de ADN universal, el cual produce GMP-cAMP y este, a su vez, se une y activa STING, que en última etapa desencadena la respuesta de IFN tipo I. Por lo tanto, la mutación de STING en murciélagos otorga funcionalidad debilitada pero no totalmente perdida. Esto podría tener un profundo impacto en los murciélagos para conservar en equilibrio el estado de "respuesta efectiva" y el de "respuesta excesiva" contra los virus.

Por último, se sugiere que los virus que han evolucionado en reservorios de murciélagos y que poseen otras capacidades de IFN, podrían lograr tasas de transmisión más rápidas dentro del hospedero sin causar patología a sus arfitriones. Sin embargo, esos virus de reproducción rápida probablemente generarían una virulencia extrema en hospederos que carecen de capacidades inmunes similares a las de los murciélagos.

La recurrencia iminente y continua de epidemias ocasionadas por enfermedades virales resulta la importancia de comprender la función que los murciélagos desempeñan como reservorios de virus zoonóticos. En especial, la pandemia de SARS-CoV-2 nos obliga a ahondar en la comprensión de la respuesta inmunológica de los hospederos potenciales de enfermedades de transmisión potencial al ser humano. Así, los conocimientos generados a partir del estudio de la respuesta inmunológica comparada de los murciélagos con otros grupos de vertebrados e invertebrados, ayudan a explicar por qué estos organismos son, a menudo, origen y reservorio de virus que son mortales para los humanos y las estrategias para su control e, incluso, la vacunación contra las zoonosis potenciales. Conocer más sobre las respuestas antivirales de los murciélagos podría contribuir a desarrollar formas mejores para anticipar, prevenir o limitar la propagación de virus de los murciélagos hacia los humanos. Sin embargo, aún se requiere profundizar en la investigación para ayudar a estos esfuerzos.

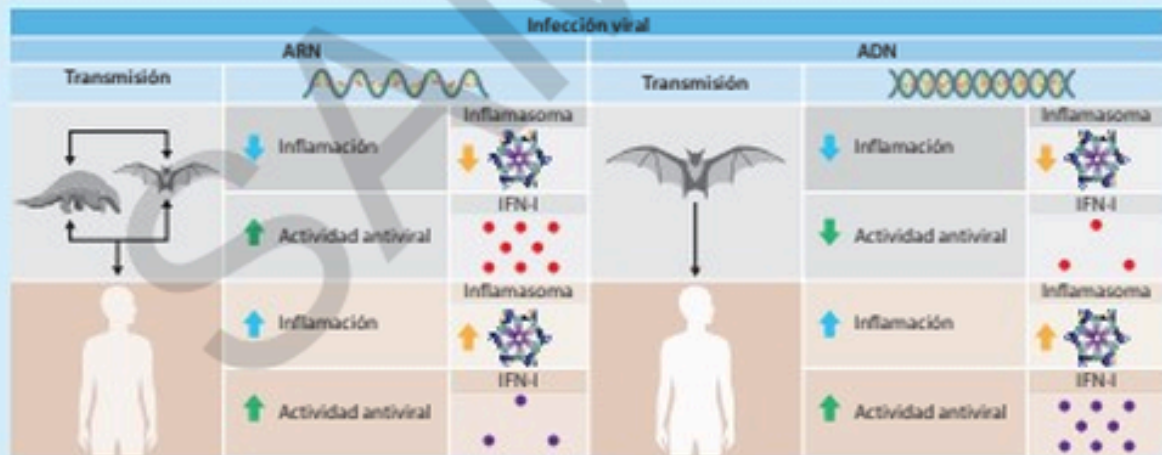


FIGURA 28-2-1. Zoonosis virales transmitidas por murciélagos. Los murciélagos poseen mecanismos de defensa y tolerancia inmunológica que les confieren la propiedad de reservorios asintomáticos de virus ARN y ADN.

de detección; y se han publicado otras pruebas con mayor sensibilidad y especificidad empleando la misma tecnología.

El diagnóstico serológico se establece mediante una prueba de ELISA o de Western blot para detectar anticuerpos contra proteínas específicas del virus. Recientemente se han liberado algunas pruebas ya validadas por la Food and Drug Administration (FDA) de EU con alta sensibilidad y especificidad. Su uso va más encami-

nado a buscar individuos que ya han estado en contacto con el virus que al diagnóstico en agudo de la enfermedad. La detección sérica de antígenos virales aún no se ha validado en su totalidad y podría presentar reacción cruzada con SARS-CoV.

Otras alteraciones detectadas en pruebas de laboratorio de pacientes infectados incluyen: leucopenia y linfopenia (25 y 63%, respectivamente). En pacientes que requirieron cuidados intensivos se

identificó la elevación de los niveles de dímero D, proteína C reactiva, procalcitonina, fibrinógeno, además de aumento de la aspartato aminotransferasa (37% de casos).

Dentro de los estudios de imagen, en la radiografía de tórax es posible observar imágenes bilaterales de vidrio despolido. En 98% de los pacientes existen alteraciones en la tomografía de tórax que corresponden a afectación bilateral con áreas múltiples de consolidación lobular y subsegmentaria, incluso las sociedades de radiología han manifestado que la presencia de hallazgos en la TC, correlacionados con un número de días después de la presentación de síntomas de inicio, debe incitar a repetir las pruebas de laboratorio y considerar el aislamiento respiratorio en pacientes con factores de riesgo.

SARS-CoV-2 posee 14 residuos de unión que interactúan con el receptor de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) que se expresa en diferentes células, principalmente en las epiteliales alveolares tipo I y II. La similitud genómica con SARS-CoV podría ayudar a conocer y explicar la fisiopatología de la enfermedad. En modelos experimentales en roedores se observó que los ratones carentes de ACE2 estuvieron protegidos de la infección por SARS *in vivo*. La infección por SARS-CoV y la proteína S (*spike protein*) de SARS-CoV regulan de forma negativa la expresión de ACE2. Paradójicamente, es posible que ACE2 reduzca la posibilidad de desarrollar daño pulmonar al reducir la activación de angiotensina II y la unión de ésta a su receptor AT1R en pulmones. Esta evidencia podría explicar la letalidad por daño pulmonar que puede tener SARS-CoV.

Existen parámetros muy importantes a considerar con relación al virus SARS-CoV y el hospedero. La replicación del virus es rápida y robusta y esta propiedad permite observar antígenos virales en células epiteliales, endoteliales y en los macrófagos de la vía respiratoria. Como consecuencia, se produce reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el intersticio pulmonar y en los alveolos. También se produce un aumento en la cantidad de neutrófilos y de monocitos circulantes; alteración de la respuesta a expensas de la disminución numérica de los linfocitos T en sangre periférica. El infiltrado leucocitario en los tejidos afectados favorece la producción y liberación de mediadores inflamatorios como las citocinas y quimiocinas. Se debe destacar también que se presenta un retraso en la expresión de interferones de tipo I (IFN Tipo I). Además, es importante considerar que el virus posee mecanismos específicos de evasión en las células del hospedero.

FACTORES DE RIESGO PARA GENERAR FORMAS GRAVES DE LA ENFERMEDAD

La presencia de condiciones patológicas preexistentes, como la diabetes o la obesidad, que se asocian con un aumento en la prevalencia y gravedad de las infecciones comunes y, aunque no se conoce del todo la causa, se considera que la obesidad y la diabetes podrían favorecer la disfunción del sistema inmunológico. La diabetes mellitus inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis y la muerte intracelular de los agentes patógenos. La alteración de la inmunidad adaptativa, caracterizada por demora en la activación de la inmunidad mediada por células Th1 y un estado de hiperinflamación, son situaciones que se observan con frecuencia en pacientes diabéticos. Las células mononucleares periféricas (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) de obesos con diabetes estimuladas con PHA (mitógeno de linfocitos T) producen menor cantidad de IL-2, IL-6 y TNF- α que las personas obesas *sin* diabetes. Del mismo modo, si se estimulan PBMC con LPS se observa que la producción de IL-6 es menor en personas obesas y diabéticas que en obesos sin diabetes. Esta alteración en la funcionalidad celular de obesos diabéticos (a expensas de linfocitos T) se produce cuando en este mismo grupo de células se presentan marcadores de activación que se expresan más que en las mismas células de obesos no diabéticos.

La diabetes es un factor de riesgo de mortalidad, este hecho quedó demostrado en pacientes infectados durante la pandemia A2009 (H1N1), en SARS y en MERS-CoV.

La obesidad es una condición crónica patológica que se ha asociado con las formas graves de infecciones respiratorias como las observadas en la pandemia de influenza AH1N1 en 2009. En estu-

dios con células epiteliales respiratorias humanas (NHBE, *normal human bronchial epithelial cells*) de donadores obesos, se observó un aumento en la replicación del virus de la influenza y disminución de la respuesta ante el IFN- γ cuando se compararon con el mismo tipo de células de personas no obesas.

Las personas con diabetes mellitus, hipertensión y obesidad severa, con índice de masa corporal (IMC) > 40 Kg/m², poseen mayor posibilidad de infección por SARS-CoV-2 y se encuentran en mayor riesgo de complicaciones y muerte. Al parecer, en personas con diabetes mellitus existe aumento en la expresión de ACE2 en pulmón y esto podría resultar en mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, se ha observado que las personas con diabetes poseen una respuesta disminuida en la producción de IFN- γ y un retraso en la activación de la respuesta Th1/Th17. La información que se tiene con relación a COVID-19 y diabetes mellitus aún es limitada. Sin embargo, en un estudio de 72 314 casos de COVID-19 publicado por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China, se observó un aumento en la mortalidad de pacientes con diabetes mellitus, en comparación con los que no la padecían (7.3% vs. 2.3%). Otro estudio en el que participaron 3615 pacientes con COVID-19 (confirmado por qRT-PCR), mostró que 21% tuvo un IMC entre 30 y 34 Kg/m² y 16% con IMC mayor a 35 Kg/m²; el ingreso de pacientes a cuidados intensivos fue mayor para los pacientes menores de 60 años con IMC mayor a 30 Kg/m².

La incidencia de comorbilidades en los pacientes con COVID-19 se ha incluido en estudios realizados en diferentes países. En marzo de 2020, un estudio realizado en Italia reportó que en un grupo de 355 pacientes que fallecieron su edad promedio fue 79.5 años; 30% fueron mujeres; en 30% había antecedentes de cardiopatía isquémica y en 35% de diabetes. No se incluyó hipertensión ni obesidad dentro de las enfermedades asociadas a la mortalidad en este grupo de personas. En un análisis retrospectivo de bases de datos de tres hospitales en Rhode Island, Estados Unidos, en el que se incluyó a 103 adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 por qRT-PCR, se encontró que la media de presentación fue de 60 años y 61% de ellos correspondieron al género masculino. En el grupo de pacientes, 64% tenían antecedente de hipertensión, 36.8% de diabetes, 24.2% de cardiopatía y 47.5% de obesidad. De los pacientes obesos, 56.8% requirió ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) y 65.5% precisó asistencia mecánica ventilatoria. Tras un análisis multivariado, se encontró que la obesidad severa (IMC > 35 kg/m²) se asoció con ingreso a la UCI (AOR 6.16; IC 95%, 4.2 a 26.66), y los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria mecánica fueron aquellos con antecedente de cardiopatía (AOR 3.41; IC 95%, 1.05 a 11.06) u obesidad (AOR de 6.85 y 9.99 para IMC 30-34.9 y > 35 kg/m², respectivamente). Lo anterior se puede explicar de forma parcial por la alteración de la fisiología respiratoria y por las anomalías en la ventilación/perfusión que poseen las personas obesas. Asimismo, en pacientes con enfermedad metabólica asociada a hígado graso (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*) y COVID-19, la presencia de obesidad aumenta la posibilidad de presentar la forma grave de la infección.

En un estudio con 291 pacientes, se observó la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 y obesidad en 81.8% de los pacientes con IMC > 35 kg/m², y en 59.5% los de pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/m². Los pacientes con índice de masa corporal < 25 kg/m² requirieron ventilación en 41.9% de los casos en comparación con pacientes con IMC > 35 kg/m². Es así como la obesidad es una condición muy frecuente en personas que requieren terapia intensiva, y que el IMC se asocia a la gravedad de la enfermedad.

El desarrollo de complicaciones más graves en personas obesas se atribuye a varios factores. Uno de ellos es el estado de inflamación crónica y la alteración de la respuesta inmunológica que se observan en la obesidad. Se ha propuesto que SARS-CoV-2 podría diseminarse por vía hematogena hacia tejido adiposo en donde se supone que el virus posee gran afinidad por el receptor presente en los adipocitos, sin embargo, la presencia del virus en sangre, analizada por qRT-PCR, se detectó en 1% de 307 muestras. Como rutas alternas para alcanzar el tejido adiposo se propone que el virus se disemine por contigüidad al tejido visceral de los órganos adyacen-



RECUADRO 28-3. PRUEBAS MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Daniel Ortuño Sahagún,¹ Alma Marina Sánchez Sánchez,² María Paulina Reyes Mata,¹ Argelia Esperanza Rojas Mayorquín²

¹Laboratorio de Neuroinmunobiología Molecular, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (IICB)CUCS,

²Departamento de Ciencias Ambientales, CUCBA, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

En la actualidad existen tres tipos de pruebas de laboratorio que usan técnicas moleculares para el diagnóstico de SARS-CoV-2. La identificación de este virus se puede hacer por la detección de su ácido nucleico (ARN) a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), o bien, por secuenciación masiva y por técnicas como el CRISPR-Cas, aunque estas dos se restringen a la investigación.

Las pruebas serológicas detectan a los anticuerpos generados por el paciente contra los antígenos virales, mediante el uso de anticuerpos (de preferencia monoclonales) que se unen y pueden generar una señal detectable. También se puede detectar a las proteínas características del virus, por ejemplo, las de su envoltura o cápside. Entre estas herramientas con principio de detección inmunológico (inmunoensayos), se cuenta con Western Blot, pruebas inmunocitoquímicas, inmunohistoquímicas, inmunofluorescencia o de inmunocromatografía y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Esta última es la más comúnmente utilizada.

TABLA 28-3-1. Comparación de pruebas aprobadas para uso diagnóstico en la detección de SARS-CoV-2

	RT-PCR	Ensayo inmunofluorescente (detección de antígeno)	Inmunocromatografía (detección de anticuerpos)
Principio	Replicación de la secuencia de interés por acción de una polimerasa y marcaje fluorescente de fácil detección	Detecta la presencia de proteínas antigénicas del virus	Detecta la presencia de anticuerpos propios contra proteínas del virus
Muestra	Exudado nasofaríngeo/orofaríngeo	Exudado nasofaríngeo/orofaríngeo	Sangre
Blanco	Genes: <i>E</i> , <i>ORF1ab</i> , <i>RDGP</i>	Proteína N (nucleocápside)	Anticuerpos IgG o IgM contra SARS-CoV-2
Ventana de detección	Detectable a partir del día 3 después del contagio con el virus	Durante la etapa activa de la enfermedad, ya que se requiere la presencia del virus en grandes cantidades para que sea detectado	Inicia detección hasta más de 1 o 2 semanas después del contagio
Ventajas	Es muy precisa y confiable. Permite detectar la presencia del virus de forma temprana (altamente sensible)	Son pruebas rápidas y de bajo costo. Uso más común y que no requiere gran especialización técnica. Se pueden hacer mayor cantidad de pruebas de forma simultánea	Ahorra tiempo y pueden ser utilizadas para la vigilancia epidemiológica
Desventajas	Requerimientos técnicos específicos, materiales y equipos costosos y puede escasear el suministro. Requiere destrezas técnicas para realizarse adecuadamente.	Menos sensible que la RT-PCR, necesita más concentración de virus para que sea detectado. Aunque la prueba positiva es confiable, un resultado negativo requiere confirmación por RT-PCR. No diferencia entre SARS-CoV y SARS-CoV-2	No se suelen utilizar para diagnóstico, pues son poco consistentes. Útiles para conocer la incidencia en una población. Pueden presentar reactividad cruzada con otros coronavirus

Al igual que con otras pruebas de laboratorio, la eficacia de las pruebas moleculares depende de factores intrínsecos y extrínsecos, como la calidad de su procesamiento o de los reactivos empleados, de sus controles y protocolos, o de la calidad de la recolección y de la muestra misma, entre otros. La automatización y la estandarización de las pruebas buscan reducir al mínimo las variaciones en los resultados.

RT-PCR

La RT-PCR, se basa en la acción de una enzima, una **ADN polimerasa**, que es capaz de copiar sitios específicos del ácido nucleico del virus y amplificarlos miles o millones de veces, de forma que puedan ser detectables, incluso con la presencia de una sola molécula de ácido nucleico inicial en la muestra. Dado que el material genético de SARS-CoV-2 es ARN, este primero debe ser copiado a ADN complementario (ADNc) a través del proceso de retrotranscripción, mismo que da nombre a la prueba. También se le denomina "en tiempo real", porque a diferencia de la PCR de punto final, es posible dar seguimiento en tiempo real al incremento del ADN diana mediante la detección de fluorescencia que se emite en cada ciclo de amplificación.

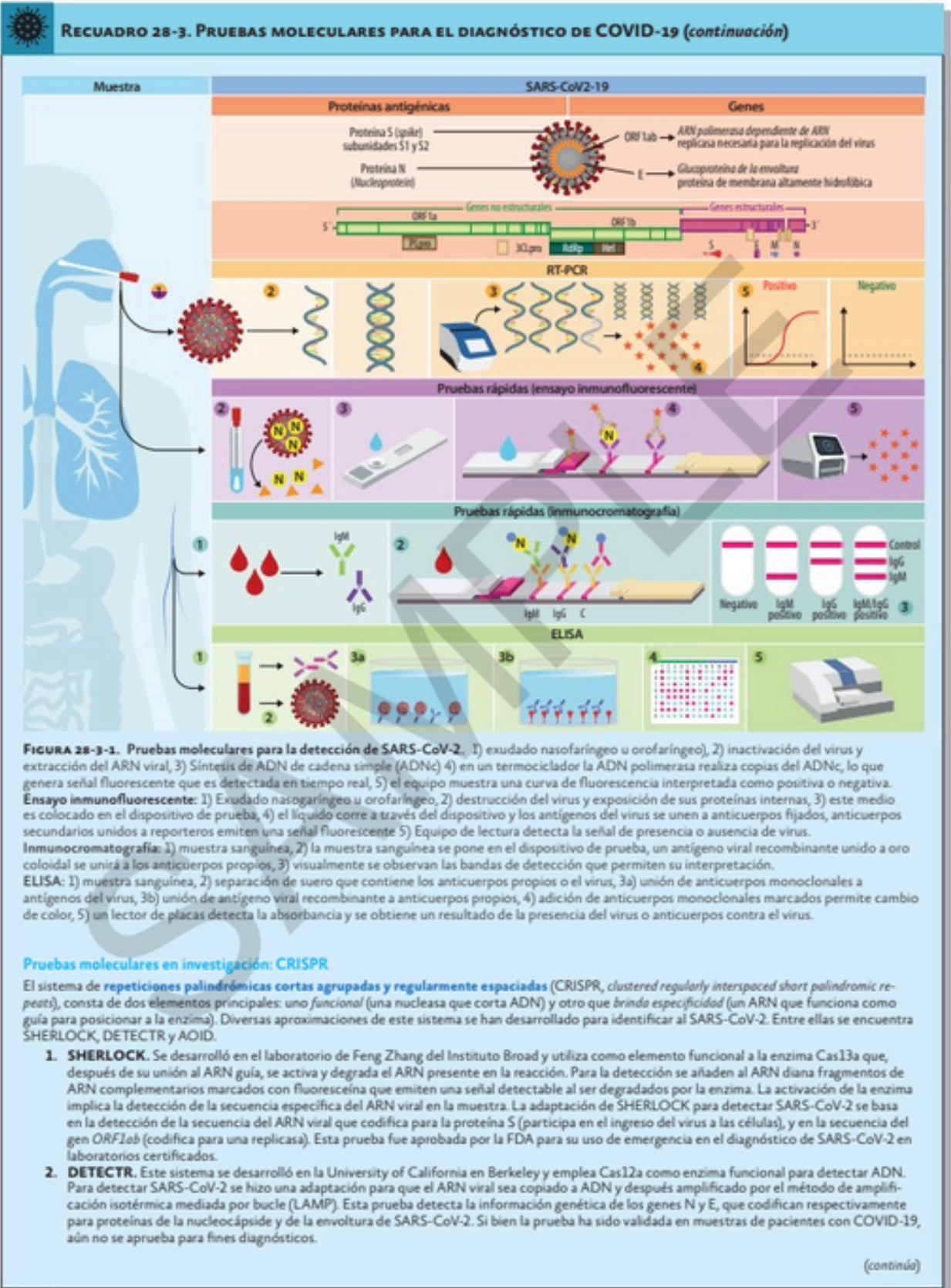
Pruebas serológicas

Las pruebas de detección de anticuerpos o **pruebas serológicas** son indirectas ya que no detectan al patógeno, sino los anticuerpos que el sistema inmunológico generó en su contra en respuesta al reconocimiento del patógeno/antígeno. Estas pruebas se realizan en muestras de sangre o de otros fluidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo o la saliva. Muchas pruebas serológicas para SARS-CoV-2, sin embargo, no son específicas ya que existen al menos otros siete coronavirus diferentes para los que el humano podría producir anticuerpos. Por otro lado, se ha reportado que la aparición de anticuerpos contra SARS-CoV-2 podría iniciar hasta la segunda semana después de la aparición de síntomas y esto retrasaría las medidas de prevención o intervención. Estas pruebas son recomendadas para determinar la extensión de una infección en una población, para estimar su desarrollo de inmunidad o el estudio y conocimiento acerca de un virus o de sus vacunas. En la actualidad no se dispone de evidencia suficiente para estimar la duración de la inmunidad en personas (sintomáticas o asintomáticas) que hayan superado la infección.

Detección de antígenos virales

Son pruebas rápidas y accesibles que detectan un antígeno específico del virus y que se pueden realizar en un consultorio o en el hogar del paciente, no requieren materiales costosos y su resultado se obtiene en minutos. Su principio de detección se basa en la identificación de epitopos del virus (como las proteínas de cubierta). La detección de SARS-CoV-2 mediante este tipo de pruebas aún es incipiente; algunos kits de detección se han aprobado y otros cuantos se encuentran en diversas fases de desarrollo. Este tipo de pruebas podría acelerar y simplificar los resultados.

(continúa)





RECUADRO 28-3. PRUEBAS MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19 (continuación)

- 3. RT-AOID.** El sistema RT-AOID-CRISPR (*All-in-One Dual CRISPR-Cas12a*) es otra aproximación de CRISPR utilizando también a Cas12a, con la diferencia de que toda la reacción ocurre dentro del mismo tubo y a la misma temperatura: retrotranscripción, amplificación con el método RPA y la activación de Cas12a con el subsecuente corte de los reporteros de ADN marcados con fluorescencia. Este sistema incluye dos ARN guía para el mismo gen, lo que aumenta su especificidad. Este sistema no está validado como prueba diagnóstica, pero es una herramienta útil en la investigación de SARS-CoV-2.
- Una de las ventajas principales de estos métodos es que se pueden aplicar en laboratorios con equipo básico de biología molecular. A pesar de lo anterior, su sensibilidad es aún inferior a la de RT-PCR.
- La OMS ha emitido una guía técnica para las pruebas moleculares de laboratorio para la COVID-19 y una más con recomendaciones estratégicas.

tes (p. ej., grasa intratorácica, grasa pericárdica o grasa perirrenal). Por otra parte, se propone que la interacción entre ACE2 y SARS-CoV-2 impacta en el sistema renina-angiotensina y esto podría explicar la elevada morbilidad y mortalidad de las personas obesas con COVID-19, por lo que se consideró que el tratamiento con bloqueadores del sistema de renina-angiotensina estaba contraindicado. A pesar de lo anterior, no existe evidencia de que deban suspenderse los bloqueadores del sistema renina-angiotensina en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, se requieren más estudios que analicen las implicaciones de la participación del receptor ACE2 en la fisiopatología de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

El inicio de la respuesta en el hospedero ante la presencia del virus comienza en el interior de la célula a través del reconocimiento de PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) virales; por ejemplo, el ARN de una cadena que posee el SARS-CoV-2. El reconocimiento se hace a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*), que para los virus pueden ser receptores TLR (*Toll-like receptors*) de tipo TLR3 y TLR7, los cuales se localizan en endosomas y endolisosomas; y los RLR (*RIG-like receptors*) como RIG-I y MDA5, localizados en el citoplasma. Estos receptores detectan ARN viral durante infecciones y activan diferentes vías de señalización antiviral que finalmente producen IFN de tipo I y citocinas proinflamatorias.

Una vez reconocido el PAMP viral, se activan cascadas de señalización intracelular que involucran factores de transcripción como IRF3 (*interferon regulatory factor 3*), IRF7, y NF- κ B, que dan como resultado su translocación nuclear y unión posterior a promotores específicos de diferentes genes que llevan a la activación de la transcripción genética de mediadores inflamatorios como los IFN de tipo I, citocinas y quimiocinas. Los IFN tipo I liberados

son reconocidos por el receptor de interferón (INFR) y activan, a su vez, moléculas intracelulares que conducen de manera secuencial a la traslocación nuclear de otros factores de transcripción, en especial de STAT1/STAT2/IRF9, que al final activan genes estimulados por IFN (ISG, *IFN-stimulated genes*).

Finalmente, SARS-CoV junto con otros virus poseen mecanismos de evasión que podrían ser similares a los de SARS-CoV-2. Los coronavirus interfieren en diferentes procesos, como el reconocimiento por diferentes TLR y RLS, la producción de IFN tipo I o la misma vía de señalización que se activa luego del reconocimiento por el receptor de interferón en la vía de STAT1/2.

RESPUESTA INFLAMATORIA

Sistema del complemento. La activación del sistema de complemento promueve la liberación de anafilatoxinas que poseen actividad quimiotáctica sobre macrófagos, neutrófilos y mastocitos; amplifica la respuesta inflamatoria; genera opsoninas que favorecen la fagocitosis; permite la depuración de inmunocomplejos; y regula la activación de la cascada de las cininas y de la coagulación. Una activación del sistema de complemento sin regulación podría desencadenar complicaciones trombóticas esto debido a las interacciones entre estas tres vías desencadenando coagulopatías secundarias a la respuesta inflamatoria, como en el caso de la sepsis o la coagulopatía por consumo. Aún no se ha profundizado el papel del sistema del complemento en la fisiopatología de COVID-19. Sin embargo, algunas propuestas aducen su participación a partir de lo observado en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a la infección por SARS-CoV. En un modelo murino se observó que C3 generó la exacerbación de síntomas y el daño tisular, mientras que en ratones deficientes de C3 hubo una menor disfunción respiratoria y una disminución del infiltrado de neutrófilos y monocitos en el pulmón además de menor concentración de citocinas proinflamatorias,



RECUADRO 28-4. EPIDEMIOLOGÍA Y MEDIDAS DE CONTROL. CASO MÉXICO

Marie Nicoline Ordaz Kücks¹ y Eduardo González Guerra²

¹Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM; ²División de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles, IMSS

Las enfermedades infecciosas y su propagación constituyen un problema ineludible de salud pública. Las crecientes necesidades de consumo y los cambios en el medio ambiente, entre otros factores, determinan una cantidad mayor de interacciones entre humanos y animales y esta situación condicionaría, a su vez, una relación cada vez más estrecha entre las zoonosis y las enfermedades emergentes y reemergentes. Las **enfermedades emergentes** se definen como padecimientos cuyo agente infeccioso causal es nuevo, o bien, como padecimientos que surgen como resultado de las alteraciones que sufre un agente etiológico que antes no afectaba a los seres humanos. Por ejemplo, la existencia del virus de la influenza se remonta a siglos atrás; sin embargo, en 2009 su variante H1N1 desarrolló mutaciones que le confirieron la capacidad de generar infecciones sostenidas en los humanos. Por otro lado, las **enfermedades reemergentes** son aquellas que hasta hace poco se consideraban erradicadas, como el sarampión, y que resurgen por la interacción de condiciones biológicas, sociales y culturales que derivan en la acumulación de individuos susceptibles y generan, de nueva cuenta, un problema de salud pública.

Cuando las enfermedades emergentes se presentan en dos o más personas y poseen una asociación en tiempo, lugar y persona, se les denomina **brote**. Si la presencia de los casos supera lo que se anticipa para una población determinada, se considera **epidemia**; si la enfermedad se propaga en un área geográficamente extensa en el mundo, se considera **pandemia**. En resumen y como es bien sabido entre epidemiólogos: *todo caso es un posible brote; todo brote es una posible epidemia, y toda epidemia es una posible pandemia*.

La división de las fases de una pandemia tiene diferentes formas de abordaje y existen varios modelos que se han estructurado con base en eventos pasados entre los cuales el más reciente es el de la pandemia de influenza A (H1N1). Los principales modelos que se han desarrollado y que cuentan con mayor aceptación a nivel mundial son el de la OMS y el de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EU.

(continúa)