

Epidemiología de la infección por COVID-19. Magnitud y cronograma del problema

A. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

En diciembre de 2019 se notificaron una agrupación de casos de neumonías graves en Wuhan, provincia de Hubei (China), que presentaban en común la exposición a un mismo mercado callejero de animales salvajes. A principios de enero se identificó a un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2 por su similitud con el SARS-CoV, responsable de la epidemia respiratoria del 2003, como agente causal. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 fue denominada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2020 y, un mes después, se declaró la situación de pandemia. Actualmente, a fecha de 22 de mayo de 2020, se han diagnosticado 234 824 casos en España y 28 628 muertes.

En este artículo actualizaremos la epidemiología del nuevo coronavirus, así como las características de la infección en pacientes con cáncer.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. COVID-19. Pandemia. Transmisión. Pacientes con cáncer.

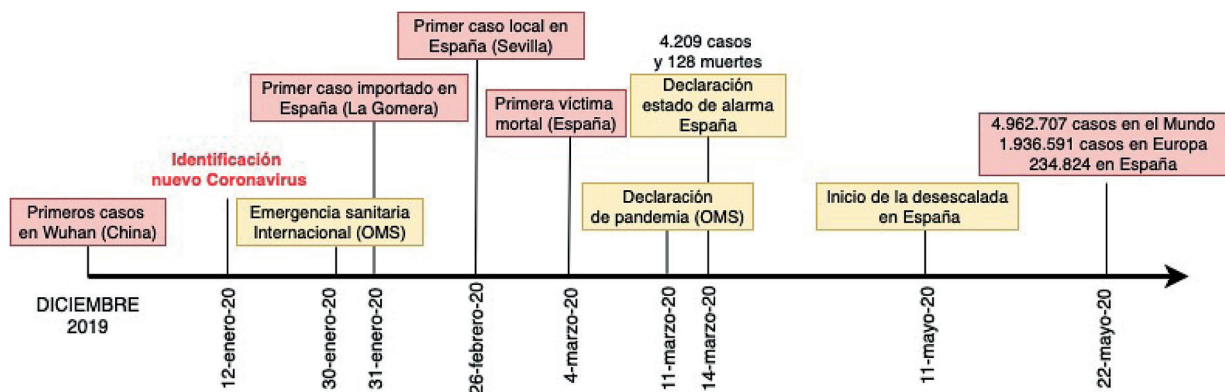
ABSTRACT

In December 2019, a respiratory infectious process of unknown cause was reported in Wuhan (China) related to a common exposure to a seafood and wild animal trade market. By the beginning of January 2020, a new coronavirus was identified as the causative pathogen of this condition and named as “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2), after the coronavirus responsible for the SARS outbreak of 2003, to which it is genetically related. In February 2020, the World Health Organization designated this disease as COVID-19 and one month later pandemic was declared. To date (May 22, 2020), 234,824 cases have been reported in Spain, along with a total of 28,628 deaths.

In this article we will summarize the current epidemiology of the SARS-CoV-2 pandemic as well as the main features of the infection in cancer patients.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. COVID-19. Pandemic. Transmission. Cancer patients.

CRONOGRAMA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2



SARS-COV-2

En diciembre de 2019 se notificó una agrupación de neumonías graves adquiridas en la comunidad en la provincia de Hubei (China) que presentaban en común una exposición reciente a un mercado callejero de animales salvajes (1). A principios de enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo beta-coronavirus como el agente causal (2), que posteriormente, en febrero de 2020, fue denominado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la situación de pandemia (3). Tras las epidemias producidas por SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2003, la gripe H1A1 en 2009 y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*) en 2012, el coronavirus SARS-CoV-2 es el causante de la cuarta gran epidemia de origen viral que afecta al ser humano en el siglo XXI (4).

La secuencia génica del virus, identificada y publicada por las autoridades chinas el 12 de enero de 2020, comparte un 96,2 % de similitud con el coronavirus CoV-RATG13, que afecta a murciélagos, y un 79,5 % con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo de la familia *Coronaviridae* tipo beta de 29,9 kb (2). Su capacidad de diversificación (tasa de mutación espontánea del virus) es sustancialmente menor que la presentada por el SARS-CoV o el virus de la gripe, aunque han podido identificarse diferentes mutaciones en su secuencia que parecen modular en cierto grado su transmisibilidad y su virulencia (5).

Para la entrada en las células huéspedes, el virus utiliza el receptor de la enzima convertora de angiotensina tipo 2 (ACE2), al igual que el SARS-CoV (6). De las cuatro proteínas virales que forman el SARS-CoV-2, la glicoproteína *Spike* (S) es la responsable de esta unión al receptor ACE2 y media la incorporación del ARN viral al interior de la célula huésped a través de sus dos subunidades S1 y S2 (7). El receptor de la ACE2 forma parte crucial del denominado eje renina-angiotensina-aldosterona, que participa, entre otras funciones, en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidroelectrolítica.

En humanos, el receptor ACE2 se localiza fundamentalmente en el epitelio alveolar pulmonar, los enterocitos del intestino delgado, el sistema cardiovascular, el riñón y el sistema nervioso central, lo que constituyen los principales órganos de replicación del virus. La expresión del receptor de la ACE2 es dependiente de la edad, del sexo y del grupo étnico, y puede estar incrementada en diversas situaciones, como el síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares, lo que podría explicar una mayor virulencia en determinados subgrupos de pacientes con patologías previas (8).

En humanos, el receptor ACE2 se localiza fundamentalmente en el epitelio alveolar pulmonar, los enterocitos del intestino delgado, el sistema cardiovascular, el riñón y el sistema nervioso central, lo que constituyen los principales órganos de replicación del virus. La expresión del receptor de la ACE2 es dependiente de la edad, del sexo y del grupo étnico, y puede estar incrementada en diversas situaciones, como el síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares, lo que podría explicar una mayor virulencia en determinados subgrupos de pacientes con patologías previas (8).

TRANSMISIBILIDAD

Basado en la similitud en la secuencia génica entre el SARS-CoV-2 y el CoV-RATG13, se ha identificado al murciélagos como el huésped natural del coronavirus SARS-CoV-2. Existe un huésped intermedio, previo a la infección en humanos, aún desconocido (2) (Fig. 1).

La entrada del virus al ser humano se produce a través de mucosas (nariz, boca y ojos) y piel no íntegra tras el contacto con gotas, secreciones respiratorias y contacto interpersonal estrecho (menor de 2 metros) con una persona infectada (9). A pesar de que han podido aislarse partículas virales de muestras fecales de pacientes infectados, a fecha actual no ha podido demostrarse

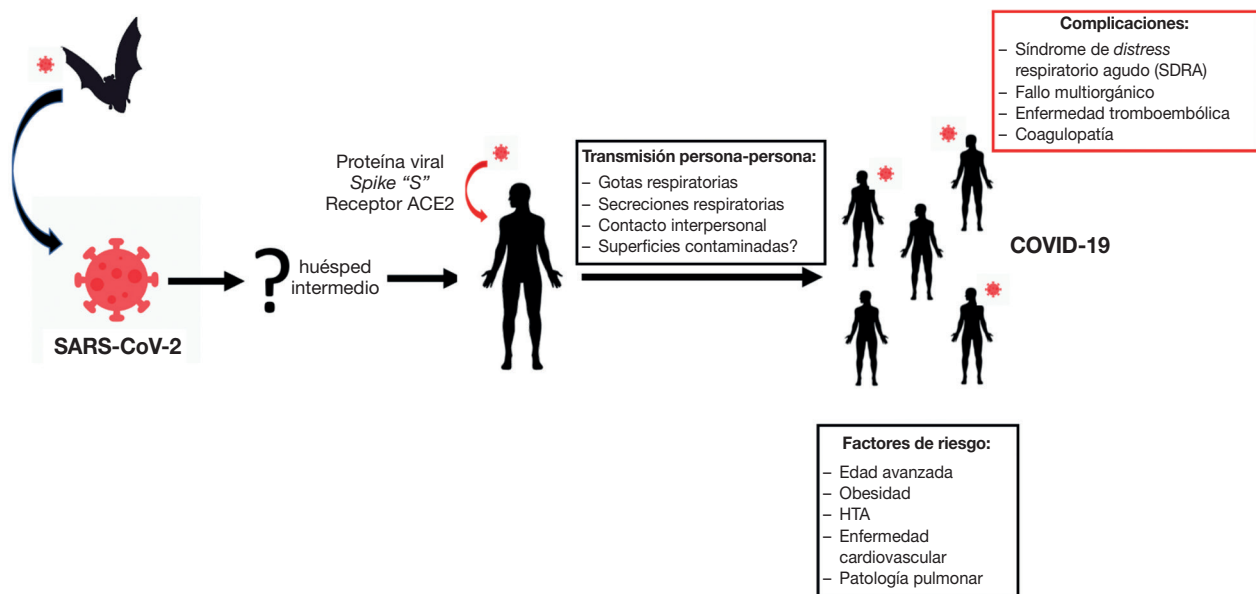


Fig. 1.

un mecanismo de transmisión fecal-oral (10). Asimismo, se ha descrito la persistencia de ARN viral en superficies de fómites durante un tiempo variable de 2-6 días, dependiendo del tipo de superficie, si bien se desconoce la capacidad infectiva real del virus en estas circunstancias (11).

Cada célula infectada puede liberar millones de copias virales, lo que hace que la transmisibilidad del virus sea muy alta, incluso en fases asintomáticas de la infección. El número reproductivo básico (R0) del virus (número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso) se sitúa entorno a 2,2 (1,4-6,5), aunque es variable de unos países a otros, en función de la fase de la pandemia y de las medidas de prevención adoptadas (12).

En las primeras fases de pandemia se ha objetivado en los diferentes países una transmisión nosocomial muy importante, responsable de un alto número de nuevos casos de infección (hasta un 14 % de los casos positivos en España habían frecuentado un centro sanitario) y alta tasa de personal sanitario infectado, que en España ha alcanzado un 24,1 % del total de infectados por SARS-CoV-2 (13).

Las recomendaciones de la OMS para el control de la transmisión del SARS-CoV-2 incluyen el lavado de manos con geles hidroalcohólicos o soluciones jabonosas, medidas de higiene respiratoria, uso de mascarillas higiénicas o quirúrgicas y distanciamiento social (14).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

La infección por SARS-CoV-2 causa un conjunto de síntomas denominado por consenso internacional Enfermedad por Coronavirus 2019 (abreviado del inglés *COroNaVirus Infectious Disease 2019*, COVID-19) (15). La enfermedad engloba un espectro muy variado de signos y síntomas, desde cuadros asintomáticos o paucisintomáticos hasta casos de neumonías graves, síndromes de *distress* respiratorio agudo (SDRA) y fallos multiorgánicos (16). El periodo de incubación es de 5,2 días (2-10), aunque presenta una gran variabilidad dependiendo de cada paciente (17). Según el último informe epidemiológico publicado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), la mediana de edad en España se sitúa en los 60 años (46-79), con una afectación similar en ambos sexos (57 % mujeres, 43 % hombres) (18). Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas son fiebre (88 %), tos (57-67 %), disnea (45 %) y astenia (38 %), aunque hay que tener en cuenta que existe un alto número de pacientes asintomáticos, por lo que la ausencia de algunos de estos síntomas no excluye el diagnóstico. Aproximadamente un 5-25 % de los pacientes presentan sintomatología digestiva (dolor abdominal, diarrea, náuseas o vómitos). Otros síntomas de menor

frecuencia, pero asociados a la infección, son cefalea, anosmia y ageusia o mialgias (16,19-22).

Desde el punto de vista analítico, y al igual que otras viriasis, es característico la presencia de linfopenia con incremento de LDH y de la proteína C reactiva (19-22). En pacientes graves puede observarse también un incremento de parámetros inflamatorios y reactantes de fase aguda (16). Desde el punto de vista radiológico, la mayor parte de los pacientes presenta alteraciones variables en las pruebas de imagen pulmonar (radiología simple y/o tomografía). El patrón más habitual es la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales de tipo intersticial o en vidrio delustrado (19,23).

A pesar de que la mayor parte de los pacientes presentan un curso banal de la enfermedad, aproximadamente un 15-38 % requieren ingreso hospitalario, principalmente por cuadros de SDRA, insuficiencia renal o fallo multiorgánico, y, de ellos, un 4-20 % ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (16,18). Pacientes de edad avanzada y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes *mellitus*, obesidad o patología cardiovascular o pulmonar previa son factores de riesgo de una evolución más grave de la enfermedad (16,18).

El 76 % de pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 presenta al menos un factor de riesgo (18). En pacientes graves se produce una respuesta inflamatoria exacerbada con activación de factores de coagulación conocida con el término “tormenta de citoquinas”, responsable de muchas de las complicaciones que aparecen a partir de la segunda semana de la infección, como el SDRA, fibrosis pulmonar o fenómenos tromboembólicos (24).

A fecha de 22 de mayo de 2020, la tasa de mortalidad de la infección en España se sitúa en un 8,2 %, que es 3-4 veces superior en mayores de 70 años en comparación a pacientes más jóvenes (18).

INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER

Gracias al enorme esfuerzo entre profesionales sanitarios de diferentes países, poco a poco existe una mayor información de cómo se comporta el virus en la población oncológica y de qué manera puede tener impacto en el pronóstico y en el tratamiento de nuestros pacientes. El diagnóstico de cáncer, los tratamientos oncológicos y las frecuentes visitas a los centros sanitarios han convertido a los pacientes oncológicos en un subgrupo de pacientes de especial riesgo de contagio.

Estudios epidemiológicos realizados en China y pequeñas series retrospectivas de pacientes oncológicos apoyan un mayor riesgo de infección en estos pacientes, así como un curso más grave de la enfermedad (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o muerte) en comparación con pacientes sin cáncer (39 % frente a 8 %) (25,26). La administración de tratamiento oncológico

gico en los 14 días previos a la infección parece asociarse en algunos trabajos a un mayor riesgo de complicaciones y muerte (HR 4,079, $p = 0,037$) (25).

Recientemente se ha publicado la serie más grande hasta la fecha de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2 ($n = 928$). La población descrita engloba tumores sólidos (82 %) y hematológicos (22 %), con un 30 % de la población mayor de 75 años y un 43 % con enfermedad oncológica activa. De ellos, un 50 % requirió ingreso hospitalario. La mortalidad global en esta subpoblación se situó en un 13 % (y un 23 % en los pacientes que requirieron ingreso hospitalario), identificando como factores independientes de riesgo de muerte a 30 días la edad (OR 1,85), el género masculino (*odds ratio*: OR 1,65), el tabaquismo (OR 1,60), la presencia de 2 o más comorbilidades (OR 4,5), la presencia de enfermedad oncológica activa no controlada (OR 5,20) y el tratamiento combinado con hidroxicloroquina y azitromicina (OR 2,93). El tipo de tumor y la terapia oncológica recibida no se asociaron en este trabajo a una mayor mortalidad. El 13 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica y un 14 %, ingreso en UCI. La mortalidad en UCI fue de un 31 % (27).

Con respecto a datos específicos en población oncológica española, hasta la fecha solo se ha comunicado la experiencia del Hospital 12 de Octubre (Madrid) en el congreso anual de la American Association for Cancer Research (AACR 2020, virtual). En esta serie de 63 pacientes oncológicos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que requirieron ingreso, el 40 % desarrolló SDRA y el 25 % falleció durante el ingreso. Los pacientes con afectación primaria o metastásica pulmonar, con ECOG de 2 o superior, con neutropenia severa o con presencia de infiltrados pulmonares al momento del ingreso presentaron una mayor mortalidad (datos no publicados).

A pesar de todos los datos publicados, aún queda mucho por conocer respecto a qué impacto tiene la infección SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer. Las series publicadas ofrecen datos de difícil interpretación debido a la heterogeneidad de la población estudiada (tumores sólidos y hematológicos, pacientes en remisión y en tratamiento activo), así como a las diferencias de los distintos sistemas sanitarios entre países (número de camas de UCI, presión asistencial en el inicio de la pandemia, acceso a tratamientos oncológicos...). A fecha actual, se desconoce cuál es la tasa de seroconversión y la capacidad de nuestros pacientes para generar anticuerpos tras la infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

La pandemia por SARS-CoV-2 es la cuarta gran epidemia que afecta a seres humanos en el siglo XXI, tras las provocadas por el SARS-CoV, la influenza H1A1 y el MERS.

La transmisión del virus se produce a través de gotas, secreciones respiratorias y contacto estrecho con personas infectadas, con un R0 de aproximadamente 2,2. El virus accede a la célula huésped utilizando el receptor ACE2, que permite la internalización y replicación del ARN viral en tejidos que expresan el receptor, principalmente pulmones. La enfermedad que genera el SARS-CoV-2, denominada por consenso COVID-19, engloba un número variable de cuadros clínicos, desde cuadros poco sintomáticos y de curso banal, hasta cuadros graves de SDRA o fallos multiorgánicos. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades son factores de riesgo de una mayor mortalidad.

Los pacientes con cáncer constituyen un subgrupo de pacientes con riesgo aumentado de contagio. La presencia de enfermedad activa oncológica no controlada, el ECOG en el momento de la infección o la administración de tratamiento en los 14 días previos a la infección pueden constituir factores de riesgo para una evolución más agresiva de la infección en pacientes con cáncer.

CORRESPONDENCIA:

Aránzazu Manzano
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Calle del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: aranzazu.manzano@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157-60.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130-7.
- Wu D, Zou S, Bai T, et al. Poultry farms as a source of avian influenza A (H7N9) virus reassortment and human infection. *Sci Rep* 2015;5:7630.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
- Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019;105:93-116.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and Pathophysiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020 [Epub ahead of print].
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207.
- Yeo C, Kaushal S, Teo D. Enteric Involvement of Coronaviruses: Is Faecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2 Possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(4):335-7.

11. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation With Biocidal Agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-51.
12. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Version 2. *J Travel Med* 2020;27(2):taaa021.
13. Informe sobre la situación de COVID-19 en personal sanitario en España (21-05-2020) [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.iscii.es>
14. Medidas de protección básica [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int>
15. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that Causes it [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int>
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
17. Jan H, Faisal S, Khan A, et al. COVID-19: Review of Epidemiology and Potential Treatments Against 2019 Novel Coronavirus. *Discoveries* 2020;8(2):e108.
18. Informe sobre la situación de COVID-19 en España (Informe COVID-19 no 32. 21 de mayo de 2020) [consultado: 22 de mayo de 2020]. Disponible en: www.iscii.es
19. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
21. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
23. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295(1):202-7.
24. Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13.
25. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20):36383-3.
26. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
27. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020 [Epub ahead of print].