

COVID-19: LECCIONES DE UN AÑO DE PANDEMIA EN MÉXICO

F. ALEJANDRO SÁNCHEZ FLORES

Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

Los inicios de la pandemia en México El 27 de febrero del 2020 se registró el primer caso de SARS-CoV-2 en el país, el cual se trató de un hombre que había viajado a Italia y que presentó síntomas leves de una enfermedad respiratoria. En aquel entonces, la persona considerada el *paciente cero*, fue hospitalizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). El 28 de febrero se confirmaron dos casos más, que correspondieron a un italiano de 35 años, residente de la Ciudad de México, y a un ciudadano mexicano del estado de Hidalgo que se encontraba en el estado de Sinaloa. Los dos también habían viajado a Italia. Las tres personas contagiadas estuvieron durante la tercera semana de febrero en una convención celebrada en Bèrgamo, Italia, país donde se habían confirmado más de 500 casos de coronavirus para esas fechas en que viajaron las personas contagiadas. En primera instancia, el nuevo coronavirus nombrado como *ncov-2019*, había sido detectado a finales del mes de diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, China. En ese entonces, no se sabía mucho de la enfermedad que provocaba, solo que podía causar una neumonía atípica. En la mayoría de los casos observados en China y otras partes del mundo, se presentaba solo como una enfermedad de vías respiratorias, similar a lo que podría provocar el virus de la influenza. Hoy en día, conocemos la enfermedad como COVID-19 y desgraciadamente, resultó ser más que una enfermedad de vías respiratorias y en muchos lugares del mundo, ha provocado la muerte de millones de personas. Para inicios de marzo, la fase 1 de COVID-19 ya había sido declarada en el país. Esta fase esta definida por la importación de una nueva enfermedad, donde no hay casos de contagio local. El número de personas infectadas con el virus era limitado (11 casos para ese momento) y no se impusieron medidas estrictas de salud, excepto acciones con el objetivo de difundir acciones preventivas. Aunque se actuó siguiendo el protocolo indicado, posiblemente fue un error el no haber colocado cercos sanitarios en los aeropuertos y fronteras. En Estados Unidos y varios países de Europa, ya se observaba un problema de salud que se salía de control y puso en riesgo los sistemas de salud de dichos países hasta llevarlos al colapso, como en el caso de Italia. Rápidamente, para el 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19 en México, un aumento de 26% en comparación con el resultado registrado EL día anterior (93 casos). Ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México. Sin duda, estábamos viviendo ya una fase de contagios locales y que era cuestión de tiempo para que fuera exponencial e incontrolable. Por lo tanto, el gobierno federal decretó el 24 de mar-

zo el inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19 (declarada como tal el 11 de marzo por la OMS) en el país, tras registrar las primeras infecciones locales. En esta fase se suspenden principalmente ciertas actividades económicas, se restringen las congregaciones masivas y se recomienda permanecer en el domicilio a la población en general. En particular, se vuelven población vulnerable aquellas personas mayores de 60 años y/o personas con diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardíacas o pulmonares, inmunosupresión inducida o adquirida, mujeres embarazadas o recién recuperadas de parto. El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad. El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos. Todo esto condujo al establecimiento de medidas adicionales para su prevención y control, como la suspensión inmediata de actividades no esenciales en todos los sectores económicos del país durante un mes, hasta el 30 de abril. Las medidas tomadas en esta fase fueron la suspensión de actividades no esenciales del sector público, privado y social, así como la extensión de la Jornada Nacional de Sana Distancia hasta el 30 de mayo. Desde entonces, las cosas empeoraron alarmantemente y la pandemia en México está lejos de ser controlada. Sin embargo, durante todo este tiempo también se ha ganado experiencia y podemos hacer un recuento y reflexión de lo que hemos aprendido en México. En esta entrega haré un resumen de algunas lecciones valiosas y de la participación de científicos Morelenses y la Academia de Ciencias de Morelos referente a la pandemia.

EL GENOMA DE SARS-COV-2 DEL PRIMER CASO DE CORONAVIRUS EN MÉXICO

En un trabajo conjunto entre científicos mexicanos del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) y del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, se logró tener una estrategia y preparación para secuenciar el genoma del COVID-19. Desde enero del 2020, se realizó un entrenamiento para analizar la factibilidad de secuenciar al virus en el menor tiempo posible y así confirmar el diagnóstico de COVID-19 de cualquier caso que fuera sospechoso. El grupo del Dr. Carlos Federico Arias

Ortiz, investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM, fue clave debido a su experiencia en la caracterización del virus de influenza porcina en el 2009 (H1N1pdm09). La información generada permitió entender diversos aspectos sobre la dispersión del virus a través de las características del material genético, las cuales ayudaron a entender de dónde provino. De hecho, este esfuerzo se extendió para caracterizar 17 muestras más tomadas durante el mes de marzo (Figura 1) y determinar su origen y si existían evidencias de contagios locales, con lo que se abriría la puerta a encontrar mutaciones y variantes del virus. De manera resumida, los resultados publicados en la revista científica internacional *Journal of Virology* nos indican que, de las muestras analizadas, 14 fueron eventos de introducción, pero 3 correspondían a transmisión local o comunitaria. El análisis reveló consistentemente que las secuencias de los primeros casos en México, se clasifican dentro de 2 linajes: linaje A que además de incluir al virus original de China, también contiene secuencias de Estados Unidos que fue uno de los dos orígenes de donde se importó al país el virus SARS-CoV-2; y el linaje B que agrupa a las muestras de Europa y que es consistente que los datos registrados para el paciente cero y primeros casos registrados. Además, se detectaron mutaciones que corresponden a la variante que caracteriza a la variante (D614G) con una mayor transmisión en el mundo durante la pandemia. Este trabajo sentó un precedente para México, de la importancia que tiene la Genómica en la vigilancia epidemiológica.

(CMCC19) DE CUERNAVACA, MORELOS

El CMCC19 es una instancia de coordinación intersectorial para la prevención y control del COVID-19 en Cuernavaca y fue creado mediante un convenio de colaboración con la Academia de Ciencias de Morelos y el cabildo municipal para el manejo inicial de la pandemia. Cabe destacar la incidencia del uso de información científica en la elaboración de políticas y la toma local de decisiones entre marzo y junio del 2020. Una herramienta central del CMCC19, fue el uso de evidencia científica como respaldo para la toma de decisiones, El ala técnica del CMCC19 conformada por investigadores, tenían tareas relacionadas con la prevención individual y con medidas comunitarias para controlar la diseminación del SARS-CoV-2 así como en el análisis de los datos disponibles. Las autoridades municipales se ocuparon de implementar las medidas en materia de regulación de comercios, limitación de la movilidad, salud pública, seguridad pública y manejo de crisis. El comportamiento epidemiológico del COVID19 en Cuernavaca se benefició de la reducción de la movilidad y de las medidas restrictivas como el cierre de establecimientos comerciales no esenciales. La colaboración entre el ayuntamiento de Cuernavaca y la Academia de Ciencias de Morelos concluyó el 23 de junio de 2020 dejando un plan de acción y medidas en la espera de la disponibilidad de alguna vacuna o medicamento que pudiera ayudar para el control de la pandemia. No obstante, la presión económica que el confinamiento generó tanto en Cuernavaca como en el Estado de Morelos

EL COMITÉ MUNICIPAL DE CONTINGENCIA COVID 19

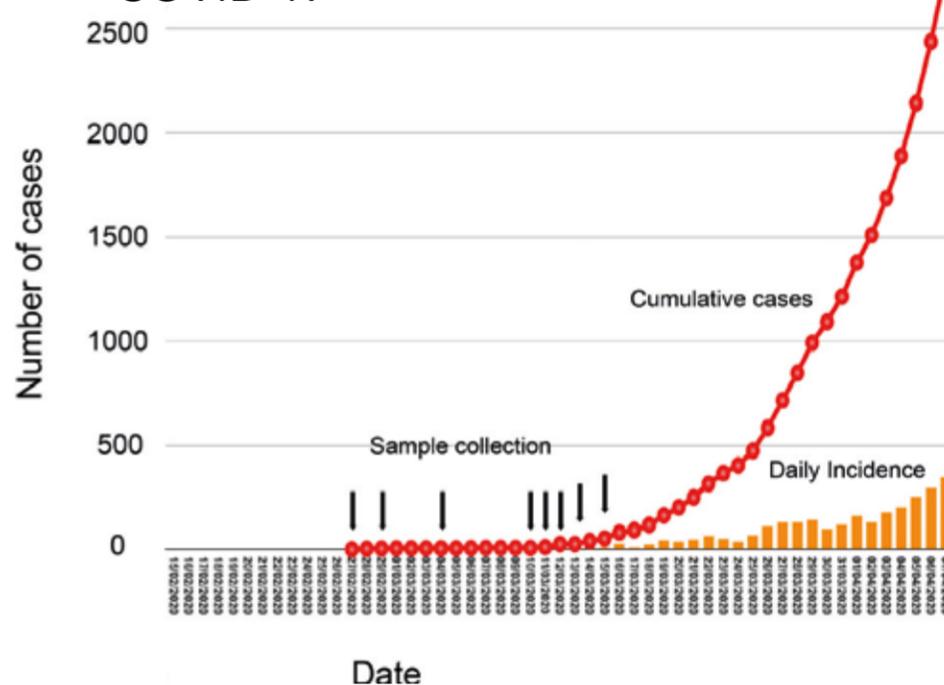


FIGURA 1. CURVA epidemiológica que muestra las fechas en las cuales se tomaron las muestras para el análisis de los primeros casos de introducción al país. También se puede observar como para finales de marzo del 2020, los contagios acumulados (línea roja) mostraban un contagio exponencial. Modificada de: <https://jvi.asm.org/content/94/18/e01056-20>



ESTA PUBLICACIÓN FUE REVISADA POR EL COMITÉ EDITORIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS

Para actividades recientes de la academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx
¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial@acmor.org.mx

» Ligas de interés

- » <https://www.jornada.com.mx/notas/2021/02/26/politica/hoy-se->
- » <https://www.elhospital.com/temas/Cientificos-descifran-el-genom>
- » <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-51677751>
- » <http://cuernavaca.gob.mx/coronavirus/>
- » <https://www.timesofisrael.com/new-israeli-drug-cured-moderate>
- » <https://www.elfinanciero.com.mx/salud/encuentran-nueva-variant>

O Y MORELOS

yla presión ejercida por diversos actores y sectores sociales y empresariales, aceleraron el levantamiento prematuro de la Jornada Nacional de Sana Distancia. El resultado fue un incremento de la movilidad acompañado de un repunte de casos y defunciones en la entidad; una historia similar que hemos podido observar en todo el país.

SARS-COV-2 ES MAS QUE UN VIRUS RESPIRATORIO

Uno de los grandes errores fue haber subestimado al virus como solo un patógeno de vías respiratorias. A diferencia de otros coronavirus, el SARS-CoV-2 puede atacar muchos tejidos y órganos como el intestino, corazón, riñones e incluso testículos y sistema nervioso. Si bien esto ya se ha mencionado en otras entregas publicadas en esta columna, hoy sabemos que las secuelas que puede dejar la enfermedad COVID-19 son algo que nos deben preocupar. En un estudio publicado (aun no revisado por pares científicos), se estudiaron un total de 18,251 publicaciones relacionadas a las secuelas de la enfermedad y se estimó la prevalencia de 55 síntomas a largo plazo. El meta-análisis incluyó datos de 47,910 pacientes que tuvieron seguimiento entre 14 y hasta 110 días después de la infección viral. La edad de los participantes del estudio osciló entre 17 y 87 años. Se estimó que el 80% de los pacientes que estuvieron infectados con el virus SARS-CoV-2, desarrolló uno

o más síntomas a largo plazo (Figura 2). Los cinco síntomas más comunes fueron fatiga (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%) y dificultad para respirar (24%). Por lo tanto, la enfermedad COVID-19 tiene repercusiones importantes que requieren de seguimiento y que podrían resultar inhabilitantes a largo plazo y que en general, causan una angustia constante a los recuperados.

VACUNAS Y MEDICAMENTOS: LA LUZ AL FINAL DEL TÚNEL

Actualmente, se cuentan con varios desarrollos de vacunas y al menos hay 4 autorizadas en México para su uso de emergencia, con lo que ya se ha comenzado una campaña de vacunación en nuestro país. Sin embargo, se ha escrito poco en esta columna, de las opciones terapéuticas para la enfermedad y que son otra gran promesa y esperanza, sobre todo para evitar el alto índice de muerte. Una revisión publicada en la revista científica *Journal of Molecular Medicine*, nos menciona algunas posibles terapias para tratar la infección de SARS-CoV-2. Dicha revisión encontró más de 2,200 ensayos clínicos (al 29 de octubre de 2020). Aunque parece que los fármacos antivirales son eficaces para mejorar la manifestación clínica, no existe un protocolo de tratamiento definido ni comprobado. La inflamación excesiva por un descontrol del sistema inmune es uno de los problemas sin resolver que causan la gravedad de la COVID-19. Por lo tanto, la modulación de la respuesta inmune y el manejo de la

inflamación pueden considerarse como un paso esencial. Los autores de la publicación agrupan dichas terapias novedosas en: 1) inmunoterapia pasiva; 2) terapias basadas en células (incluidas las terapias con células inmunes y con células no inmunes); 3) anticuerpos monoclonales y 4) medicamentos antivirales. Lo que es muy importante de mencionar es que todas estas terapias siguen en fases clínicas de evaluación y hasta la fecha ninguna ha demostrado resultados contundentes para tratar la enfermedad. Solo algunos anti-inflamatorios esteroidales como la dexametasona, han demostrado ser muy útiles en casos severos de la enfermedad. Sin embargo, estos medicamentos no son ni preventivos ni deben de auto-recetarse ya que requieren de seguimiento y valoración médica. Por lo tanto, la prevención sigue siendo la mejor estrategia, aunque hay que estar pendientes de los desarrollos en proceso.

De los más recientes desarrollos tenemos al medicamento *EXO-CD24* desarrollado por el científico israelí Nadir Arber. Este fármaco reportó un 96% de eficacia en 29 de 30 pacientes en estado crítico con COVID-19, luego de 5 días de recibir por vía inhalatoria, 1 vez al día, este medicamento experimental en fase 1 y 2, además de no mostrar efectos secundarios. Inicialmente, este fármaco hecho de *exosomas* (vesículas que las células usan para la comunicación intercelular) impregnados de la *proteína CD24* (que intervienen en muchos mecanismos celulares) estaba destinado para el tratamiento y profilaxis de cáncer. Entre las funciones de CD24 está su interacción con los componentes presentes en las células dañadas (DAMPs por sus siglas en inglés) y las que reconocen a los patógenos (PAMP por sus siglas en inglés). Desde 2009, se había descrito el involucramiento del fármaco en la respuesta inmunológica y ahora se ha observado que logra controlar la llamada *tormenta de citosinas* que provoca una etapa inflamatoria crítica en 5-6% de los pacientes de COVID-19 que requieren de oxígeno y cuidados intensivos.

Recientemente, el manejo mediati-

MUTACIONES, VARIANTES DE INTERÉS, VARIANTES DE CUIDADO Y CEPAS

co de la aparición de mutaciones que conforman a ciertas variantes del virus SARS-CoV-2 ha levantado la alarma del mundo entero, ya que la manera de reportarlo ha resultado sensacionalista. Es un hecho de que siempre van a apa-

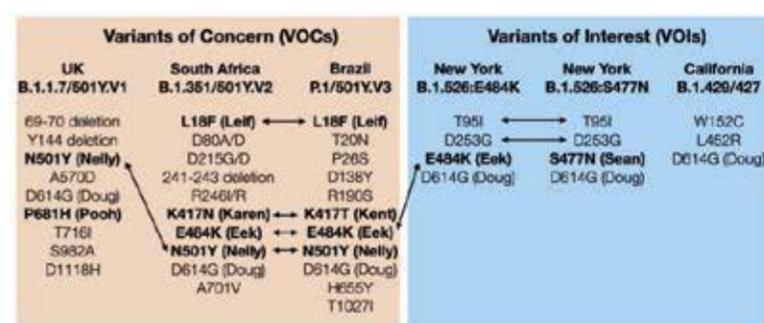


FIGURA 3. LISTA de VOCs y VOIs con los cambios en aminoácidos en la proteína Spike.

recer mutaciones, pero no siempre ofrecen una ventaja al virus. Por lo tanto, es necesario entender la importancia de una mutación. Cuando se analiza un aislado de un paciente y la información genética del virus presenta mutaciones que cambian los aminoácidos en proteínas estructurales, como el cambio D614G en la proteína de la espiga (*Spike* en inglés), mencionada anteriormente, podemos hablar de una variante del virus. Si hay sospecha de que esta variante está asociada a un cambio aberrante en la dinámica del virus, entonces se le llama variante de interés (*Variant Of Interest* o *VOI* en inglés). Si la *VOI* muestra características que le permitan escapar del sistema inmune, entonces podemos hablar de una variante de cuidado (*Variant Of Concern* o *VOC* en inglés). Las *VOC* requieren de evidencia sólida para entonces, tomar decisiones de qué hacer referentes al tipo de vacuna que hay que usar o bien, suspender o restringir la movilidad y finalmente imponer un confinamiento. Hasta ahora, estas *VOC* han mostrado afectar la transmisibilidad del virus, pero no necesariamente la severidad de la enfermedad. Hasta no tener pruebas contundentes de cualquier cambio en el fenotipo y comportamiento del virus, no podemos hablar de una nueva cepa.

Por un lado, si la transmisión aumenta, puede depender en parte por las mutaciones que adquiere el virus, pero por otro lado hay que considerar la dinámica y comportamiento de las personas. En México, el aumento de casos que observamos en diciembre fue en parte por el incremento de movilidad e interacción entre personas, además de la estacionalidad. Esto último se refiere a que, en época de invierno, el clima frío favorece a que la gente permanezca más tiempo en lugares cerrados que pueden llegar a estar muy concurridos, además de que la baja temperatura propicia la formación de aerosoles cuando respiramos o hablamos. Estos factores favorecen la transmisión del virus sin necesidad de que éste presente mutaciones. Recientemente, se han reportado *VOCs* y *VOIs* en varias partes del mundo como el Reino Unido, Sudáfrica, Brasil y Estados Unidos. En el caso de las *VOCs*

como la de Sudáfrica, si se tienen evidencia de que afecta la eficacia de la vacuna de la farmacéutica AstraZeneca (AZD-1222), por lo que se tomó la decisión en ese país de no administrarla y usar otras opciones. La variante del Reino Unido sí ha sido asociada a una mayor transmisibilidad. Algunas de estas *VOCs* ya se han reportado en México, pero la influencia de estas u otras variantes en la transmisibilidad dentro del país, es algo que aún debe comprobarse. Actualmente, se ha registrado la variante identificada como parte del linaje B.1.1.222, la cual tiene dos mutaciones que podrían hacerla más transmisible, pero dado que aun no hay evidencias sólidas, podríamos clasificarla como una *VOI*.

Aún es mucho lo que nos falta por aprender de este virus, pero durante este año hemos contado con información muy valiosa que nos ayuda a entender y combatir al SARS-CoV-2. Definitivamente no debemos bajar la guardia y aunque la vuelta a la normalidad podría tener que esperar hasta el 2022, con los avances científicos y un gran esfuerzo de la sociedad, es posible cortar la transmisión del virus, evitar el colapso del sistema de salud y reducir la mortalidad en nuestro país. Son más de 2 millones de contagios registrados y más de 180 mil muertes, números que pueden ser ajustados y multiplicados por un factor de 10. Por lo tanto, hay que continuar con las medidas de seguridad e higiene, vacunarse cuando sea el turno para cada persona y confiar en que esto pasará a la historia como una de las pandemias que paralizó al mundo y cambio nuestra manera de vivir.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

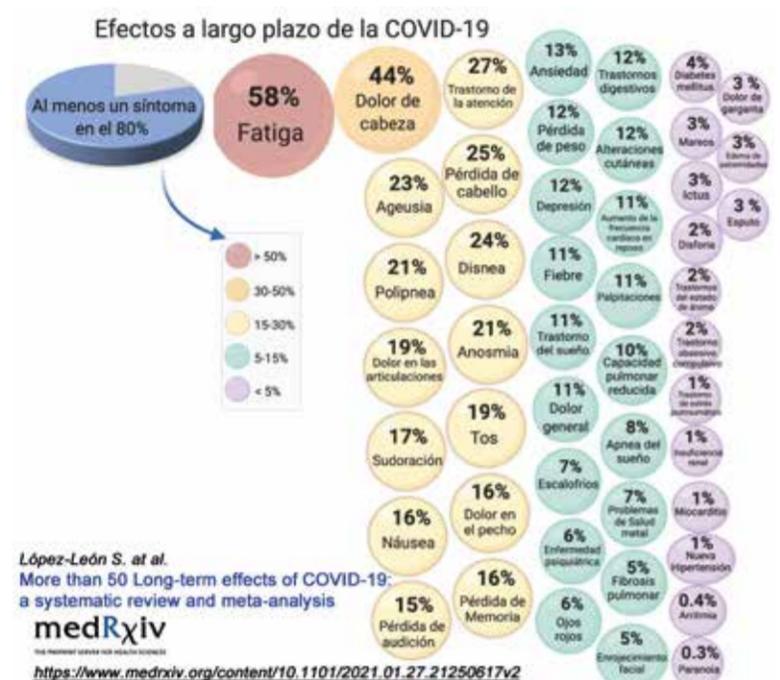


FIGURA 2. SÍNTOMAS del "COVID persistente". Modificada de: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.27.21250617v2>

Referencias
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250750/>
<https://jvi.asm.org/content/94/18/e01056-20.abstract>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.27.21250617v2>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00109-020-02027-1>