

COVID-19. Punto de vista del virólogo

J. REINA

Unidad de Virología. Hospital Universitario Son Espases. Facultad de Medicina de la Universitat Illes Balears. Palma de Mallorca

RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida. Una semana después se aisló en estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV y, posteriormente, SARS-CoV-2.

Este es un nuevo virus que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano. El nuevo virus infecta y se replica en los neumocitos y macrófagos del parénquima pulmonar en los que reside el receptor celular ACE-2. El diagnóstico debe realizarse mediante una RT-PCR que detecte alguno de los tres genes principales del virus (E, RpRd o N). Esta técnica es la que se considera de referencia. La detección de anticuerpos (IgM e IgG) también puede ser útil en el diagnóstico agudo y de inmunidad. No se recomienda el empleo rutinario de técnicas de detección antigénica por su baja sensibilidad. No se dispone de antivirales específicos ni vacuna.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. Epidemiología. Síntomas clínicos.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo muy amplio de virus de distribución universal capaces de infectar al ser humano, pero sus principales huéspedes naturales preferentes lo constituyen multitud de especies animales (mamíferos y aves), en los que producen gran variedad de enfermedades. Como consecuencia de ello, debe considerarse la infección humana como una zoonosis; es decir, adquirida por contacto con algún animal infectado.

Los primeros coronavirus humanos (229E y OC43) fueron descritos por primera vez en 1966 a partir de las secreciones nasales de un paciente con rinitis (1,2).

ABSTRACT

On December 31, 2019, an outbreak of pneumonia of unknown etiology was detected in the city of Wuhan (China). A week later, a new coronavirus was isolated in these patients, initially designated as 2019-nCoV and later as SARS-CoV-2.

This is a new virus that is much closer genetically to bat coronaviruses than to human SARS. The new virus infects and replicates in the pneumocytes and macrophages of the lung parenchyma in which the cellular ACE-2 receptor resides. The diagnosis must be made by means of an RT-PCR that detected any of the three main genes of the virus (E, RpRd or N); this technique being considered a reference. Antibody detection (IgM and IgG) can also be useful in acute diagnosis and immunity. The routine use of antigen detection techniques is not recommended due to its low sensitivity. No specific antivirals or vaccine are available.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. Epidemiology. Clinic symptoms.

Los incluidos en el grupo de los alfa-coronavirus, como el 229E (1a) y el NL63 (1b, 2004), producen infecciones respiratorias leves o moderadas, al igual que algunos de los miembros del grupo beta-coronavirus, como el OC43 (2a) y el HKU1 (2a, 2005) (Fig. 1). Estas infecciones respiratorias se presentan preferentemente durante la temporada invernal y afectan por igual a niños y a adultos.

Además de estos coronavirus, hasta 2019 se conocía la existencia de dos coronavirus nuevos que también habían infectado de forma epidémica a la población humana. Así, el SARS-CoV (beta-coronavirus, 2b), causante del *severe acute respiratory syndrome*, apareció en 2002 en la provincia china de Guangdong y se extendió por todo

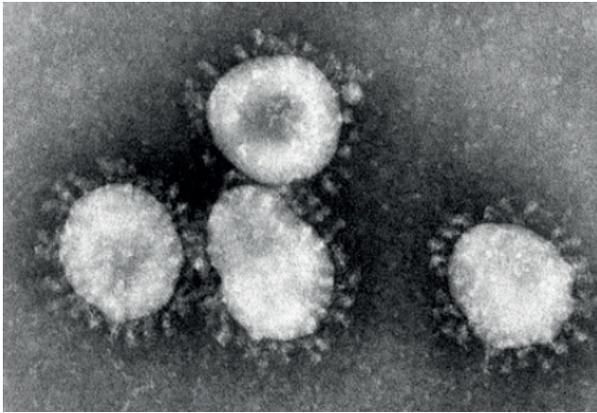


Fig. 1. Imagen de microscopio electrónica del SARS-CoV-2 en la que se observan las espículas de la envoltura que le dan un aspecto de corona.

el sudeste asiático. El último caso confirmado fue en septiembre de 2003. Este virus infectó a unas 8000 personas y causó 774 fallecimientos (tasa de letalidad del 9,5 %). Su índice de contagio (R_0) presentó un valor cercano al 4, lo que facilitó su rápida expansión (3,4).

En 2012 apareció en Oriente Medio un nuevo coronavirus que causó procesos respiratorios graves (*middle east respiratory syndrome*) y que fue designado como MERS-CoV (beta-coronavirus, 2c). En todos los casos en que está implicado este virus puede encontrarse un vínculo epidemiológico con la península arábiga, aunque un importante brote se exportó a Corea del Sur (5,6). A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV sigue circulando en la actualidad y presenta una tasa de letalidad cercana al 35 % y un R_0 no superior a 1 y, por ello, no ha mostrado una capacidad de difusión excesiva, confinado a la zona geográfica de origen (3-6).

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. Una semana después, el 7 de enero de 2020, se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV (7,8). El 11 de febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2 (1). Los estudios de reconstrucción genética ancestral realizados por Li y cols. (9) en 12 secuencias genómicas humanas del nuevo virus parecen indicar que este virus ya circulaba por Wuhan el 9 de noviembre de 2019, aunque con un intervalo de credibilidad del 95 %, que lo sitúa entre el 25 de septiembre y el 19 de diciembre de 2019. De este modo, el mercado y la posible presencia de superpropagadores determinaron la rápida difusión y expansión del virus entre los que se encontraban en esas instalaciones.

Puede considerarse que nos encontramos frente a la tercera epidemia/pandemia zoonótica causada por un

coronavirus en el siglo XXI. Por ello, la OMS declaró el 30 de enero de 2020 que se trataba de una emergencia internacional de salud para que todos los países se prepararan para la enfermedad (1,7,8,10).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SARS-COV-2

Los coronavirus son unos virus redondeados de unos 120-160 nm de diámetro rodeados de una envoltura lipídica externa derivada de la membrana citoplasmática de la célula que infectan. Reciben su nombre de "corona" por el aspecto que presentan en microscopía electrónica, en la que el gran tamaño de la proteína externa o espícula les confiere un aspecto de corona alrededor del cápside del virus (Fig. 1).

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y, dentro de ellos, al clado o linaje 2, que está mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos (BatsCoV) que al del SARS humano (Fig. 2). El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena (monocatenario) de unos 30 000 nucleótidos y seis ORF (*open reading frames*), idénticos al resto de coronavirus, que codifican las proteínas del nucleocápside (N), de la envoltura lipídica (E), de la membrana (M) y de la espícula externa (S), además de varios genes adicionales de carácter regulador (7,8) (Fig. 3).

La mayoría de estos genes solo presentan una homología del 80 % con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo, los genes implicados en la replicación (ORF1a y b) presentan una homología del 94 % con este virus (3,11-13). A pesar de ello, la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa ARN-dirigida (RpRd, gen ORF 1b) y el gen S, muestran que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13). La proteína S del nuevo coronavirus presenta < 75 % de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos, pero una identidad del 93 % con la procedente del coronavirus del murciélago anterior. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV-2, que sería algún murciélago salvaje del sudeste asiático. Según Zhou y cols. (8,12), este coronavirus sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago (80-85 %) y el de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario).

La proteína S de la superficie de los coronavirus es la encargada de su unión al receptor celular y del proceso de fusión con este, lo que determina el tropismo y la capacidad de transmisión en un nuevo huésped, además de ser el antígeno inmunodominante, por ser el más externo, y el reconocido más intensamente por el sistema

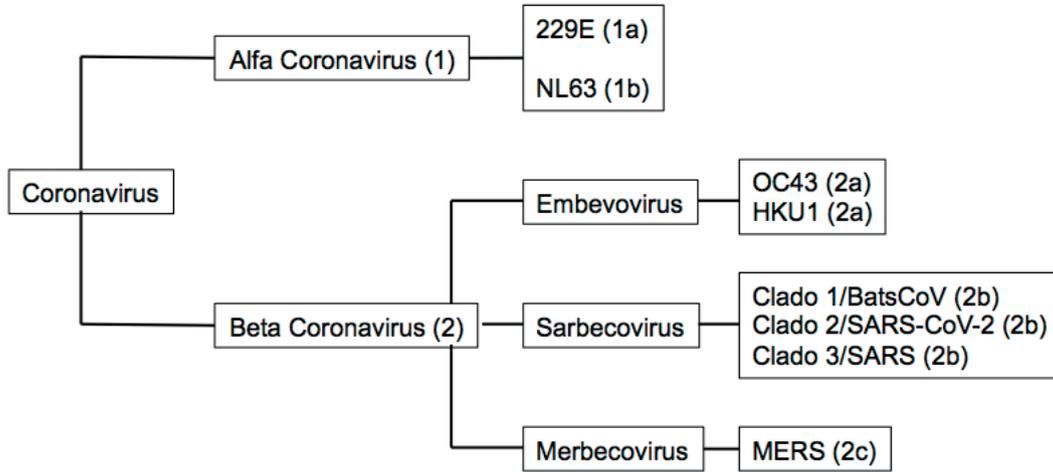


Fig. 2. Clasificación taxonómica simplificada de los coronavirus humanos y relacionados (murciélagos, BatsCoV).

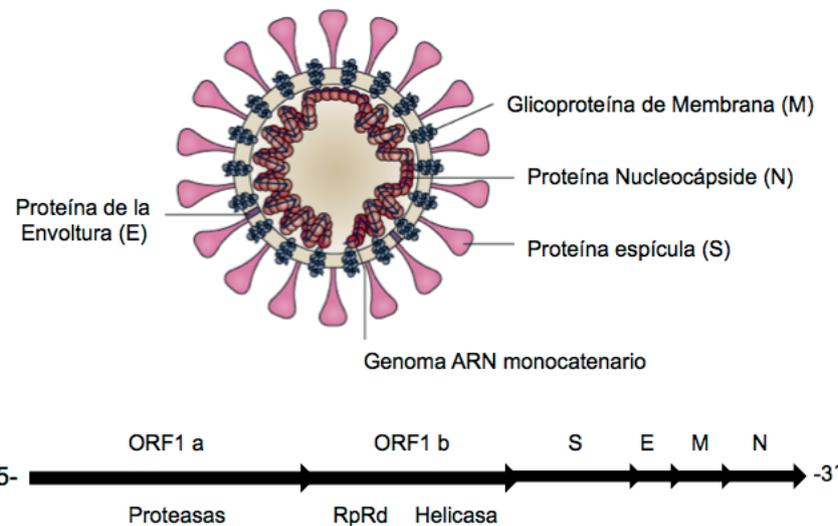


Fig. 3. Estructura esquemática general de los coronavirus humanos y de su organización genómica con las cuatro principales proteínas (modificado de Cui y cols.) (16).

inmune del huésped (14,15). Para que la proteína S pueda ejercer su función debe ser previamente hidrolizada (es decir activada) por las proteasas locales tisulares (pulmonares), dando lugar al fragmento S1, responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión. A pesar de que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se encuentran en diferentes linajes genéticos, poseen alrededor de 50 aminoácidos conservados en la posición S1, mientras que la mayoría de los procedentes de murciélagos muestran importantes variaciones antigénicas en esta zona sensible (11,16).

La capacidad de la proteína S1 para unirse a la célula se localiza en su dominio C-terminal. Los estudios filogenéticos de esta zona han demostrado que la perteneciente al SARS-CoV-2 es casi idéntica a la del SARS-CoV

y está mas alejada de la cepa homóloga del murciélago, lo que hace pensar en un proceso evolutivo de adaptación a los receptores de las células humanas siguiendo el mismo proceso que hizo el SARS-CoV en 2002 (11). Al igual que muchos otros virus con genoma ARN, la tasa de mutación de los coronavirus es de 10^{-4} sustituciones nucleotídicas por posición, que se produce básicamente en los primeros ciclos replicativos. Por esta razón se les considera como cuasiespecies; es decir, poblaciones genéticas heterogéneas con elevada plasticidad evolutiva y adaptativa (11,16). Por ello, es sorprendente que las secuencias genéticas de los SARS-CoV-2 de diferentes pacientes sean absolutamente idénticas (99,9 %). Este dato sugiere que este nuevo coronavirus se originó de una única fuente en un período de tiempo muy corto y fue

detectado de forma muy precoz en los primeros días de su diseminación humana (9,11,14-17).

En el estudio realizado por Tang y cols. (18) sobre más de 100 secuencias genéticas del SARS-CoV-2 se ha demostrado la existencia inicial de dos variantes o tipos genómicos denominados S y L. Se postula que la variante S, algo más corta, podría ser la original iniciadora de la epidemia y procedente del huésped intermedio, mientras que la variante L evolucionó a partir de la anterior y representaría la forma genómica adaptada a la especie humana. Al inicio de la epidemia existía un ligero predominio de la forma S, pero a mediados de enero la variante L representaba el 70 % de las detectadas en los pacientes. Se ha postulado que esta variante se ha convertido en predominante por su mayor capacidad de transmitirse o de replicarse a nivel celular humano (18).

El SARS-CoV-2 infecta y se replica de forma eficiente en los neumocitos, macrófagos y células dendríticas de las partes más profundas del parénquima pulmonar en las que reside el receptor celular ACE2 (*angiotensin converting enzyme II*), que es utilizado por este virus para unirse a estas células e iniciar el proceso infeccioso (7,11,16). Este receptor celular es el mismo que utilizó el SARS-CoV para infectar al ser humano, de modo que la patofisiología del nuevo coronavirus a nivel pulmonar probablemente sea muy parecida, con un predominio evidente de las neumonías graves y baja afectación del tracto respiratorio superior (19-21). Diferentes estudios han demostrado la presencia de este receptor ACE2 en otros territorios corporales, como el corazón, el intestino, el riñón y la vejiga urinaria (22) y, más recientemente, a nivel cerebral (23). Este hecho podría explicar alguna de las manifestaciones clínicas de la infección, aunque no ha podido comprobarse que en estos territorios existan las proteasas capaces de activar a la proteína S del nuevo coronavirus y a pesar de que se ha observado que esta proteína posee un punto de corte o activación diferente al descrito en el SARS-CoV que le permite ser activado por las denominadas proteasas transmembrana de serina o furina-like, que sí están ampliamente distribuidas en las células de estas zonas orgánicas (22,23).

Existe escasa información sobre la situación de la inmunidad innata en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. En un primer estudio de Wuhan sobre 99 casos se observó un aumento de los neutrófilos totales (38 %), linfopenia (35 %), aumento de la IL-6 sérica (52 %) y de la proteína-C reactiva (84 %). Los pacientes que ingresaban en la UCI presentaban niveles plasmáticos elevados de citoquinas, tales como IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF-alfa (24). Todos estos datos parecen sugerir la participación directa de un proceso proinflamatorio en la progresión y en la gravedad de la enfermedad. Este mismo aumento de citoquinas ya se había observado en las infecciones causadas por el SARS-1 y el MERS (24,25). Los diferentes estudios han mostrado que los coronavirus están especialmente adaptados para evadir el sistema

inmune del huésped y dificultar su respuesta. Este hecho explicaría el largo período de incubación (2-14 días) comparado con la gripe (1-4 días). Este largo período se debería probablemente a sus propiedades evasoras y su capacidad para escapar de la detección por el sistema inmune en las primeras etapas de la infección (24).

Por otro lado, se ha comprobado, de acuerdo con la afinidad de la proteína S1 por el receptor ACE2, que el nuevo coronavirus no es capaz de infectar a la civeta (intermediario del SARS-CoV) ni tampoco a los ratones, por lo que no podrán utilizarse como modelos experimentales, salvo que se modifiquen genéticamente. Los animales que sí han mostrado capacidad para ser infectados por el SARS-CoV-2 son los cerdos, los hurones, los gatos y los primates no humanos, de modo que podrían ser huéspedes intermediarios y/o modelos de experimentación (9,14,15,17).

RESERVORIO Y HUÉSPED INTERMEDIO

De acuerdo con los conocimientos obtenidos con los coronavirus causantes del SARS y el MERS, también el SARS-CoV-2 debería presentar como reservorio natural alguna de las múltiples especies de murciélagos que habitan el sudeste asiático, o quizás en la profundidad de África, de la que proceden los anteriores. Los análisis genéticos y filogenéticos han mostrado su elevada relación con varios coronavirus de estos mamíferos y muy estrechamente con los relacionados con el causante del SARS (3,4,7,26).

A pesar de la importancia de los murciélagos en la biología evolutiva de los coronavirus, en el caso del SARS-CoV-2 no parece que se haya producido el paso directo desde este animal al ser humano (8). Las principales razones que apoyan este hecho son que: a) el brote se inició a finales de diciembre de 2019, periodo en el cual la mayoría de especies de murciélagos de la región de Wuhan están hibernando; b) según los epidemiólogos chinos, en el mercado de Huanan (Wuhan) no se encontraron ni se vendían murciélagos, ya que era de pescado y mariscos, aunque sí se encontraron otros mamíferos convencionales; c) la identidad de la secuencia genética del SARS-CoV-2 y su homóloga bat-SL-CoVZC45 es inferior al 90 %, lo que indica que forma una rama filogenética distinta del humano, por lo que este virus del murciélago y su semejante (bat-SL-CoVZC21) no pueden considerarse como los ancestros directos del humano; y d) en los coronavirus previos causantes de epidemias humanas siempre pudo encontrarse un huésped intermedio, por lo que en este caso también debe existir (11,17).

Dos especies animales parecían ser los candidatos a huésped intermedio: algunas serpientes o un mamífero con escamas denominado pangolín. El estudio de Ji y cols. (15) ha postulado que el nuevo coronavirus

es una cepa recombinante entre una procedente del murciélago y otra de algunas especies de serpiente de la zona epidémica y que la zona afectada corresponde a los nucleótidos 21.500-24.000 del gen que codifica la proteína S1 (determinante del tropismo humano). La secuencia de este reptil le habría permitido al nuevo virus adquirir la capacidad para infectar al ser humano. Sin embargo, es la primera vez que se describen a las serpientes como huéspedes de los coronavirus, y el análisis de Robertson y cols. (23) no confirma los hallazgos previos (17). Por otro lado, Lam y cols. (27), mediante análisis metagenómicos, han descrito por primera vez la presencia de secuencias genéticas en el pangolín de Malasia (*Manis javanica*), filogenéticamente relacionadas con el SARS-CoV-2, especialmente en la secuencia que codifica la proteína S de unión al receptor ACE2 celular. Estos autores consideran que este mamífero debería ser considerado como el huésped intermediario y retirarlo de los mercados para prevenir nuevas transmisiones zoonóticas.

DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

Actualmente, las pruebas de amplificación genómica o de ácidos nucleicos (RT-PCR), la tomografía computarizada (TAC) y algunos parámetros hematológicos son las herramientas principales que se utilizan para el diagnóstico clínico de la infección por el SARS-CoV-2. El diagnóstico específico de la infección por este virus debe realizarse mediante una RT-PCR en tiempo real que detecte las dianas propias de este virus (preferentemente los genes E y NP), junto al gen común de la ARN-polimerasa (RpRd) (28). La RT-PCR permite realizar no solo el diagnóstico inicial, es la técnica que más precozmente detecta el virus (2-3 días de la infección), el seguimiento (carga viral) y su cinética replicativa en cada paciente. En estos momentos se considera que es la técnica diagnóstica de referencia de mayor sensibilidad y especificidad, siempre que la muestras respiratorias (aspirado nasofaríngeo u otras) o de otro tipo (heces, sangre u orina) se recojan de forma adecuada. Se recomienda, además, para el cribado de las personas asintomáticas, monitorización de los contactos y la vigilancia activa de nuevos casos (28,29).

Se ha observado que la RT-PCR puede permanecer positiva hasta 30 días en personas en las que la sintomatología ya ha desaparecido. Por ello debe valorarse de forma individualizada el proceso del fin del aislamiento de estos pacientes mientras mantengan el positivo en esta prueba. Debe recordarse que lo que detecta es tan solo una parte del genoma del virus, de modo que no podemos saber con total seguridad si el virus posee capacidad replicativa o infectiva, aunque se ha comprobado que en ausencia del virus no hay contagiosidad. La presencia del virus en la orofaringe con elevada carga viral, incluso

antes de la aparición de los síntomas, aunque sin una demostrada capacidad replicativa en esta zona, es la que determina su transmisibilidad, evidentemente asociada a los mecanismos que facilitan la expansión de los mismos, como la tos, estornudo y expectoración, sin olvidar el importante papel del contacto directo a través de las manos u otros fómites de la persona infectada (9,17).

Zou y cols. (30) han analizado la carga viral del SARS-CoV-2 en la faringe y en las fosas nasales de personas sintomáticas y no sintomáticas y han observado que las cargas más elevadas se detectan a partir del momento de inicio de los síntomas y que es algo mayor en las fosas nasales. Es especialmente relevante el dato de que la carga viral de las personas asintomáticas es muy similar a la de los sintomáticos y puede persistir en algunas ocasiones hasta 5 días, lo que apoya la posible transmisión eficiente de este tipo de personas. En otro estudio se ha comprobado que la carga viral es más elevada en las personas de > 70 años y en la enfermedad grave, además de prolongarse la excreción viral un mayor número de días, probablemente debido a la disminución de la respuesta inmune innata de estas personas (31).

Un estudio realizado por Zhang y cols. (29) ha confirmado la presencia del SARS-CoV-2 en la faringe, heces y sangre, de modo que podría transmitirse por estas tres rutas, aunque su presencia se ha detectado solo por biología molecular y no puede asegurarse su capacidad infectiva en un nuevo huésped. También han observado cómo en pacientes con frotis faríngeo negativo podía detectarse el virus en las heces, especialmente a los 4-5 días del inicio de la sintomatología, produciéndose un paso secuencial oro-fecal. Según estos autores, no podría descartarse la infección con solo un frotis faríngeo negativo, aunque la vía aérea sigue siendo la principal ruta de transmisión del virus (29).

A pesar de su elevada eficacia, este tipo de pruebas genómicas pueden presentar algunas limitaciones: tiempos de respuesta largos (generalmente se tardan unas 3-4 horas en la obtención de los resultados) y una realización complicada, ya que requieren de laboratorios certificados, equipos costosos y técnicos capacitados para su realización e interpretación y, además, como ya se ha mencionado, pueden presentar resultados falsos negativos si las muestras no se obtienen de forma adecuada. Todas estas limitaciones hacen que la RT-PCR, aunque sea la adecuada para el diagnóstico y la detección de pacientes con sospecha clínica, precise complementarse con otras pruebas. Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de una prueba rápida, fácil de usar, sensible y precisa para identificar rápidamente a los pacientes infectados de SARS-CoV-2 para prevenir la transmisión del virus y asegurar el tratamiento oportuno de los pacientes (28,29).

La detección de anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 en la sangre del paciente es una buena opción para un diagnóstico rápido, simple y altamen-

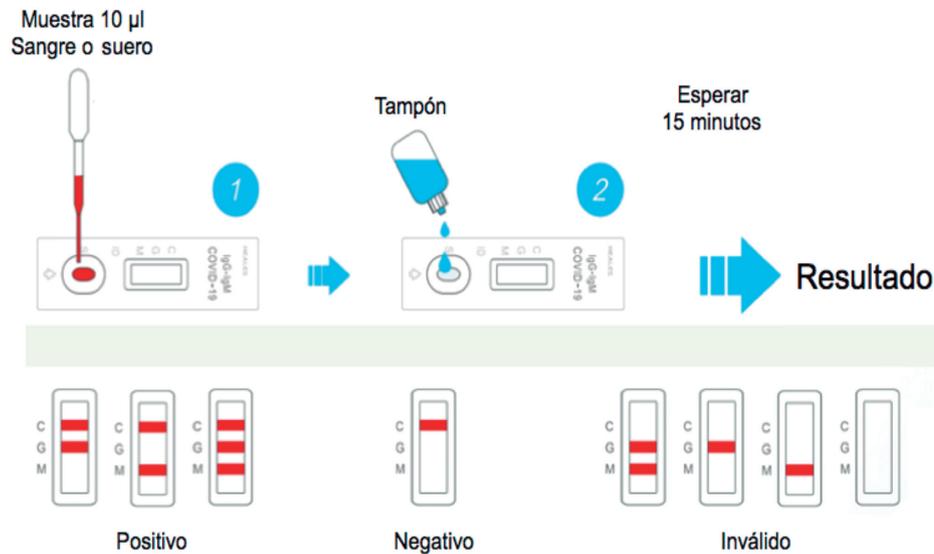


Fig. 4. Esquema de un test rápido serológico para la detección de anticuerpos IgG e IgM frente al SARS-CoV-2 (modificado de Biogen, España).

te sensible (Fig. 4). Es ampliamente aceptado que la IgM proporciona la primera línea de defensa durante las infecciones virales, antes de la generación de respuestas de IgG adaptativas y de alta afinidad que son importantes para la inmunidad a largo plazo y la memoria inmunológica. Se ha observado que, después de la infección por SARS, el anticuerpo IgM puede detectarse en la sangre del paciente a los 3-6 días después de la infección, mientras que la IgG puede detectarse después de 8 días. Dado que el SARS-CoV-2 pertenece a la misma familia, se asume que su proceso de generación de anticuerpos es similar, y la detección de anticuerpos IgG e IgM es un marcador de infección. Además, la detección de anticuerpos IgM tiende a indicar una exposición reciente (se postula que permanecen positivos solo durante 30 días), mientras que la detección de anticuerpos IgG indica la exposición al virus hace algún tiempo (infección pasada) y, probablemente, permanecerán presentes a lo largo de la vida (inmunidad duradera). Por lo tanto, la detección rápida de anticuerpos IgM e IgG puede aportar valor al diagnóstico y al tratamiento de la enfermedad COVID-19. La serología podría ser útil para conocer los casos asintomáticos y para los estudios de seroprevalencia dentro de una población determinada (32-34).

En la actualidad ya se ha diseñado un diagnóstico serológico (ELISA para IgG e IgM) utilizando la nucleoproteína (NP) del coronavirus del murciélago, que presenta una identidad genética del 92 % y no muestra reacción cruzada con la del resto de coronavirus (11,13,28). Los resultados demuestran que el 94,8 % de los pacientes presentaba IgM e IgG positivas de forma simultánea en el momento del estudio serológico y que a los 5 días del inicio de la clínica el 50 % de los pacientes ya presen-

taba una IgG-positiva y a los 14 días, el 100 % (28,29). Sin embargo, parece que en el futuro el mejor antígeno para detectar la máxima sensibilidad de los estudios serológicos se obtendrá con la utilización de la proteína S del SARS-CoV-2, ya que es la proteína más externa del virus y la que induce la máxima respuesta inmunológica; además, se ha observado *in vitro* que los anticuerpos dirigidos contra esta proteína poseen capacidad de neutralizar al virus e impedir la infección de nuevas células (32-34). Sin embargo, debe recordarse que la sensibilidad y la especificidad de los ensayos serológicos son variables y dependen del antígeno utilizado y del sistema de lectura. De este modo, los test rápidos (inmunoquimografía) poseen una menor sensibilidad que la serología convencional (enzimoinmunoensayos [ELISA] o quimioluminiscencia), actualmente ya utilizada en la rutina diagnóstica (33,34).

Aunque no existen muchos estudios sobre la utilidad de la detección de antígenos propios del virus en las muestras respiratorias, sí parece demostrado que presentan mayor sensibilidad en muestras nasales debido a la mayor carga viral presente en ella. Estas pruebas se basan en la detección de alguna de las proteínas del virus obtenidas tras un proceso de lisis y purificación (Fig. 5). Por lo tanto, su eficacia va a variar ampliamente entre las diferentes alternativas comerciales, aunque experiencias previas con otros virus, como el de la gripe, predicen sensibilidades entre el 30-40 %. En un reciente estudio comparativo en el que se detectaba como antígeno viral la proteína N (nucleocápside), cuando la RT-PCR era positiva a < 40 Ct (baja carga viral), la sensibilidad era tan solo del 68 %, aunque la especificidad era del 100 %. Pero en las muestras de alta carga (Ct < 30), la sensibilidad alcanzó al 98 %,

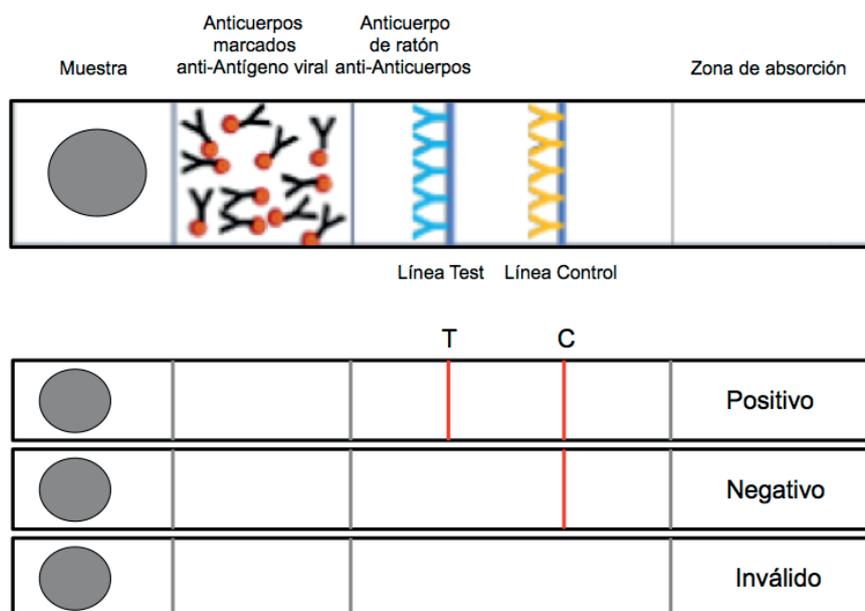


Fig. 5. Esquema de un test rápido para la detección antigénica frente al SARS-CoV-2 (modificado de Diaio y cols.) (35).

manteniendo la especificidad del 100 % (35). Además, en este estudio pudo detectarse la presencia de este mismo antígeno en el 73,8 % de las orinas de pacientes positivos en muestras respiratorias (35).

Debido, por lo tanto, a estas discrepancias y a la variabilidad analítica de las técnicas rápidas de detección antigénica, es muy importante analizar previamente su sensibilidad y su especificidad antes de utilizarlas de una forma rutinaria. Tanto las técnicas serológicas rápidas como las antigénicas (individuales) presentan, además, el inconveniente de no permitir el estudio de gran cantidad de muestras de forma simultánea y no pueden aplicarse para estudios de seroprevalencia para el diagnóstico de confirmación, por lo que la interpretación de todas estas pruebas debe seguir los protocolos establecidos por las autoridades sanitarias (36).

Existe también la posibilidad de utilizar como metodología diagnóstica el aislamiento de este virus en cultivos celulares utilizando las líneas Vero y Huh7. El efecto citopático se detecta a los 3 días de incubación y puede detectarse mediante una inmunofluorescencia dirigida contra la NP (19). Sin embargo, para utilizar los cultivos celulares es preciso disponer de medidas extremas de bioseguridad que no están al alcance de todos los laboratorios. Podrían ser útiles en aquellos pacientes que a pesar de la mejoría clínica total siguen presentando una RT-PCR positiva durante un largo período de tiempo. En este caso, el no aislamiento del SARS-CoV-2 en el cultivo celular indicaría la presencia de fragmentos genómicos y ausencia de virus replicativo e infectivo, con lo que la capacidad de contagio sería mínima.

Finalmente, en la actualidad, y ante la ausencia de una vacuna, la única alternativa que puede utilizarse en los pacientes es el tratamiento con fármacos antivirales. Inicialmente se han estudiado, tanto *in vitro* como en modelos animales, fármacos tales como la ribavirina, el interferón y la combinación lopinavir-ritonavir; sin embargo, la eficacia de todos ellos es muy controvertida (37).

Los análogos de los nucleótidos son una buena alternativa en algunas infecciones víricas. Entre ellos, destaca el remdesivir (GS-5734), que ha mostrado eficacia terapéutica en las infecciones causadas por el virus ébola, Nipah y por los coronavirus SARS y MERS (38,39). Los datos de seguridad y biodisponibilidad obtenidos en los pacientes de ébola pueden ser la base para su utilización en humanos infectados por el SARS-CoV-2. En estos momentos se han iniciado en China varios ensayos clínicos para establecer su eficacia tanto en pacientes no hospitalizados como en casos graves con ingreso hospitalario (38-40).

Estamos, pues, frente al reto que nos ofrece una nueva pandemia de infección respiratoria aguda causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Todavía desconocemos muchos aspectos virológicos, epidemiológicos y clínicos de esta infección, por lo que a medida que aparezcan nuevos estudios podremos ir actualizando nuestro conocimiento. Una vez más nos enfrentamos a una nueva pandemia viral sin antivirales específicos ni vacuna, y de nuevo solo las recomendaciones epidemiológicas clásicas (aislamiento, vigilancia y seguimiento) permitirán hacerle frente como ha ocurrido en otras situaciones parecidas.

CORRESPONDENCIA:

Jordi Reina
 Unidad de Virología
 Hospital Universitario Son Espases
 Carretera de Valldemossa, 79
 07120 Palma de Mallorca
 e-mail: jorge.reina@ssib.es

BIBLIOGRAFÍA

- Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. *Am J Clin Pathol* 2020. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa029
- Liu SL, Saif L. Emerging viruses without borders: the Wuhan coronavirus. *Viruses* 2020;12:130. DOI: 10.3390/v12020130
- Velavan TP, Meyer CG. The Covid-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 2020. DOI: 10.1111/TMI.13383
- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. *Int J Infect Dis* 2020;91:264-6. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
- Editorial. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30186-0
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12:135. DOI: 10.3390/v12020135
- Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMe2001126
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952
- Li X, Zai J, Wang X, et al. Potential of large “first generation” human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020;1-7. DOI: 10.1002/jmv.25693
- Thompson RN. Novel coronavirus outbreak in Wuhan, China, 2020: intense surveillance is vital for preventing sustained transmission in new locations. *J Clin Med* 2020;9:498. DOI: 10.3390/jcm9020498
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Chan J, Yuan S, Kok K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9
- Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus 2019-nCoV may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25682
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev* 2019;17:181-92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China. Key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
- Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev* 2020. DOI: 10.1093/nsr/nwaa036/5775463
- Xu Z, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associate with acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30076-X
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Chen Zhou M, Dong X, Qu F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RAN-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;180:1-12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Jiang S, Shi ZL. The first disease X is caused by a highly transmissible acute respiratory syndrome coronavirus. *Virologia Sinica* 2020. DOI: 10.1007/s12250-020-00206-5
- Lam TTY, Shum MH, Zhu HC, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.13.945485
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> [acceso 3 de febrero 2020].
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
- Zou LZ, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001468
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
- Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25727
- Jia X, Zhang P, Tian Y, et al. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.28.20029025
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
- Diao B, Wen K, Chen J, et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524
- Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2. 22 de Abril de 2020.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;O:1-3. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- De Witt E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the Rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS* 2020. DOI: 10.1073/pnas.1922083117/-/DCSupplemental
- Lu H. Drug treatment options for the 2019-nCoV (2019-nCoV). *BioSci Trends* 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01020
- Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al Sars-CoV-2. *Rev Esp Quimoter* 2020. DOI: 10.37201/req/098.2020.