

SESIÓN CIENTÍFICA
DEL DÍA 3 DE DICIEMBRE DE 2020

PRESIDE EL
EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

CORONAVIRUS SARS-COV-2:
CONOCIEDO AL ENEMIGO

POR EL
ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA
ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

CORONAVIRUS SARS-COV-2: CONOCIENDO AL ENEMIGO

LOS ANTECEDENTES

La primera relación entre patología humana y coronavirus se produce en los años 60, cuando investigadores ingleses y norteamericanos, identifican dos coronavirus productores de resfriado común. La microscopía electrónica permite observar una estructura parecida a una corona solar que dará origen al término coronavirus para nominarlos y permite relacionarlos con los agentes de una patología variada en presentaciones clínicas y en especies afectadas que los veterinarios venían identificando desde mucho antes. De hecho, la primera descripción data de 1912 y el primer coronavirus cultivado se aisló en 1937 a partir de pollos con bronquitis infecciosa aviar. Los coronavirus son importantes patógenos productores de patología intestinal y respiratoria en mamíferos y aves.

Durante mucho tiempo se relacionaron, en lo que a patología humana se refiere, exclusivamente con cuadros leves de tracto respiratorio superior, hasta que entre 2002 y 2003 se produce la emergencia del SARS que revela a este nuevo coronavirus como un agente capaz de producir cuadros muy graves, con una mortalidad global asociada del 11%, pero que alcanzó el 63% en los mayores de 60 años.

Posteriormente, en 2012, emerge en Oriente Medio MERS-CoV como causa de cuadros respiratorios graves con una mortalidad del 35%. Aunque presumiblemente originario de murciélagos, se propagó eficazmente en dromedarios que actuarían como amplificadores del virus, ahora capaces de ser transmitidos de forma zoonótica al hombre. También se ha demostrado que puede haber transmisión interhumana por contacto estrecho.

El más reciente, y puede que no el último, de los coronavirus productores de patología humana es SARS-CoV-2 agente causal de la pandemia de COVID-19 en la que estamos plenamente inmersos.

En tan solo dos décadas tres nuevos coronavirus han emergido ocasionando graves problemas de salud pública, que en el caso de SARS-CoV-2 ha

adquirido carácter pandémico ocasionando una morbimortalidad insospechada y una propagación tan rápida como difícil de contener.

El avance en el conocimiento de este virus, como sucede siempre que profundizamos en el estudio de algo desconocido, va revelándonos, en una cascada casi arrolladora, nuevos hallazgos que permiten acercarnos a su esencia, a la par que aparecen inesperadas incógnitas que requieren nuevas vías para su exploración.

Son muchas las preguntas a las que no podemos responder, lo que nos asombra y llena de estupor, engraidos como estábamos, en nuestro mundo desarrollado y digital, de haber superado con nuestra tecnología y conocimientos el desafío de la patología infecciosa.

Y desde esta incertidumbre, que despierta no poca preocupación, seguimos sin poder responder con certeza a preguntas clave para entender qué ha sucedido y qué cabe esperar en la evolución de su propagación.

Vamos a intentar recopilar y relatar algunos aspectos de este virus que nos ayuden a entender mejor su comportamiento y con ello qué ha sucedido y qué puede ser más útil para combatirlo.

¿QUIÉNES SON LOS CORONAVIRUS?

Los coronavirus con un tamaño de 125 nanómetros tienen entre 26 y 32 kilobases, lo que sitúa a su genoma entre los de mayor tamaño dentro de los ribovirus. Poseen membrana de envoltura de la que se proyectan peplómeros de naturaleza glicoproteica a modo de espículas que remedan una corona solar. En su nucleocápside, de simetría helicoidal, albergan RNA monocatenario de polaridad positiva. La envoltura lipídica los hace sensibles a las condiciones ambientales adversas, como el calor, la desecación, la luz ultravioleta, los detergentes o las variaciones de pH.

Pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*. Se conocen 26 especies que se clasifican en 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Solo los dos primeros incluyen cepas patógenas para la especie humana.

Los *Betacoronavirus* se dividen en 5 subgéneros: *Embecovirus*, *Sarbecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* y *Hibecovirus*. Los SARS-CoV pertenecen al subgénero *Sarbecovirus*.

¿QUÉ CORONAVIRUS PRODUCEN PATOLOGÍA HUMANA?

De entre las numerosas especies descritas, siete pueden afectar al hombre.

Cuatro de ellas producen cuadros catarrales generalmente leves, de las que dos (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) provienen de roedores y las otras dos (HCoV-229E y HCoV-NL63) de murciélagos.

Se les considera responsables del 15 al 30% de todos los resfriados y también se han relacionado con la producción de gastroenteritis.

Los tres coronavirus que causan enfermedades graves parecen provenir de los murciélagos, si bien requieren de un huésped intermediario para poder alcanzar al hombre.

MERS-CoV, agente causal del síndrome respiratorio de Oriente Medio, se propaga en los camélidos.

SARS-CoV-1, productor del síndrome respiratorio agudo grave, se originó en la provincia china de Guandong en noviembre de 2002 y se expandió alcanzando a 33 países de los 5 continentes. Llegó al hombre tras su paso por civetas.

SARS-CoV-2, responsable de la actual pandemia de COVID-19, ha podido tener como huésped intermedio algún mamífero aún no identificado con seguridad, aunque entre los candidatos sospechosos figuran el pangolín, los perros mapache y los visones.

A destacar que algunos de estos animales están a la venta en mercados orientales que ofrecen animales vivos en condiciones escasamente higiénicas.

¿CUÁL ES EL ORIGEN DE SARS-CoV-2?

Aunque el origen de SARS-CoV-2 es todavía materia de investigación, comparte el 96% de su material genético con un coronavirus encontrado en murciélagos de una cueva de la provincia china de Yunnan, si bien la proteína de las espículas que utiliza SARS-CoV-2 para penetrar en las células diana del hombre difiere de la del virus propuesto como antecesor que, además, parece incapaz de infectar al hombre.

LOS MURCIÉLAGOS COMO FUENTE DE CORONAVIRUS

Los murciélagos son un grupo único y altamente diversificado de mamíferos que albergan el segundo mayor número de especies. Esta diversificación implica también la existencia de numerosas células y receptores que los habilitan para actuar como huéspedes potenciales de una gran variedad de virus, lo

que unido a su capacidad para volar, facilita la diseminación de los virus que albergan e incrementa la posibilidad de transmitirlos entre diferentes especies. Sabemos que son huéspedes de virus altamente patógenos, como el virus de la rabia y otros Lyssavirus, los virus Hendra, Nipah, Ebola y son el reservorio más importante para numerosos virus de las subespecies Alfacoronavirus y Betacoronavirus.

Como hemos comentado, la diversidad de especies de estos quirópteros y su capacidad para volar explican su presencia en todo el mundo. Su longevidad y las colonias multitudinarias que forman, con muchos individuos hacinados, facilitan también la propagación viral. Por último, las agresiones al ecosistema en algunas zonas reducen sus hábitats naturales y los lleva a desplazamientos que los aproximan a zonas más habitadas, en las que hay más posibilidad de transmisión al hombre y a los animales domésticos.

Las mutaciones y recombinaciones, que son frecuentes en esta muy amplia familia de coronavirus, vienen a hacer muy complejo recomponer la historia evolutiva de las nuevas variantes, como SARS-CoV-2. Se ha sugerido que el virus pandémico, o algún ancestro muy próximo, ha podido permanecer oculto en algunos animales durante décadas. Se especula que tras un largo proceso evolutivo que incluyó la emergencia de numerosas variedades en murciélagos y, posiblemente, en pangolines, SARS-CoV-2 dio el salto a la especie humana.

VERSATILIDAD GENÓMICA: MUTACIONES Y RECOMBINACIONES

Los coronavirus pueden captar y recombinar fragmentos notables de su RNA con otros coronavirus, lo que los dota de una gran versatilidad, de modo que virus relativamente distantes pueden recombinarse en una misma célula para originar nuevas cepas capaces de infectar células distintas o saltar a una nueva especie huésped.

Por otra parte, son uno de los pocos ribovirus con un mecanismo de corrección de errores que protege al virus de la acumulación de mutaciones que podrían debilitarlo.

Las recombinaciones suceden frecuentemente en los murciélagos, que albergan hasta 61 virus que pueden infectar al hombre, con especies de estos quirópteros que pueden portar hasta 12 virus diferentes. Como sucede con los reservorios más eficaces para el mantenimiento del agente que albergan, en la mayoría de los casos, los virus no son dañinos para los murciélagos lo que facilita que se perpetúe en ellos la infección, y de este modo, se refuerza su papel como reservorio.

VERSATILIDAD Y ESTABILIDAD GENÉTICAS

Aun teniendo una notable capacidad de variación genética, SARS-CoV-2 mantiene bastante bien la estabilidad en su genoma, lo que parece fruto de los eficaces mecanismos de reparación genética que alberga este virus. De hecho, el análisis de la diversidad genética existente en miles de genomas de coronavirus secuenciados, pone de manifiesto la existencia de dos linajes principales, ambos de origen chino, que se han ido diversificando en el curso de su propagación pandémica, lo que ha permitido identificar 160 cepas con alguna diferencia en su genoma. No obstante la variabilidad es muy pequeña, de modo que el porcentaje de similitud alcanza el 99,9%.

El interés de estas investigaciones no solo radica en conocer la historia natural de este nuevo virus, sino en mantener una vigilancia que anticipe la posible emergencia de nuevas variantes y, a través de su investigación, diseñar intervenciones que puedan ser eficaces para frenar su aparición y para preparar medidas de protección que puedan evitar propagaciones de alcance universal, como ha sucedido con la actual pandemia.

¿HAY OTROS HUÉSPEDES DE SARS-CoV-2 QUE PUEDEN ADQUIRIR Y PROPAGAR EL VIRUS?

Se han descrito brotes masivos en granjas de visones con la afección de casi 200 granjas en Dinamarca que han llevado a tomar medidas muy drásticas para evitar su transmisión y a generar una alerta para su vigilancia por parte del ECDC. El temor radica en la rápida propagación en los visones y las diferencias biológicas entre estos animales y el hombre, que podrían facilitar la acumulación de mutaciones y dar a lugar a variantes con capacidad para propagarse en la especie humana. De hecho, el Statens Serum Institut ha identificado siete mutaciones únicas en la proteína S que usa el virus para penetrar en las células, lo que podría repercutir en la respuesta inmune, en posibles reinfecciones e incluso en la respuesta a las vacunas frente a esta diana.

¿QUÉ FACTORES PROPICIAN SU CAPACIDAD PARA INFECTAR Y PROPAGARSE EN EL HUÉSPED HUMANO?

La capacidad demostrada de SARS-CoV-2 para infectar y multiplicarse en las células del tracto respiratorio alto, comparable a la que muestran los coronavirus que producen catarros, posibilita una fácil transmisión aérea, mientras que la invasión de las células pulmonares, en lo que se asemejan a MERS-CoV y SARS-CoV-1, es clave para permitir el desarrollo de cuadros graves; de modo

que se habrían combinado en el nuevo virus características presentes de forma separada en los coronavirus previamente conocidos, que vendrían a potenciar decisivamente tanto la capacidad de propagación como la capacidad patógena de SARS-CoV-2, haciéndolo mucho más peligroso.

La letalidad registrada para COVID-19 es unas 10 veces menor que la observada en el SARS. Aunque esta diferencia podría aparentar una menor capacidad patógena de SARS-CoV-2, estaría muy influenciada por su mayor capacidad de difusión, al replicarse eficazmente en las vías altas del tracto respiratorio, lo que le permite propagarse a un mayor número de huéspedes. Ello unido a que solo en algunos progresa la infección para alcanzar los pulmones, podría explicar una letalidad desigual, en la que, además de influir la virulencia del patógeno, sin duda influye decisivamente la diferente respuesta del huésped y el más amplio acceso a las vías aéreas superior e inferior de SARS-CoV-2.

¿QUÉ DETERMINANTES DE PATOGENIDAD SON CRÍTICOS PARA DESENCADENAR LA MORTALIDAD QUE PRODUCE?

Tanto SARS-CoV-1 como SARS-CoV-2 se unen al mismo receptor ACE2 (enzima 2 conversor de angiotensina) pero la afinidad es de 10 a 20 veces mayor para el segundo.

Los receptores ACE2 se expresan en las células endoteliales de los vasos sanguíneos de todo el organismo, si bien son particularmente abundantes en los alvéolos y los enterocitos.

Además, el virus pandémico parece valerse de un enzima de las células huéspedes, la furina, para romper la proteína de la espícula viral, proceso previo a la fusión del virus con la membrana de la célula huésped, que promueve la penetración y replicación del RNA viral. La furina, clave en este proceso, se encuentra, además de en el tracto respiratorio, en otros muchos tejidos del huésped. Para algunos autores, esta participación de la furina influiría en la capacidad del virus para pasar de célula a célula, de persona a persona y, posiblemente, de los animales al hombre.

¿CÓMO EVOLUCIONARÁ EN SU INFECTIVIDAD Y CAPACIDAD DE PROPAGACIÓN?

Algunos investigadores piensan que el virus se debilitará con el tiempo a través de una serie de mutaciones que atenuarían su virulencia, consiguiendo una mejor adaptación al huésped que facilite su convivencia con la especie humana. Ello le permitiría ser menos mortal y ganar más huéspedes en

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

los que propagarse, causando cuadros más leves o infecciones subclínicas que propician una mayor propagación silente. Esta teoría no conjuga bien con la estabilidad del genoma viral, que parece fruto de los eficaces mecanismos de reparación genética que alberga SARS-CoV-2.

Esta estrategia viral de atenuación de su virulencia, aparentemente más benigna, implica una más fácil difusión y una mayor dificultad para identificar casos y portadores, y con ello, la propagación del virus en poblaciones más susceptibles en las que la infección progresa con más facilidad hacia cuadros graves de difícil manejo y mal pronóstico, cuando además contamos con herramientas terapéuticas poco eficaces.

Otros autores especulan con la emergencia de variantes mutacionales de mayor agresividad o capaces de evadir mejor la respuesta defensiva del huésped, y no sólo la inmunidad natural, sino la que artificialmente podemos inducir con el hallazgo de vacunas elaboradas para proteger frente a un agente que parece lejos de permanecer inmutable, y nunca mejor utilizado este término, para describir la amenaza que encierra la capacidad mutagénica de los virus.

Los trabajos multicéntricos de caracterización genética de SARS-CoV-2, obtenidos en el curso de la epidemia a partir de muestras de pacientes, en los que ha participado el consorcio SeqCovid, han permitido caracterizar variantes como la 20A.EU1, surgida en Aragón al principio de la segunda ola y que ha difundido con gran eficacia en España y Europa, probablemente a favor de eventos de superdispersión que permitieron su crecimiento exponencial y que la movilidad de las personas vehicula luego a territorios muy distantes.

Discernir acerca del papel relativo que las circunstancias epidemiológicas hayan podido desempeñar, frente a las características propias de la variante propagada que hayan influido en su mayor transmisibilidad, es el siguiente objetivo a desentrañar.

Recientemente Van Droop y colaboradores han publicado un trabajo tan extenso como esclarecedor. Analizan 46.723 genomas virales de SARS-CoV-2 aislados de pacientes con COVID-19, procedentes de 99 países. Identifican 12.706 mutaciones en el SARS-CoV-2, de las que 398 variantes se han producido repetidamente y de forma independiente. De ellas, 185 mutaciones han ocurrido al menos 3 veces de forma independiente durante el curso de la pandemia. Para comprobar si las mutaciones aumentan la transmisión del virus, los investigadores modelaron el árbol evolutivo del virus y analizaron si una mutación particular se estaba volviendo cada vez más común, es decir, comprobando si, después de que una mutación se desarrolla por primera vez en un virus, los descendientes de ese virus superan a los virus sin esa mutación

particular. Encontraron que ninguna de las variantes recurrentes evidencia más transmisibilidad.

La mayoría de las mutaciones comunes parecen inducidas por el sistema inmune humano y no son resultado de la adaptación del virus a su nuevo huésped humano. El virus estaría ya bien adaptado a la transmisión interhumana y no requiere de nuevas mutaciones que mejoren la transmisión. No obstante, de acuerdo con esta interpretación, las vacunas podrían ejercer presión selectiva favoreciendo nuevas mutantes que no reconozca el sistema inmune.

Es probable que la convivencia con este nuevo patógeno, que ha llegado para quedarse, se establezca por la respuesta inmune natural, fruto de la extensión generalizada de las infecciones a nivel mundial, junto con la deseada disponibilidad de vacunas que faciliten alcanzar, antes y con menos daño para la población, la ansiada inmunidad de grupo.

¿PORQUÉ FALLARON LAS PRIMERAS ESTRATEGIAS DISEÑADAS PARA FRENAR LA DIFUSIÓN DE SARS-CoV-2?

La rápida secuenciación genética del nuevo virus, puesta muy precozmente a disposición de la comunidad científica internacional, puso de manifiesto la estrecha relación genética entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, lo que unido a la transmisión respiratoria de ambos, y la similar sintomatología inicial, con afectación en los pacientes más graves del tracto respiratorio inferior que suele comenzar entorno a los 5 días tras la exposición y alcanza su pico en una media de 5 días, llevaron a desarrollar en los primeros momentos de extensión de la COVID-19 intervenciones basadas en las aplicadas para el control de SARS en 2003, centradas en la detección de casos con sintomatología compatible en los que procurar el diagnóstico virológico para guiar medidas de aislamiento de los casos y la cuarentena de sus contactos.

Mientras que esta estrategia consiguió controlar la difusión de SARS-CoV-1 en 8 meses tras afectar a 8.422 personas, la mayoría en un área geográfica limitada, fracasó en el control de la COVID-19, ya que en apenas unos meses ha producido millones de casos y se ha expandido con carácter pandémico de forma universal, para llegar a provocar más de un millón de muertes a finales de septiembre, tan solo 9 meses después de su vinculación con patología humana.

Como ya se ha señalado, el elemento clave para explicar una evolución tan distinta, radica en que SARS-CoV-1 se replica esencialmente en el tracto respiratorio inferior, mientras que SARS-CoV-2 se multiplica y se elimina también en las vías respiratorias altas, y lo hace además antes de la aparición de la clínica,

limitando mucho la eficacia del diagnóstico y aislamiento cuando se aplica solo a los pacientes sintomáticos.

Hoy sabemos que hay una eliminación respiratoria, que se inicia unos días antes de que se desarrolle la sintomatología, comparable en carga viral, en los pacientes que desarrollan la enfermedad, sea grave o leve, y en los que permanecen asintomáticos, como portadores sanos, infectados pero no enfermos.

Por tanto, los asintomáticos y los presintomáticos desempeñan un papel determinante en la propagación de la epidemia, haciendo insuficientes los esfuerzos centrados en el diagnóstico de casos y la cuarentena de contactos. De ahí el acertado calificativo de talón de Aquiles aplicado en un editorial de NEJM a las medidas inicialmente empleadas para controlar la pandemia, que no consideraron el papel crucial de los asintomáticos como fuente de infección. En este mismo editorial del 24 de abril de 2020 se aboga por extender el diagnóstico a las personas que conviven en residencias cerradas como asilos, cárceles, hospitales, centros de salud mental, centros de acogida de transeúntes o personas sin hogar, etc... También justifica las medidas de distanciamiento social, la ventilación o filtración del aire en espacios cerrados compartidos y el uso de mascarillas en ámbitos cerrados o abiertos muy concurridos.

¿SON FACTIBLES OTROS MECANISMOS DE PROPAGACIÓN DE SARS-CoV-2?

La inhalación del virus es la vía fundamental de transmisión de la COVID-19. Por tanto, la vía respiratoria por gotas de Pflüge de más de 100 micrómetros, que describen una trayectoria parabólica y caen al suelo en segundos a una distancia menor de 2 metros, y el contacto con superficies y objetos contaminados, son mecanismos directos de transmisión bien establecidos y probablemente eficientes para la transmisión de este virus.

Existen evidencias muy convincentes del importante papel real que puede desempeñar la vía respiratoria indirecta, por aerosoles conteniendo partículas de menos de 100 micrómetros que pueden permanecer suspendidas en el aire mucho más tiempo y llegar más lejos. Su papel es claramente más trascendente en espacios cerrados y poco ventilados.

Sabemos que el virus se replica en los enterocitos y se elimina con las heces. De hecho, su detección en las aguas residuales se postula como un procedimiento útil para vigilar la aparición de casos y su tendencia, incluso antes de que haga eclosión la propagación epidémica en la población vigilada. Que sea una vía de eliminación para el virus no implica que pueda contribuir a su propagación al hombre, ya que para iniciar una infección en un huésped apropiado

cualquier agente infeccioso precisa alcanzarlo y penetrar por la puerta de entrada apropiada, que en el caso de SARS-CoV-2 es el tracto respiratorio superior. De modo que la vía hídrica no es factible, aunque el contacto de agua contaminada con la mucosa respiratoria o conjuntival podría propiciar una transmisión, en cualquier caso poco probable.

¿QUÉ PAPEL PODRÍAN JUGAR LOS SUPERCONTAGIADORES Y/O LOS EVENTOS DE SUPERDISPERSIÓN?

La capacidad de propagación de un microorganismo se mide por el número reproductivo básico (R_0) que indica el número de casos secundarios a que suele dar lugar un caso primario.

Se ha estimado que este índice para SARS-CoV-2 es de 1,5 a 2,5 y la eficacia de las medidas preventivas se mide por el éxito que consiguen en la reducción de este índice.

El estudio de algunos brotes sugiere que unos pocos infectados, estén o no enfermos, son mucho más eficientes que otros para transmitir la enfermedad, de modo que una mayoría de casos podría atribuirse a una minoría de propagadores que se comportan como potentes fuentes de infección. Éstos son los llamados supercontagiadores.

Los estudios que propugnan su existencia son insuficientes para asegurar el papel que pueden haber desempeñado en la propagación del virus, pero no cabe duda que son un objetivo claro de investigación y ahondar en su estudio, averiguando qué características o comportamientos reúnen, podría ayudar a detectarlos y aislarlos precozmente, reduciendo su explosiva participación en la difusión del virus y la génesis de nuevos casos.

De lo que no hay duda, es de la existencia de brotes masivos de transmisión que aparecen bruscamente en recintos cerrados y poco ventilados de alto riesgo como pueden ser asilos, residencias asistidas, hospitales y locales muy concurridos, sin suficiente ventilación, en los que permanecen bastante tiempo muchas personas de distinta procedencia que no respetan las normas de distanciamiento interpersonal, higiene de manos y uso de mascarilla.

Los eventos de superdispersión y la movilidad de los infectados propician el éxito de la propagación de algunos clones que se hacen claramente predominantes en el curso de la pandemia. Un estudio del consorcio SeqCovid-Spain identificó un genotipo de SARS-CoV-2 que causó el 30% de todos los casos investigados y que llegó a suponer el 60% de los casos que se produjeron a principios de marzo.

La vigilancia de la aparición y propagación de estos genotipos exitosos podría ayudar a anticipar la toma de decisiones que orienten de forma más informada y certera las actuaciones preventivas, incluyendo restricción de actividades y desplazamientos.

LOS EVENTOS DE PROPAGACIÓN MASIVA, LOS AEROSOL Y CÓMO PREVENIRLOS

La acreditada evidencia de la transmisión por aerosoles que propagan partículas de menos de 100 micrómetros y que pueden permanecer flotando mucho tiempo, podría explicar bien los casos de propagaciones masivas ligadas a lugares cerrados y acentúa la necesidad de arbitrar medidas complementarias de protección que procuren la ventilación de los recintos cerrados, la filtración del aire y el uso de espacios abiertos con distancia interindividual, siempre que lo permitan las circunstancias.

La alternativa a la ventilación es la filtración del aire con filtros HEPA aunque es una opción más costosa y difícil de generalizar. Podemos asegurar que la ventilación es apropiada usando medidores de la concentración de CO₂ en el aire, que debería estar por debajo de 700 partes por millón.

¿QUÉ PAPEL DESEMPEÑAN LOS PORTADORES COMO FUENTE DE INFECCIÓN?

Conviene en primer término establecer que los portadores son aquellos infectados que no desarrollan sintomatología, y así, diferenciarlos de los pacientes presintomáticos que son aquellos que aún no han desarrollado sintomatología característica pero que ya se encuentran en periodo de comunicabilidad y transmiten el virus.

Un metanálisis reciente, que analiza 13 estudios en los que se incluyeron 21.708 personas, cifra en el 17% la cifra de portadores asintomáticos. Esta misma revisión revela que la capacidad de transmisión de los portadores es un 42% menor respecto a la que causan los pacientes que desarrollan la enfermedad.

Algunos estudios encuentran que la carga viral en los asintomáticos es similar a la detectable en los pacientes sintomáticos, si bien, dejan de eliminar virus antes que estos últimos, acortando el periodo de comunicabilidad.

No obstante, aunque el riesgo de transmisión sea menor, los portadores representan un problema importante porque, en ausencia de clínica, mantienen su actividad habitual abriendo con ello oportunidades para propagar de forma silente la enfermedad.

PERIODO DE COMUNICABILIDAD Y CARGA VIRAL

No disponemos de herramientas asequibles y fiables para determinar con seguridad la capacidad de transmisión de una persona infectada.

La PCR no es un marcador fiable de infectividad, ya que hay pacientes con Covid-19 en los que no llega a positivizarse esta prueba, y hay pacientes cuya PCR permanece positiva durante meses sin que den lugar a nuevos casos.

Además, hay una notable variabilidad interindividual en la capacidad de transmisión del virus.

El periodo de incubación es de 2 a 14 días. La excreción viral comienza durante dicho periodo, entre 1 y 6 días antes de la aparición de los primeros síntomas y alcanza su zénit con la emergencia de la clínica, siendo máxima en los primeros 2 a 5 días desde el inicio de la enfermedad, para declinar luego progresivamente.

En consonancia con estos hallazgos, y para conseguir un control efectivo de los brotes, han de considerarse como sucesos de transmisión potencial los contactos con la fuente acaecidos 2 o 3 días antes del comienzo de los síntomas en el caso índice.

A partir de la aparición de la sintomatología va decreciendo la carga viral que elimina el paciente. Aunque puede detectarse el virus durante periodos prolongados de tiempo, con una mediana de 20 días en los pacientes graves, la infecciosidad declina significativamente a partir de unos 8 días desde el comienzo de los síntomas, de modo que los virus eliminados ya no serían cultivables.

Se considera que cuando la enfermedad es leve o no llega a desarrollarse, a partir de los 10 días del comienzo la posibilidad de que transmitan el agente es muy baja o inexistente. En los pacientes graves o inmunodeprimidos este periodo es más prolongado, de, al menos, 20 días.

A MODO DE CONCLUSIONES

Cualquier estrategia que se precie ha de tener como punto de partida el mejor conocimiento posible del enemigo, lo que siempre obliga a respetarlo, sin temerlo.

La elevada prevalencia y amplia distribución de los coronavirus, su gran diversidad genética, la frecuente recombinación entre sus genomas y el crecimiento de las actividades que incrementan la relación entre los animales y las personas, convierten estos virus en un desafío creciente y preocupante para la salud.

CONFERENCIAS Y COMUNICACIONES

Establecer de modo fiable los parámetros epidemiológicos básicos es esencial para procurar que las medidas de aislamiento, que son imprescindibles para limitar la propagación del virus, sean lo más ajustadas para garantizar su eficacia y, a la vez, para facilitar su adopción por la población, que es indispensable para que realmente se cumplan.

La investigación es la herramienta que sustenta la esperanza en el pronto desarrollo de tratamientos eficaces para reducir la mortalidad y de vacunas que permitan de forma segura y eficaz alcanzar la ansiada inmunidad de grupo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALCAMÍ, A et al. *Informe científico sobre vías de transmisión SARS-CoV-2*. Para el Ministerio de Ciencia e Innovación de España. 29-Oct-2020
2. BYAMBASUREN, O. et al. *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can. Estimating the extent of asymptomatic Covid-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis*. June 2020. pre-print. doi:10.1101/2020.05.10.20097543v2
3. Centers for Disease Control and Prevention: Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with Covid-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance): Updated August 10, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>.
4. Documento Técnico. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. *Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles*. Medidas de prevención y recomendaciones. 18 Noviembre 2020.
5. Duración de las medidas/precauciones de prevención de transmisión de SARS-CoV-2 en pacientes con Covid-19. Recomendaciones del Grupo de trabajo de infección respiratoria aguda vírica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. V1.0. 5 de Octubre de 2020.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Covid-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives>
7. GANDHI, M. et al. *Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19*. *N Engl J Med*. April 24, 2020. Editorial. DOI: 10.1056/NEJMe2009758
8. HE, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of Covid-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
9. KIMBERLY, A. et al. *Airborne transmission of SARS-CoV-2*. *Science* 05 Oct 2020: eabf0521. doi: 10.1126/science.abf0521

10. LUO, L. et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With Covid-19 in Guangzhou, China. A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2671
11. NA, Zhu et al. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* *N Engl J Med* 382:727-733. February 20, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
12. PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 382; 8. February 20, 2020. Editorial. doi: 10.1056/NEJMe2001126
13. VAN Drop, L. et al. *No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2.* *Nature Communications* 11: 5986. (2020)
14. WÖLFEL, R. et al. *Virological assessment of hospitalized patients with Covid-2019.* *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x> (2020)
15. WONG, A.C.P. et al. *Global Epidemiology of Bat Coronaviruses.* *Viruses* 2019, 11, 174; doi:10.3390/v11020174
16. WU, J. T. et al. *Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuban, China: a modelling study.* *Lancet* 395, 689–697 (2020)
17. ZHOU, F. et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuban, China: a retrospective cohort study.* *Lancet* 395, 1054–1062 (2020)