



Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias
Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMURG

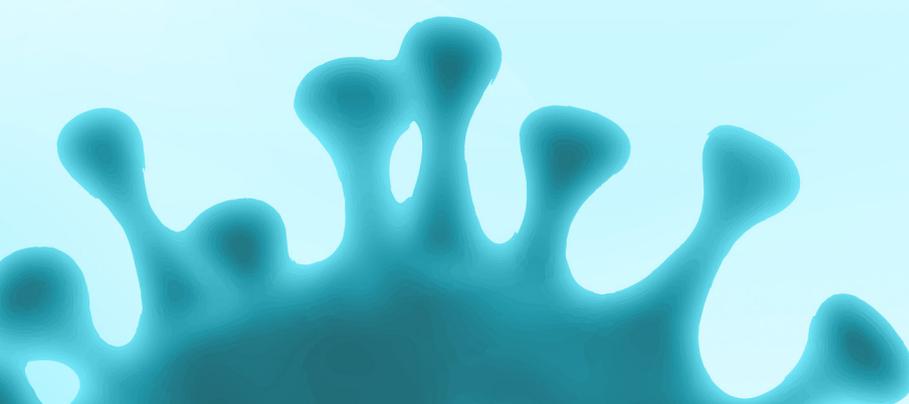
INFORMACIÓN
Y EXPLICACIÓN DE LA
PANDEMIA DEL SIGLO XXI

COVID-19



01

EL VIRUS



Con la colaboración de:





Introducción

 El nuevo virus CoV 2019 (2019-nCoV) fue nombrado **“coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2”** (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV).¹ La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 se ha denominado **COVID-19**.²

 El análisis filogenético de 10 secuencias de genoma completo de 2019-nCoV mostró que están relacionadas con dos coronavirus con origen en los murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) que fueron notificados durante 2018 en China.¹

 Los coronavirus causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y humanos. No se consideraron altamente patógenos para los humanos hasta el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, ya que los coronavirus que circulaban antes de ese tiempo en humanos causaron principalmente infecciones leves en personas inmunocompetentes.¹

Diez años después del SARS, surgió otro coronavirus altamente patógeno, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en los países de Oriente Medio.¹





Linaje

- El **2019-nCoV** es miembro del orden *Nidovirales*, **familia Coronaviridae**, **subfamilia Orthocoronavirinae**, que se subdivide en cuatro géneros, a saber: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. Los alfacoronavirus y betacoronavirus se originan en murciélagos e infectan solo a mamíferos, mientras que los gammacoronavirus y deltacoronavirus han evolucionado a partir de aves y grupos de genes porcinos.¹⁻³
- **Hasta 2020, se tenía conocimiento de coronavirus que infectaban a los humanos incluyendo: 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV;** todos de origen animal.^{1,3}
- Todos los coronavirus humanos tienen **origen animal:** se considera que el SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E se originaron en murciélagos; mientras que el HCoV-OC43 y HKU1 probablemente se originaron en roedores.³
- El SARS-CoV-2 (2019-nCoV) se considera uno de los siete miembros de la familia CoV que infectan a los humanos.¹
- Basado en la caracterización molecular, el **2019-nCoV** se considera como un nuevo **Betacoronavirus** que pertenece al subgénero *Sarbecovirus* (MERS y SARS también pertenece al mismo género).¹
- Los análisis filogenéticos han mostrado que el **2019-nCoV tiene un grado de similitud de secuencia del 88-89% con dos cepas de CoVs de murciélagos** (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21), mientras que solo muestra un 80% de similitud con el genoma del SARS humano de 2003 y alrededor de un 50% con el MERS. **Esto lleva a pensar que el 2019-nCoV es un virus nuevo, derivado directamente de los murciélagos, y no un virus derivado de otras cepas de CoVs humanas.**^{1,2,4}



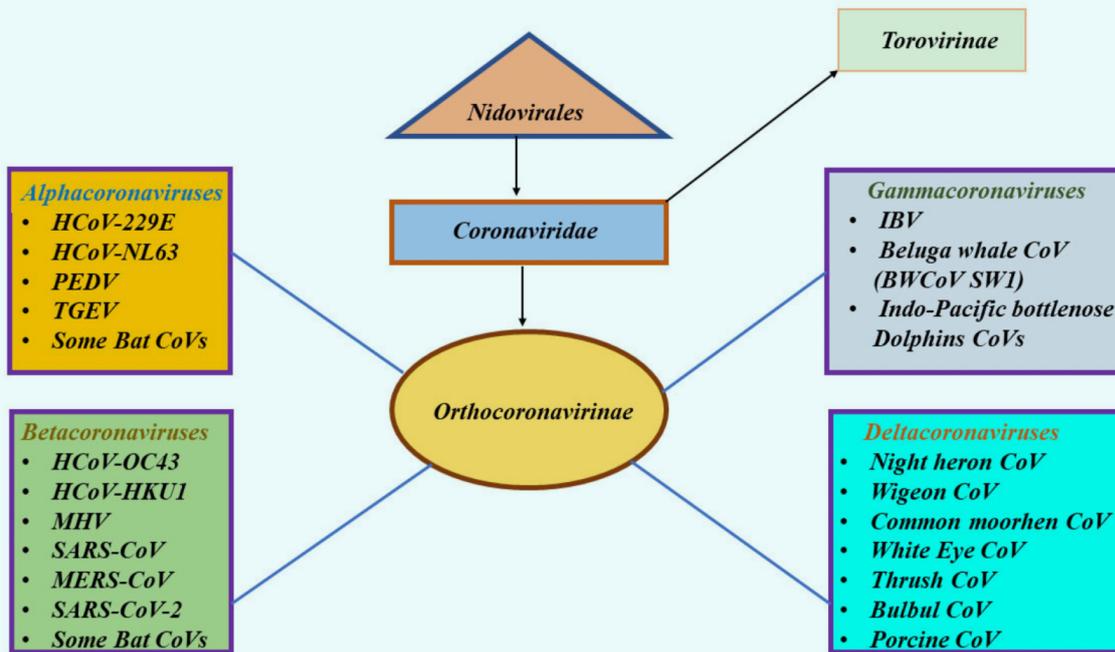
Hospedador intermediario

Hay varios factores que sugieren la participación de un **hospedador intermediario entre el murciélago y el hombre** en la transmisión del 2019-nCoV:⁴

1. El brote de COVID-19 fue reportado por primera vez en diciembre de 2019, cuando la mayoría de las especies de murciélagos de Wuhan están hibernando.
2. No se han encontrado evidencias de la venta de murciélagos en el *seafood market* de Wuhan, a diferencia de otros muchos animales no acuáticos (entre los que se incluyen varios mamíferos).
3. La **similitud genética** entre el 2019-nCoV y los SARS de murciélagos es de un **90%**, dando lugar a pensar que ZC45 y ZXC21 no son antecesores directos de 2019-nCoV.
4. Tanto en SARS como MERS, el murciélago ha sido identificado como el reservorio natural, con otros hospedadores intermediarios (civeta para el SARS y camello para el MERS, actuando como hospedadores intermediarios).



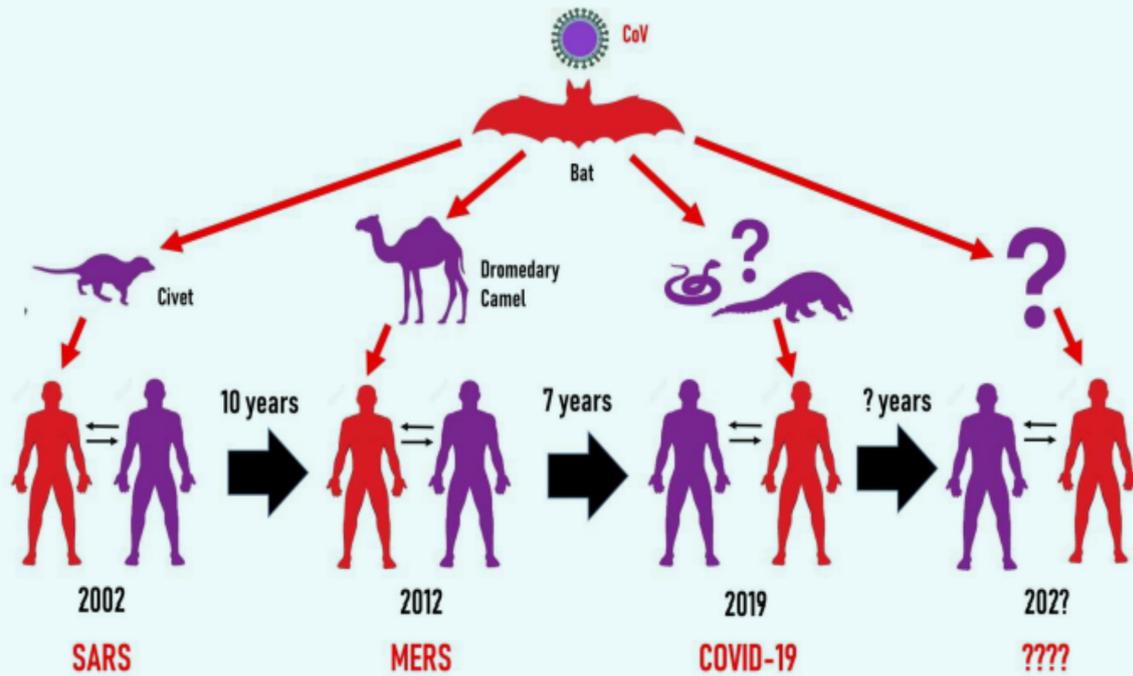
Aunque son datos preliminares y requieren de futuras investigaciones, se han propuesto 3 tipos diferentes de potenciales **hospedadores intermediarios** para el 2019-nCoV: el pangolín, las serpientes o algunas tortugas (*C. picta bellii*, *C. mydas*, y *P. sinensis*).⁵



Clasificación de los diferentes tipos de coronavirus de la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, y los géneros: *alfa*-, *beta*-, *gamma*- y *deltacoronavirus*. SARS-CoV-2 es clasificado como *betacoronavirus*.²



Adaptado de Ashour HM, et al. Pathogens. 2020.



Origen de los coronavirus.

Los coronavirus son el ejemplo prominente de virus emergente que cruza la barrera de las especies pasando de animales salvajes a humano, como el SARS y el MERS. Se sospecha que el origen de 2019-nCoV proviene de un hospedador intermediario. No se descarta la posibilidad de que se cruce la barrera de las especies por cuarta vez.¹



Adaptado de Dhama K, *et al.* Preprints. 2020.



Morfología^{1,2}

- **Partículas víricas** de morfología **circular** de un tamaño de **60-140 nm de diámetro**.
- Son **virus envueltos, por una bicapa lipídica** formada por las membranas de las células del huésped al que infectan.
- **4 proteínas estructurales: S (spike), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside)**. Algunos *betacoronavirus* tienen, también hemaglutinina (el 2019-nCoV no la tiene). Las proteínas S, M y E están embebidas en la envoltura mientras que la N, forma parte del núcleo de la partícula vírica, íntimamente asociada al material genético, dando lugar a la nucleocápside.
- **Proteína S.**
 - Proteína **transmembrana**, forma **homotrimeros en la superficie**, dando a la partícula vírica un aspecto de **corona**.
 - Es **esencial** para la **entrada del virus en la célula** del huésped ⇒ interacciona con receptores específicos.
 - **Determina el tropismo tisular** y determina el rango de hospedadores.
 - Proteína **altamente glicosilada** ⇒ induce la respuesta inmune del hospedador.
 - **Dividida en dos dominios: S1**, determina la unión al receptor, y **S2**, para la fusión con la célula.

■ **Proteína M.**

Es la **proteína más abundante**. Determina la forma del virus. Es esencial para orquestar el **ensamblaje** y formar la envoltura de las partículas víricas maduras.



Proteína E.

La menos abundante y más enigmática. Forma una viroporina (canal iónico). Tiene múltiples funciones, entre otras, la **salida del virus de la célula. Interviene en la patogenicidad** (factor virulencia). La inactivación o ausencia de esta proteína altera la virulencia de coronavirus.

TANTO LA PROTEÍNA M COMO LA E DEL 2019-nCoV MUESTRAN SECUENCIA $\alpha\alpha$ SEMEJANTE A SARS-CoV SIN NINGUNA SUSTITUCIÓN

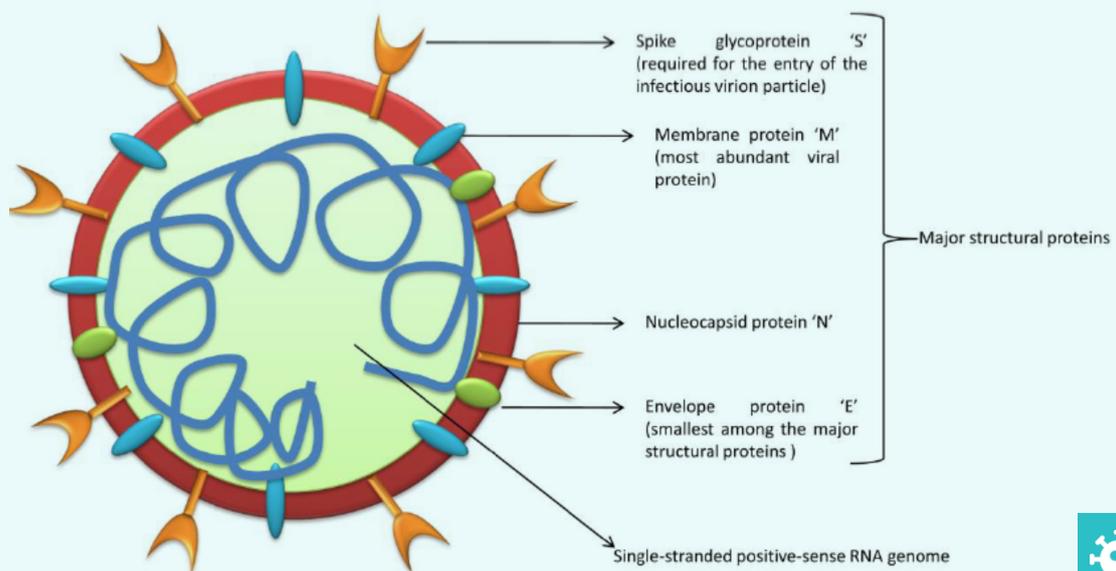
Proteína N.

Se une al RNA viral, y es esencial en el **empaquetamiento del material genético** en la partícula vírica. Mejora la eficiencia de la transcripción.

Proteínas no estructurales.

Se han identificado **15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias** que intervienen en diversos procesos.

Estructura del virus 2019-nCoV.¹



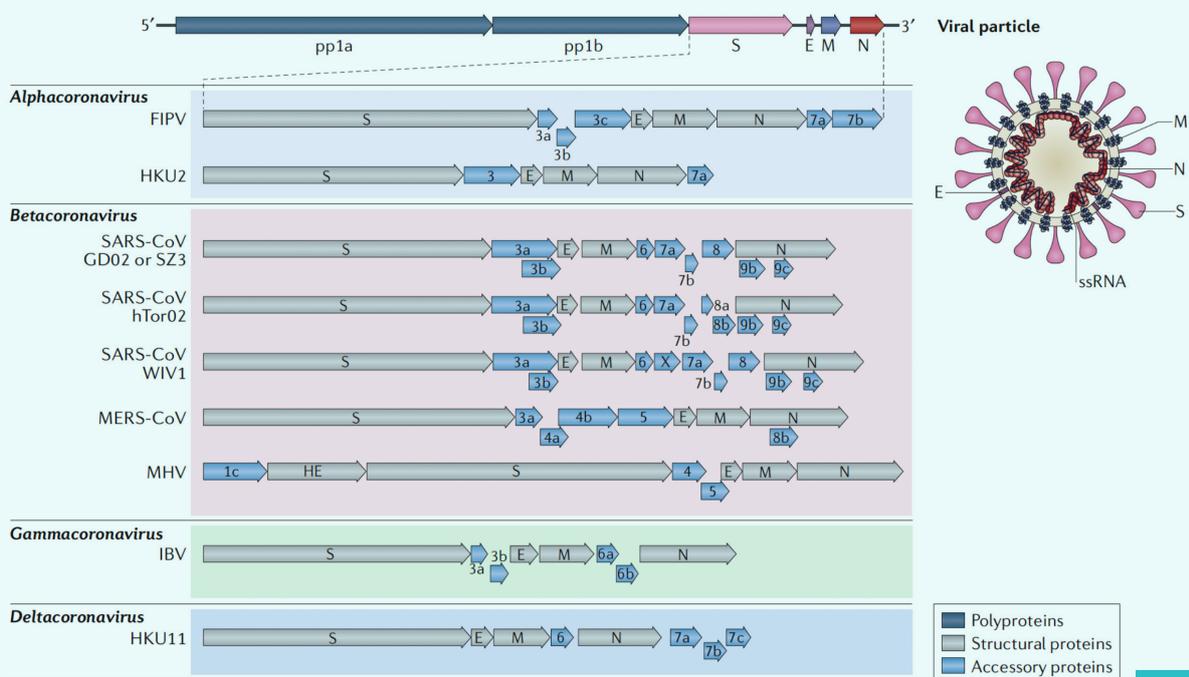
Adaptado de Dhama K, *et al.* Preprints. 2020.



Genoma¹⁻⁴

Virus RNA monocatenario de polaridad positiva. Tiene una longitud de 29.891 Kb y un contenido G+C de 38%. Los coronavirus son los segundos RNA virus con el material genético más largo.

Genomas, genes y proteínas de los diferentes coronavirus.³



Adaptado de Cui J, *et al.* Nat Rev Microbiol. 2019.

En cuanto a la organización estructural del genoma del coronavirus:¹⁻³

- 2/3 del genoma, hacia el extremo 5', codifican las poliproteínas pp1a y pp1a/b, las cuales serán hidrolizadas por proteasas a varias proteínas no estructurales.
- El resto, hacia el extremo 3', codifica proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales (S, M, E y N).



- Los análisis filogenéticos han mostrado que el 2019-nCoV tiene un grado de **similitud de secuencia del 88-89% con dos cepas de CoVs de murciélagos** (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21), mientras que solo muestra un 80% de similitud con el genoma del SARS humano de 2003 y alrededor de un 50% con el MERS. Esto lleva a pensar que el 2019-nCoV es un virus nuevo, derivado directamente de los murciélagos, y no un virus derivado de otras cepas de CoVs humanas.^{1,2,4}
- Donde **más diferencias se han encontrado** en este 2019-nCoV, tanto con SARS, MERS, como con respecto a las cepas de CoVs de murciélagos, es en la **proteína S** (27 sustituciones de aa, 6 de ellas en el dominio de unión al receptor (RBD)). Esto da lugar a una proteína S más larga. Su significado todavía es incierto.^{1,4,6}

SABÍAS QUE...

En las muestras de los pacientes analizadas se encontró un 99,9% de similitud en el genoma en global. Teniendo en cuenta que la RNA polimerasa viral tiene una tasa de error muy alta, esto lleva a pensar que el 2019-nCoV se ha originado de una única fuente y que se ha identificado de manera muy temprana.⁴

Es necesario seguirlo atentamente, porque el virus irá mutando, a medida que pase el tiempo, y esto podría hacer que su virulencia se vea modificada.



Entrada del virus^{2,4}

- Mediada por la proteína S. El RBD de S1 determina la unión al receptor, mientras que S2 determina la fusión.
- Diferentes receptores para diferentes CoVs:

SARS ⇒ **ECA2** (enzima convertidora de angiotensina).

MERS ⇒ **DDP4** (dipeptidil peptidasa 4).

El 2019-nCoV ha sido postulado como que probablemente utilice también la ECA2. Los aa más relevantes para la interacción con el receptor ECA2 a nivel de SARS-CoV son los de las posiciones: 442 (Tyr), 472 (Leu), 479 (Asn), 480 (Asp) 487 (Thr), 491(Tyr). **Un estudio muestra que SARS-CoV-2 presenta diferentes aa en todas estas posiciones equivalentes del RBD excepto en 491**. No obstante, los aa sustituyentes son de polaridad e hidrofobicidad semejantes. Además la estructura 3D del RBD se conserva entre SARS-CoV-2 y SARS, y muestra unión a ECA2 incluso con mayor afinidad.^{7,8}

- Es necesario que se produzca la escisión de S para la entrada del virus.** Hay 2 zonas de escisión entre las subunidades S1 y S2. Es llevada a cabo por proteasas:

- Una zona de escisión (S1/S2) por L-Catepsina igual que SARS, a continuación de la unión al receptor.
- Una zona de escisión por furina (S1/S2) a diferencia del SARS. Se piensa que esta escisión tiene lugar para la salida del virus.



Datos infectividad, letalidad, transmisibilidad

Periodo de incubación.

El **periodo de incubación medio es de 5-6 días**, con un amplio rango de 0 a 24 días.⁹ Rango similar a SARS y MERS.^{1,2}

Transmisibilidad.

La **transmisibilidad entre humanos** parece estar determinada (al menos para el SARS) por la **habilidad del virus para adaptar su proteína S a nivel del RBD**, para **mejorar su eficacia en la unión a la ECA2** y, así, mejorar la invasión de las células epiteliales del tracto respiratorio.^{2,3}

Número de reproducción (R0).^{1,2,9,10}

Número de reproducción mide el **número medio de personas que podrán contagiarse de la enfermedad a partir de una persona infectada**, para una población que no ha padecido antes la enfermedad. Número de casos secundarios por cada caso primario. Aspectos a tener en cuenta:

-  **No es un valor intrínseco del virus.** Es menor en zonas con altas medidas de control de la infección.²
-  **Dinámico.** Es mayor en los estadios iniciales del brote y va disminuyendo con las medidas de contención.²
-  También **puede variar con las adaptaciones del virus** debidas a potenciales mutaciones en su material genético que faciliten su adaptación al hospedador.⁸



Valor más aceptado de R0 para 2019-nCoV

R0 = 2-3

Variabilidad en los datos. Diferentes estudios^{1,2}

- 1,4 – 2,5 (OMS)
- 2,24 – 3,58 (Zhao, S *et al.* Int J Infect Dis. 2020; 92, 214–217)
- 3,28
- 2,5 de media (Read, J.M.B *et al.* medRxiv 2020, doi:10.1101/2020.01.23.20018549).
- **2-3 Valor referido en Informe Técnico del Ministerio de Sanidad** (Li, Q, *et al.* N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001316; Riou J, *et al.* Eurosurveillance 2020;25,2000058; Wu JT, *et al.* Lancet 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9; Liu T, *et al.* bioRxiv. 2020, doi: 10.1101/2020.01.25.919787.)
- 2-5 (Zhao S, *et al.* Int J Infect Dis. 2020;92,214–217)

Tasa de mortalidad: alrededor del 3%. Menor que SARS y bastante menor que MERS.^{2,10}

Carga viral.

Se sospecha que las **personas** con infecciones **asintomáticas** también **transmiten la infección**, lo que se suma a la complejidad de la dinámica de transmisión de la enfermedad en las infecciones por COVID-19. Tanto los pacientes asintomáticos como sintomáticos secretan una carga viral similar, lo que indica que la capacidad de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos es muy alta. Esto refleja que la transmisión del SARS-CoV-2 (2019-nCoV) puede ocurrir temprano en el curso de la infección.¹



Comparativa con otros virus

Comparación entre SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 en relación a su receptor, hospedador primario e intermediario, periodo de incubación, número de casos y muertes y número de reproducción (R₀).²

Virus	Receptor	Primary Host	Intermediate Host	Incubation Period	Number of Cases	Number of Deaths	Fatality	R ₀
SARS-CoV	ACE2	Bats	Civets and raccoon dogs	Typically between 2 and 10 days, and up to 14 days	8098	774	≈ 10%	2–5
MERS-CoV	DPP4 (CD26)	Bats	Camels	Typically between 2 and 14 days	2506	862	≈ 35%	2–5*
SARS-CoV-2	Most probably ACE2	Most probably Bats	Not identified	Current estimates between 2 and 10 days, and up to 14 days	Over 92,000 as of 3 March 2020	Over 3000 as of 3 March 2020	3.4% as of 3 March 2020	2–3.5

*En la mayoría de la bibliografía se refiere un número de reproducción para MERS alrededor de 1.



Adaptado de Ashour HM, *et al.* Pathogens. 2020.

Tasa de letalidad y número de reproducción (R₀) de infecciones víricas emergentes conocidas.⁸

Virus	Case Fatality Rate (%)	R ₀
2019-nCoV	3	1.4–5.5 ^a
SARS-CoV	10	2–5
MERS-CoV	40	<1
Avian H7N9 (2013)	40	<1
H1N1 (2009)	0.03	1.2–1.6
H1N1 (1918)	3	1.4–3.8
Measles Virus	0.3	12–18
Rhinovirus	<0.01	6
Ebola Virus	70	1.5–2.5
HIV	80 ^b	2–4
Small Pox Virus	17	5–7

^a WHO: 1.4–2.5; S. Zhao *et al.*: 3.3–5.5; J. Read *et al.*: 3.6–4.0; M. Shen *et al.*: 4.5–4.9.

^b Without therapy.

NOTA: varios estudios sugieren que R₀ MERS podría ser > 1



Adaptado de Chen J, *et al.* Microbes Infect. 2020.





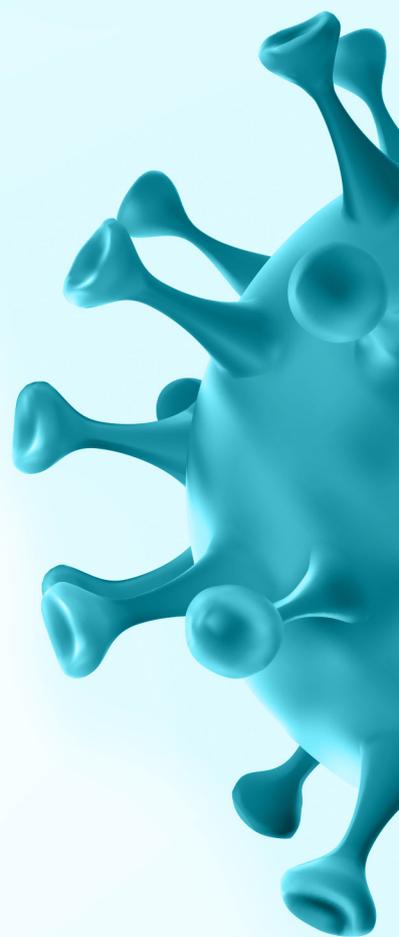
REFERENCIAS:

1. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, *et al.* Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. Preprints 2020, 2020030001.
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, *et al.* Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):pii:E186.
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192.
4. 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):565-574.
5. Liu Z, Xiao X, Wei X, *et al.* Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020.
6. Wu A, Peng Y, Huang B, *et al.* Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-328.
7. Xu X, Chen P, Wang J, *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-460.
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020.
9. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 26 de marzo 2020. Acceso marzo 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf
10. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV - A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*. 2020;22(2):69-71.



Sociedad Española de Medicina
de Urgencias y Emergencias

Grupo Infecciones en Urgencias
INFURG-SEMUR



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.