

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2020;117(2):201-204



Divulgación científica del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 desde el laboratorio clínico

SARS-CoV-2 koronabirus berriaren dibulgazio zientifikoa laborategi klinikotik

Scientific dissemination of the new SARS-CoV-2 coronavirus from the clinical laboratory

Introducción

Estamos asistiendo estupefactos y con mucho miedo y temor a la gran cantidad de contagios que se están produciendo en nuestro país y en mundo entero por el nuevo SARS-CoV-2, cuyo brote empezó en Wuham (China) recientemente¹⁻⁸.

La gestión de nuestras autoridades sanitarias tanto a nivel autonómico como central, estamos observando que ha sido nefasta, debido a lo que todos sabemos sobre la desprotección que se ha producido de todo el personal sanitario, por la falta de equipos de protección individual (EPI) como de mascarillas, sean quirúrgicas o FFP2 y FFP3. Y qué podemos decir sobre el tema de los reactivos y pruebas rápidas que gestionan nuestras autoridades.

Esto solo y exclusivamente se debe a todos los recorres que se han producido todos estos años en la sanidad pública y también en la privada en nuestro país, de los cuales ahora estamos recogiendo todas las consecuencias. Con lo que respecta al laboratorio clínico, también los hemos sufrido, quizás en mayor medida, ya que solo hacíamos análisis y no habíamos profundizado en otras áreas, como son los conocimientos científicos y la investigación.

La emergencia de este virus desconocido hace que las primeras medidas se deban tomar en función del conocimiento científico existente y el principio de precaución. La evolución de las cifras de contagio producidas por el virus es espectacular y hay que destacar el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, que ha generado gran cantidad de conocimientos que se van

a ir actualizando en función de los nuevos descubrimientos.

Un diagnóstico rápido de todos los casos de infección es fundamental para identificar, aislar y tratar rápidamente a los enfermos infectados con SARS-CoV-2, para poder impedir la transmisión del virus y poder descongestionar los hospitales, principalmente las unidades de cuidados intensivos y los servicios de urgencias hospitalarios^{3,7}.

Una de las principales medidas que se hubieran necesitado era haber puesto a disposición de todos los laboratorios clínicos de los hospitales los test rápidos y que éstos tuvieran una elevada sensibilidad. También son necesarias estas pruebas para haber realizado un cribado entre todos los profesionales que han estado en contacto con los enfermos⁹.

Las pruebas y test desde el laboratorio actualmente más utilizados son las pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos y las pruebas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), entre las que existen actualmente, éstas detectan antígenos o bien anticuerpos (IgM e IgG)¹⁰⁻¹³.

Lo que sí parece que está claro, es que el nuevo coronavirus pudo haber circulado entre humanos sin ser detectado, contrarrestando así la teoría que sostenían algunos, que el SARS-CoV-2 habría sido creado en un laboratorio, ya que un progenitor del nuevo virus pudo haber saltado a los humanos tras alguna de sus mutaciones, antes de que el patógeno fuera tan contagioso como en la actual pandemia.

Ya que es muy posible que el SARS-CoV-2 llevase más tiempo entre nosotros de lo que pensábamos y una vez

en nuestro organismo haya ido adaptándose hasta alcanzar las características genómicas del nuevo coronavirus. Ya que una vez adquiridas, estas adaptaciones pudieron desatar el actual potencial agresivo de este virus¹⁴. Debido a que se ha producido el contacto directo con los animales infectados o sus secreciones.

En distintos estudios con modelos animales con otros coronavirus se ha visto un tropismo por las células de distintos órganos y sistemas, produciéndose así cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que indicaría que la transmisión del animal a humanos pueda ser por las secreciones respiratorias o por el material procedente del sistema digestivo¹⁵.

Actualmente ya se ha conseguido secuenciar el genoma del coronavirus por diferentes investigadores de todo el mundo¹⁶⁻²¹. En España también ha habido diferentes comunidades autónomas que han secuenciado el genoma completo de distintas cepas del virus SARS-CoV-2 en los pacientes, lo que permitirá comparar las secuencias entre diferentes poblaciones y países para ver cómo el virus ha ido cambiando a medida que se extiende entre nosotros la nueva variante del coronavirus español. Las secuencias ya están accesibles en la base de datos de GISAID, que es un consorcio público dedicado al estudio de la gripe (<https://www.gisaid.org/>); la plataforma Nextstrain, permite visualizar la progresión espacial y temporal de la pandemia a partir de los más de 500 genomas insertados por muchos países (<https://nextstrain.org/>); además de la base de datos Genbank de secuencias genéticas del NIH (National Institutes of Health de EE. UU.) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

El estudio de estos análisis de los genomas permite conocer las vías por las cuales ha entrado el virus a la sociedad y cómo se transmite actualmente, lo que ayudará a controlar la expansión del virus en nuestro país. También esta secuenciación permite conocer las mutaciones que ha sufrido el virus desde inicio de la epidemia y que después del estudio del análisis llevado a cabo, no se ha encontrado ninguna mutación asociada a una mayor virulencia o letalidad u a otros factores que tuvieron más relevancia clínica.

Se ha analizado la información genómica disponible del virus SARS-CoV-2 utilizando aplicaciones bioinformáticas, y se ha observado que el dominio proteico de unión al receptor del virus (RBD), que es la proteína que permite al virus penetrar en las células humanas, es tan efectivo que su origen tuvo que ser consecuencia de la selección natural. Además, las mutaciones en la proteína S y la estructura molecular del virus descartan que este hubiera sido creado en un laboratorio. También se ha observado que estas características genómicas del virus difieren de las de otros coronavirus conocidos, pero que en su mayoría son similares a las halladas en murciélagos y pangolines. Apoyándose en esta teoría, los científicos afirman que la selección natural del coronavirus ocurrió en un huésped animal antes de que pasase a los humanos, ya que los coronavirus hallados en animales presentan un genoma muy parecido al que infecta a los humanos.

Otra teoría señala que la selección natural ocurrió en humanos después de que el virus se transmitiese entre

individuos de nuestra especie, tras saltar de un huésped animal, y que, debido a los cambios evolutivos producidos a lo largo de los años, consiguió la capacidad de propagarse entre las personas, e incluso de causar enfermedades graves²².

Pruebas de laboratorio en la detección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2

La detección de la presencia de ácidos nucleicos del virus en los pacientes por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más adecuada para usar en el diagnóstico y por tanto debe ser considerada como la técnica de referencia, debido a que permite estudiar un gran número de pacientes, debido a que se pueden automatizar los procedimientos, es mucho más sensible y específica que el resto de las técnicas disponibles y también debido a que se detecta la presencia del virus en muestras nasofaríngeas desde los inicios de la infección, además de en otras muestras como son el aspirado endotraqueal, broncoaspirado y lavado broncoalveolar^{10, 13}.

Han sido también comercializados diferentes kits de sistemas rápidos de PCR, que permiten el diagnóstico rápido y correcto de los pacientes, en muy poco tiempo y de estos algunos ya disponen de la aprobación de la FDA americana¹⁰⁻¹².

Debido a los estudios de que se disponen, la carga viral en las fosas nasales es mayor que en la orofaringe y que en los inicios de la infección la carga viral varía entre 104-108 copias de ARN/ml, por lo que lleva a pensar, que la detección de antígenos del SARS-CoV-2 en este tipo de muestras podría tener una buena sensibilidad si se tiene y dispone de un buen anticuerpo.

También existen tanto en el mercado nacional e internacional, kits o test de detección de anticuerpos IgM e IgG en suero, plasma o sangre en la misma prueba mediante la técnica de inmunocromatografía. En un estudio de Li y cols, afirman que presentan una sensibilidad del 88.6% y una especificidad del 90.6%²³.

Entre las ventajas que presentan, se encuentra que se pueden utilizar tanto suero, plasma y sangre de punción capilar; además podría complementar a los estudios de PCR cuando éstos son negativos en los pacientes que presentan una clínica sugestiva o que ya no exista carga viral en las muestras de las vías respiratorias superiores o que no se puedan obtener muestras de tracto respiratorio inferior; además de la rapidez, los ensayos de inmunocromatografía suelen generar resultados en pocos minutos.

Y entre las desventajas se encuentran la dificultad de usarse como técnica de cribado ante la PCR o detección de antígeno, que tengan una baja sensibilidad y especificidad o que presenten una variable o incierta dinámica de respuesta IgM e IgG a lo largo de la infección que hace que un resultado negativo de IgM y de IgG no sea excluyente para que el paciente esté infectado, principalmente entre pacientes que estén inmunodeprimidos^{6, 7}.

Se está trabajando a marchas forzadas en diferentes ensayos clínicos con las nuevas terapias farmacológicas, intentando aplicar diferentes fármacos usados en otras enfermedades y en conseguir una vacuna^{24, 25}.

Bibliografía

- 1 Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med.* enero de 2020.
- 2 Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>.
- 3 Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 3 de febrero de 2020.
- 4 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID- 19). *China CDC Wkly* [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
- 5 Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* enero de 2020;25(3).
- 6 Ministerio de Sanidad. España. Neumonía por un nuevo coronavirus (2019-nCov) en China. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>.
- 7 Ministerio de Sanidad, España, ed. Informe técnico. Nuevo coronavirus 2019-n-CoV. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>.
- 8 Callaway E, Cyranoski D. What scientists want to know about the coronavirus outbreak. *Nature.*, 577 (2020), pp. 605-607.
- 9 World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>.
- 10 Aitichou M, Saleh SS, McElroy AK, Schmaljohn C, Ibrahim MS. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. *J Virol Methods.* marzo de 2005;124(1- 2):21-6.
- 11 Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020;25(3).
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>.
- 13 Charité, Berlin. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2.
- 14 Brandão PE. Could human coronavirus OC43 have co-evolved with early humans? *Genet Mol Biol.* 2018 Jul/Sept.;41(3):692-698. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0192. Epub 2018 Jun 28.
- 15 Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>.
- 16 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>.
- 17 Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 23 de enero de 2020.
- 18 Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaqim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2018;101:52- 6.
- 19 Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(3):226-32.
- 20 Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full- genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020; 79:104212. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447>.
- 21 Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl.* 30 de enero de 2020.
- 22 Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI, Kandeel M. Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *J Virol Methods.* 2020 Mar;277:113806. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.113806. Epub 2020 Jan 5. PMID: 31911390.
- 23 Li et al. Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized Patients Clinically Diagnosed With COVID-19 *J Med Virol.* (2020) doi: 10.1002/jmv.25727.
- 24 Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV- 2 and

discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. Recuperado el 29 de marzo de 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>.

- 25 Li E, Yan F, Huang P, Chi H, Xu S, Li G, Liu C, Feng N, Wang H, Zhao Y, Yang S, Xia X. Characterization of the Immune Response of MERS-CoV Vaccine Candidates Derived from Two Different Vectors in Mice. *Viruses*. 2020 Jan 20;12(1):125. doi: 10.3390/v12010125.

Ángel San Miguel Hernández

6 de julio de 2020

Valladolid. Castilla y León. España

*Serv. Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega
Profesor de la Universidad Internacional de La Rioja*

María San Miguel Rodríguez

*Serv. Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega
Profesora de la Universidad Internacional de La Rioja*