

*The National Academies of*  
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

Consulta rápida a expertos sobre la propagación viral del SARS-CoV-2 y la respuesta de anticuerpos en la pandemia de COVID-19 (8 de abril de 2020)

8 de abril de 2020

Kelvin Droegemeier, Ph.D.  
Oficina de Política de Ciencias y Tecnología  
Oficina Ejecutiva del Presidente  
Edificio de la Oficina Ejecutiva Eisenhower  
1650 Pennsylvania Avenue, NW  
Washington, DC 20504

Estimado Dr. Droegemeier:

Adjunta encontrará una consulta rápida a expertos en respuesta a su solicitud con relación a (1) la duración de la propagación viral según la etapa de la infección, los signos y síntomas clínicos, y los atributos del paciente; (2) los niveles y la duración de la respuesta de anticuerpos y la consiguiente resistencia a la enfermedad; y (3) la duración óptima del aislamiento de casos.

Entre los miembros del Comité Permanente sobre Enfermedades Infecciosas Emergentes y Amenazas a la Salud del Siglo XXI (*Standing Committee on Emerging Infectious Diseases and 21st Century Health Threats*) de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (*National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*) que contribuyeron a la preparación de esta respuesta se encuentran Peter Daszak, EcoHealth Alliance; Diane E. Griffin, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Kent E. Kester, Sanofi Pasteur y Mark S. Smolinski, Ending Pandemics.

Este documento enfatiza lo que ya se conoce y cuáles son las preguntas más destacadas que aún no se han respondido para orientar las decisiones críticas relacionadas con la duración del aislamiento de los pacientes infectados, la eficacia potencial de una vacuna y el momento en el que podemos estar seguros de que los pacientes previamente infectados son resistentes a una nueva infección.

Mis colegas y yo esperamos que estos aportes le resulten útiles para seguir orientando la respuesta del país en esta crisis de salud pública que estamos transitando.

Atentamente.

Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.  
Presidente

Comité Permanente sobre Enfermedades Infecciosas Emergentes y Amenazas a la Salud del Siglo

Esta consulta rápida a expertos responde a su solicitud con relación a (1) la duración de la propagación viral según la etapa de la infección, los signos y síntomas clínicos, y los atributos del paciente; (2) los niveles y la duración de la respuesta de anticuerpos y la consiguiente resistencia a la enfermedad; y (3) la duración óptima del aislamiento de casos.

Nuestra intención es responder tres preguntas sobre cada tema:

- ¿Cuál es la evidencia científica relevante y el estado del conocimiento científico actual?
- ¿Quién está haciendo el mejor trabajo en el área y qué resultados nuevos podemos anticipar?
- Lagunas en el conocimiento: ¿Qué investigaciones se deberían iniciar o ampliar para dar una respuesta más completa?

La propagación del virus infeccioso desde las vías respiratorias tiende a ser más rápida al inicio de la enfermedad. Luego sigue un período prolongado de propagación de ARN viral, pero no es seguro en qué medida esto representa un virus infeccioso.<sup>1 2 3 4 5</sup> Además, no está clara la función de la propagación desde el tubo digestivo en la transmisión. Las respuestas de anticuerpos comienzan a aparecer a lo largo de un período de días a semanas después de la infección. En estudios de sobrevivientes al SARS y al MERS, se demuestra que las respuestas de anticuerpos para el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV no son duraderas.<sup>2,3,4</sup> Se debe seguir investigando para comprender la duración de la inmunidad protectora para el SARS-CoV-2. Los grupos a los que se hace referencia en esta consulta rápida a expertos continúan produciendo trabajo en estas áreas. Prevemos que a partir de estudios adicionales basados en casos provenientes de los Estados Unidos y Europa se obtendrá más información sobre estos temas de fundamental importancia.

### **(1) La duración de la propagación viral según la etapa de la infección, los signos y síntomas clínicos, y los atributos del paciente**

Se ha evaluado y detectado la propagación viral mediante cultivo, pero con más frecuencia, mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reversetranscriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) para el ARN viral.<sup>5</sup> El ARN se puede detectar en virus infecciosos o en restos de virus que ya no son infecciosos. En un paciente que se recupera de una enfermedad, que recibió anteriormente un resultado positivo en la PCR, tener al menos dos pruebas consecutivas con resultado negativo es un indicador razonable del momento en que el virus infeccioso ya no se propaga. En la mayoría de los estudios, se analizan secreciones respiratorias (muestras nasofaríngeas u obtenidas de la garganta); sin embargo, las muestras de

<sup>1</sup> Joynt and Wu. 2020. Understanding COVID-19: What does viral RNA load really mean? *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30237-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30237-1).

<sup>2</sup> Alshukairi et al. 2016. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerging Infectious Diseases* 22(6):1113-1115. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2206.160010>.

<sup>3</sup> Liu et al. 2006. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases* 193(6):792-795.

<sup>4</sup> Wu et al. 2007. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 13(10):1562-1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576.

<sup>5</sup> Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

materia fecal también son con frecuencia positivas para el ARN más adelante en el desarrollo de la infección, mientras que otras zonas del cuerpo (por ejemplo, secreciones vaginales, sangre, orina, lágrimas) suelen ser negativas. Es probable que estos datos sean importantes para comprender las vías y los períodos de transmisión.

Es común que la propagación viral en secreciones respiratorias ocurra 2 o 3 días antes de los primeros síntomas.<sup>6,7,8</sup> Se observan mayores cantidades de virus y de ARN viral al inicio de la infección, independientemente de la gravedad de los síntomas, en muestras nasofaríngeas y de esputo, en las que hay más probabilidades de encontrar un resultado positivo que en las de hisopado de la garganta.<sup>9,10,11,12,13</sup> La enfermedad más grave se asocia a una mayor persistencia de la propagación de ARN viral y puede representar un riesgo considerable de transmisión ocupacional para los trabajadores de asistencia médica.<sup>14,15</sup> Es común la propagación de ARN viral durante una semana como máximo después de la desaparición de los síntomas, y se ha documentado un caso donde continuó durante 49 días, aunque este ARN viral puede no representar un virus infeccioso.<sup>16,17,18,19</sup> No se han detectado diferencias en estos parámetros en función de edad o sexo.

Además, pueden ser comunes los síntomas gastrointestinales y el ARN viral se detecta con frecuencia en la materia fecal. El ARN viral continúa durante más tiempo en la materia fecal después de que los síntomas disminuyen que en muestras de <sup>6</sup> <sup>7</sup> <sup>8</sup> <sup>9</sup> <sup>10</sup> <sup>11</sup> <sup>12</sup> <sup>13</sup> <sup>14</sup> <sup>15</sup> <sup>16</sup> <sup>17</sup> <sup>18</sup> <sup>19</sup> las vías

<sup>6</sup> He. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *medRxiv*.

<sup>7</sup> Kimball et al. 2020. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility—King County, Washington, March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(13):377-381. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>.

<sup>8</sup> Li et al. 2020. Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China. *Emerging Infectious Diseases* 26(7). <https://doi.org/10.3201/eid2607.200718>.

<sup>9</sup> Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

<sup>10</sup> He. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *medRxiv*.

<sup>11</sup> Yu et al. 2020. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>.

<sup>12</sup> Zou et al. 2020. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine* 382(12):1177-1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.

<sup>13</sup> Cereda et al. 2020. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *medRxiv*.

<sup>14</sup> Liu et al. 2020. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).

<sup>15</sup> Lescure et al. 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).

<sup>16</sup> Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

<sup>17</sup> Zhou et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet* 395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

<sup>18</sup> Tan. 2020. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv*.

<sup>19</sup> Young et al. 2020. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 323(15):1488-1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.

respiratorias; sin embargo, no está clara la función que cumple en la transmisión.<sup>20,21</sup> 20 21 22\*23\*24  
En un informe reciente, se aisló fácilmente el virus infeccioso en muestras de las vías respiratorias, pero no en muestras de materia fecal.<sup>25</sup>

Lagunas en el conocimiento:

- El efecto de varios tratamientos en la duración de la propagación.
- La evidencia epidemiológica de transmisión mientras los resultados de la prueba RT-PCR son positivos después de la recuperación.
- La importancia de la propagación de ARN viral después de la desaparición de los síntomas.
- La importancia de la propagación desde zonas del cuerpo no relacionadas con las vías respiratorias.
- Análisis innovadores para determinar si el virus es infeccioso.

## **(2) Niveles y duración de la respuesta de anticuerpos y la consecuente resistencia a la enfermedad.**

El tiempo de detección de anticuerpos después de la infección depende de la sensibilidad del análisis y de la proteína viral utilizada como antígeno. El IgM se puede detectar mediante un enzoinmunoanálisis con nucleoproteína entre 3 y 6 (mediana de 5) días después de la aparición de los síntomas y se ha usado para complementar la prueba RT-PCR para el diagnóstico de la COVID-19.<sup>26,27</sup> El IgG para la misma proteína se detecta entre 10 y 18 (mediana de 14) días después de la aparición de los síntomas.<sup>26</sup> El anticuerpo contra la nucleoproteína no se relacionó con la eliminación del virus<sup>27</sup> y un valor de anticuerpos más alto se asoció de forma independiente a una enfermedad más grave.<sup>28 29 30</sup> El anticuerpo contra el campo de fijación de

<sup>20</sup> Zhang et al. 2020. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections* 9(1):386-389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.

<sup>21</sup> Lo et al. 2020. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *International Journal of Biological Sciences* 16(10):1698-1707. DOI: 10.7150/ijbs.45357.

<sup>22</sup> Ling et al. 2020. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chinese Medical Journal (English)*. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.

<sup>23</sup> Xu. 2020. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine* 26:502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>.

<sup>24</sup> Durante la epidemia de SARS en Hong Kong en 2003, el virus se propagó en un complejo habitacional (Amoy Gardens) a causa de la transmisión por suspensión gaseosa de partículas de los desechos de los inodoros que se dispersaron en el aire de otros departamentos a través de los drenajes precarios de los pisos de los baños.

Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

<sup>26</sup> Guo et al. 2020. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.

<sup>27</sup> Tan. 2020. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv*.

<sup>28</sup> Guo et al. 2020. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.

<sup>29</sup> Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

<sup>30</sup> Zhao et al. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.<sup>31</sup> Liu et al. 2006. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases* 193(6):792-795.

receptores de la glicoproteína de la espícula se detectó en una mediana de 11 días después de la aparición de los síntomas, pero el tiempo de seroconversión no se relacionó con la evolución clínica.<sup>31,32</sup>

Conocer la duración de la respuesta de los anticuerpos y la inmunidad adquirida hasta la reinfección será fundamental para comprender (1) qué probabilidades hay de que una vacuna sea eficaz, (2) cuánto dura la inmunidad, (3) si es posible obtener inmunidad colectiva contra la COVID-19, y (4) cuán seguro es que las personas con una prueba serológica positiva vuelvan a trabajar. El hecho de que nosotros nos encontremos en el inicio del brote y hayan transcurrido, como mucho, 3 meses desde la recuperación de los sobrevivientes de las primeras semanas de la infección en China plantea una incertidumbre clave. Se pueden aprender algunas lecciones de la evidencia sobre la duración de las respuestas de los anticuerpos al SARS-CoV y MERS-CoV, que son virus relacionados. Estudios en pacientes que se recuperaron del brote de SARS en 2003 demuestran una disminución constante en el tiempo de las cantidades de IgG de unión antiviral, con un 12 % de pacientes negativos a los 2 años y un 50 % a los 3 años.<sup>33,34</sup> Algo similar sucede con los trabajadores de asistencia médica con una infección por MERS-CoV de leve a moderada que no tuvieron IgG de unión antiviral detectable 18 meses después de su recuperación.<sup>31 32 33</sup> Es probable que la respuesta al SARS-CoV-2 sea similar a la de este virus estrechamente relacionado. Los datos longitudinales de las grandes cantidades de casos recuperados en China desde los inicios del brote pueden darnos una idea sobre la dinámica temporal de los valores del anticuerpo contra este virus.

Lagunas en el conocimiento:

- La evaluación de si la presencia de anticuerpos confiere protección contra la enfermedad debido a la reinfección y, de ser así, qué niveles de anticuerpos son necesarios.
- Un mejor entendimiento de la función de los anticuerpos específicos se traducirá en una posible terapia con plasma inmunitario y el desarrollo de anticuerpos monoclonales para un tratamiento potencial, así como el diseño de una vacuna.
- El seguimiento de los valores de anticuerpos en cohortes de pacientes con COVID-19 leve, moderada, grave y crítica será revelador. Esto se hará mejor en diversas zonas geográficas, con diferentes clases de edad, origen étnico, etc.
- Se puede anticipar una evidencia de la disminución del valor de anticuerpos después de 2 años, pero sería muy importante identificar cualquier indicio de una caída considerable en los valores por clase de edad u otra forma de agrupamiento porque podría afectar la eficacia de la vacuna, la capacidad de estas personas para volverse a infectar y el potencial de atenuación de la enfermedad con una respuesta anamnésica.

### **(3) Duración óptima del aislamiento de casos.**

Como muchos pacientes continúan siendo positivos en la prueba RT-PCR para detectar ARN viral tanto en las secreciones respiratorias como en la materia fecal, este es un interrogante difícil

<sup>31</sup> Liu et al. 2006. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *The Journal of Infectious Diseases* 193(6):792-795.

<sup>32</sup> Wu et al. 2007. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 13(10):1562-1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576.

<sup>33</sup> Alshukairi et al. 2016. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerging Infectious Diseases* 22(6):1113-1115. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2206.160010>.

que se abordará mejor a través de estudios de observación de la transmisión en pacientes dados de alta con un estado conocido del ARN viral mediante la prueba RT-PCR. Esperar que todas las pruebas tengan resultados sistemáticamente negativos es el enfoque más conservador, pero puede implicar un aislamiento prolongado innecesario. La evaluación de la respuesta inmunitaria celular y humoral también puede ser informativa. Las recomendaciones actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) son que después de 7 días de enfermedad y 3 días sin síntomas los pacientes ya no contagian.

Lagunas en el conocimiento:

- La duración de la propagación del virus infeccioso por parte de pacientes recuperados y la relación con la detección del ARN viral.
- El conocimiento de los mecanismos inmunitarios responsables de la eliminación del virus que podrían predecir la recuperación y ayudar a determinar cuándo los pacientes ya no contagian.
- Los marcadores inmunitarios de protección.
- La duración de la inmunidad protectora.

## **APÉNDICE**

### **Autores y revisores de esta consulta rápida a expertos**

Esta consulta rápida a expertos fue preparada por personal de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina y miembros del Comité Permanente sobre Enfermedades Infecciosas Emergentes y Amenazas a la Salud del Siglo XXI de las Academias Nacionales: Peter Daszak, EcoHealth Alliance; Diane E. Griffin, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; Kent E. Kester, Sanofi Pasteur y Mark S. Smolinski, Ending Pandemics.

Harvey Fineberg, presidente del Comité Permanente, aprobó este documento. Las siguientes personas participaron como revisores: Kathryn M. Edwards, Vanderbilt University School of Medicine; James W. LeDuc, Galveston National Laboratory y Steven M. Teutsch, University of California, Los Angeles. Bobbie A. Berkowitz, Columbia University School of Nursing y Ellen Wright Clayton, Vanderbilt University Medical University, participaron como árbitros de esta revisión en nombre del Comité de Revisión de Informes y su División de Salud y Medicina de las Academias Nacionales.