

¿El SARS-CoV-2 tiene un período de incubación más largo que el SARS y el MERS?

Xuan Jiang^{1,2}  | Simon Rayner^{3,4,5}  | Min-Hua Luo^{1,2,5,6,7} 

Traducción por/ Leandro Greta Coaquira

¹The Joint Center of Translational Precision Medicine, Guangzhou Institute of Pediatrics, Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, China

²The Joint Center of Translational Precision Medicine, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China

³Department of Medical Genetics, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway

⁴Hybrid Technology Hub—Centre of Excellence, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway

⁵Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China

⁶State Key Laboratory of Virology, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology (CEBSIT), Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China

⁷University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

Correspondence

Min-Hua Luo, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China.

Email: luomh@wh.iov.cn

Resumen

El brote de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) desde diciembre de 2019 en Wuhan, el principal centro de transporte en el centro de China, se convirtió en una emergencia de gran preocupación internacional. Si bien varios estudios etiológicos han comenzado a revelar las características biológicas específicas de este virus, las características de la epidemia deben ser aclaradas. En particular, se informó que un largo tiempo de incubación está asociado con la infección por SARS-CoV-2, lo que lleva a ajustes en las políticas de detección y control. Para evitar el riesgo de propagación del virus, se requiere aislar a todos los sujetos potencialmente expuestos durante 14 días, que es el tiempo de incubación más largo previsto. Sin embargo, con base en nuestro análisis de un conjunto de datos más grande disponible hasta el momento, encontramos que no hay una diferencia observable entre el tiempo de incubación para el SARS-CoV-2, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome del síndrome respiratorio de Oriente Medio onavirus (MERS - CoV), destacando la necesidad de conjuntos de datos más grandes y bien anotados.

KEYWORDS

coronavirus, incubación, infección local / replicación / diseminación, pandemia, virulencia

La investigación biológica de la biología del SARS-CoV-2 ha revelado varias características generales del virus. El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus, que tiene un genoma de ARN de sentido positivo monocatenario de ~ 30 kb con una organización típica de otros coronavirus como el SARS y el MERS.¹ Aunque el análisis filogenético indica que pertenece al mismo género de β -coronavirus como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS - CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS- CoV), el SARS - CoV - 2 tiene una mayor similitud en la secuencia del genoma con varios coronavirus β detectados en los murciélagos. Muestra más del 96% de identidad con un coronavirus de murciélago conocido, en comparación con el 79,5% de identidad con el SARS-CoV BJ01.1.²

También se han realizado estudios que investigan las características clínicas, la epidemia y el tratamiento. Según la investigación clínica de los casos de neumonía en China, la infección por SARS-CoV-2 causa SARS con síntomas importantes como fiebre, tos, mialgia o fatiga y síntomas menores como producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis y diarrea.

A medida que hay más datos disponibles, también se revelan características de casos adicionales. Más de la mitad de los casos iniciales habían visitado el mercado de mariscos de Wuhan Huanan. También es evidente que el resultado de la neumonía por SARS-CoV-2 es enormemente destructivo, a pesar de una tasa de mortalidad inferior al 3% (según los últimos datos del 8 de febrero de 2020 en China⁴) en comparación con el SARS-CoV (mortalidad tasa 9.6%) y MERS-CoV (tasa de mortalidad 9.6% y 34%)⁵. Sin embargo, la propagación de la infección por SARS-CoV-2 es mucho más amplia que la del SARS o MERS-CoV e involucra un mayor número de pacientes.

La fecha de inicio de los síntomas del primer paciente identificado infectado por SARS-CoV-2 fue el 1 de diciembre de 2019, que es aproximadamente 14 días antes de los casos informados subsiguientes.³ La primera estimación del tiempo de incubación promedio se basó en la información de exposición de 10 confirmados. Los primeros casos de infección por el SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se pronosticaron en 5.2 días (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.1-7.0), 6 lo que respalda el caso por un tiempo de incubación más largo en comparación con el SARS-CoV (incubación media tiempo 4.0 días,

IC 95%: 3.6-4.4) 7 y MERS - CoV en Arabia Saudita / Medio Oriente (rango de tiempos de incubación 4.5-5.2 días, valor medio / IC 95% no reportado) .8 Un tiempo de incubación más largo puede conducir a un alto tasa de infección asintomática y subclínica entre individuos inmunocompetentes. Una hipótesis popular que circula en las redes sociales es que la rápida propagación del SARS-CoV-2 es una consecuencia de un mayor tiempo de incubación, es decir, si bien puede brindarle al huésped la oportunidad de desarrollar inmunidad, también puede facilitar la propagación de la infección.

La estimación informada del tiempo de incubación del SARS-CoV-2 se basó en datos de casos limitados. Un estudio posterior no publicado de 88 casos estimó un tiempo medio de incubación de 6.4 días (IC 95%, 5.6-7.7 días) .9 Sin embargo, los datos fueron tomados de un recurso en línea, 10 y solo un subconjunto de estos datos (25 pacientes) tenía fechas de inicio y finalización de exposición claramente definidas, junto con una fecha de inicio de síntomas. los

los pacientes de Wuhan habían extendido los tiempos de exposición antes del 14 de diciembre. Como un enfoque alternativo, limitamos nuestro conjunto de datos a los pacientes cuyos períodos de exposición estaban bien definidos. A partir del 8 de febrero de 2020, este compuesto por 50 pacientes (Material de información de apoyo). También recopilamos datos brutos adicionales de informes anteriores sobre brotes de SARS (153 pacientes) y MERS (70 pacientes) (Material de información de apoyo). Luego ajustamos las funciones "Weibull", "lognormal" y "gamma" a los respectivos conjuntos de datos. Estos se muestran para los conjuntos de datos SARS-CoV-2, SARS y MERS en la Figura 1A-C, respectivamente. La media correspondiente y el IC del 95% fueron: SARS - CoV - 2, 4.9 (4.4-5.5) días; SARS, 4.7 (4.3-5.1) días; y MERS 5.8 (5.0-6.5) días (Figura 1E). Una comparación por pares entre cada uno de los tres conjuntos de datos (prueba de Mann-Whitney) no mostró diferencias significativas (Material de información de apoyo). La discrepancia entre nuestros resultados y otros estudios puede entenderse examinando al individuo

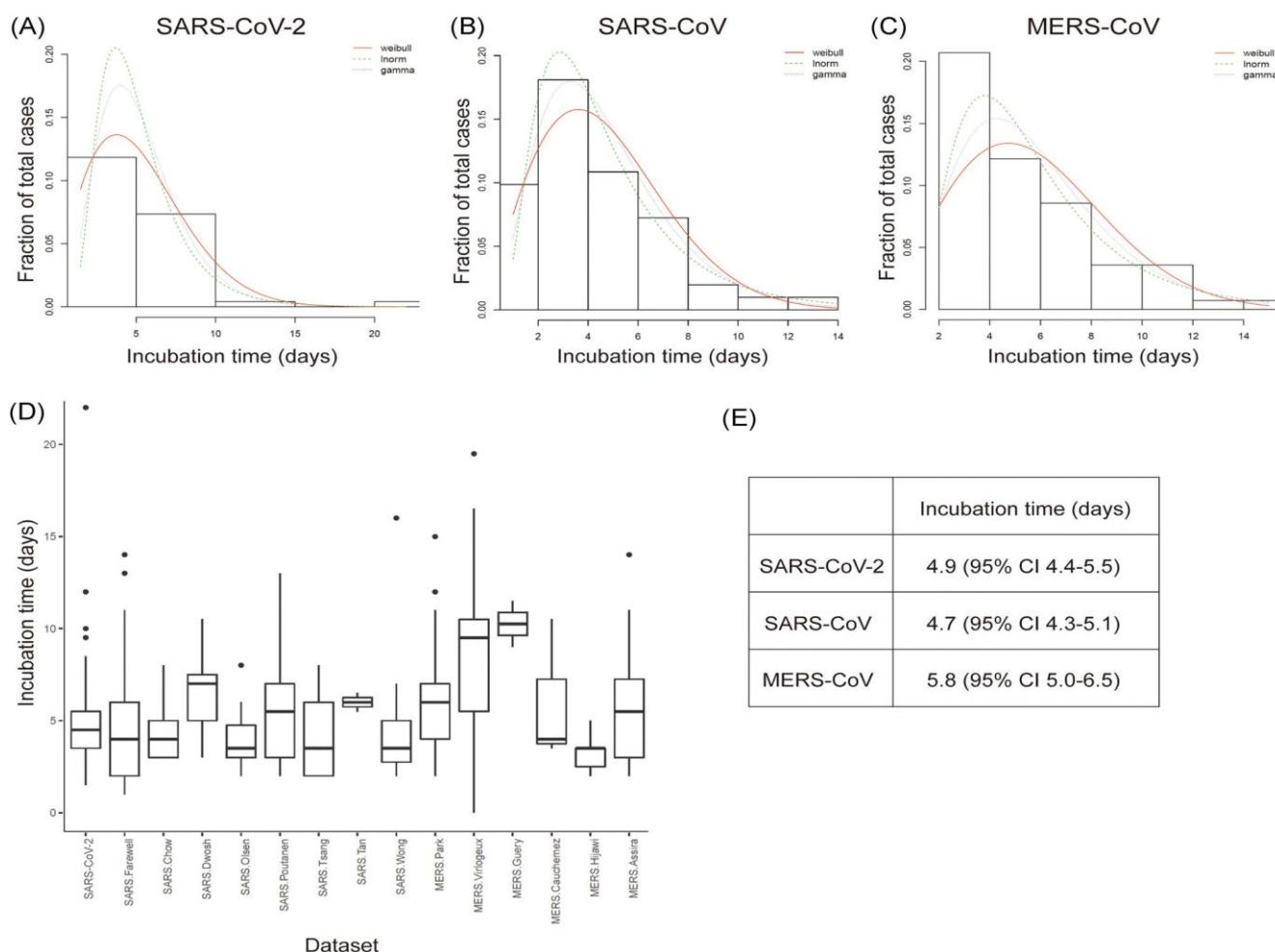


FIGURE 1 Tiempos de incubación estimados para SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. A, distribuciones Weibull ajustadas, lognormales y gamma a los datos de 49 pacientes infectados con SARS-CoV-2 con fecha de inicio de exposición, fecha de finalización de exposición y fecha de inicio de síntomas definidos. B, Análisis correspondiente para 153 pacientes con SARS-CoV consolidados de siete estudios diferentes. C, Análisis correspondiente para 70 pacientes con MERS-CoV consolidados de cuatro estudios diferentes. D, Cuadro y gráfico de bigotes que muestran la distribución de los tiempos de incubación para cada uno de los estudios individuales utilizados en (A), (B) y (C) y un conjunto de datos MERS adicional que no se incluyó en el análisis. E, tiempos estimados de incubación para SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. Ver la Tabla S1 para datos sin procesar y referencias

conjuntos de datos. Estos se resumen como diagramas de caja en la Figura 1D y tienen distribuciones notablemente variables. Para los conjuntos de datos MERS, por ejemplo, encontramos solo cinco informes publicados con datos brutos accesibles, pero un informe tenía varios pacientes con tiempos de incubación que oscilaban entre 0 y 21 días. No está claro si estos datos se incluyeron en los otros conjuntos de datos. Si estos datos se incluyen en el análisis, impacta significativamente el resultado para la estimación de los tiempos de incubación de 7,5 (7,1 a 7,9) días (Figura S1). Por lo tanto, cualquier conclusión basada en comparaciones entre los tiempos de incubación de SARS-CoV-2, SARS y MERS depende arbitrariamente de las fuentes de datos seleccionadas.

El desafío de encontrar datos adecuados se extiende a las investigaciones de otras características importantes del brote de SARS-CoV-2:

Número de reproducción R_0 . Ha habido una variación significativa en el informaron valores de R_0 de acuerdo con el conjunto de datos utilizado en el análisis.

Síntomas clínicos. Se han descrito diversos síntomas clínicos, pero esta información solo está disponible para un número limitado de casos informados.

Rutas de transmisión. Todavía hay debates sobre posibles rutas además de la transmisión de aerosoles para la infección de humano a humano. Ahora hay evidencia de presencia viral en las heces y en la superficie del objeto, lo que indica posibilidades de transmisión por agua y contacto, lo que puede explicar la infección de pacientes asintomáticos.

Por lo tanto, el acceso a datos bien anotados relacionados con estos temas de pacientes clínicos y sujetos subclínicos ayudará a nuestra comprensión de cada uno de estos factores. Nuestros resultados indican que el período de aislamiento actual de 14 días debe continuarse hasta que se disponga de datos más completos. Con este fin, hacemos las siguientes sugerencias:

1. Los datos se deben anotar idealmente utilizando etiquetas de metadatos estándar, por ejemplo, de la Ontología de la enfermedad (disease-ontology.org) para ayudar a la estandarización, integración y análisis de datos.
2. Los sujetos del estudio deben incluir no solo pacientes y personas con sospecha de infección, sino también las muestras de la población "normal".

Los médicos pueden ayudar a respaldar estos esfuerzos mediante la recopilación y captura cuidadosa de la mayor cantidad posible de datos relevantes del paciente. De esta manera, se pueden construir conjuntos de datos más completos, lo que permite realizar análisis más detallados para determinar mejor las estrategias óptimas de intervención y el tratamiento del paciente.

ORCID

Xuan Jiang  <http://orcid.org/0000-0003-2749-7304>

Simon Rayner  <http://orcid.org/0000-0001-8703-9140>

Min-Hua Luo  <http://orcid.org/0000-0001-9352-0643>

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223): 497-506.
4. National Health Commission of the People's Republic of China, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/6c305f6d70f545d59548ba17d79b8229.shtml>
5. 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*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2000929>
6. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*.
7. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):291-300.
8. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18(1):574.
9. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. The incubation period of 2019-nCoV infections among travellers from Wuhan, China. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018986>
10. Sun K, Online repository, 2020. <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1jS24DjSPVWa4iuxuD4OAXrE3Qel8c9BC1hSlqrNMiU/edit#gid=1449891965>

INFORMACIÓN DE SOPORTE

Puede encontrar información de respaldo adicional en línea en la sección Información de respaldo.

How to cite this article: Jiang X, Rayner S, Luo M-H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol*. 2020;1-3. <https://doi.org/10.1002/jmv.25708>