

SARS-CoV-2 (COVID-19) en cifras

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, y Ron Milo^{1*}

publicado en eLife, el 31 de marzo de 2020
<https://elifesciences.org/articles/57309>

¹ Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ² University of California, Berkeley, CA 94720, USA

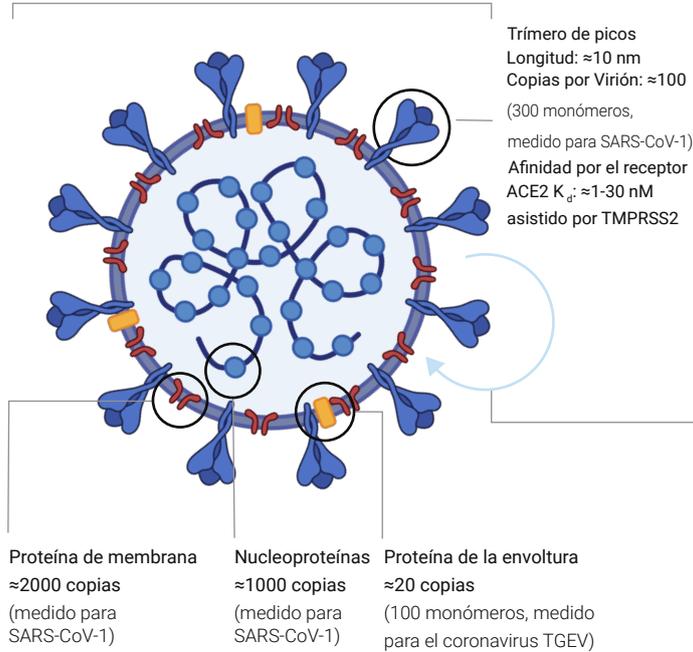
³ California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴ Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

* Autor correspondiente : ron.milo@weizmann.ac.il.

Los comentarios son bienvenidos; este artículo se actualiza de manera continua en en: <https://bit.ly/2WOeN64>

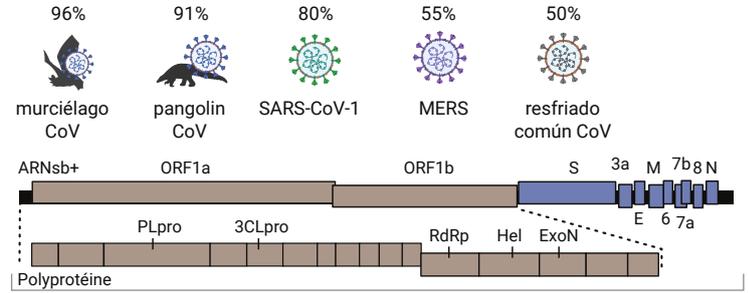
Tamaño y Contenido

Diámetro: ≈ 100 nm
 Volumen: $\sim 10^6$ nm³ = 10^{-3} fL
 Masa: $\sim 10^3$ MDa ≈ 1 fg



Genoma

Identidad de nucleótidos con SARS-CoV-2



Longitud del genoma: ≈ 30 kb; β -coronavirus con 10-14 ORF (24-27 Proteínas)

Tasa de evolución: $\sim 10^{-3}$ nt⁻¹ año⁻¹ (medido para SARS-CoV-1)

Tasa de mutación: $\sim 10^{-6}$ nt⁻¹ ciclo⁻¹ (medido para coronavirus MHV)

Escalas temporales de Replicación

En cultivo de tejidos

Entrada del virión a la célula: ~ 10 min (medido para SARS-CoV-1)

Periodo de eclipse: ~ 10 horas (tiempo para que se generen los viriones intracelulares)

Tamaño de la ruptura: $\sim 10^3$ viriones (medido para el coronavirus MHV)

Células Hospedadoras

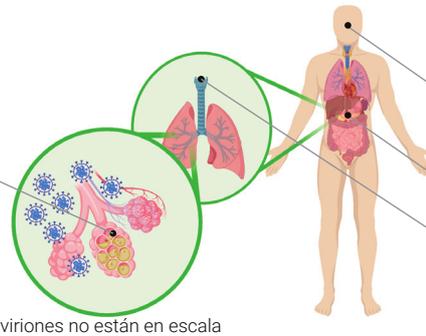
(lista tentativa; cantidad de células por persona)

Neumocitos de Tipo I y Tipo II ($\sim 10^{11}$)

Macrófagos alveolares ($\sim 10^{10}$)

Células mucosas en la cavidad nasal ($\sim 10^9$)

Volumen de la célula hospedadora: $\sim 10^3$ μ m³ = 10^3 fL



Concentración

Valores máximos observados después del diagnóstico (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

Nasofaringe: 10^6-10^9 ARNs/hisopado

Garganta: 10^4-10^8 ARNs/hisopado

Heces: 10^4-10^8 ARNs/g

Espito: 10^6-10^{11} ARNs/mL

Los recuentos de ARN pueden sobreestimar notablemente los viriones infecciosos

Respuesta de Anticuerpos - Seroconversión

Tiempo hasta la aparición de anticuerpos en sangre: $\approx 10-20$ días

Respuesta sostenida de los anticuerpos: $\approx 2-3$ años (medido para SARS-CoV-1)

Estabilidad del Virus en el Ambiente

La relevancia para la seguridad personal no se encuentra establecida

	vida-media	tiempo de decaimiento a 1/1000
Aerosoles:	≈ 1 hr	$\approx 4-24$ hr
Superficies: ej. plástico, cartón y metales (van Doremalen et al. 2020)	$\approx 1-7$ hr	$\approx 4-96$ hr

Basado en la cuantificación de viriones infecciosos. Evaluado a 21-23°C y 40-65% de humedad relativa. Las cifras variarán entre condiciones y superficies (Otter et al. 2016).

ARN viral fue observado en ciertas superficies luego de unas semanas (Moriarty et al. 2020).

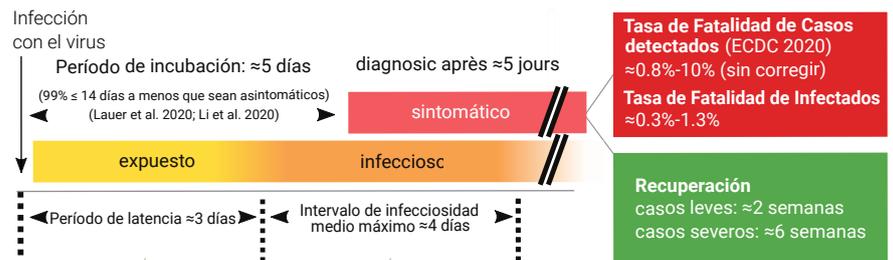
Nótese la diferencia en notación entre el símbolo \approx , que indica "aproximadamente" y connota exactitud en un factor de 2 (al doble o la mitad) del valor presentado, y el símbolo \sim , que indica "orden de magnitud", o exactitud dentro de un factor de 10.

Progreso "Característico" de la Infección en un Único Paciente

Número reproductivo básico, R_0 : típicamente 2-4

Varía aún más en tiempo y espacio (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

(cantidad de nuevos casos generados directamente a partir de un único caso)



La variación inter-individual es sustancial y aún no se encuentra bien caracterizada. Los estimativos son parámetros tomados de ajustes basados en la mediana de la población China y no retratan fielmente esta variabilidad (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Resumen

La pandemia actual de SARS-CoV-2 es un duro recordatorio de que, ya sea en un único hospedador humano o en una ola de infecciones que abarca continentes, las dinámicas virales frecuentemente son cuestión de números. Nuestra propuesta con este trabajo es proveer una instantánea de las cifras clave que nos permitan entender al virus que empuja la actual crisis global, en forma de forma gráfica, curada, clara y concisa. La discusión está enmarcada alrededor de dos temáticas centrales: 1) La biología del virus en sí y 2) Las características de la infección en un individuo. Nuestro resumen infográfico de una sola página provee las cifras claves que corresponden al SARS-CoV-2, basado mayoritariamente en literatura científica revisada por pares. Los números reportados en este resumen están basados en las referencias citadas al final de este documento. Se pide a los lectores tener en cuenta que aún hay mucha incertidumbre sobre lo expuesto y que el conocimiento sobre esta pandemia y el virus que la provoca están en constante evolución. En los párrafos que siguen ofrecemos cálculos, estilo "dorso de sobre", con los que buscamos esbozar mediante ejemplos simples las lecciones que pueden obtenerse a partir de algunas cifras clave y un poco de lógica cuantitativa. Estos cálculos sirven para mejorar nuestra intuición a través de estimaciones sensatas (o "prueba de cordura") pero no reemplazan en absoluto a un análisis epidemiológico detallado.

1. ¿Cuánto tarda una única persona infectada en producir un millón de contagiados totales?

Si todos continuaran comportándose como de costumbre ¿Cuánto tardaría la pandemia en expandirse de una a un millón de personas infectadas? El número de reproducción básico, R_0 , de esta enfermedad sugiere que cada infección genera de manera directa otras 2-4 infecciones en ausencia de medidas preventivas, como el distanciamiento social. Una vez infectada, existe un tiempo, conocido como tiempo de latencia, durante el cual la persona todavía es incapaz de transmitir el virus. La mejor estimación del período de latencia con la que contamos hoy es de ≈ 3 días, seguido por ≈ 4 días de período infeccioso (Li et al. 2020, He et al. 2020). Los tiempos exactos varían de persona a persona, con algunas siendo infecciosas por tiempos mucho más prolongados. Tomando un $R_0 \approx 4$, el número de casos se multiplicaría por cuatro cada ≈ 7 días o al doble cada ≈ 3 días. Un aumento de 1000 veces (ir de un caso a 10^3 casos) requiere 10 duplicaciones, ya que $2^{10} \approx 10^3$. Siendo el tiempo esperado para esto: 3 días \times 10 duplicaciones = 30 días, o aproximadamente un mes. A partir de esto, se puede esperar un crecimiento de ≈ 1000 veces en un mes, un millón de veces (10^6) en dos meses y de mil millones de veces (10^9), en tres. Si bien estos cálculos se encuentran altamente simplificados, ya que ignoran los efectos de "supercontagadores" o de diagnósticos imprecisos/incompletos, sirven para reforzar la noción de que los virus pueden aumentar el número de contagios de manera vertiginosa si no se toman las medidas preventivas adecuadas. Esto permite ilustrar por qué es crucial limitar la proliferación del virus con medidas como el distanciamiento social. Para una comprensión más profunda del concepto de R_0 , los períodos de latencia o infecciosos, y distintas precauciones a tener en cuenta, dirigirse a la sección de "Definiciones" que se encuentra más abajo.

2. ¿Cuál es el efecto del distanciamiento social?

Un ejemplo cuantitativo sobresimplificado ayuda a clarificar la necesidad del distanciamiento social. Supongamos que estás infectado y te encuentras a 50 personas durante el transcurso de tu día de trabajo, viajes, socialización y quehaceres. Para hacer los números redondos, supongamos además que tienes un 2% de probabilidad de transmitir el virus en cualquiera de estos encuentros, por lo que es probable que infectes a 1 nueva persona cada día. Si eres infeccioso por 3 días, infectarás a otros 3 en promedio, que es aproximadamente el valor del R_0 para el SARS-CoV-2 en ausencia de distanciamiento social. Si, en cambio, vieras a 5 personas cada día (preferiblemente menos) debido al distanciamiento social, entonces infectarías a 0,1 personas por día, o 0,3 personas antes de recuperarte. El efecto deseado del distanciamiento social es hacer que cada infección actual produzca $R_0 < 1$ nuevas infecciones, que es sustancialmente más factible que llevar R_0 cercano a cero a través de medidas de salud pública.

3. ¿Por qué el período de cuarentena es de dos semanas?

El período de tiempo que transcurre desde la infección de una persona hasta que presenta los primeros síntomas se conoce como período de incubación. Se estima que la mediana del tiempo de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5 días (Lauer et al. 2020). Al mismo tiempo, existe mucha variabilidad entre caso y caso. Aproximadamente el 99% de aquellos casos que presenten síntomas lo harán dentro de los 14 días de la infección, lo que explica el período de cuarentena inicial de 14 días. Cabe destacar que este análisis ignora a las personas infectadas que no presentan ningún síntoma. Como a las personas asintomáticas no se les suele hacer el examen, aún queda por dilucidar cuántos casos asintomáticos existen y por cuánto tiempo conservan su capacidad de contagiar.

4. ¿Cómo bloquean las máscaras N95 el SARS-CoV-2?

Las máscaras N95 están diseñadas para eliminar al menos el 95% de todas las partículas que tienen 0,3 micrones (μm) de diámetro o más (NIOSH 42 CFR Part 84). De hecho, mediciones de la eficiencia de filtración de las máscaras N95 muestran que son capaces de filtrar $\approx 99.8\%$ de partículas con un diámetro de $\approx 0.1 \mu\text{m}$ (Regnasamy et al. 2017). El SARS-CoV-2 es un virus envuelto de $\approx 0.1 \mu\text{m}$ de diámetro, por lo que éstas son capaces de filtrar la mayoría de los viriones libres. Pero las máscaras N95 son incluso más efectivas. ¿Cómo? Los virus a menudo se transmiten a través de gotitas respiratorias producidas al toser y estornudar. Las gotitas respiratorias se clasifican de acuerdo a su tamaño y pueden dividirse en gotas grandes ($> 5 \mu\text{m}$ de diámetro) que caen rápidamente al suelo y, por lo tanto, se transmiten sólo en distancias cortas, y gotas pequeñas ($\leq 5 \mu\text{m}$ de diámetro). Estas últimas pueden evaporarse y formar "núcleos de gotas", que pueden permanecer suspendidos en el aire durante períodos de tiempo significativos y podrían inhalarse. Si bien algunos virus, como el sarampión, pueden transmitirse a través de núcleos de gotas (Tellier et al. 2019), en la actualidad no hay evidencia

directa que demuestre la transmisión del SARS-CoV-2 a través de núcleos de gotas. Por el contrario, se cree que las gotas más grandes son el vector principal de la transmisión, generalmente al depositarse en superficies que la gente toca y que transmiten con las manos a las membranas mucosas, como los ojos, la nariz y la boca (CDC 2020). El diámetro característico de las gotas grandes producidas por estornudos es de $\approx 100 \mu\text{m}$ (Han J. R. Soc. Interface 2013), mientras que el diámetro de los núcleos de gotas producidos por la tos es del orden de $\approx 1 \mu\text{m}$ (Yang et al. 2007). Por lo tanto, las máscaras N95 probablemente nos protegen contra varios modos de transmisión viral.

5. ¿Cuán similar es el SARS-CoV-2 a los virus del resfriado común y la gripe?

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus cuyo genoma es una sola cadena de ARN de ≈ 30 kb. La gripe, por su parte, es causada por una familia completamente diferente de virus de ARN llamados virus de la gripe. Los virus de la gripe tienen genomas más pequeños (≈ 14 kb) codificados en 8 cadenas distintas de ARN, e infectan las células humanas de manera diferente a los coronavirus. En cambio, el "resfriado común" es causado por una variedad de virus, incluidos algunos coronavirus y rinovirus. Los coronavirus que causan el resfriado (p. Ej. Cepas OC43 y 229E) son bastante similares al SARS-CoV-2 en cuanto a la longitud del genoma (dentro del 10%) y contenido genético, pero difieren en la secuencia genética ($\approx 50\%$ de identidad de nucleótidos) y severidad de la infección que causan. Algo interesante de los coronavirus es que tienen los genomas más grandes de cualquier virus de ARN conocido (≈ 30 kb). Estos genomas grandes llevaron a los investigadores a sospechar la presencia de un "mecanismo de corrección de errores" para reducir la tasa de mutación y estabilizar el genoma. En efecto, los coronavirus tienen una exonucleasa de corrección de errores llamada ExoN, que explica sus tasas de mutación muy bajas ($\sim 10^{-6}$ por sitio por ciclo) en comparación con la influenza ($\approx 3 \times 10^{-5}$ por sitio por ciclo (Sanjuan et al. 2010)). Esta tasa de mutación relativamente baja será de interés para futuros estudios que predicen la velocidad con la que los coronavirus pueden evadir nuestros esfuerzos de inmunización.

6. ¿Cuánto se sabe del genoma y el proteoma del SARS-CoV-2?

El SARS-CoV-2 posee un genoma compuesto por una única hebra de ARN simple cadena en sentido positivo (contiene exactamente la secuencia codificante) que codifica para 10 genes que terminan produciendo 26 proteínas, de acuerdo con lo anotado en el NCBI (NC_045512). Cómo es que 10 genes codifican a más de 20 proteínas? Existe un gen largo, el orf1ab, que codifica para una poliproteína que puede ser clivada para formar 16 proteínas individuales por proteasas que a su vez son parte de esa poliproteína. Además de proteasas, esta poliproteína codifica para una ARN-polimerasa y factores asociados que permiten el copiado del genoma viral, una exonucleasa con actividad de corrección de errores (proofreading) y varias otras proteínas no estructurales. El resto de sus genes codifican mayoritariamente para componentes estructurales del virus: (i) la proteína de pico, que se une a su receptor específico en las células que infecta; (ii) una nucleoproteína que empaqueta el genoma; y (iii) dos proteínas de membrana. Si bien hoy en día se están realizando muchos trabajos sobre las funciones de diversas proteínas "accesorias" al ciclo de vida viral, estimamos que hoy podemos asignar roles bioquímicos o estructurales claros a solo la mitad de los productos codificados por el genoma del SARS-CoV-2.

7. ¿Qué podemos aprender a partir de la tasa de mutación del virus?

Al estudiar evolución viral los investigadores suelen utilizar dos medidas para describir la tasa de cambio genómico. La primera es la tasa de evolución, que se define como el número promedio de sustituciones que se fijan en el genoma por año en determinada cepa del virus y se expresa en número de mutaciones por sitio por año. La segunda es la tasa de mutación, que es el número de sustituciones por sitio por cada ciclo de replicación. ¿Cómo podemos relacionar estos dos valores? Si nos detenemos a observar un único sitio del genoma al final de un año, la única medición de tasa de mutación de un β -coronavirus sugeriría que este sitio va a acumular $\sim 10^{-6}$ mutaciones en cada ronda de replicación. Cada ronda de replicación dura ~ 10 horas, con lo cual hay cerca de 10^3 ciclos/año. Al multiplicar la tasa de mutación por el número de replications, e ignorando los efectos potenciales de la selección evolutiva y la deriva génica, obtenemos 10^{-3} mutaciones por sitio por año, lo que es consistente con la tasa de evolución obtenida tras secuenciar los genomas de otros coronavirus. Como nuestra estimación es consistente con la tasa medida, inferimos que el virus sufre una replicación casi continua en la naturaleza, generando nuevas mutaciones constantemente que se acumulan a lo largo del año. Aprovechando nuestro conocimiento de la tasa de mutación, también podemos realizar inferencias sobre infecciones únicas. Por ejemplo, dado que la tasa de

mutación es de $\sim 10^{-6}$ mutaciones/sitio/ciclo y un mL de esputo puede contener más de 10^7 moléculas de ARN viral, inferimos que todo sitio del genoma mutó al menos una vez para el conjunto de ARN de la muestra

8. ¿Cuán estables e infecciosos son los viriones en las superficies?

El ARN del SARS-CoV-2 se detectó en diversas superficies varias semanas después de que éstas hayan sido tocadas por última vez ([Moriarty et al. 2020](#)) (en la sección de definiciones aclaramos la diferencia entre detectar ARN viral y el virus activo). A pesar de que la probabilidad de ser infectado por tal exposición aún no se ha podido determinar, porque los experimentos requeridos son muy desafiantes, se deben tomar precauciones y utilizar medidas de protección. Estimamos que durante el período infeccioso una persona infectada sin diagnosticar toca superficies decenas de veces. Estas superficies serán tocadas, posteriormente, por cientos de personas. Del número de reproducción básico, $R_0 \approx 2-4$, podemos inferir que no todos los que toquen esas superficies serán infectados. Pero estimaciones más precisas del riesgo de infección por tocar superficies contaminadas aguardan con urgencia ser estudiadas.

Glosario

Medidas Clínicas

Período de incubación: tiempo entre la exposición y los síntomas.

Seroconversión: tiempo entre la exposición al virus y la respuesta de anticuerpos detectable.

Inferencias Epidemiológicas

R_0 : el número promedio de casos generados directamente por un individuo infectado.

Período de latencia: tiempo entre la exposición y volverse infectivo.

Período infeccioso: tiempo durante el cual un individuo es capaz de infectar a otros.

Intervalo de infecciosidad al 50%: el intervalo de tiempo durante el cual la probabilidad de transmisión viral es más alto que la mitad del pico de infecciosidad. Este intervalo es similar al del período infeccioso pero también aplica en los casos en los que la probabilidad de infección no es uniforme en el tiempo.

Especies Virales

SARS-CoV-2: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2. Un miembro de la familia de los β -Coronavirus, causante del brote actual de CoViD-19.

SARS-CoV-1: β -coronavirus que causó el brote de SARS en 2002 en China.

MERS: un β -Coronavirus que causó el brote del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente que comenzó en Jordania en 2012.

MHV: Virus del Herpes Murino, un modelo de β -Coronavirus en el que se han realizado muchas investigaciones de laboratorio.

TGEV: Virus de Gastroenteritis Transmisible, un modelo de α -Coronavirus que infecta a los cerdos.

229E y OC43: dos cepas de coronavirus (α - y β - respectivamente) que causan una fracción de los resfriados comunes.

Ciclo de vida viral

Período de eclipse: tiempo entre la entrada viral y la aparición de viriones intracelulares.

Período de latencia (nivel celular): tiempo entre la entrada viral y la aparición de viriones extracelulares. No debe confundirse con el período epidemiológico latente que se describió previamente.

Tamaño de la ruptura: número de viriones producidos por la infección de una sola célula. Más apropiadamente llamado "rendimiento viral por célula" para virus no líticos como el SARS-CoV-2.

Virión: una partícula viral.

Poliproteína: una proteína larga que se escinde proteolíticamente en varias proteínas distintas. Distinto de un polipéptido, que es una cadena lineal de aminoácidos que forman una proteína.

Biología Humana

Macrófago alveolar: células inmunes encontradas en el pulmón que engloban materiales extraños como el polvo y los microbios ("fagocitos profesionales")

Neumocitos: las células no inmunes en el pulmón.

ACE2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2, el receptor de la superficie celular de los mamíferos al que se une el SARS-CoV-2.

TMPRSS2: Proteasa Transmembrana, Serina 2; una serin-proteasa unida a la membrana, presente en mamíferos, que corta el trímero de picos viral después de que se une a ACE2. Esto revela un péptido de fusión que participa en la fusión de membranas que permite la posterior inyección del ARN viral en el citoplasma del hospedador.

Nasofaringe: el espacio sobre el paladar blando en la parte posterior de la nariz que conecta la nariz con la boca.

Notación

Nótese la diferencia de notación entre el símbolo \approx , que indica "aproximadamente" y connota exactitud en un factor de 2 (al doble o la mitad) del valor presentado, y el símbolo \sim , que indica "orden de magnitud", o exactitud dentro de un factor de 10.

Más información sobre definiciones y métodos de medición

¿Cuáles son los significados de R_0 , "período de latencia" y "período infeccioso"?

El número de reproducción básico, R_0 , estima el número promedio de nuevas infecciones generadas directamente por una sola persona infectada. El subíndice 0 connota que esto se refiere a las primeras etapas de una epidemia, cuando todos en la región son susceptibles (es decir, no hay inmunidad) y no se han tomado contramedidas. Como la geografía y la cultura afectan a cuántas personas nos encontramos a diario, cuánto los tocamos y compartimos comida con ellos, las estimaciones de R_0 pueden variar de un lugar a otro. Más aún, debido a que R_0 se define en ausencia de contramedidas e inmunidad, generalmente sólo podemos evaluar el número de reproducción efectivo R_e . Al comienzo de una epidemia y antes de cualquier contramedida $R_e \approx R_0$. Pasan algunos días antes de que una persona recién infectada se vuelva infecciosa. Este "período de latencia" generalmente es seguido por varios días de infectividad llamado "período infeccioso". Es importante comprender que los valores informados para todos estos parámetros son promedios de población inferidos de modelos epidemiológicos ajustados al recuento de pacientes infectados, sintomáticos y víctimas. Debido a que las detecciones son incompletas, el ajuste a un modelo teórico imperfecto y a que los datos variarán entre diferentes ubicaciones, existe una incertidumbre sustancial asociada con los valores informados. Además, estos valores medios o promedio del mejor ajuste no describen la variación de persona a persona. Por ejemplo, el ARN viral fue detectable en pacientes con síntomas moderados durante >1 semana después del inicio de los síntomas, y más de 2 semanas en pacientes con síntomas graves ([ECDC 2020](#)). Aunque el ARN detectable no es lo mismo que el virus activo, esta evidencia nos impulsa a tener precaución al usar parámetros inciertos y promedios para describir una pandemia. ¿Por qué no se publican distribuciones detalladas de estos parámetros entre las personas? La medición directa de los períodos latentes e infecciosos a nivel individual es extremadamente difícil, ya que identificar con precisión el momento preciso de la infección suele ser muy difícil.

¿Cuál es la diferencia entre la tasa de fatalidad por caso y la tasa de fatalidad por infección?

Las estadísticas mundiales sobre nuevas infecciones y muertes están llegando de muchos países, proporcionando opiniones algo diferentes sobre la gravedad y la progresión de la pandemia. Evaluar la gravedad de la pandemia es fundamental para la formulación de políticas y, por lo tanto, se ha puesto mucho esfuerzo en su cuantificación. La medida más común de la gravedad de una enfermedad es la tasa de fatalidad. Una medida comúnmente informada es la tasa de fatalidad (CFR), que es la proporción de fatalidades del total de casos diagnosticados. Pero la CFR reportada en diferentes países varía significativamente, de 0.3% a aproximadamente 10%. Varios factores claves afectan esta medición. Primero, factores demográficos y las prácticas asociadas con un mayor o menor riesgo difieren mucho entre las sociedades. Por ejemplo, la proporción de fumadores, la edad promedio de la población o la capacidad del sistema de salud. De hecho, la mayoría de las víctimas del SARS-CoV-2 tenían condiciones preexistentes, como enfermedades cardiovasculares o tabaquismo ([China CDC 2020](#)). También hay potenciales sesgos a la hora de estimar la CFR. Por ejemplo, una tendencia a identificar más los casos más severos (sesgo de selección) tenderá a sobreestimar la CFR. Por otro lado, generalmente hay un retraso entre la aparición de los síntomas y la muerte, lo que puede conducir a una subestimación de la CFR al comienzo de la progresión de una epidemia. Incluso cuando se tienen en cuenta estos factores, la CFR corregida no nos proporciona un panorama completo, ya que muchos casos con síntomas leves o asintomáticos nunca son diagnosticados. Por lo tanto, la CFR tenderá a sobreestimar la tasa de muertes por persona infectada, denominada tasa de mortalidad por infección (IFR). La estimación del total de personas infectadas se logra usualmente al evaluar qué porcentaje de una muestra aleatoria de la sociedad posee anticuerpos contra el virus, cuya presencia es evidencia de que la persona fue infectada. Al momento de escribir este texto, estos resultados no se encuentran disponibles de modo masivo por lo que los investigadores recurren a conjuntos de datos sustitutos generados a partir de pruebas en ciudadanos extranjeros que regresan a sus países de origen desde zonas infectadas ([Verity et al. 2020](#)), o de modelos epidemiológicos que estiman el número de casos sin detectar ([Li et al. 2020](#)). Estos métodos producen una primera aproximación a la verdadera gravedad de la enfermedad.

¿Cuál es el tamaño de la ruptura y el tiempo de replicación del virus?

Dos características importantes del ciclo de vida viral son el tiempo que les lleva producir nueva progenie infecciosa y la cantidad de progenie que produce cada célula infectada. El rendimiento de nuevos viriones por célula infectada se define más claramente en los virus líticos, como los que infectan a las bacterias (bacteriófagos), ya que los virus se replican dentro de la célula y posteriormente lisan la célula para liberar un "estallido" de progenie. A este valor se lo llama usualmente "tamaño de ruptura". El SARS-CoV-2 no lisa la célula para liberar a su progenie, sino que la produce a través de una gemación continua ([Park et al. 2020](#)). Aunque no hay un "estallido", aún podemos estimar el número promedio de viriones producidos por una sola célula infectada. Tomar mediciones del tiempo de replicación o del tamaño de la ruptura *in vivo* (dentro de un paciente) es desafiante, por lo que los investigadores usualmente recurren a estudiarlos en cultivos de

tejidos. Hay varias formas de estimar estas cantidades, pero una muy común y simple es usar dinámicas de crecimiento de "un solo paso". La clave de este método es garantizar que solo se produzca un único ciclo de replicación. Esto se logra típicamente infectando las células con una gran cantidad de viriones, de modo que cada célula se infecte, por lo que no queda ninguna oportunidad de tener infecciones secundarias. Suponiendo que la entrada del virus a las células es rápida (estimamos 10 minutos para el SARS-CoV-2), el tiempo que lleva producir la progenie se puede estimar cuantificando el retraso entre la inoculación y la aparición de nuevos viriones intracelulares, también conocido como el "período de eclipse". Este período de eclipse no tiene en cuenta el tiempo que lleva liberar los nuevos viriones de la célula hospedadora. El tiempo desde la entrada celular hasta la aparición de los primeros virus extracelulares, conocido como el "período de latencia" (que no debe confundirse con el período de latencia epidemiológico, ver Glosario), estima la duración del ciclo completo de replicación. El tamaño de la ruptura puede ser estimado esperando hasta que la producción de viriones se sature, y luego dividiendo el rendimiento total de viriones por el número de células infectadas. Si bien ambos, el tiempo de replicación del virus y el tamaño de la ruptura, pueden variar significativamente en un hospedador animal debido a factores que incluyen el tipo de célula infectada o la acción del sistema inmune, estos números nos proporcionan una visión cuantitativa aproximada de la vida viral-ciclo a nivel celular.

Referencias y fragmentos

Téngase en cuenta que para cerca de 10 de los 45 parámetros utilizados, los datos corresponden a otros coronavirus. Aún estamos a la espera de las mediciones correspondientes para el SARS-CoV-2.

Tamaño y Contenido

Díametro: (Zhu et al. 2020) - "Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm." Volume- Using diameter and assuming the virus is a sphere
Masa: Tomando volumen y densidad de ~ 1 g por mL
Número de trímeros de pico en la superficie: (Neuman et al. 2011) - "Our model predicts ~90 spikes per particle."
Largo de los trímeros de picos de superficie: (Zhu et al. 2020) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."
Afinidad de unión al receptor (K_d): (Walls et al. 2020) - Walls et al. reportan $K_d \approx 1$ nM para el dominio de unión (Tabla 1) utilizando la técnica de interferometría de Biocapa con una $k_{on} \approx 1.5 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ y una $k_{off} \approx 1.6 \times 10^{-4}$ s⁻¹. (Wrapp et al. 2020) - Wrapp et al. reportan $K_d \approx 15$ nM para la proteína de pico (Fig.3) y ≈ 35 nM para el dominio de unión (Fig.4) mediante resonancia de plasmones de superficie con una $k_{on} \approx 1.9 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ y una $k_{off} \approx 2.8 \times 10^{-3}$ s⁻¹ para la proteína de pico y $k_{on} \approx 1.4 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ y $k_{off} \approx 4.7 \times 10^{-3}$ s⁻¹ para el dominio de unión. La mayor diferencia entre estos estudios es en el valor de la k_{off} .
Membrana (M:222 aa): (Neuman et al. 2011) - "Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"
Envoltura (E: 75 aa): (Godet et al. 1992) - "Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15-30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."
Nucleoproteína (364 aa): (Neuman et al. 2011) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh, 1983; Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hoque and Brian, 1986; Liu and Inglis, 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

Genoma

Tipo: (ViralZone) +ARNsc "Monopartite, linear ssRNA(+) genome"
Largo del Genoma: (Wu et al. 2020) - Figura 2
Número de genes: (Wu et al. 2020) - "SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)." or (Wu et al. 2020) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".
Número de proteínas: (Wu et al. 2020) - "By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181-182, 818-819, and 2763-2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."
Tasa de evolución: (Kovama et al. 2020) - "Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions $\times 10^{-3}$ / site / year (10-16)." Recent unpublished evidence also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.
Tasa de mutación: (Saniuan et al. 2010) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is $\mu_{mut/c} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$ "
Similitud de genomas: Para todas las especies excepto el pangolín: (Wu et al. 2020) - "After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2." Para el pangolín: (Zhang et al. 2020) - Figura 3

Escalas Temporales de Replicación

Entrada del virión a la célula: (Schneider et al. 2012) - "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and (Ng et al. 2003) - "Within the first 10 min, some virus particles were internalized into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). ... The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"
Período de eclipse: (Schneider et al. 2012) - "SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)." and (Harcourt et al. 2020) - Figure 4 shows virions are released after 12-36 hrs but because this is multi-step growth this represents an upper bound for the replication cycle.
Tamaño de ruptura: (Hirano et al. 1976) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about $6-7 \times 10^2$ plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

Células Hospedadoras

Tipo: (Shieh et al. 2005) - "Immunohistochemical and *in situ* hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung." and (Walls et al. 2020) - "SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells" and (Rockx et al. 2020) - "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity....In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2)."

Número de células de neumocitos Tipo I y Tipo II y macrófagos alveolares: (Crapo et al. 1982) - Table 4 and (Stone et al. 1992) - Table 5

Número y volumen de células epiteliales y de la glándula mucosa: (ICRP 1975) - surface area of nasal cavity, (Tos & Mogensen, 1976) and (Tos & Mogensen, 1977) - mucous gland density, (Widdicombe 2019) - mucous gland volume, (Ordoñez et al. 2001) and (Merceer et al. 1994) - mucous cell volume. We divide the mucous gland volume by the mucous cell volume to arrive at the total number of mucous cells in a mucous gland. We multiply the surface density of mucous glands by the surface area of the nasal cavity to arrive at the total number of mucous glands, and then multiply the total number of mucous glands by the number of mucous cells per mucous gland.

Volumen del neumocito Tipo II: (Fehrenbach et al. 1995) - "Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of $763 \pm 64 \mu\text{m}^3$ "

Volumen del macrófago alveolar: (Crapo et al. 1982) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of $2,491 \mu\text{m}^3$ "

Concentración

Nasofaringe garganta heces y esputo: (Woelfel et al. 2020) - Figure 2. and (Kim et al. 2020) - Figure 1 and (Pan et al. 2020) - Figure. We took the maximal viral load for each patient in nasopharyngeal swabs, throat swabs, stool or in sputum.

Respuesta de Anticuerpos - Seroconversión

Tiempo de seroconversión (período de tiempo hasta que un anticuerpo específico es detectable en sangre): (Zhao et al. 2020) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively" and (To et al. 2020) - "For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"
Mantenimiento de la respuesta de anticuerpos contra el virus: (Wu et al. 2007) - "Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G-positive percentage and titers occurred in the third year."

Estabilidad del Virus en el Ambiente

Vida media en superficies: (van Doremalen et al. 2020) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from $\sim 10^4$ to ~ 10 TCID₅₀/L⁻¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10^4 to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

Estabilidad del ARN en superficies: (Moriarty et al. 2020) - "SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

Tiempo "Característico" del Progreso de la Infección en un Paciente

Número reproductivo básico R_0 : (Li et al. 2020) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e —equivalent to the basic reproductive number (R_0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04-2.77)" and (Park et al. 2020) - "Our estimated R_0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1-4.5)."

Período de latencia (desde infección hasta capacidad de transmisión): (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and (He et al. 2020) - We use the time it takes the infectiousness to reach half its peak, which happens two days before symptom onset based on Figure 1b. As symptoms arise after 5 days (see incubation period), this means the latent period is about 3 days.

Período de incubación (desde infección hasta aparición de síntomas): (Lauer et al. 2020) - "The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine." and (Li et al. 2020) - "The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."

Período infeccioso (se superpone parcialmente con el período de latencia): (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and (He et al. 2020) - We quantify the interval between half the maximal infectiousness from the infectiousness profile in Figure 1b.

Duración de la enfermedad: (WHO 2020) - "Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3-6 weeks for patients with severe or critical disease"

Tiempo hasta el diagnóstico: (Xu et al. 2020) - We used data on cases with known symptom onset and case confirmation dates and calculated the median time delay between these two dates.

Tasa de fatalidad de casos: (ECDC geographic distribution of cases from 29/03/2020) - We use data from all countries with more than 50 death cases and calculate the uncorrected raw Case Fatality Rate for each country. The range represents the lowest and highest rates observed.

Tasa de fatalidad de infectados: (Verity et al. 2020) - "We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66 (0.39%, 1.33%)" and (Ferguson et al. 2020) - "The IFR estimates from Verity et al. 12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%-1.4%)."

Reconocimientos

Agradecemos a Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela

Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, and Alexander Zlokapa por sus aportes productivos hacia este manuscrito. Figura realizada utilizando Biorender.