

RESEÑA HISTÓRICA Y PANORAMA ACTUAL DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS

HISTORICAL OVERVIEW AND CURRENT OVERVIEW OF CORONAVIRUS INFECTION

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco

Profesor Emérito de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina
Universidad Mayor de San Andrés (UMSA)
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Los virus en general, son parásitos intracelulares obligados que consisten en RNA o DNA con cubierta proteica llamada cápside, que necesitan enzimas y macromoléculas de la célula del huésped humano para su replicación. Esta su absoluta dependencia de las funciones metabólicas de las células del organismo constituye la principal dificultad para el desarrollo de la terapia antiviral o bloqueo de la actividad vírica sin lesionar el metabolismo celular, problema que no es de fácil solución. Carecen de pared y membranas celulares y no realizan procesos metabólicos. Su reproducción se sirve de múltiples mecanismos metabólicos del huésped, y pocos fármacos son lo suficientemente selectivos para impedir la reproducción vírica sin perjudicar al huésped. El tratamiento de las virosis se complica aún más porque los síntomas clínicos son tardíos, pues aparecen cuando la mayoría de las partículas víricas ya se han reproducido ^{1,2,3}.

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el *resfriado común* hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del *síndrome respiratorio de Oriente Medio* (MERS-CoV) y el que ocasiona el *síndrome respiratorio agudo severo* (SRAS-CoV). Un nuevo coronavirus es una nueva cepa de coronavirus que no se había encontrado antes en el ser humano. Se pueden contagiar de los animales a las personas (transmisión zoonótica). De acuerdo con estudios exhaustivos al respecto, sabemos que el SRAS-CoV se transmitió de la civeta al ser humano y que se ha producido transmisión del MERS-CoV del dromedario al ser humano. Además, se sabe que hay otros coronavirus circulando entre animales, que todavía no han infectado al ser humano^{4,5}.

El 31 de diciembre de 2019, autoridades de Salud de Wuhan (provincia de Hubei, China) informaron sobre un conglomerado de 27 casos de neumonía de etiología desconocida con inicio de síntomas el 8 de diciembre, incluyendo siete casos graves, vinculados por la exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El mercado fue cerrado el día 1 de enero de 2020. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron un nuevo virus de la familia Coronaviridae, como agente causante del brote. Fue denominado "nuevo coronavirus", 2019nCoV. La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero ^{6,7}.

La familia *Coronaviridae* consta de dos géneros, los Coronavirus y los Torovirus. Ambos géneros tienen un aspecto similar al microscopio electrónico y comparten estrategias de replicación parecidas (junto a los otros miembros del orden Nidovirales, incluidos los Arterivirus, que se subdividen en los géneros: Alfa coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus y delta coronavirus). No obstante, difieren en el tamaño de su genoma de ARN y en las proteínas estructurales, así como en la morfología de sus nucleocápsides. Los coronavirus (CoV) son sobre todo patógenos respiratorios en el ser humano y

hasta hace poco se consideraba que causaban enfermedades de las vías respiratorias superiores y probablemente también una proporción indeterminada de casos de diarrea viral. *Afecta a las células epiteliales en el tracto respiratorio y gastrointestinal como objetivo primario*, por lo que la eliminación viral es a través de estos sistemas y la transmisión puede ocurrir en diferentes rutas: fómites, aire o fecal-oral^{8,9}.

Se tienen identificados 4 coronavirus capaces de infectar a los humanos, denominados coronavirus humanos comunes: Betacoronavirus, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1; así como el Alfacoronavirus HCoV-229E que causan enfermedades leves a moderadas de las vías respiratorias superiores, pero también graves infecciones del tracto respiratorio en los grupos de edad más jóvenes y de mayor edad; mientras que el Alfacoronavirus HCoV-NL63 se considera una causa importante de (pseudo) crup y bronquiolitis en niños. Las infecciones en humanos con coronavirus comunes raramente o en un bajo porcentaje causan enfermedad grave^{10,11,12}.

Por lo anteriormente señalado, los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones desde el *resfrió común* hasta las enfermedades más graves como el coronavirus causante del *Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)* y el que ocasiona el *Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAG-CoV)*, -este último aparece durante el invierno de 2002-2003-, siendo estos especialmente patógenos respiratorios en el ser humano y hasta hace poco se consideraba que causaban enfermedades de las vías respiratorias superiores y probablemente también una proporción indeterminada de casos de diarrea viral. El brote se originó en el sur de China, probablemente por transmisión desde un mamífero pequeño, como la civeta del Himalaya (*Paguma larvata*) o el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*), al ser humano. Es probable que estos animales, enjaulados y sacrificados en mercados de comida exótica, fueran los huéspedes intermediarios de un virus procedente de los murciélagos de herradura chinos^{13,14}.

En consonancia con esto, el SRAG-CoV aislado en la civeta mostraba signos de adaptación rápida a este huésped intermediario. En retrospectiva, la aparición del SRAG concuerda con lo que se conoce sobre los coronavirus como grupo: son patógenos relevantes en los animales, en los que causan una amplia variedad de trastornos mediante diferentes mecanismos patogénicos, y se ha observado que mutan con frecuencia e infectan a nuevas especies.

En 1965, Tyrrell y Bynoe cultivaron un virus obtenido de la vía respiratoria de un niño con resfriado común mediante pasajes en cultivos de tráquea embrionaria humana. El medio de estos cultivos produjo de forma constante resfriado en voluntarios. No obstante, el agente implicado era sensible al éter, pero no estaba relacionado con ningún virus humano conocido. Más tarde, la microscopía electrónica de los líquidos obtenidos de cultivos de órganos infectados reveló la presencia de partículas similares al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. Más o menos al mismo tiempo, Hamre y Procknow obtuvieron un agente citopático en cultivos tisulares de estudiantes de medicina con resfriado. El virus prototipo fue denominado 229E y la microscopía electrónica reveló una morfología similar o idéntica^{15,16}.

Con técnicas similares a las empleadas por Tyrrell y Bynoe, McIntosh y cols. detectaron varios agentes similares al virus de la bronquitis infecciosa procedentes de las vías respiratorias de seres humanos, cuyo prototipo fue denominado OC43 (OC es el acrónimo inglés de cultivo de órgano). Por esas fechas, se demostró que el virus de la hepatitis murina y el de la gastroenteritis transmisible porcina tenían la misma morfología en la microscopía electrónica. Muy poco tiempo después, se escogió el nombre coronavirus (el prefijo corona indica el aspecto similar a una corona de las proyecciones de superficie) para denominar a este nuevo género¹⁷.

Además, mediante estudios de secuenciación y de antigenicidad, los coronavirus animales y humanos se dividieron en tres grupos: el grupo 1 comprende el coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y varios coronavirus animales, el grupo 2 comprende el HCoV-OC43 y varios virus de animales estrechamente

relacionados, como el coronavirus bovino y el virus de la hepatitis murina, y el grupo 3, que consta sólo de coronavirus de aves relacionados con el virus de la bronquitis infecciosa.

El **SRAG** se identificó por primera vez en la provincia de Guangdong de China en noviembre de 2002 y de ahí se propagó a Hong Kong, a continuación a países del sudeste asiático, Europa y Norteamérica, y finalmente a todo el mundo. Diferentes laboratorios identificaron un coronavirus en pacientes con SRAG de forma independiente y casi simultánea. La secuenciación demostró que presentaba una escasa relación con todos los coronavirus humanos o animales caracterizados previamente. El brote de SRAG promovió una respuesta de salud pública rápida e intensa coordinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y en julio de 2003 se había detenido la transmisión de la enfermedad en todo el mundo. No obstante, a pesar de este esfuerzo heroico hubo más de 8.000 casos y más de 750 muertes. Se considera que el SRAG-CoV pertenece al grupo 2 de coronavirus, aunque éste y los virus animales y de murciélagos más relacionados se incluyen ahora en el grupo 2b, mientras que los otros virus del grupo 2, como el HCoV-229E, se engloban en el grupo^{18, 19}.

Con la aparición del SRAG y la identificación del SRAG-CoV, el campo del HCoV ha adquirido de repente una gran actividad. Se han diseñado métodos moleculares sensibles para detectar virus idénticos o muy relacionados con el HCoV-229E y el HCoV-OC43 en las vías respiratorias y se han descubierto dos especies nuevas, NL63 y HKU120-22. El HCoV-NL63 fue descubierto de modo independiente por tres grupos, dos en Holanda y, algo más tarde, el tercero en New Haven, Connecticut. En los tres casos, las muestras positivas eran de lactantes y niños con enfermedad respiratoria. El HCoV-HKU1 fue descubierto en Hong Kong en un adulto con enfermedad respiratoria. Estas dos nuevas cepas de HCoV se han detectado después en todo el mundo y parece que su patogenia es similar a la del HCoV-229E y HCoV-OC43, con la posible excepción de que el NL63 está presente con más frecuencia en niños con laringotraqueítis^{20, 21, 22}.

El “**COVID-19**”, un nuevo virus de la familia Coronaviridae ya señalado anteriormente, como un nuevo virus de la familia Coronaviridae y causante de neumonía, el mismo continuó con su dispersión e incremento progresivo y creciente en número de casos a nivel internacional. A la fecha nos permite construir algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) y disfunción orgánica múltiple en casos graves. Estas recomendaciones se centran en el manejo y tratamiento farmacológico de la IRA en la infección por coronavirus y deben ser aplicadas junto a las recomendaciones del Ministerio de Salud y especialistas en el área como Infectología, Neumología, Medicina interna, Terapia intensiva y Epidemiología, y de acuerdo a los protocolos propios de actuación de cada especialidad, y en los casos graves los correspondientes a las Unidades de Cuidados Intensivos, particularmente los relacionados con sedación y manejo hemodinámico, medidas adicionales que tienen relación con el manejo de enfermería y aquellas tendientes a reducir la transmisión nosocomial del virus^{22, 23, 24}.

La importancia de esta infección viral como problema de salud pública, reside en la morbilidad de un gran número de personas afectadas en periodos cortos y en la mortalidad directa por agravamiento de otras enfermedades. La epidemiología permite estudiar de forma integral las características del virus, del huésped, población susceptible y factores del estado de vida que determina el riesgo de adquirir la infección; mediante el método epidemiológico el cual: 1) amplía los conocimientos de la enfermedad viral; 2) incorpora formas de control efectivos; 3) analiza la interacción del virus con factores ambientales, así como con la susceptibilidad del huésped; 4) amplía el conocimiento de mecanismos de transmisión y 5) evalúa, diseña y analiza ensayos de vacuna y terapéutica antiviral²⁵.

En este contexto, y en consideración al panorama actual de la infección por el Coronavirus Covid-19, considerada como una pandemia a nivel mundial y que afecta a nuestro país, es de urgente necesidad la implementación y ejecución de un Plan Nacional de Respuesta frente a esta patología, para lo cual todos los niveles de atención médica de 1er, 2do y tercer nivel deberán contar con un Protocolo de Manejo de actuación o manejo clínico y cumplir con lo establecido en un Manual de bioseguridad

correspondiente, que conducirá a definir un ambiente de trabajo más seguro, conllevando al fortalecimiento de la atención de calidad en los servicios de salud, a la creación de una nueva cultura organizacional altamente comprometida en su auto cuidado, que contribuya a la protección del medio ambiente, y sobre todo a precautelar, proteger y mantener la vida del personal de salud en forma digna y productiva.

Por todo lo anteriormente señalado, cabe recordar que las diversas actividades que desarrolla el personal de salud conllevan a la no exposición de factores de riesgo infeccioso y no infeccioso, que demandan el uso de medidas de bioseguridad, considerando que los límites entre lo accidental y lo prevenible pasan por el cumplimiento de normas mínimas de protección, hoy en día consideradas universales.

REFERENCIAS

1. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. Séptima edición. España, Elsevier SL. 2012
2. Echeverría S, Sánchez MB, Mediavilla A. En: Jesús Flórez. *Farmacología Humana*. Sexta edición. Barcelona-España. Elsevier Masson, 2014
3. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory síndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:14040-5.
4. Vijaykrishna D, Smith GJ, Zhang JX, et al. Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J Virol* 2007; 81: 4012-20
5. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:2430-5.
6. Lai MM, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In: Knipe DEA, editor. *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
7. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1965; 1: 1467-70.
8. Almeida JD, Tyrrell DAJ. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol* 1967; 1: 175-8.
9. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 121:190-3.
10. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 57:933-40
11. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in sucklingmouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 58: 2268-73.
12. Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Morphologic characteristics and nucleic acid type of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968; 23:53-70.
13. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology* 1975; 5:76-82.
14. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory síndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003; 52:715-20.
15. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a posible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1319-25.
16. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9.
17. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004; 10:S88-97.
18. Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with a respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 191: 492-8.
19. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005; 2: e240.

20. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. *The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. Clin Infect Dis* 2006; 43:585-92.
21. *Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Bioseguridad para los establecimientos de salud. Manual 2016. Disponible en: <http://salud.gob.ec>*
22. *Gobierno de España. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), 3 de marzo de 2020*
23. *Sociedad Chilena de Medicina Intensiva. Recomendaciones para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con neumonía por coronavirus v. 1.0. (<https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-tecnico>)*
24. *Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay. Plan de respuesta nacional al eventual ingreso del coronavirus (covid-19) v1.0. Marzo 2020*