

REVISIÓN

LOS CORONAVIRUS

CORONAVIRUSES

María del Carmen Maroto Vela¹; Gonzalo Piédrola Angulo²¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Microbiología y Parasitología Médica²Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Epidemiología Hospitalaria**Palabras clave:**Coronavirus;
Síndrome Respiratorio
Agudo Severo;
Síndrome Respiratorio
de Oriente Medio;
Síndrome Respiratorio
de Wuhan.**Keywords:**Coronaviruses;
SARS;
SARS in Saudi Arabia;
Respiratory
Syndrome in Wuhan.**Resumen**

Se estudian las características generales de los coronavirus, las cepas productoras de las últimas tres graves pandemias aparecidas, el diagnóstico clínico y microbiológico, así como el tratamiento y medidas preventivas a tomar.

Abstract

The general characteristics of coronaviruses, the strains responsible for the last three major pandemics, as well as the clinical and microbiological diagnosis, together with the appropriate treatment measures, are studied.

INTRODUCCIÓN

La familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthoconovirinae*, incluye una amplia variedad de **coronavirus**. Estos son patógenos reconocidos en humanos, mamíferos y aves.

REVISIÓN

Los coronavirus son virus ARN grandes, de 70-80nm, con el genoma de mayor tamaño entre los virus ARN conocidos, de 27 a 32 kb. Son de simetría helicoidal (11-13nm de diámetro), monocatenarios de sentido positivo y poliadenilados. Están empaquetados junto con una proteína (nucleocápside). El virus posee el ARN vírico más largo conocido.

La organización del genoma tiene un orden característico (1):

5´- replicasa, gen de las espículas (S), gen de la envoltura (E), gen de la membrana (M), gen de la nucleocápside (N)-3´

Además de estas proteínas estructurales, el genoma también codifica una proteasa (tipo quimi tripsina), una replicasa (polimerasa), una helicasa y una hemaglutinina-esterasa. El gen S codifica una glicoproteína S que se une a los receptores de la célula huésped, produce la fusión de la membrana y permite la penetración del virus (2).

En la envoltura vírica se encuentran al menos tres estructuras proteicas: proteína M de membrana, proteína E cuya función principal es el ensamblaje viral, y la glicoproteína S en las espículas (spike), antes citadas. Las espículas de 20nm de longitud, son como pétalos, y conforman unas proyecciones muy espaciadas en la superficie de la partícula, que acaban en un copete más amplio, dando la forma que recuerda a una corona, que es el origen del nombre de estos virus (figura 1). Son responsables de la unión a receptores y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes (3).

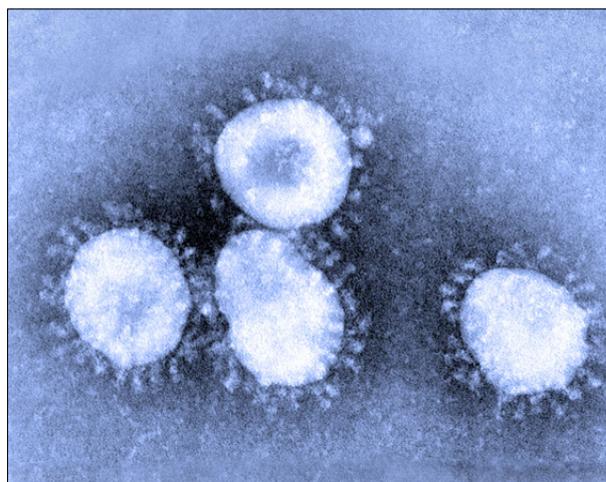


Figura 1. Coronavirus Covid-19 de la neumonía de Wuhan.

Autor para la correspondencia

Gonzalo Piédrola Angulo
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

Todos los coronavirus se desarrollan exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas. Su gemación se produce a vesículas citoplásmicas procedentes de las membranas del retículo endoplásmico pre-Golgi. Estas vesículas cargadas de virus son expulsadas seguidamente por vía secretora exocítica (3). Las partículas víricas resultantes, aunque de 70-80nm, son pleomorfas.

Los coronavirus son difíciles de cultivar a partir de los productos del enfermo. Algunas cepas se han desarrollado en cultivos de células diploides humanas, pero la mayoría se han aislado en cultivos de órganos de tráquea humana embrionaria. Su crecimiento se demuestra por el cese del movimiento ciliar y la observación del virus por microscopía electrónica o microscopía electrónica inmune. Sin embargo, algunas cepas se han podido adaptar en cultivos celulares, lo que ha permitido la práctica de encuestas serológicas en la población, mediante reacciones de neutralización, fijación del complemento y ELISA. Mediante la primera se comprobó que alrededor del 50% de los niños de 5-7 años y el 80% de adultos presentan anticuerpos, que indican infecciones anteriores (4).

Los coronavirus se identificaron en la década de 1960. Actualmente se clasifican en cuatro géneros (alfa, beta, gamma y delta-coronavirus), y siete variedades de ellos son conocidas como **patógenos humanos** (hCoV-), pertenecientes a los alfacoronavirus y a los betacoronavirus.

Cuatro de ellos, denominados hCoV-229E, hCoV-NL63, hCoV-OC43 y hCoV-HKU1, causan infecciones leves frecuentes y prácticamente infectan a todas las personas en diversas ocasiones en la vida (conjuntivitis, infección respiratoria o gastrointestinal).

En los últimos años, se han descrito tres brotes epidémicos importantes causados por otros coronavirus:

SRAS-CoV: El síndrome respiratorio agudo y grave (SRAS, también conocido como SARS y SRAG) se inició en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China), afectó a más de 8.000 personas en 37 países y provocó más de 700 muertes. La mortalidad del SRAS-CoV se ha cifrado en el 10% aproximadamente.

MERS-CoV: El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita (5). Se han notificado hasta octubre de 2019 más de 2.400 casos de infección en distintos países, con más de 800 muertes. La letalidad es, por tanto, del 35%. El papel de los dromedarios en la difusión de este virus parece asegurado. Según se desprende del análisis de varios genomas, se cree que el virus se originó en **murciélagos** y se transmitió a los camellos en algún momento de un pasado lejano (6).

Covid-19: El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron a la OMS varios casos de neumonía en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei. Se trataba de un agente no identificado, distinto a los conocidos. Una semana más tarde, el 7 de enero, las autoridades chinas confirmaron que habían identificado un nuevo coronavirus, que provisionalmente se denomi-

nó 2019-nCoV. Desde entonces el goteo de nuevos infectados por el coronavirus Covid-19 ha sido continuo y su transmisión de persona a persona se ha acelerado. Los casos declarados de neumonía de Wuhan superan ya a los de la epidemia de SRAS, pero la tasa de mortalidad es más baja. El virus se encuentra clasificado provisionalmente en el grupo de los betacoronavirus, y filogenéticamente muestra una secuencia genética que coincide con la del SARS-CoV en un 80%. No obstante, en un principio, parece menos virulento y con una mortalidad significativamente inferior.

En 1965, Tyrrell y Bynoe (7) cultivaron un virus obtenido de la vía respiratoria de un niño con resfriado común, mediante pases en cultivos de tráquea embrionaria humana. Posteriormente por microscopía electrónica se comprobó la presencia de partículas similares al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. A partir de ese momento el número de coronavirus aislados de animales aumentó rápidamente, identificándose en enfermedades de ratas, ratones, pavos y otras aves, bovinos, camellos y dromedarios, rumiantes salvajes, ballenas beluga, perros, gatos, conejos y cerdos, con manifestaciones clínicas en el sistema digestivo, sistema nervioso central, hígado y otros. Pero los estudios genéticos comprobaron que la relación genética más cercana era con los virus de los murciélagos. Así el MERS-CoV resultó tener una estrecha relación con los coronavirus de murciélagos HKU4 y KHU 5 (8). El SRAS-CoV comenzó con la propagación de un virus del murciélagos estrechamente relacionado, primero con civetas del Himalaya y otros animales de los mercados de animales salvajes vivos. Y después al ser humano en la provincia de Guangdong (China); el virus se adaptó mediante mutación y probablemente por recombinación, hasta que se transmitió con facilidad entre seres humanos (9).

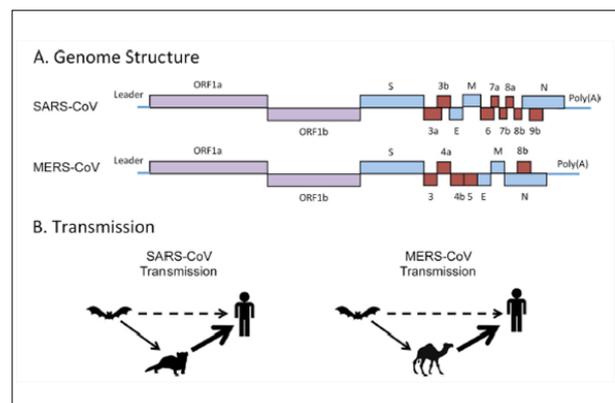


Figura 2. Estructura genética y transmisión de los virus SARS-CoV y MERS-CoV y sus distintos tipos de transmisión: murciélagos y civeta en el primero, y murciélagos y dromedarios en el segundo (6)

Gran parte de los coronavirus no son peligrosos y se pueden tratar de forma eficaz o no necesitan tratamiento. De hecho, la mayoría de las personas contraen en algún momento de su vida un coronavirus, generalmente durante su infancia. Aunque son más frecuentes en otoño o invierno, se pueden adquirir en cualquier época del año.

Como en otros virus que causan infecciones respiratorias, e incluso neumonías, cuando se transmiten en humanos, el contagio se produce generalmente por vía respiratoria, a través de las **gotitas y núcleos goticulares de Wells**, que las personas producen cuando tosen, estornudan o al hablar. Por inoculación de voluntarios por vía nasal, los virus se multiplican en la mucosa de las vías respiratorias superiores y a los tres días, coincidiendo con la aparición de los síntomas, pueden demostrarse en la secreción nasal. También podrían transmitirse por fómites y SARS-CoV ha sido aislado de lágrimas.

Los síntomas principales de las infecciones por coronavirus suelen ser poco específicos:

- Secreción y goteo nasal.
- Tos.
- Fatiga.
- Dolor de garganta y de cabeza.
- Fiebre.
- Escalofríos y malestar general.
- Dificultad para respirar (disnea)

Tras un periodo de incubación de 1-2 a 12 días, puede aparecer fiebre, tos, disnea y otras alteraciones de la respiración; también se han notificado síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea. Tal y como ocurre con el virus de la gripe, los síntomas más graves (y la mayor mortalidad) se registra tanto en personas mayores como en aquellos individuos con inmunodepresión o con enfermedades crónicas como diabetes, algunos tipos de cáncer o enfermedad pulmonar crónica. Así pueden aparecer bronquitis, neumonía, fallo renal, e incluso la muerte.

El diagnóstico clínico del cuadro de las infecciones por coronavirus, sólo tiene el valor de que si aparecen los síntomas en una persona que ha tenido contacto con un infectado por los virus epidémico o pandémico, o si se encuentra en cuarentena, debe ser inmediatamente hospitalizado, para comprobar por el laboratorio de que se trata de un nuevo caso de la enfermedad.

El cultivo es un método lento (8-10 días) y requiere laboratorios muy especializados, por lo que en los Centros de Referencia seleccionados, la técnica que se realiza es la determinación de la presencia del ARN vírico específico, técnica más rápida y exacta. Para ello se utilizan técnicas de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), mediante el uso de distintos cebadores y detectores. Es una técnica de gran sensibilidad y rapidez.

Las muestras deben ser tomadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluido el uso de los equipos de protección personal adecuado para virus respiratorios. Las muestras recomendadas son las del tracto respiratorio inferior, incluidos el esputo, el lavado broncoalveolar y el aspirado traqueal (cuando sea posible

según los criterios médicos). Sin embargo, cuando la toma de una muestra del tracto respiratorio inferior no es posible, las muestras del tracto respiratorio superior también son útiles. En general, se recomienda la toma con hisopos nasofaríngeo y orofaríngeo combinados (los hisopos deben colocarse y transportarse en un mismo tubo con medio de transporte viral). Aunque no se recomienda el muestreo de contactos asintomáticos de forma rutinaria, si se considera necesario de acuerdo con las guías nacionales, se deben considerar la toma muestras de las vías respiratorias superiores para este tipo de estudios. Las muestras deben mantenerse refrigeradas (4-8 °C) y enviarse al laboratorio (central, nacional o de referencia) donde se procesarán dentro de las 24-72 horas de la toma. Si no se pueden enviar muestras dentro de este período, se recomienda congelarlas a -70 °C (o menos) hasta que se envíen (asegurando que se mantenga la cadena de frío). El envío de muestras sospechosas a laboratorios de referencia o centros colaboradores fuera del país y por vía aérea debe cumplir con todas las normas internacionales (IATA) para Sustancias Biológicas de Categoría B.

Actualmente el diagnóstico del virus Covid-19 se realiza con técnicas de RT-PCR en tiempo real. Se recomienda hacerlo de forma secuencial, en primer lugar se utiliza una técnica de cribado frente a un segmento común (el gen E) al nuevo coronavirus y otros virus de la misma familia (SARS y SARS-Like), y si esta es positiva se debe realizar una nueva RT-PCR de confirmación, frente a un fragmento genómico específico del Covid-19, como el gen RdRP (de la RNA polimerasa RNA-dependiente). En todos estos casos se enviarán muestras para pruebas confirmatorias al Centro Nacional de Referencia. La duración aproximada de la técnica es de tres horas.

Se han diseñado pruebas de anticuerpos con virus obtenidos mediante cultivos celulares, así como con técnicas de inmunofluorescencia indirecta o análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas. Las técnicas más comunes son el enzimoimmunoensayo (ELISA), la inmunofluorescencia (IF) y el Western blot (WB), pero el más usado en el SARS-CoV fue el test de neutralización. Pueden detectarse anticuerpos IgM a las 2-3 semanas y durante un período de tiempo limitado, apareciendo los anticuerpos IgG unos diez días después del inicio de la fiebre, y están ya presentes en todos los pacientes a las cuatro semanas.

En casos de infecciones por coronavirus **SRAS, MERS CoV y Covid-19**, es necesario el **ingreso hospitalario, lo que se hace tanto para tratar al enfermo como para aislarlo, y así prevenir nuevos casos. El tratamiento de las infecciones graves por coronavirus consiste exclusivamente en medidas de soporte**. Son pocos los autores que recomiendan fármacos antivíricos. Por ello, se usan dosis altas de esteroides para reducir la inflamación pulmonar y un soporte respiratorio con oxígeno; en ocasiones se puede precisar antibióticos, pero solo en caso de que aparezcan infecciones bacterianas, es decir, sobreinfecciones. El tratamiento se suele adaptar en función de la gravedad del paciente, ya que hay casos en los que se producen neumonías graves, pero en otros las manifestaciones son leves.

En las últimas pandemias por los tres tipos de coronavirus arriba citados, además del ingreso de los afectados, es imprescindible someter a una cuarentena de 14 días a los contactos, comprobando periódicamente si se han infectado o no. Para ello, se dedican salas especiales de un área determinada de los hospitales, donde las medidas de aislamiento son del máximo nivel.

Al principio, muchos de los pacientes en el brote en Wuhan, China, según los informes, tenían algún vínculo con un gran mercado de mariscos y animales, lo que sugiere la propagación de animal a persona. Sin embargo, un número creciente de pacientes, no han estado expuestos a los mercados de animales, lo que indica que se está produciendo una propagación de persona a persona.

Este coronavirus Covid-19 que ha provocado un brote de neumonía y una alerta mundial, ha dejado ya en China más de 1.900 fallecidos y las autoridades sanitarias han elevado a más de 72.400 el número de infectados (datos al 18 de febrero de 2020), superando así los afectados por el virus SARS. La mayor parte de los casos se concentran en la ciudad de **Wuhan** (provincia de Hubei), pero el virus ha salido de China y ya ha llegado a numerosos países de Asia, Europa y Norteamérica, provocando cuadros clínicos y defunciones.

El Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) recomienda el 30 de enero de 2020, que “todos los países deben estar preparados para adoptar medidas de contención, como la vigilancia activa, la detección temprana, el aislamiento y el manejo de los casos, el seguimiento de contactos y la prevención de la propagación del Covid-19, así como para proporcionar a la OMS todos los datos pertinentes”. Así mismo, consideró declarar la infección por Covid-19 una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Por ello, cada país ha elaborado sus Normas o Guías de actuación ante los casos de enfermedad o su sospecha.

En la página <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> se ofrecen recomendaciones de carácter técnico

Con respecto a la posibilidad de obtener vacunas de eficacia comprobada, la mayoría de los autores consideran que hasta dentro de 10-14 meses o más, no podría contarse con ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lai M.M, Cavanagh D: “The molecular biology of coronaviruses”. *Adv. Virus Res.* 1997; 48:1-100.
2. Li F: “Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins”. *Annu Rev Virol.* 2016; 3: 237-261.
3. McIntosh K, Perlman S: “Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave y el síndrome respiratorio de Oriente Medio” En “Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica” de Bennet JE., Dolin R, Blaser MJ. 8ª Ed. Elsevier Saunders. Barcelona. 2016.p. 2030-2038

4. Pumarola A: “Coronavirus”. En Microbiología y Parasitología Médica de Pumarola A., Rodríguez-Torres A., García-Rodríguez JA., Piédrola G. 2ª Ed. Salvat Editores. Barcelona. 1987.p. 691-692
5. Zaki A, von Boheemen S, Besterbroer T et al.: “Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Arabia Saudi”. *N Engl J Med* 2012, 367: 1814-1820.
6. Coleman CM, Friemann MB: “Coronaviruses: important emerging human pathogens”. *J Virol*, 2014, 88(10): 5209-12.
7. Tyrrell DAJ, Bynoe ML: “Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures”. *Br Med J.* 1965, 1: 1467-1470.
8. Zaki AM, van Boheemen S, Besterbroer TM: “Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia” *N Engl J Med* 2012, 367:1814-1820.
9. Shi Z, Hu Z: “A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus”. *Virus Res* 2008, 133:74-87.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Maroto-Vela M.C.; Piédrola-Angulo G.

Los coronavirus

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (03) · páginas 235–238

DOI: 10.32440/ar.2019.136.03.rev01