

ACADEMIA CHILENA DE MEDICINA

NUEVO CORONAVIRUS 2019.

Dr. Luis Fidel Avendaño C.
Profesor Titular. Universidad de Chile.
Miembro Honorario. Academia Chilena de Medicina

1 Abril 2020

La Naturaleza ha puesto un nuevo “desafío” a la humanidad en diciembre recién pasado en China: el nuevo coronavirus-2019 (2019-nCoV, SARS Cov-2)

Desde la edad media hay registros de epidemias migratorias de influenza, siendo este virus el mejor representante de los virus emergentes y se conocen las ventajas estratégicas que tiene el virus para generarlas. Afortunadamente la ciencia ha logrado desarrollar vacunas y antivirales para mitigar su impacto. En 2002 la naturaleza puso al coronavirus SARS - un corona virus con 10% de letalidad, pero poco transmisible - como prueba para la organización de la salud pública mundial. Salimos victoriosos pues sólo con medidas epidemiológicas de contención se logró eliminar la pandemia el 2004, lo que significó una experiencia positiva a nivel mundial. El sarampión es uno de los virus más transmisibles, con letalidad del 2%, que ha sido controlado gracias al desarrollo de magníficas vacunas en la década del 60; pero, si diversas poblaciones no se vacunan, el virus “delata” esas faltas, como ocurre actualmente en Europa.

Lo interesante es que la ciencia actual ha sido capaz de identificar un virus nuevo emergente en plazos de una semana e implementar un diagnóstico muy sensible. Ha ocurrido en China, país con alta tecnología y buen control de la población, circunstancias que por primera vez permiten que se pueda seguir objetivamente el nacimiento y desarrollo de una pandemia. Cada día estamos aprendiendo qué hacer frente a este virus que no es muy letal, pero sí más transmisible entre humanos que el coronavirus SARS del 2002.

Analizaremos algunos aspectos moleculares del nuevo coronavirus, así como los aspectos clínicos y epidemiológicos más relevantes que nos permitan participar, acordes con las autoridades mundiales y locales, en el control de la difusión del virus y sus consecuencias. Como referencias de comparación pondremos otros dos virus que han provocado pandemias: el coronavirus SARS y el virus influenza.

Estructura del 2019-nCoV y patogenia. Se trata de un virus ARN de una hebra de polaridad positiva, con capacidad de codificar 5 proteínas. Posee una envoltura lipoproteica, de donde emerge la proteína S (spike) que actúa como ligando para la adsorción al epitelio respiratorio y le da la apariencia de corona observado al microscopio electrónico. La presencia de esta envoltura determina que al virus labilidad al medio ambiente, donde sobrevive entre 30 min. y cuatro días, dependiendo de varias condiciones. Su genoma codifica una ARN polimerasa ARN dependiente, que permite la replicación viral. Pertenece a la familia *Coronaviridae* y comprende 4 géneros, que afectan a aves y mamíferos (camellos, ganado porcino y bovino, gatos, perros y murciélagos). Siete especies pueden comprometer al ser humano: cuatro (hCoV-229E, hCoV-NL63, hCoV-OC43 y hCoV-HKU1) causan infecciones respiratorias altas y tres (SARS-CoV, MERS-CoV y 2019-nCoV) pueden además provocar infecciones respiratorias bajas graves.

El SARS-CoV causó una pandemia de “síndrome agudo respiratorio severo” en 2002 originado en Cantón, China, con participación del civet-cat como hospedero intermedio. Causó 8098 casos en 24 países, con letalidad de 9.5%, donde la infección nosocomial - indicador de dosis infectante alta – representó el 58%. Se controló con medidas de contención comunitaria y el 2004 se consideró cerrado el brote.

El nuevo coronavirus (2019-nCov, SARS Cov-2) logró ser identificado en plazo de semanas por aislamiento en cultivo de células de mucosa respiratoria, observándose partículas virales al microscopio electrónico. Mediante biología celular se identificó como coronavirus y su secuenciación completa permitió asignarlo al nuevo subgénero *Sarbecovirus*, que incluye al SARS CoV y está distante del MERS CoV. Este conocimiento permitió a los científicos chinos desarrollar distintos protocolos para diagnóstico (RT-PCR) usando algunos genes (proteína sM, N, Orf 1b) como blanco de las reacciones. Esta información también se entregó a la comunidad científica internacional con el mismo objetivo.

La secuenciación del SARS Co-2 permitió compararla con coronavirus de murciélagos, encontrando alta identidad genética (96.2%); además, se descubrió que un coronavirus con 88% de identidad con el 2019-nCoV es portado por el 70% del pangolín chino. Por lo tanto se asume que este animal ha sido el hospedero intermediario inicial.

Por su parte el virus influenza - que ha sido responsable de grandes pandemias - basa su capacidad en tres características. Igual que los coronavirus, son virus ARN con manto, o sea, sensibles al medio ambiente. Pero la polaridad negativa de su ARN lo obliga a portar una ARN polimerasa que se ha descrito como “infidel”, pues comete muchos errores en su acción de replicación del ácido nucleico, pudiendo implicar generación de mutantes. Además, el ARN del virus influenza está fraccionado en 8 segmentos, lo que facilita el “reordenamiento” de los mismos durante la replicación, cuando virus distintos afectan una célula, resultando variantes que pueden representar “nuevos virus”. Un tercer mecanismo de variación lo representa la gran diversidad de fuentes de virus influenza. En efecto, su principal hospedero son las aves acuáticas silvestres, desde donde pueden transmitirse por las deposiciones a aves de corral (gallinas, patos, pavos), silvestres (patos, gansos, gaviotas, etc.), mamíferos acuáticos y terrestres (equinos, bovinos, cerdos, etc.) y obviamente al ser humano. Resultante de esto es la gran frecuencia de intentos de la influenza animal, especialmente aviar, de sobrepasar la barrera de especie y afectar a humanos. Si el contacto persona-animal es frecuente e intenso, como ocurre en Asia, es posible que la alta dosis infectiva permita al virus multiplicarse en el ser humano. Pero, debe adquirir además la capacidad de transmitirse eficientemente entre humanos, lo cual implicaría alrededor de 8 mutaciones. Por eso, la historia muestra pandemias de influenza solo en 1918, 1957, 1968, 1977 y 2009 mientras muchos brotes intermedios de virus aviares no lograron prosperar. Por eso el virus influenza representa el de mayor riesgo de generación de pandemias, y la OMS tiene organizada una red mundial para afrontar dicha amenaza.

Aspectos clínicos. La alarma mundial fue la emergencia de cuadros de neumonía grave en Wuhan, provincia de Hubei, China, ciudad de aproximadamente 20 millones de habitantes. Se habría iniciado en gente que frecuentaba un mercado de pescados y mariscos en esa ciudad. Se logró identificar el nuevo virus y preparar pruebas de diagnóstico específico. La expansión de la enfermedad por vía respiratoria impidió su contención inicial. El diagnóstico se basó en la presencia de fiebre, tos y de imágenes radiológicas en ambos pulmones. La enfermedad no respondía a administración de

antibióticos. Entonces, el diagnóstico clínico implicaba el antecedente epidemiológico del lugar y el contacto con enfermos. A medida que se dispuso del diagnóstico específico mediante PCR de secreciones respiratorias altas (torulado nasofaríngeo) la situación fue aclarándose y definiéndose factores de riesgo. Así, en los casos confirmados se observó que 80.9% eran leves, 13.8% graves y 4.7% críticos. Otro estudio mostraba que 5% llegaba a UCI, 2.3% requería ventilación mecánica y 1.4% fallecía. La edad promedio era 58 años (variación 15 – 89) y es muy poco frecuente en niños. La letalidad se ha concentrado en las personas de mayor edad que tienen comorbilidades de tipo pulmonar, cardíaco o diabetes.

Actualmente la sospecha clínica se basa en presencia de fiebre y tos, más el antecedente epidemiológico de haber estado en un lugar (Asia y Europa) con circulación del 2019-CoV o en contacto con una persona proveniente de esos lugares. Se confirma con el PCR específico para 2019-nCoV y se hay muchos protocolos diagnósticos en uso en muchos países. Se ha comunicado en China el desarrollo de una técnica rápida que en 15 minutos determina anticuerpos y es de gran utilidad, Podría ser una inmunocromatografía para IgM, que ojalá se confirme y difunda.

Aspectos epidemiológicos. La transmisión del 2019-nCoV por vía respiratoria requiere revisar algunos conceptos clásicos: transmisión directa e indirecta y el índice de reproducción.

Se acepta que se pueden transmitir agentes microbianos por la vía respiratoria al hablar, gritar toser, besar, estornudar o simplemente respirar, porque se expelen gotas de secreciones respiratorias (transmisión directa), las que pueden quedar en el ambiente cercano (1m.) si son suficientemente pesadas ($>5\mu\text{g}$) para decantar en objetos (muebles, ropa, fómites, etc.) o permanecer en el aire como aerosol ($< 5\mu\text{g}$) e indirectamente concretar la transmisión a distancia. Al parecer en caso del 2019-CoV el primer mecanismo es el más eficiente y las medidas de contención respiratoria serían las más importantes. Para el segundo mecanismo descrito, el lavado de manos y de superficies son fundamentales.

El índice de transmisibilidad o número de reproducción básica (R_0) es la cantidad promedio de infecciones nuevas que un caso índice puede provocar durante el curso de su infección en un una población completamente susceptible al agente, en ausencia de intervenciones. Depende esencialmente de la transmisibilidad del agente (casos clínicos y asintomáticos), pero también de las condiciones de la población (densidad, movilidad, concentración, edad, etc.) y de las intervenciones efectuadas (vacunaciones, espaciamiento social, educación, etc.). Por eso, la condición de completamente susceptible es poco real y se debiera estimar el “índice efectivo” (R_e) para distintos agentes en diversas situaciones. El virus del sarampión es altamente transmisible (R_0 12-18), comparado con el SARS (R_0 2-5), influenza 1918 (R_0 2-3), influenza 2009 (R_0 1.4). Este índice también ayuda a predecir el curso de la epidemia, pues cuando es sobre 3 el brote será intenso y corto, mientras que si es bajo 1 indica tendencia a la prolongación y desaparición. Se ha calculado para el 2019-nCoV un valor de 2-3 pero no se sabe si se han incluido en el cálculo los casos suaves y asintomáticos. A propósito, el análisis de los casos de diciembre y enero en Wuhan mostró que una ínfima parte de los casos había estado en el mercado de peces y mariscos, indicando que la mayor transmisión de este brote ha sido entre humanos, y tal vez la fuente animal ya desapareció.

Las infecciones pueden representarse como pirámides, donde la base son los infectados asintomáticos y leves, lo intermedio corresponde a los pacientes más graves hospitalizados y el vértice los fallecidos. La base es difícil de definir y respecto al 2019-nCoV los estudios se han centrado en los casos graves y fallecidos, confirmados por PCR, siendo el denominador total evidentemente desconocido. Con fines comparativos la determinación del número casos confirmados y de fallecidos parece ser lo más representativo de la magnitud de la enfermedad, siempre que se cuente con los recursos para su diagnóstico y medición.

En este sentido la información epidemiológica científica y de prensa ha mostrado la detención del número de casos y muertes en China y simultáneamente su expansión por todo el mundo, habiendo la OMS catalogado el evento el 11-3-2020 como “pandemia”. Mientras en China la epidemia se ha controlado con las medidas de contención comunitaria, la epidemia ha crecido en Europa y también alcanzado números significativos en América.

Las medidas de contención han partido con las de prevención del contacto respiratorio y se han ido intensificando con el cierre de guarderías, colegios, universidades; suspensiones de eventos sociales, artísticos, políticos y deportivos; restricciones de viajes por aire, mar y tierra y cierres de fronteras.

¿Se justifican tales medidas? ¿Es tan dramática esta pandemia, que a la fecha registra más de 750.000 casos confirmados en el mundo con más de 4% de letalidad? La pandemia de influenza 2009 H1N1 habría causado 200.000 muertes y no desencadenó esta reacción internacional que estamos observando (<https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>) La pandemia de HIV/SIDA lleva 25 a 35 millones de defunciones. En Chile la pandemia influenza-2009 provocó 155 muertes (Wikidata), en circunstancias que fallecen 1.500 personas al año por accidentes de tránsito.

¿Se justifica la suspensión de los vuelos y los cierres de fronteras, además de las medidas de contención ya adoptadas? ¿Logrará esta contención disminuir el número de defunciones en ancianos?

Con estos antecedentes y los que la prensa y la ciencia vayan mostrando día a día, medite y contribuya personalmente a controlar al 2019-nCoV y los eventuales futuros desafíos que nos plantee la naturaleza.