



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Piña-Sánchez, Patricia; Monroy-García, Alberto; Montesinos, Juan José; Gutiérrez-de la Barrera, Marcos; Vadillo-Rosado, Eduardo Manuel; Chávez-González, María Antonieta; Ruiz-Tachiquín, Martha Eugenia; López-Romero, Ricardo; Salcedo, Mauricio; Avilés, Agustín; Mayani, Héctor

Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 58, núm. 2, Sup., 2020, pp. 194-214

Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000131>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457769376010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19

Biology of SARS-CoV-2: Towards understanding and treating COVID-19

Patricia Piña-Sánchez, Alberto Monroy-García, Juan José Montesinos, Marcos Gutiérrez-de la Barrera, Eduardo Manuel Vadillo-Rosado, María Antonieta Chávez-González, Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín, Ricardo López-Romero, Mauricio Salcedo, Agustín Avilés y Héctor Mayani*

Resumen

Durante las últimas dos décadas, tres epidemias de gran magnitud, causadas por tres distintos tipos de coronavirus, han impactado a la humanidad. La más reciente, conocida como COVID-19, ha provocado en tan solo cinco meses, más de 340 000 muertes en todo el mundo. Conocer la biología de los coronavirus es fundamental, tanto para enfrentar la pandemia actual, como para prepararnos para futuras epidemias. En este contexto, el presente artículo está enfocado en la biología de los coronavirus con énfasis en el SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. La temática que se incluye es muy amplia, abarca desde la biología general de los virus y su taxonomía, hasta aspectos muy puntuales de la biología molecular de SARS-CoV-2, así como de sus mecanismos de acción y la respuesta inmune. También presentamos distintos aspectos clínicos de COVID-19, de los métodos para su detección y algunos enfoques terapéuticos, incluyendo tratamientos antivirales y vacunas.

Palabras clave: Biología; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemias

Abstract

During the last two decades, three different epidemics, caused by three different coronaviruses, have affected humankind. The most recent, known as COVID-19, has caused in only five months, more than 340,000 deaths worldwide. Knowing the biology of coronavirus is key, not just to face the current pandemic, but to prepare ourselves for future epidemics. With this in mind, this article is focused on the biology of coronaviruses emphasizing SARS-CoV-2, the agent that causes COVID-19. This is a comprehensive review article, which covers different topics, from the biology and taxonomy of viruses, to the molecular biology of SARS-CoV-2, its mechanisms of action, and the immune response this virus elicits. We have also addressed clinical aspects of COVID-19, its methods of detection, treatment, and vaccines.

Keywords: Biology; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemics

Los coronavirus (CoV) constituyen una familia de virus de ARN que pueden infectar tanto a aves como a mamíferos, causando diversas enfermedades de tipo entérico y pulmonar. En vacas y en cerdos pueden provocar trastornos en el tracto digestivo, mientras que en aves y en seres humanos afectan principalmente el

tracto respiratorio.¹ Los primeros CoV fueron descubiertos en aves en la década de 1930 y en la década de 1960 se identificaron los primeros CoV capaces de infectar al humano.² Desde entonces se han identificado siete tipos de CoV con capacidad de infectar a nuestra especie.^{1,2} Al infectar a una persona, algunos

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Héctor Mayani
E-mail: hmayaniv@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 02/05/2020

Fecha de aceptación: 28/05/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000131

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S194-214
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

CoV provocan afecciones leves, como el resfriado común, mientras que otros provocan afecciones graves, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés).

En los últimos 20 años, los CoV han adquirido gran relevancia debido a su participación como causantes de enfermedades que han impactado de manera significativa a la humanidad. Entre 2002 y 2003 ocurrió una epidemia de SARS que inició en China y se extendió a 29 países de cuatro continentes. Durante ella se registraron más de 8000 personas infectadas y alrededor de 800 defunciones. El causante resultó ser un tipo de CoV al que se denominó SARS-CoV.³ En 2012 surgió una nueva enfermedad respiratoria, esta vez en Arabia Saudita, y se convirtió en una epidemia que se propagó a 27 países e infectó a más de 1700 personas, de las cuales más de 620 perdieron la vida. Un nuevo tipo de CoV, denominado MERS-CoV (causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente), fue identificado como el agente causal.³

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se detectaron los primeros casos de pacientes con una enfermedad respiratoria grave, acompañada por fiebre, dolor de pecho, tos seca y mareo. En pocas semanas, el número de individuos con esta enfermedad se incrementó de manera alarmante y se empezaron a detectar personas con la misma afección en diversos países del mundo.⁴ Al analizar el material obtenido de los pacientes, a través de estudios genómicos, moleculares y de microscopía electrónica, se identificó un nuevo tipo de CoV como el agente etiológico.⁵ Dicho CoV resultó ser muy similar al causante del SARS, por lo que fue denominado como SARS-CoV-2⁶ (este fue el séptimo tipo de CoV identificado, capaz de infectar al ser humano). El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (conocida como enfermedad causada por CoV 2019 o COVID-19) como una emergencia de salud pública de índole internacional y el 11 de marzo del mismo año fue declarada como pandemia. De acuerdo con datos oficiales, al 26 de mayo de 2020, más de 5.4 millones de personas en todo el mundo (cerca de 200 países) han sido infectadas por SARS-CoV-2, de las cuales han fallecido más de 340 000. Ante este panorama, entender la biología de los CoV, en particular del SARS-CoV-2, resulta fundamental para enfrentar esta enfermedad.

En este contexto, el objetivo de este artículo es presentar una revisión amplia, detallada y crítica acerca de la biología de los CoV, haciendo especial énfasis en SARS-CoV-2. A lo largo del artículo se tratarán

diversos aspectos relacionados con su origen, evolución, estructura y función, así como algunos aspectos clínicos y epidemiológicos de COVID-19.

Los virus: ¿qué son y cuál es su origen?

Los virus han sido definidos como agentes infecciosos microscópicos, cuya capacidad de reproducción ocurre únicamente cuando se encuentran en el interior de una célula hospedera.⁷ Sin duda, son las entidades biológicas más abundantes del planeta y juegan un papel fundamental en la ecología global y en la evolución de la biósfera.⁸ A nivel estructural están constituidos por moléculas de ácido nucleico (ADN o ARN), recubiertas por una estructura proteica denominada cápside. Algunos de ellos pueden tener además una envoltura: bicapa lipídica con proteínas. Dependiendo de si tienen o no envoltura lipídica, los virus son agrupados en virus envueltos y virus no envueltos. La mayoría de los virus que se han estudiado hasta ahora tienen un diámetro de 10-300 nanómetros, es decir, son, 5-100 veces más pequeños que las bacterias.⁹ Sin embargo, existen virus que pueden llegar a medir 500-1000 nm, como el *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV), que es visible bajo el microscopio óptico¹⁰ y es uno de los virus más grandes que se conocen.

Los virus presentan características propias de todo ser viviente, pues contienen ácidos nucleicos y proteínas con un aporte genómico único; son capaces de colonizar a un organismo hospedero, convirtiéndose en parásitos intracelulares estrictos; infectan a células animales, vegetales, bacterias, hongos e incluso a otros virus; pueden reproducirse; responden a estímulos ambientales; adquieren mutaciones y causan enfermedades.^{7,10,11} Sin embargo, estos entes no son autónomos; necesitan de su hospedero, pues no producen energía propia, ni pueden autorreplicarse fuera de la célula a la que infectan. Estas son dos de las razones por las que se discute si en realidad son seres vivos o simplemente, estructuras macromoleculares replicadoras.^{12,13} La gran población de virus existentes, combinada con sus altas tasas de replicación y mutación, los posiciona como elementos esenciales para la evolución de la vida en nuestro planeta.¹⁴ En este sentido, es importante hacer hincapié en que, en general, las tasas de mutación de los virus son elevadas (en los virus de ARN, dichas tasas son superiores a las observadas en virus de ADN). Este es un elemento fundamental para entender el surgimiento continuo de nuevas especies de virus y es un factor que debe considerarse para el desarrollo de vacunas.

¿Cómo surgieron los virus? Su origen ha sido controversial y todavía no existen respuestas concluyentes. Durante los últimos treinta años se han propuesto diversas hipótesis para explicar cómo aparecieron los primeros virus en nuestro planeta^{8,14} y tres de ellas destacan por su factibilidad. La primera es conocida como la hipótesis del “virus temprano” y establece que los primeros virus derivaron de los replicones (segmentos o unidades de ácido nucleico que contienen los elementos necesarios para replicarse) ancestrales originados incluso antes del surgimiento de las primeras células. Por otro lado, la hipótesis de “la regresión” sostiene que los primeros virus fueron resultado de la degradación de células extremadamente primitivas que, ante la incapacidad de llevar a cabo su propia autonomía, se volvieron parásitos intracelulares obligados. Finalmente, la hipótesis de los “genes fugados” sugiere que ciertas secuencias codificantes (genes) de células bacterianas y eucariotas se separaron del resto del genoma, adquiriendo (cuasi) autonomía. Esta última hipótesis explicaría la similitud entre virus y genomas bacterianos, así como virus eucariotas y genomas eucariotas.

La cercanía biológica entre los virus y sus hospederos queda de manifiesto no solo a nivel del material genético, sino también a nivel de las proteínas que codifican. Esto quiere decir que el reconocimiento específico entre virus y células y la consecuente internalización están mediados por moléculas proteicas (receptores) presentes en la membrana plasmática celular, las cuales reconocen proteínas de la cápside viral. Esto hace que los virus infecten solo ciertos organismos y que una vez que ingresan en ellos, en el caso de organismos multicelulares, se dirijan a tejidos específicos. Por ejemplo, el virus de la polio afecta al sistema nervioso, mientras que los CoV afectan al sistema respiratorio. Esta propiedad se conoce como tropismo.^{15,16}

Independientemente de si son seres vivos o no, los virus constituyen entidades moleculares de gran importancia biológica, no solo para entender procesos como el ensamblaje molecular y la evolución temprana en la Tierra, sino por su impacto en la salud de plantas (agricultura), de animales (veterinaria) y del ser humano (medicina).

Taxonomía viral

Las técnicas bioinformáticas han permitido llevar a cabo la secuenciación de los genomas de una gran cantidad de especies de seres vivos, lo que ha

revolucionado diversos campos de la biología, incluida la taxonomía (ciencia que trata de los principios, métodos y fines de la clasificación para la ordenación jerarquizada y sistemática de grupos biológicos). En este sentido, la taxonomía de los virus no ha sido la excepción.¹⁶ La taxonomía “universal” de virus —basada en estudios genómicos y moleculares— proporciona una clasificación respaldada por datos verificables y consenso de expertos^{17,18,19} y constituye un marco para el estudio de las especies reconocidas y la caracterización de especies emergentes.²⁰

El *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) clasifica los virus con base en su estructura genómica y sus relaciones filogenéticas y a la fecha ha establecido 98 grupos de estudio internacionales²¹ que cubren a los virus animales, bacterianos, arquea, fúngicos, protistas y vegetales.¹⁷ Estos grupos de estudio cuantifican y dividen la variación de las proteínas replicantes más conservadas codificadas en el genoma viral, para identificar umbrales de distancias evolutivas por pares que demarcan grupos de virus en diferentes rangos, es decir, la reconstrucción filogenética de estos.²⁰

Los estudios moleculares y estructurales (y, más recientemente, los genómicos) han demostrado una extraordinaria diversidad dentro del mundo de los virus. Al igual que los seres vivos, los virus se clasifican de manera taxonómica por reino, filo, clase, orden, familia, género y especie (Fig. 1).²² Actualmente se han identificado más de 100 familias de virus, incluyendo aquellos de ADN de doble cadena (ds-DNA, como los adenovirus), de una cadena (ss-NA, como los parvovirus), ss-DNA-positivo (sentido 5'-3'), ss-DNA-negativo (antisentido 3'-5') y ds-DNA-transcriptasa reversa (ds-DNA-RT, como los hepadnavirus). Entre los virus de ARN se encuentran ds-RNA (como los reovirus), ss-RNA(+) (como los picornavirus), ss-RNA(-) (como los ortomixovirus), los ss-RNA-RT (como los retrovirus) y los viroides (pequeñas cadenas circulares de ARN, carentes de proteínas y lípidos).¹⁷

El tamaño del genoma viral es muy variable, pudiendo ser de uno a cientos de kilobases. En cuanto a su morfología, existe también gran diversidad: icosaédrica, esférica, en forma de botella, baciliforme, ovoide, alantoidea, forma de barra, forma de limón, forma de gota, filamentosa, pleomorfa, etcétera. Existen virus con envoltura y aquellos que no la presentan. Sumado a todo lo anterior, se ha observado una gran diversidad en los organismos que sirven como hospederos virales, incluyendo algas, arquea, bacterias, hongos, invertebrados, plantas, protozoarios y vertebrados.¹⁷

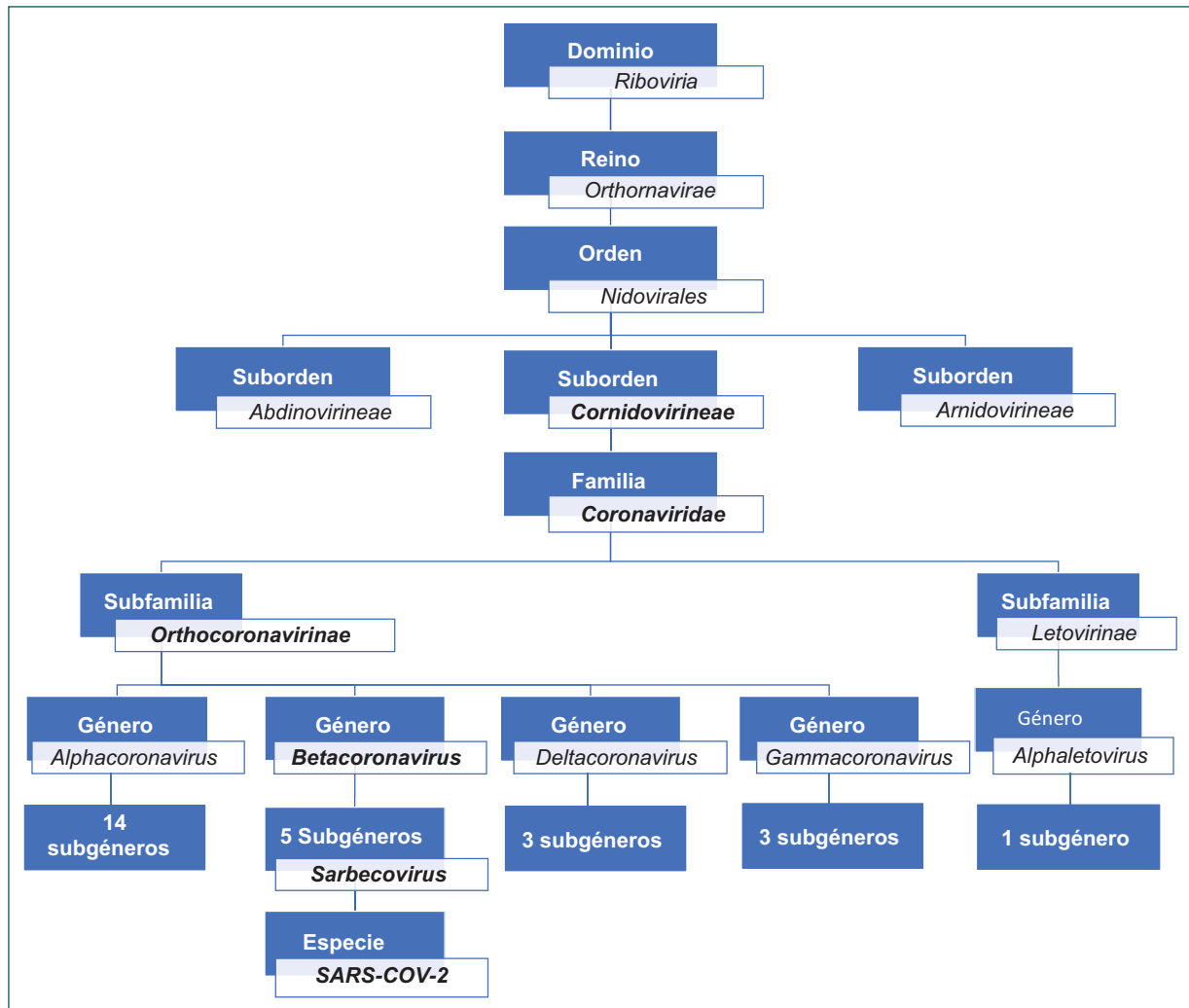


Figura 1. Ubicación taxonómica del SARS-CoV-2. La familia *Coronaviridae* posee dos subfamilias, cinco géneros, 26 subgéneros y 46 especies en total. El género *Betacoronavirus* contiene cinco subgéneros, en uno de ellos, *Sarbecovirus*, se encuentra la especie *Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus*, a la cual pertenece el SARS-CoV-2.

En el [cuadro 1](#) se muestran las diferentes familias de virus que infectan a los vertebrados. En nuestro país, las infecciones virales humanas más frecuentes son las de vías respiratorias, según los reportes del Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud.²³ Entre los virus causantes de estas, están los adenovirus (familia *Adenoviridae*), metapneumovirus (familia *Pneumoviridae*), virus parainfluenza (familia *Paramyxoviridae*), virus influenza (familia *Orthomyxoviridae*), orthopneumovirus o virus sincicial respiratorio (familia *Pneumoviridae*), rhinovirus/enterovirus (familia *Picornaviridae*) y los CoV (familia *Coronaviridae*).

La familia de los CoV ha adquirido gran relevancia durante las últimas dos décadas por las epidemias y pandemias que han aquejado a la humanidad. La clasificación actual de los CoV reconoce 46 especies en 26

subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae*.²⁴ Se trata de una familia de virus con envoltura, una cadena positiva (sentido 5'-3') de ARN con morfología esférica que infecta a vertebrados.¹⁷ El SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual (COVID-19), es un CoV del reino *Riboviria*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, especie *Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave* (Fig. 1).²⁰

Estructura molecular del SARS-CoV-2

Los CoV son virus envueltos, es decir, presentan una membrana lipídica que forma partículas de entre 100-160 nm de diámetro. Su genoma consta de una sola

Cuadro I. Familias de virus que infectan a vertebrados

ADN			
Doble cadena		Una cadena	Doble cadena-transcriptasa reversa
<i>Adenoviridae</i> * <i>Asfarviridae</i> <i>Alloherpesviridae</i> <i>Herpesviridae</i> * <i>Iridoviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> * <i>Polyomaviridae</i> * <i>Poxviridae</i> *		<i>Anelloviridae</i> <i>Circoviridae</i> <i>Parvoviridae</i> *	<i>Hepadnaviridae</i> *
ARN			
Una cadena (–)		Una cadena (+ / –)	
<i>Mononegavirales</i> <i>Filoviridae</i> * <i>Bornaviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> * <i>Rhabdoviridae</i> * <i>Pneumoviridae</i> *		 <i>Deltavirus</i> <i>Orthomyxoviridae</i> * <i>Arenaviridae</i> * <i>Bunyaviridae</i> *	
Una cadena (+)		Doble cadena	Una cadena-transcriptasa reversa
Nidovirales			
<i>Arteriviridae</i> <i>Coronaviridae</i> *	<i>Astroviridae</i> * <i>Caliciviridae</i> <i>Flaviviridae</i> * <i>Hepeviridae</i> * <i>Nodaviridae</i> <i>Picornaviridae</i> * <i>Togaviridae</i> *	<i>Birnaviridae</i> <i>Picobirnaviridae</i> <i>Reoviridae</i> *	<i>Metaviridae</i> <i>Retroviridae</i> *

*Familias de infecciones virales humanas vigiladas por las autoridades sanitarias²³

(–) cadena antisentido 3'–5'; (+/–) cadena sentido 5'–3' con un segmento antisentido 3'–5'; (+) cadena sentido 5'–3'. Los genomas virales de cadena sencilla de ARN se clasifican en sentido negativo o positivo dependiendo de si las secuencias del genoma coinciden o no con las secuencias de los ARN mensajeros. Tomado y modificado del Décimo Reporte del ICTV¹⁷ y la lista maestra de especies 2018b.v2 del ICTV

cadena de ARN positiva, que les permite llevar a cabo la traducción de manera directa después de la infección, sin necesidad de ningún intermediario. La cadena de ARN contiene entre 27 y 32 kb; son los virus de ARN con los genomas más grandes pero esto representa un genoma 100 000 veces menor que el genoma humano. Los viriones son esféricos y su particular característica son las proyecciones en forma de espículas que emanan de la superficie, lo que les da una apariencia de corona solar y de ahí su nombre.²⁵ En general tienen de seis a 11 marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés). El primer ORF representa aproximadamente 67% del genoma y codifica 16 proteínas no estructurales (nsp); los restantes ORF codifican proteínas accesorias y estructurales, que son especie-específicas e indispensables para la replicación viral.^{25,26}

El número de proteínas accesorias puede variar dependiendo de la especie. Las proteínas estructurales principales son la glicoproteína de superficie, conocida

como espícula o “Spike” (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). Las proteínas nsp7, nsp13 y E parecen ser las más conservadas y los genes S y orf8 son los más variables. En general los coronavirus usan peptidasas como receptores. Específicamente los SARS-CoV usan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor principal, aunque moléculas como CD26 y CD209L pueden actuar como receptores secundarios.^{27,28}

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de alrededor de 28 800 bases. Al ser virus de ARN su tasa de mutación es muy alta; se estima que en promedio, ocurren 1-2 mutaciones por mes.²⁹ Contiene 14 ORF que codifican 27 proteínas (Fig. 2). El orf1ab y orf1a (localizados en 5') codifican a las proteínas pp1ab y pp1a respectivamente; juntas comprenden 15 nsp: nsp1 a nsp10 y nsp12 a nsp16. En el extremo 3' se encuentran las cuatro proteínas estructurales S, E, M y N y ocho proteínas

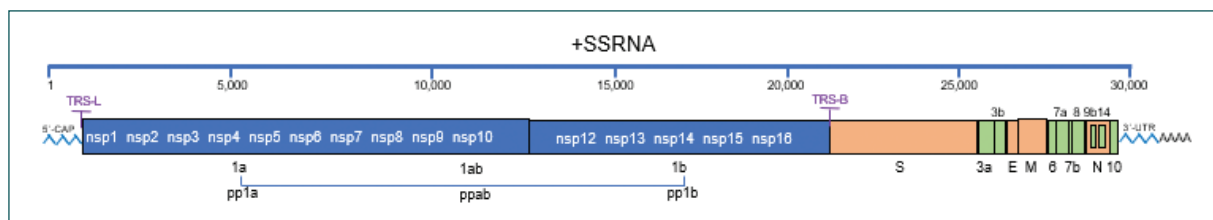


Figura 2. Estructura del genoma de SARS-CoV-2.

En color azul se representan los marcos de lectura abierta (ORF) y proteínas no estructurales; en color naranja se muestran las proteínas estructurales y en color verde, las proteínas accesorias.

accesorias 3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y orf14. En los primeros aislados se identificaron diferencias respecto a SARS-CoV, por ejemplo, no posee la proteína 8a; la 8b es más grande (121 aminoácidos [aa] frente a 84 aa) y la 3b es más corta (22 aa frente a 154 aa); nsp3 y nsp2 tienen 102 y 61 sustituciones de aa, respectivamente, mientras que en las nsp7, nsp13, E, M, p6 y 8b no se encontraron sustituciones de aa.³⁰ De manera global, la diferencia con SARS-CoV es de 380 aa. Sin embargo, se requieren más estudios para conocer las implicaciones funcionales de dichas diferencias, así como de la variabilidad que va adquiriendo a través del tiempo y su relación patogénica. En el [cuadro II](#) se resumen las principales características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas del SARS-CoV-2.

Una de las proteínas más caracterizadas de SARS-CoV-2 es la proteína S, la cual contiene 1273 aa y se ensambla en trímeros para su interacción con el receptor de la célula hospedera. Dicha interacción ocurre por medio del dominio de unión al receptor (RBD) con el dominio peptidasa (PD) de la ACE2.³⁰ La proteína S se divide en dos subdominios: S1, que contiene el RBD, y S2, que participa en la fusión de membranas celulares. La proteína S está más relacionada con el SARS-CoV de murciélago y contiene 27 sustituciones de aa; seis residuos en la región 357-528 dominio RBD, seis en el dominio 569-655 y cuatro en el C-terminal de la subunidad S1 que se une al receptor.^{30,31,32,33}

El RBD parece ser la región más variable del virus. Seis residuos de este dominio son críticos para la unión a ACE2 (L455, F486, Q493, S494, N501 y Y505), cinco de los cuales son distintos al SARS-CoV. Los estudios bioquímicos han mostrado alta afinidad del RBD a ACE2 de humanos, hurones, gatos y otras especies, aunque los análisis computacionales no predicen una interacción ideal. Esto último sugiere que la eficiencia de interacción se da en función de la selección natural y esto, a su vez, descarta el que SARS-CoV-2 haya surgido como un producto de la

manipulación viral. En la unión S1-S2 existe un sitio de escisión polibásico por inserción de 12 nucleótidos que permite una escisión eficiente por furina y otras proteasas, lo que impacta en la infecciosidad viral y en la gama de hospederos. Tanto la inserción del sitio polibásico como la optimización del dominio RBD parecen ser características distintivas del nuevo CoV.²⁶ La región de la proteína S entre los residuos 330-500 es altamente conservada entre las distintas secuencias de SARS-CoV-2 y la región genómica que la codifica se encuentra enriquecida en cadena doble, lo que podría limitar su variabilidad.³⁴ Sin embargo, se han identificado mutaciones en esta región, como la V354F, cuyos estudios estructurales de acoplamiento ligando-receptor determinaron que podría tener mayor afinidad a la ACE2, lo cual supone una potencial capacidad de inducir una “superinfección”.³⁵

Finalmente, los estudios filogenéticos derivados de las primeras secuencias genómicas caracterizadas determinaron que el SARS-CoV-2 está más relacionado con el CoV de murciélago BatCov-RaTG13 (96% de identidad) que con el SARS-CoV humano (80% de identidad) y que los murciélagos son los hospederos naturales de SARS-CoV-2.³⁶ Además, es posible que exista un hospedero intermedio entre estos y los humanos.^{31,36} El análisis de la estructura genómica y molecular de los aislados de SARS-CoV-2 de diversas regiones geográficas ayudará a conocer su variabilidad y relación patogénica, así como el diseño e identificación de fármacos que ayuden a controlar la infección.

Contagio, infección y mecanismos de acción

Hasta principios del presente milenio, se había considerado que las infecciones por CoV en seres humanos se enfocaban en las vías aéreas superiores. Así, se les ubicó como causantes de una proporción considerable de los cuadros gripales comunes que con

Cuadro II. Características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas codificadas por SARS-CoV2

ORF	Posición	Proteína	Residuos	Función
1a	266-13483	nsp1	181	Degradación de ARNm celular por interacción con la subunidad ribosomal 40s, inhibición de la señalización de IFN
		nsp2 homólogo p65	819	Modulación de la vía de señalización de supervivencia celular por interacción de PHB y PHB2
		nsp3 PL2-PRO	2764	Escisión N-terminal de la poliproteína replicasa. Junto con nsp4 participa en el ensamble de vesículas de doble membrana, las cuales son necesarias para la replicación viral. Bloqueo de la respuesta inmune innata por bloqueo de la fosforilación, dimerización y traslocación nuclear de IRF3. Promueve la expresión de citosinas
		nsp4	3264	Participa en la formación de vesículas de doble membrana
		nsp5 3CL-PRO	3570	Proteína tipo 3C. Proteasa principal (M ^{pro}), proteasa parecida a quimotripsina, escisión de polipéptidos, inhibición de señalización IFN
		nsp6	3860	Restricción de la formación del autofagosoma, formación de vesículas de doble membrana
		nsp7	3943	Forma un complejo hexadecamérico con nsp8.* Participa en la replicación viral al actuar como primasa. Cofactor con nsp8 y nsp12
		nsp8	4141	Primsa cofactor nsp7 y nsp12
		nsp9	4254	Participa en la replicación viral; actúa como proteína de unión a ARN de cadena sencilla
		nsp10 GFL	4392	Forma heterodímeros con nsp14 y nsp16 para estimular la actividad 3'-5' exorribonucleasa y O-metiltransferasa respectivamente
1b	13468-21,555	nsp12 RdRP	5325	ARN polimerasa dependiente de ARN
		nsp13	5926	ARN helicasa, 5' trifosfatasa
		nsp14	6453	Exorribonucleasa, N7-MTasa. Adiciona 5' cap al RNA viral; es importante para la edición del genoma viral*
		nsp15	6799	Endorribonucleasa, evasión de sensores de dsRNA
		nsp16	7096	2'-O-ribosa MTasa, evasión del reconocimiento MDA5, regulación negativa de la inmunidad innata
S	21563-25384	S	1273	Forma homotrímeros en la superficie viral y es la responsable del aspecto en espícula, así como de la unión a ACE2 mediante el dominio RBD para infectar a la célula hospedera. 150 kDa*
3a	25,393-26,220	3a	275	Forma homotetrameros para formar canales de potasio. Modula la liberación del virus, regula la expresión de subunidades de fibrinógeno FGA, FGB y FGG. Regula a la baja al receptor de interferon tipo 1. Inducción de apoptosis vía caspasa 8/9
3b		3b	22	Activación de AP-1 vía ERK y JNK. Inducción de apoptosis vía caspasa 3
E	26,245-26472	E	75	Facilita el ensamble y la liberación de los virus 8-12 KDa; es altamente divergente
M	26523-27191	M	222	Ensamble del virión. Interactúa con las proteínas N y E. Proteína estructural más abundante 25-30 KDa con tres dominios transmembranales*
6	27202-27387	6	61	Factor de virulencia. Inhibe la síntesis de IFN y la traslocación de STAT1*

(Continúa)

Cuadro II. Características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas codificadas por SARSCoV2 (Continuación)

ORF	Posición	Proteína	Residuos	Función
7a	27394-27759	7a	121	Proteína transmembranal tipo 1 involucrada en el ensamble viral, activa la liberación de citocinas proinflamatorias*
7b	27756-27887	7b	43	Proteína integral de membrana*
8	27894-28259	8	121	Modulación de la replicación viral, activación de caspasa-3*
N	28274-29533	N	419	Nucleoproteína que empaqueta el genoma viral, interactúa con la proteína M. Participa en la eficiencia de la transcripción de RNA viral subgenómico y en la replicación viral
14			73	No caracterizada, función desconocida
10	29,558-29674	10	38	

ORF y proteínas no estructurales (nsp; en color azul). ORF y proteínas estructurales (en color naranja). ORF y proteínas accesorias (en color verde). En las poliproteínas 1a y 1b se anota la posición subsecuente de aminoácidos, mientras que en las proteínas accesorias y estructurales se anota el tamaño total. Tomado de las referencias 27, 32 y 33

*Funciones descritas en general para los SARS-CoV. Cabe mencionar que de acuerdo con el autor y aislado, los ORF y proteínas presentan diferencias

frecuencia afectan en la infancia,^{37,38,39} infecciones autolimitadas, sobre las que existe cierta evidencia que sugiere un efecto benéfico en el hospedero.³⁹ Los cuatro CoV causantes de estos cuadros comunes —229E (género alfa), NL63 (género alfa), OC43 (género beta) y HKU1 (género beta)— circulan ampliamente entre los humanos.^{39,40,41} Sin embargo, a partir del 2002 este patrón ha cambiado y tres nuevos CoV (SARS-CoV, MERS-CoV y ahora el SARS-CoV-2) ya han causado tres epidemias de infecciones a vías aéreas inferiores y están asociados a fallas respiratorias graves.⁴²

Los CoV responsables de estas epidemias tienen sus reservorios en otras especies animales, como el murciélago, y han “saltado” al humano a través del proceso de zoonosis, en el que especies domésticas pueden haber funcionado como intermediarias.¹ Estas migraciones parecen estar ligadas a procesos de urbanización específicos, con prácticas de cultivo de especies menores que han facilitado procesos de evolución acelerada de ciertos CoV.⁴¹ Entre humanos, los CoV son transmitidos fundamentalmente mediante aerosoles respiratorios directos pero también por medio de fómites y a través de la ruta fecal oral, aunque esta última es la vía de contagio menos frecuente.

Una vez efectuada la inhalación, ingestión, inoculación o autoinoculación, los CoV infectan las células epiteliales de las mucosas respiratorias y digestivas. También se ha documentado, aunque de manera mucho menos frecuente, infección a tejido neural, endotelial, y linfoide.⁴³ Como ya se ha mencionado, la incorporación de los CoV a la célula hospedera se inicia cuando proteínas específicas de la envoltura

(proteína S) entran en contacto con sus receptores, los cuales están presentes en la membrana celular; para SARS-CoV y SARS-CoV-2 se ha identificado la peptidasa ACE2 como la proteína receptora.^{44,45} Para el caso del MERS-CoV, el receptor es la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4, por sus siglas en inglés).⁴⁶

La entrada del SARS-CoV-2 a la célula receptora depende de la interacción del complejo S con dos proteínas celulares: ACE2 y la proteasa de serina TMPRSS2.⁴³ La ACE2 actúa como proteína de unión, mientras que TMPRSS2 facilita la entrada del virus a la célula. Una vez efectuada la unión entre ACE2 y la proteína S viral, específicamente el dominio S1 del complejo, la TMPRSS2 desencadena cambios conformacionales en todo el complejo S de proteínas, lo que activa el complejo S y facilita que el dominio S2 pueda iniciar la fusión entre la membrana celular y la viral.^{41,43,45,47} Esta unión ha sido considerada determinante en la eficiencia para la infección y, así, la distribución de los receptores en los tejidos celulares correlaciona con la distribución de los cambios y daños generados por la infección.^{48,49}

Una vez dentro de la célula, se efectúa la biosíntesis, fase en la que el genoma viral utiliza la maquinaria celular del hospedero para la replicación, la transcripción y la traducción, y de este modo se forman las copias de su material genético y de sus componentes proteicos. Los genomas recién producidos funcionan como moldes para nuevas rondas de transcripción, con lo cual dan lugar a la amplificación. Se integran entonces estos genomas con las proteínas producidas, en el proceso conocido como *ensamblaje*, y finalmente

estas nuevas partículas virales son liberadas al medio extracelular, en donde pueden repetir este ciclo en nuevas células hospederas.⁴¹

Si bien el tracto respiratorio, en particular el tejido pulmonar, es uno de los blancos principales del SARS-CoV-2, existen evidencias de que no es el único,⁵⁰ pues todos aquellos tejidos que sean ricos en la proteína ACE2 son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, como es el caso del tracto intestinal (más del 20% de pacientes infectados presentan diarrea). De hecho, partículas virales han sido detectadas en las heces fecales de sujetos infectados. Otros órganos que también se ven afectados en pacientes con COVID-19 incluyen hígado, corazón, riñones y cerebro. Si bien se ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en estos tejidos, es importante distinguir entre el daño causado directamente por el virus y el daño causado por reacciones inmunológicas del hospedero que, como veremos a continuación, pueden ser exacerbadas en este tipo de pacientes.⁵⁰ En el caso del hígado, la gran cantidad de medicamentos que son administrados a los pacientes con COVID-19 parece influir en el daño causado a este órgano.

Respuesta inmune ante infección por SARS-CoV-2

Para que una célula infectada por un virus inicie la respuesta inmune innata, es necesario que produzca interferón (IFN), una proteína perteneciente a la familia de las citocinas que favorece la maduración de las células presentadoras de antígenos y la producción de citocinas proinflamatorias por parte de neutrófilos y monocitos-macrófagos. Dichas citocinas inducen el reclutamiento y la secreción de anticuerpos por las células B y amplifican la función de los linfocitos T efectores, ambos componentes de la respuesta inmune adaptativa.⁵¹

Diversas moléculas virales pueden inducir la producción de IFN, como el ARN viral que activa los factores de transcripción (IRF3/NF- κ B y RIG-I/MDA5) que regulan su expresión.⁵² El IFN secretado induce la síntesis de proteínas con actividad antiviral, como enzimas, quimiocinas, proteínas involucradas en la presentación de antígenos, factores de transcripción, proteínas de choque térmico y proteínas apoptóticas.⁵³ Además, en el efecto del IFN se involucran vías intracelulares antivirales que pueden inhibir uno o varios puntos del ciclo de replicación de los virus (efecto acumulativo), como la penetración de los virus a las células del hospedero, la transcripción de su ARN mensajero, la replicación de su genoma, el ensamble y la liberación de los

viriones, además de que pueden eliminar las células infectadas mediante el proceso de muerte celular programada o apoptosis.⁵⁴

Lo que a la fecha sabemos de la respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2 (Fig. 3) se basa en los estudios de dos virus que tienen un porcentaje de identidad alto con él, el MERS-CoV y el SARS-CoV.⁵⁵ Con base en ello se ha propuesto que el SARS-CoV-2 se une a células alveolares tipo 2.³ Posterior a esta interacción, el virus es endocitado en una partícula endosomal y puede ser reconocido debido a sus patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en la forma de ARN genómico, o sus intermediarios, durante la replicación viral (dsRNA). Los PAMP son reconocidos por receptores endosomales de ARN, TLR3 y TLR7, y sensores citoplásmicos de ARN (RIG-I/MDA5). El reconocimiento de los PAMP inicia una cascada de activación de proteínas, como NF- κ B e IRF3, factores de transcripción que inducen la expresión de IFN y otras citocinas proinflamatorias, lo cual constituye la respuesta inicial antiviral. Asimismo, el IFN se une a su receptor IFNAR y ello activa la vía JAK-STAT, en la que las cinasas JAK1 y TYK2 fosforilan las proteínas STAT1 y STAT2. STAT1 y 2 forman un complejo con IRF9 y en conjunto se translocan al núcleo para iniciar la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG) al unirse a las secuencias promotoras ISRE.⁵⁶

Estos mecanismos iniciales de respuesta inmune deberían ser suficientes para suprimir la replicación viral; sin embargo, se especula que así como el SARS-CoV utiliza estrategias para modular dicha respuesta, el SARS-CoV-2 puede interferir con el inicio de la respuesta inmune innata mediante la inhibición del reconocimiento de los PAMP, el bloqueo de la vía de señalización para producir IFN y la translocación de STAT1/2 (activados tras la interacción IFN/IFNAR), para evitar la producción de citocinas proinflamatorias.⁵⁷

Una disminución de la respuesta inicial antiviral trae como consecuencia la replicación viral y el reclutamiento de neutrófilos y monocitos-macrófagos, así como la disminución de linfocitos, lo cual se ha observado en pacientes con COVID-19 que desarrollan la enfermedad de manera severa e incluso con consecuencias fatales.⁵⁷ La presencia de un número elevado de células de la respuesta inmune innata incrementa los niveles en plasma de citocinas como IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF α , lo cual trae por consecuencia una “tormenta de citocinas” que se relaciona con la gravedad de la enfermedad.⁵⁸ Más aún, se ha postulado que en este microambiente proinflamatorio, linfocitos específicos Th1/Th17 podrían ser activados y contribuir a la

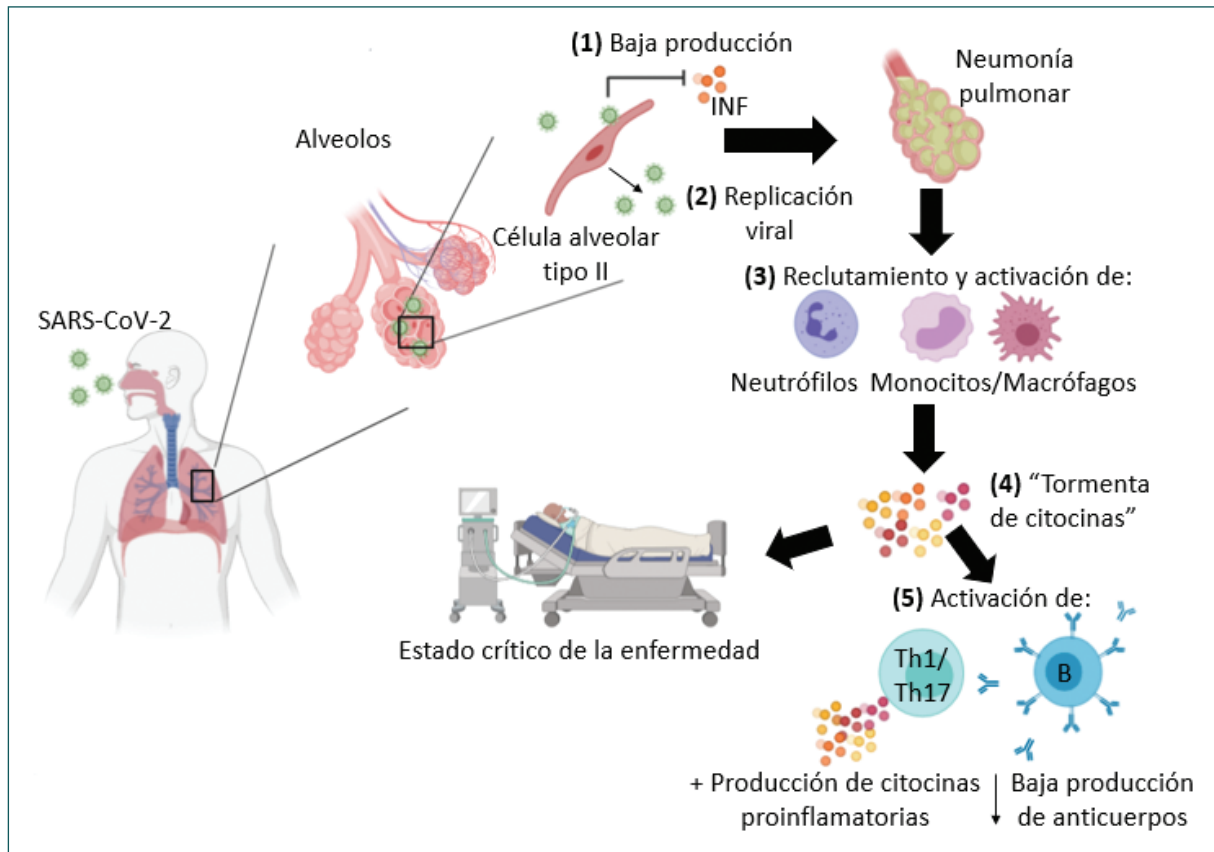


Figura 3. Mecanismos de respuesta inmune propuestos durante la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se transmite por secreciones respiratorias e infecta las células alveolares tipo 2. Las etapas involucradas en la progresión de la infección incluyen una baja producción de INF (1), que favorece la replicación viral (2) y un estado de neumonía que resulta en una condición proinflamatoria y en el reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos-macrófagos (3). Estas células amplifican la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas, fenómeno denominado "tormenta de citocinas" (4). Finalmente se favorece una respuesta Th1/Th17 y una baja producción de anticuerpos antivirales (5). Los pasos 4 y 5 se relacionan con un estado crítico en aquellos pacientes más susceptibles por su condición debido a enfermedades asociadas. Contenido adaptado de: Koonin¹⁴.

amplificación de la respuesta inflamatoria,⁵⁹ aunque también se puede observar una respuesta disminuida de producción de anticuerpos específicos capaces de reconocer al virus, que podrían ayudar a su neutralización. No obstante, la presencia de citocinas antiinflamatorias Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) puede favorecer la replicación viral.⁶⁰ Se considera que una respuesta inmune deficiente en la producción de IFN y, por lo tanto, la falta de control viral en etapas iniciales, es uno de los mecanismos responsables del desarrollo de estados críticos en aquellos pacientes con diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.⁶¹

COVID-19: síntomas y tratamiento

En general, la propagación de los virus puede ser por medio de contacto directo, aerosoles (gotículas de

saliva), fluidos corporales (sangre, semen), orina, heces, o bien, por superficies y objetos contaminados. Por esta razón, la higiene personal y mantener una distancia apropiada entre personas son formas de evitar el contagio. En el caso particular del SARS-CoV-2, se ha determinado que la propagación ocurre a través de gotículas de saliva (al hablar o toser), al estornudar, por el contacto directo entre individuos y a través de superficies contaminadas. En las personas infectadas por SARS-CoV-2, el periodo de incubación, es decir, el tiempo transcurrido desde que la persona es infectada por el virus hasta que manifiesta síntomas, es de cinco a seis días, aunque puede ser tan corto como dos días o tan largo como 14 días. La mayoría de las personas infectadas presenta síntomas leves, que son los típicos del resfriado común; incluso algunos pueden ser asintomáticos. Solo entre 15 y 25% de los sujetos

infectados presenta síntomas que ameriten hospitalización. La mayoría de los pacientes con COVID-19 que han sido hospitalizados presentan una enfermedad respiratoria severa, acompañada por fiebre, dolor de pecho, tos seca y mareo. Además de estos síntomas, algunos pacientes presentan fatiga, dolor muscular, diarrea, dolor de garganta, pérdida del olfato, dolor de cabeza y dolor abdominal.^{62,63}

A la fecha, no existe un medicamento específico y eficaz para el tratamiento de COVID-19; tampoco existe una vacuna. Por lo tanto, el tratamiento de soporte (oxigenación, ventilación y el manejo de fluidos) es por ahora la mejor opción que se tiene para aquellos pacientes que requieren hospitalización.⁶⁴ También ha sido reportado el empleo de dosis bajas de corticosteroides, antivirales (incluyendo oseltamivir, ganciclovir, lopinavir y ritonavir) e interferón.^{65,66} Incluso en algunos hospitales de China se ha empezado a explorar el uso de la medicina tradicional china.⁶⁷

Dado que en este tipo de pacientes el principal órgano afectado es el pulmón, el soporte respiratorio es prioritario.^{68,69} Existen varios grados de soporte respiratorio, los cuales dependerán del grado de insuficiencia respiratoria. A su vez, esta es determinada con base en las manifestaciones clínicas y los estudios de gabinete.

Paciente con disnea moderada

La/el paciente puede deambular; su frecuencia respiratoria es de 32 a 40 y no hay datos de cianosis. Se recomienda oxígeno (4 L por minuto). Si el/la paciente no responde en una hora, debe ir al siguiente paso.

Paciente con disnea grave

El/la paciente no puede deambular; su frecuencia respiratoria es mayor de 40 y existen datos de cianosis. Se debe administrar oxígeno en forma directa. En estas circunstancias, existen varias opciones:

- a) Oxígeno supletorio por medio de cánula nasal: esta modalidad tiene varios problemas: resequeidad y posible daño en la mucosa nasal, así como aspersión de líquidos nasales que pueden infectar al personal de salud.
- b) Uso de oxígeno por métodos no invasivos: uso de mascarilla nasal cerrada. Se recomienda cuando el paciente, además de los datos clínicos, tiene una saturación de oxígeno < 90%, pero sin datos de acidosis metabólica grave (pH = 7.25 - 7.35). Si

en una hora el paciente no mejora, es necesario intubarlo.

- c) Intubación: desafortunadamente, el 90% de los pacientes con insuficiencia respiratoria requiere este tipo de respiración asistida. El tiempo de duración es muy variable y puede ser de cinco a 15 días. Es importante tomar en cuenta las siguientes consideraciones: Se deben usar filtros antimicrobianos en el equipo, con el objetivo de disminuir el riesgo de infecciones bacterianas, así como medidas antisépticas diarias en el equipo. Idealmente, estos pacientes deben estar semisentados y se les debe cambiar de posición entre cada cuatro y seis horas, con el fin de evitar las úlceras de decúbito. Debe hacerse movilidad pasiva de los miembros inferiores, con el objeto de disminuir las posibilidades de tromboembolismo venoso, así como el síndrome de neuropatía posterior a choque. Los pacientes intubados generalmente están en un estado de agitación que dificulta el procedimiento; sin embargo, puede usarse algún tipo de sedación leve que sea administrada y monitoreada por un anestesiólogo.

Debido a la rapidez con que esta infección pasa de estado estable a muy grave, se recomienda que cualquier procedimiento mencionado se haga en un hospital debidamente preparado. Esto implica que debe contar con unidades de cuidados intensivos (UCI), con el personal médico, de enfermería y de apoyo (camilleros) bien capacitado, que además cuente con el equipo necesario para evitar la transmisión de la infección.

Tomando en consideración que se tienen identificados diversos factores pronósticos, no debe olvidarse que las comorbilidades continúan su curso natural y, por lo tanto, se les debe seguir controlando. La diabetes mellitus se debe monitorear diario, sobre todo en pacientes que hayan recibido corticosteroides, como la metilprednisolona, en el tratamiento de la neumonía. La presión arterial debe seguir controlándose de acuerdo con las cifras diarias. Pacientes inmunosuprimidos, por enfermedad o trasplante, deben evaluarse conjuntamente con un médico especialista del área respectiva, sobre la conveniencia de seguir, reducir o suspender dicho tratamiento. Aunque se han informado muy pocos casos con neoplasia en tratamiento, el consenso es que el tratamiento se puede retardar, sin que se afecten las posibilidades de obtener una buena respuesta de la neoplasia.⁷⁰ Como es lógico, aún no se tienen pacientes con seguimientos largos después de la infección, por lo que se desconoce si quedan daños en algún órgano.

Terapias antivirales

El desarrollo de una terapia antiviral es un proceso que puede tomar alrededor de 10 a 15 años, lo que representa un problema cuando una población se enfrenta a enfermedades emergentes.⁷¹ Este tipo de patologías no cuentan con una terapia específica, lo que lleva a emplear, a partir de experiencias previas, tratamientos ya utilizados para otras patologías y que pudieran ser efectivos para su pronto uso ante una emergencia.⁷² En la actualidad, se proponen más de 20 tratamientos para palear la COVID-19,⁷³ los cuales van desde agentes ya conocidos, como las aminoquinolonas, hasta la transferencia de inmunidad a través de la transfusión de plasma convaleciente.

Uno de los fármacos que ha sido recomendado por la OMS es la hidroxicloroquina, conocida por su uso en el combate del paludismo, pero que también ha demostrado tener eficacia en el tratamiento de otras enfermedades emergentes, como el Zika.⁷⁴ Este compuesto aumenta el pH de las vacuolas intracelulares, incluyendo los lisosomas, lo que bloquea la degradación proteica por hidrolasas; también perturba las modificaciones postraduccionales en el complejo de Golgi, lo que incluye la modificación de los patrones de glucosilación de los receptores que el virus emplea para infectar las células.⁷⁵ Recientemente, la administración de hidroxicloroquina en una pequeña cohorte de pacientes que padecían COVID-19 demostró reducir la carga viral y se tuvo registro de esto desde el día tres del tratamiento. En este mismo estudio se incluyó un grupo de pacientes a los que se les coadministró azitromicina, tratamiento que pronunció aún más la disminución de la carga viral.⁷⁶ Cabe destacar que no es aún conocido el mecanismo de acción por el cual este antibiótico podría surtir efecto ante la COVID-19.

Otros medicamentos ya empleados en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son el lopinavir y el ritonavir, mismos que solos o en combinación con el interferón beta-1b (IFN-beta-1b) han demostrado, en un modelo animal de infección que semeja al síndrome respiratorio de Oriente Medio, inducir una mejor resolución de la enfermedad.⁷⁷ El lopinavir es un inhibidor de la aspartato proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que se combina con el ritonavir para incrementar su vida media a través de la inhibición de las enzimas del sistema citocromo P450.⁷⁸ Por su parte, al ser reconocido por su receptor, el IFN-beta-1b induce la producción de proteínas que bloquean la replicación viral, en parte debido a la inhibición de la traducción del ARN viral.⁷⁹

In vitro, el IFN-beta-1b ha demostrado tener mayor actividad antiviral contra el MERS-CoV que el lopinavir/ritonavir solos o en combinación. En un modelo de infección por MERS-CoV en ratones, se ha demostrado que lopinavir/ritonavir, en combinación con el IFN-beta-1b, reduce discretamente la carga viral, pero no mejora los signos de daño pulmonar agudo.⁸⁰ El primer ensayo que utilizó la combinación de lopinavir/ritonavir para la COVID-19 reportó que su administración no confirió ventaja alguna en la mejora clínica en comparación con pacientes con tratamiento estándar, incluyendo la mortalidad a 28 días.⁷⁸

Originalmente creado para el tratamiento del Ébola, el remdesivir (GS-5734) es un análogo de la adenosina que requiere del anabolismo intracelular para generar un metabolito activo que interviene en la actividad de la ARN-polimerasa ARN viral-dependiente.⁸¹ Este agente antiviral no resultó ser efectivo contra el Ébola; sin embargo, está probando ser eficaz contra otro tipo de infecciones virales, como las causadas por los CoV.^{80,82} De hecho, el primer caso de la COVID-19 reportado en Estados Unidos fue un caso agudo al que se trató con remdesivir y el paciente mostró una notable mejoría al poco tiempo.⁸³ En la actualidad, este agente está siendo probado en cientos de pacientes para evaluar su efectividad ante la emergencia actual.⁸⁴ Otros análogos de la ribosa, como el EIDD-1931, han mostrado tener efecto antiviral *in vitro* contra distintos CoV, incluido el SARS-CoV-2, mientras que su homólogo, el EIDD-2801, específicamente diseñado para su administración oral, ha demostrado que inhibe la replicación viral en ratones, además de que mejora los signos de daño pulmonar agudo. Este efecto se asocia con la alta tasa de mutaciones que el virus adquiere en su intento de replicación.⁸⁵

Otro agente que se está sumando a los candidatos para pruebas clínicas contra la COVID-19 es la ivermectina, un agente antiparasitario cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la interacción entre la proteína integrasa del VIH y la importina alfa/beta-1, responsable de la importación del VIH al núcleo y en consecuencia su replicación. Aunque su mecanismo de acción en otras enfermedades no ha sido demostrado, su eficacia ha sido comprobada contra la replicación viral en la fiebre del Nilo, el dengue⁸⁶ y la influenza. Los primeros ensayos *in vitro* para probar su efectividad contra la COVID-19 demuestran que el SARS-CoV-2 disminuyó drásticamente su tasa de replicación.⁸⁷

La inmunización pasiva por la transferencia de plasma de sujetos que se han recuperado de

enfermedades respiratorias causadas por CoV ha sugerido también eficacia. Por ejemplo, por medio de un metaanálisis se ha propuesto que la transfusión de plasma de convalecientes derivados de sujetos que cursaron con influenza o con síndromes respiratorios causados por CoV redujo la mortalidad y no se reportaron efectos secundarios de consideración.⁸⁸ Recientemente, un estudio preliminar con cinco pacientes que padecían COVID-19 en su forma severa, fueron tratados con plasma de sujetos recuperados a la par con agentes antivirales y prednisona. Después de tres días, cuatro pacientes (80%) mostraron ausencia de fiebre y todos se recuperaron de manera paulatina.⁸⁹

A pesar de estas prometedoras pero preliminares observaciones, este y todos los demás ensayos aquí citados requerirán de un mayor número de pacientes para corroborar o descartar la eficacia de estos agentes contra la COVID-19. De manera global, existen más de 600 ensayos clínicos registrados, de los cuales México participa con nueve hasta la fecha. Para profundizar en la información de todas las terapias que se están probando en la actualidad, y descubrir las nuevas propuestas de tratamiento que se están llevando a cabo, el lector siempre puede referirse al siguiente sitio web: www.clinicaltrials.gov.

Métodos de detección

La primera estrategia para diagnosticar la enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2 fue confirmar la exposición o el contacto con pacientes previamente diagnosticados. Sin embargo, derivado de la rápida dispersión de la enfermedad, la Comisión Nacional de Salud de China formuló un programa de diagnóstico y tratamiento de la nueva neumonía por CoV. Este documento se sustentó en las recomendaciones emitidas previamente por la OMS para el SARS y el MERS y en él se consideró que la confirmación de neumonía viral por medio de tomografía computada era evidencia suficiente para el diagnóstico de la infección. Sin embargo, fue hasta el 17 de febrero de 2020 que la OMS aceptó este diagnóstico, siempre y cuando estuviera acompañado de la evaluación de la presencia del virus, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), ya que esta representa una herramienta experimental de biología molecular altamente sensible y poderosa que permite analizar la presencia de secuencias de ARN con muy alta especificidad.⁹⁰ De manera general, la estrategia metodológica consta de los siguientes pasos (Fig. 4):

- Obtención de ARN total, en el que está incluido el ARN mensajero (ARNm), a partir de una muestra proveniente de un sujeto con sospecha de enfermedad COVID-19.
- Síntesis mediante transcripción reversa (RT) de una copia de ADN complementario (cDNA) de cadena sencilla, a través de la acción de una enzima retroviral transcriptasa reversa, misma que utiliza un juego de oligonucleótidos iniciadores (*primers*), que se alinean al ARN y comienzan la síntesis del cDNA, extendiéndose hacia el extremo 5' terminal. Este paso permite maximizar el número de genes que pueden ser evaluados a partir de la muestra inicial.
- Amplificación de una alícuota del cDNA obtenido en la RT por medio de la PCR, la cual se basa en procesos cíclicos de cambios de temperatura, en donde se permite la desnaturalización, alineación y elongación de secuencias específicas que son reconocidas por juegos de *primers*, previamente diseñados, para reconocer los genes de interés.^{91,92} Considerando que para este caso el objetivo es determinar la presencia de genes de SARS-CoV-2 dentro de las células humanas, la secuencia del genoma viral ha sido usada para diseñar *primers* específicos, entre los que se encuentran proteínas estructurales del virus, que incluyen: glicoproteínas de espícula (S), de la envoltura (E), de la membrana (M) y nucleocapside (N), o bien, genes accesorios especie-específicos requeridos para la replicación viral, como ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), hemaglutinina-esterasa (HE) y marcos de lectura abierta (ORF1a y 1b). En este sentido, diferentes países han establecido el uso de diferentes juegos de *primers* y la OMS recomienda utilizar los genes *E* y después la confirmación con el gen *RdRp*.^{93,94}
- Detección de los productos amplificados, al cuantificar en tiempo real los productos obtenidos en cada ciclo de amplificación, lo cual se logra al incorporar una molécula fluorescente que se asocia con el producto amplificado (PCR en tiempo real o Q-PCR). En algunos casos, la detección se podría hacer a través de la incorporación de colorantes intercalantes (o moléculas radioactivas), detectados mediante un analizador de imágenes en lo que se conoce como RT-PCR en punto final.^{91,92}

Un aspecto importante en la detección de secuencias virales es el origen y el momento de la toma de muestra para el diagnóstico, ya que se ha descrito que después de cinco o seis días de haber presentado síntomas, los pacientes tienen altas cargas virales en el tracto respiratorio superior e inferior, de manera que

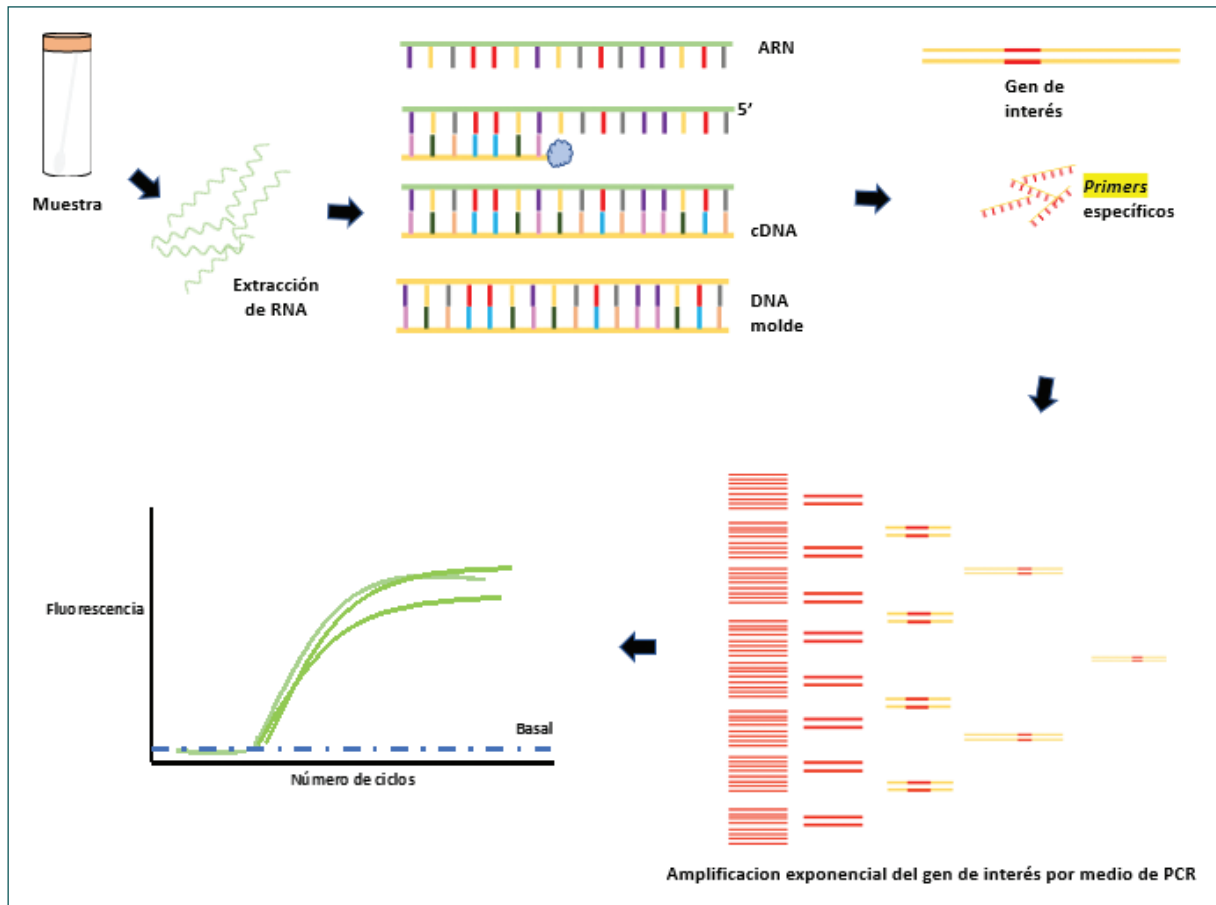


Figura 4. Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa.

A partir de una muestra de un sujeto con sospecha de enfermedad COVID-19, se obtiene ARN para proceder (mediante transcripción reversa) a la síntesis de un ADN complementario (cDNA), el cual servirá de molde para amplificar (utilizando *primers* específicos) las secuencias virales de interés, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En el caso de la PCR en tiempo real, el gen de interés es amplificado junto con una señal fluorescente que permite distinguir si la muestra es positiva o negativa en relación con una línea basal.

al inicio de la enfermedad, un exudado nasofaríngeo u orofaríngeo es recomendable, mientras que en etapas avanzadas se sugiere obtener esputo del tracto respiratorio inferior o bien un lavado bronquioalveolar. Muestras provenientes de heces fecales pueden también ser utilizadas en el caso de pacientes con neumonía COVID-19⁹⁴ y a partir del 27 de enero de 2020 también se permite el uso de muestras sanguíneas para la detección del virus. En este sentido, es importante recalcar que debe tenerse especial atención en los pacientes sintomáticos atípicos, así como en sujetos asintomáticos, ya que al momento la clasificación de los pacientes basados en el riesgo necesita ser verificada.⁹⁵

En relación con la bioseguridad, una vez que la muestra ha sido tomada, su procesamiento de lisis

previo a la RT-PCR debe realizarse en un gabinete de bioseguridad clase II y una vez que el amortiguador de lisis (usualmente hecho a base de guanidina y detergentes) es añadido a la muestra, se puede considerar que el virus queda inactivo.⁹⁴

Dos aspectos fundamentales para la validación de pruebas moleculares útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 son: el límite de detección (el cual puede llegar a 10 equivalentes virales genómicos/μl) y que no haya reactividad cruzada con otros coronavirus. De acuerdo con la información publicada el 5 de junio por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/556189/Listado_de_pruebas_moleculares__tiles_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf), son 27 las pruebas que actualmente han sido validadas en

México, todas basadas en la RT-PCR. Entre ellas se encuentran las siguientes: *Berlin Test*, que es la prueba de referencia, todavía no disponible comercialmente; *Cobas SARS-CoV-2 qualitative* (Roche); *Detection kit for novel 2019 Coronavirus RNA* (Daan Gene Co.); *VIASURE SARS-CoV-2* (cerTest Biotec); *TaqMAN 2019-nCov Assay kit* (Applied Life Technologies Co.); *DeCov19 kit*, *DeCoV19 kit triples* y *WoV19 kit* (Genes Life Sapi de CV). En cuanto al número de pruebas moleculares diagnósticas que debe realizarse en cada país, hay que recalcar que no existe un número definido, pues esto depende del modelo de vigilancia y el seguimiento que cada país adopta.

Es importante mencionar que a nivel internacional se han aprobado otras pruebas, incluso más rápidas que las mencionadas, como *real-time RT-PCR rapid test XpertSARS-CoV-2* (Cepheid) y *Vivalytic COVID-19* (Randox), las cuales realizan la detección en 45 minutos y 2.5 horas, respectivamente. Recientemente Abbot desarrolló *ID Now™ COVID-19*, la cual puede llevar a cabo la detección entre 5 y 13 minutos y está basada en la tecnología de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos, dirigida al gen *RdRp*. Cabe mencionar que varias de las nuevas pruebas desarrolladas tienen aprobación para diagnóstico solo durante la emergencia sanitaria, por lo que aun estarían sujetas a validaciones futuras.

Si bien es cierto que actualmente el diagnóstico de la enfermedad causada por coronavirus se basa en la detección por RT-PCR, también han sido planteadas otras estrategias para detectar la presencia viral. Una de ellas es la secuenciación del genoma viral completo, en la que se analiza el nivel de homogeneidad de la muestra problema con la secuencia del nuevo coronavirus. Esta prueba, además de aportar información diagnóstica, también genera importantes datos sobre la epidemiología molecular del virus.⁹⁵ Otra estrategia diagnóstica se basa en el desarrollo de inmunoensayos para la detección rápida de anticuerpos específicos, IgM o IgG, contra SARS-CoV-2 en el suero de pacientes. Aunque estos ensayos pueden proveer una ventaja en el tiempo de diagnóstico y en el costo de la detección, tienen una sensibilidad significativamente inferior a la detección por RT-PCR.⁹⁴ De acuerdo con las recomendaciones internacionales, una prueba diagnóstica debe tener una sensibilidad > 80% y la sensibilidad de los inmunoensayos está por debajo. De hecho, se han reportado varios casos en España, Italia y República Checa, en donde este tipo de pruebas arrojaron fallos analíticos importantes, debido a la

imposibilidad de detectar anticuerpos en los primeros 5-11 días de la infección.

Hacia el desarrollo de vacunas

Las vacunas son preparaciones desarrolladas para generar inmunidad contra enfermedades determinadas.⁹⁶ Dicha inmunidad (denominada *inmunidad adquirida*) consiste en la generación de anticuerpos por parte del organismo vacunado contra el agente infeccioso (por ejemplo, una bacteria o un virus). Por lo general, las vacunas se producen a partir de formas muertas o debilitadas del agente infeccioso o bien a partir de uno de sus productos (por ejemplo, una toxina) o de una de las proteínas de su superficie (de la cápside, en el caso de virus).⁹⁶ A lo largo de los últimos 220 años se han desarrollado de manera exitosa vacunas para más de 30 enfermedades infecciosas que en otros tiempos causaban miles o millones de muertes.

Durante la pandemia del virus de la influenza AH1N1 en 2009, los productores de vacunas cambiaron rápidamente sus estrategias de producción de vacunas trivalentes contra el virus de la influenza estacional, a vacunas monovalentes pandémicas. Aunque esto solo implicó un cambio de cepas y procesos establecidos y aprobados para la liberación y distribución de la vacuna, pasaron seis meses para que la vacuna estuviera disponible y esta también llegó tarde para afrontar la segunda ola de la pandemia, que tuvo lugar en Estados Unidos en otoño de 2009.⁹⁷ En esta ocasión, ante la pandemia de COVID-19, nos enfrentamos a un extraordinario desafío ante un virus que acaba de emerger y que es capaz de infectar a los humanos. La respuesta es muy complicada porque en la actualidad no existen vacunas contra CoV.

La tecnología de vacunas ha evolucionado significativamente en la última década, incluido el desarrollo de varios candidatos de vacunas de ARN y ADN, y de vacunas con vectores (por ejemplo, *Ervebo*, una vacuna contra el virus Ébola, con vector a base del virus de la estomatitis vesicular [VSV], el cual ya cuenta con licencia en la Unión Europea), vacunas de proteínas recombinantes (por ejemplo, *Flublok*, una vacuna contra el virus de la influenza, hecha en células de insectos, con licencia en los Estados Unidos) y vacunas basadas en cultivos celulares (por ejemplo, *Flucelvax* y una vacuna contra el virus de la influenza, hecha en células de mamíferos).⁹⁸

El virus SARS-CoV-2 se identificó en un tiempo récord y su secuencia genómica la puso a

disponibilidad el grupo de investigadores de China,⁹⁹ lo que permitió conocer la alta identidad que guarda con SARS-CoV y MERS-CoV. Además, por estudios sobre SARS-CoV y las vacunas relacionadas con MERS-CoV, se sabe que la proteína S de la superficie de SARS-CoV-2 es un blanco idóneo para una vacuna.¹⁰⁰ La estructura de la proteína S del SARS-CoV-2 se resolvió a alta resolución en un tiempo extraordinariamente corto, lo que ha generado grandes expectativas para el desarrollo de la vacuna.¹⁰¹ En SARS-CoV y SARS-CoV-2, esta proteína interactúa con el receptor ACE2, y los anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína de SARS-CoV han sido capaces de inhibir la entrada de SARS-CoV-2 a las células blanco.¹⁰² Por lo tanto, se cuenta con un antígeno que puede ser potencialmente incorporado en distintas plataformas para el desarrollo de vacunas, ya sea a base de ARN, ADN, vectores virales, o como vacunas subunitarias, empleando las proteínas recombinantes, o bien utilizando el virus de forma atenuada o inactiva (Cuadro III).⁹⁸ Por otro lado, se tiene disponible un total de 188 patentes de vacunas registradas contra SARS y MERS, cuya inmunogenicidad ha sido probada en varios modelos experimentales,¹⁰³ lo cual podría representar un apoyo importante para el diseño de vacunas antiSARS-CoV-2. Es importante mencionar que aunque la mayoría de estas vacunas ha reducido la carga viral y mostrado una mayor supervivencia y menor morbilidad en los animales vacunados, respecto a los no vacunados,^{103,104} se debe asegurar que las vacunas para SARS-CoV-2 sean suficientemente seguras y mantengan títulos de anticuerpos capaces de neutralizar el virus durante un largo plazo, con la finalidad de evitar reinfecciones,¹⁰⁵ e incluso brindar suficiente protección a personas mayores de 60 años, toda vez que el SARS-CoV-2 causa los efectos patológicos más drásticos y la mayor tasa de mortalidad en estas personas.¹⁰⁶

Mientras tanto, ensayos clínicos de fase I con voluntarios se han iniciado con una vacuna basada en ARNm que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 (clinicaltrials.gov: NCT04283461);¹⁰³ y otra basada en vectores no replicantes que contiene la proteína S de SARS-CoV-2 (CanSino Biologics [ChiCTR20000 30906]) para ser aplicada en la población de China en abril del presente año (Cuadro III).¹⁰⁷ Sin embargo, se necesitan muchos pasos adicionales antes de que estas vacunas puedan usarse en la población mundial y este proceso puede llevar alrededor de 12-18 meses. Por lo tanto, el paradigma de la pandemia requiere que se realicen múltiples actividades, con riesgo financiero para los desarrolladores y

fabricantes, sin saber si el candidato a la vacuna será seguro y efectivo, incluida la ampliación de fabricación muy temprana a escala comercial antes del establecimiento de fases clínicas II y III.

La pandemia de COVID-19: datos y reflexiones

En diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, se detectaron los primeros casos de pacientes con COVID-19. Esos primeros contagios estuvieron asociados al mercado de pescados y mariscos de dicha ciudad; sin embargo, no se tiene clara la ruta de contagio del primer individuo infectado.⁹³ La enfermedad comenzó a propagarse con gran rapidez, de tal suerte que en unas cuantas semanas, prácticamente toda China estaba “contagiada”. A finales de enero de 2020, se detectaron personas infectadas en diversos países europeos, en Irán y en los Estados Unidos de América. La COVID-19 no tardó en extenderse hacia el resto de Europa, Asia, Oceanía, América Latina y África. El crecimiento en el número de personas infectadas ha sido excepcional.

Se estima que el primer caso de infección ocurrió entre el 6 y el 8 de diciembre de 2019 (en Wuhan, China; el paciente fue hospitalizado el 12 de diciembre); para el 22 de enero de 2020, el número de casos registrados por la OMS a nivel mundial era de 580; para el 30 de enero era de 9823; para el 29 de febrero era de 86 604; para el 30 de marzo era de 786 006, y al momento de escribir este artículo (26 de mayo de 2020), más de 5.4 millones de personas, en cerca de 200 países, habían sido confirmadas como infectadas. En cuanto al número de fallecimientos, el panorama es igualmente alarmante: 17 fallecidos para el 22 de enero; 213 para el 30 de enero; 2977 para el 29 de febrero; 37 783 para el 30 de marzo, y para el 26 de mayo la cifra sobrepasa los 340 000 fallecimientos.

La COVID-19 no será la última pandemia que enfrentemos. La pregunta es si estaremos mejor preparados para las próximas. En 2009, la Agencia Estadounidense para el Desarrollo Internacional (USAID) inició el proyecto piloto *PREDICT*, el cual forma parte del Proyecto de Amenazas Pandémicas Emergentes (EPT) a escala global.¹⁰⁸ Dicho proyecto tuvo como objetivo evaluar la posibilidad de mitigar las amenazas de pandemias, a partir del descubrimiento de nuevos virus en reservorios de vida silvestre, así como la caracterización de los factores ecológicos, sociales y económicos que

Cuadro III. Plataformas y tecnologías enfocadas a la producción de vacunas contra SARSCoV2

Plataforma	Blanco antigénico	Vacunas licenciadas para humanos	Ventajas	Desventajas	Vacunas contra SARSCoV2 en fase clínica I
ARNm	Proteína S	No	Fácil de diseñar; alto grado de adaptabilidad; inducen respuestas inmunes fuertes	Altamente inestables en condiciones fisiológicas	Moderna/NIAID (NCT04283461)
ADN	Proteína S	No	Fácil de diseñar; alta seguridad; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Baja respuesta inmune en humanos; repetidas dosis causan toxicidad	
Proteínas recombinantes	Proteína S	Sí, para baculovirus (influenza, VPH) y expresión en levaduras (VHB, VPH)	Alta seguridad; producción consistente; inducen respuestas inmunes celulares y humorales; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Alto costo; menor inmunogenicidad; requiere de dosis repetidas y de adyuvantes	
Vectores virales	Proteína S	Sí, para VSV (<i>Ervebo</i>), pero no para otros vectores virales	Seguras; inducen respuestas inmunes celulares y humorales	La inmunidad contra el vector podría afectar negativamente la efectividad de la vacuna	<i>CanSino Biologics</i> (ChiCTR2000030906)
Virus atenuados	Virión entero	Sí	Desarrollo rápido; inducen respuestas inmunes fuertes	Posible reversión fenotípica o genotípica; pueden generar alguna enfermedad	
Virus inactivados	Virión entero	Sí	Fácil de preparar; seguras; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Potencial inapropiado para individuos inmunosuprimidos	

VPH: virus de papiloma humano; VHB: virus de hepatitis B; VSV: virus de estomatitis vesicular

promueven su capacidad de propagación, a fin de mitigar su potencial amenaza en la población.

Este proyecto fue iniciado en respuesta a la crisis de gripe aviar H5N1 de 2005 y originalmente fue planeado para 10 años, con una inversión de 170 millones de dólares (15-20 millones anuales).¹⁰⁸ Se trabajó en más de 30 países de África, Asia y América Latina y se impulsó el desarrollo de capacidades para identificar enfermedades zoonóticas (aquellas que se transmiten de animales a humanos) en más de 60 laboratorios y se capacitó a más de 6800 personas. Se colectaron muestras de más de 164 000 animales y humanos. Mediante las técnicas de PCR y de secuenciación masiva de nueva generación, se descubrieron 949 nuevos tipos de virus y se confirmó la presencia de 217 ya conocidos, entre los que se encontraron virus zoonóticos, tales como CoV parecidos

a MERS y SARS.¹⁰⁹ La fase piloto del proyecto terminó en 2019 y en octubre de ese año se hizo la petición de que este proyecto se extendiera por 10 años más. Desafortunadamente, la respuesta del gobierno del presidente Trump fue negativa.¹¹⁰

Con base en experiencias previas, a partir de los brotes de SARS, Ébola y Zika, en 2018 nació el Proyecto del Viroma Global (GVP) con el objetivo de identificar y caracterizar las amenazas virales desconocidas en nuestro planeta, así como para dar respuestas y generar intervenciones oportunas de salud pública ante brotes pandémicos futuros. Los expertos estiman que existen alrededor de 1.67 millones de especies virales aún por descubrir, cuyos hospederos principales son mamíferos y aves. De estos, se estima que entre 631 000 y 827 000 tienen la capacidad para infectar a humanos.¹¹¹ En

apoyo de lo anterior, se ha demostrado una gran diversidad de SARS-CoV en murciélagos, por lo que se espera identificar nuevas variantes virales debido a su estrecha coexistencia y eventos de recombinación.¹¹²

Las experiencias vividas durante las últimas dos décadas nos han enseñado que la investigación sobre virus zoonóticos debe ser una prioridad. Parte de nuestras limitaciones para el control de enfermedades emergentes, en este caso por virus, se debe a nuestro conocimiento sobre la diversidad y ecología de estos. Por lo tanto, se requiere financiamiento a corto, mediano y largo plazo para la generación de conocimiento que vaya desde la biología molecular de estos patógenos, su diversidad y ecología, hasta la implementación de políticas de salud pública encaminadas a informar, a educar y a proteger a la población.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
2. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686-97.
3. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
4. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy*. 2020. doi: 10.1159/000507423
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
7. Raoult D, Forterre P. Redefining viruses: lessons from mimivirus. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):315-9.
8. Krupovic M, Dolja VV, Koonin EV. Origin of viruses: Primordial replicators recruiting capsids from hosts. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(7):449-58.
9. Rossmann MG. Structure of viruses: a short history. *Q Rev Biophys*. 2013;46(2):133-80.
10. La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, et al. The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature*. 2008;455(7209):100-4.
11. Carter J, Saunders V. *Virology: Principles and Applications*. 2nd Edition. UK: Wiley; 2007.
12. Koonin EV. The origins of cellular life. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2014;106:27-41.
13. Koonin EV, Dolja VV. A virocentric perspective on the evolution of life. *Curr Opin Virol*. 2013;3(5):546-57.
14. Koonin EV. Viruses and mobile elements as drivers of evolutionary transitions. *Philos Trans R Soc Biol Sci*. 2016;371:20150442.
15. Mosier DE. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(2):125-30.
16. Begum F, Das S, Mukherjee D, Mal S, Ray U. Insight into the tropism of Dengue virus in humans. *Viruses*. 2019;11(12):1136.
17. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The online (10th) Report of the ICTV. Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/introduction/w/introduction-to-the-ictv-online-report/418/virus-properties [Consultado el 8 de abril de 2020].
18. Simmonds P, Aieusakun P. Virus classification – where do you draw the line? *Arch Virol*. 2018;163(8):2037-46.
19. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Global organization and proposed mega-taxonomy of the virus world. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(2):e00061-19.
20. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria, S, et al. The Global Virome Project. *Science*. 2018;359(6378):872-4. doi:10.1126/science.aap7463
21. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The ICTV Report on Virus Classification and Taxon Nomenclature. Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/introduction/ [Consultado el 8 de abril de 2020].
22. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Taxonomy. Disponible en <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/w/ictv-taxonomy> [Consultado el 8 de abril de 2020].
23. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico. Número 13. Volumen 37. Semana 13. México: Secretaría de Salud: del 22 al 28 de marzo del 2020. pp. 8 y 23. Disponible en <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/545372/sem13.pdf> [Consultado el 8 de abril de 2020].
24. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV 9th Report (2011). Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae [Consultado el 8 de abril de 2020].

25. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;2-4.
27. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
28. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging Microbes Infect.* 2020;9(1):601-4.
29. Kupferschmidt K. Genome analyses help track coronavirus' moves. *Science.* 2020;367(6483):1176-7.
30. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325-8.
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
32. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-23.
33. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020; [published online ahead of print, 2020 Mar ¹³].
34. Vandelli A, Monti M, Milanetti E, Ponti RD, Tartaglia GG. Structural analysis of SARS-CoV-2 and prediction of the human interactome. *bioRxiv.* 2020;2:2020.03.28.013789
35. Shu C, Huang X, Brosius J, Deng C. Exploring potential super infection in SARS-CoV2 by genome-wide analysis and receptor—ligand docking. *Preprints.* 2020;2020030310
36. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
37. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020;323(8):707-8.
38. Van der hoek L. Human coronaviruses: What do they cause? *Antiviral therapy.* 2007;12:651-8.
39. Hua X, Vijay R, Channappanavar R, Athmer J, Meyerholz DK, Pagedar N, et al. Nasal priming by a murine coronavirus provides protective immunity against lethal heterologous virus pneumonia. *JCI Insight.* 2018;3(11):99025.
40. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases.* 2016;4(3):3390.
41. Hui D, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:869-89.
42. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.
44. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4.
45. Li F. Structure, function and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237-61.
46. Van Doremalen N, Miazgowicz KL, Milne-Price S, Bushmaker T, Robertson S, Scott D, et al. Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. *J Virol.* 2014;88(16):9220-32.
47. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105:93-116.
48. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
49. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-30.
50. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. *Science Magazine.* 04 17 2020. Disponible en <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>
51. Proietti E, Bracci L, Puzelli S, Di Pucchio T, Sestili P, De Vincenzi E, et al. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. *J Immunol.* 2002;169(1):375-83.
52. Wilkins C, Gale M. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(1):41-7.
53. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2000;81(10):2341-64.
54. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
55. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20.
56. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43.
57. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39.
58. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol.* 2008;181(8):5490-500.
59. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.

60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
61. Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1-9.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
64. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24:91.
65. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019 nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care*. 2020;24:56.
66. Lai CC, Shi TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105924.
67. Luo H, Tang Q-L, Shang Y-X, Liang S-B, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med*. 2020;26(4):243-50.
68. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS Cov2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical college Hospital (V2.0). *Emerg Microb Infect*. 2020;9:582-7.
69. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a position paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists. *Monaldi Arch Dis Chest*. 2020;90(1):1285.
70. Shakar A, Saini D, Roy S, Mosavi Jarrahi A, Chakraborty A, Bharti SJ, et al. Cancer care delivery challenges amidst coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak: Specific precautions for cancer patients and cancer care providers to prevent spread. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(3):569-73.
71. Everts M, Cihlar T, Bostwick JR, Whitley RJ. Accelerating Drug Development: Antiviral Therapies for Emerging Viruses as a Model. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017;57:155-69.
72. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
73. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:e40.
74. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105945.
75. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938.
76. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
77. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1904-13.
78. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
79. Raniga K, Liang C. Interferons: Reprogramming the Metabolic Network against Viral Infection. *Viruses*. 2018;10(1).
80. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
81. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5.
82. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396): eaal3653.
83. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36.
84. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412-3.
85. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020.
86. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-6.
87. Wagstaff KM, Rawlinson SM, Hearps AC, Jans DA. An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *J Biomol Screen*. 2011;16(2):192-200.
88. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.
89. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020.

90. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1148/radiol.202000490
91. Freeman WM, Walker SJ and Vrana KE. Quantitative RT-PCR: Pitfalls and Potential. *Biotechniques* 1999;26(1):112-25.
92. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W, et al. Recent Progress in understanding 2019 Novel Coronavirus associated with Human Respiratory Disease: Detection, Mechanisms and Treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2020. Epub ahead or print. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950
93. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID 2019). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):313-24.
94. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1128/JCM.00512-20
95. Wang YY, Jin YH, Ren XQ, Li YR, Zhang XC, Zeng XT, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 "suspected case" and "confirmed case" is necessary. *Mil Med Res.* 2020;7(1):17-9.
96. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med.* 2018;50(2):110-20.
97. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(3):167-82.
98. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity.* 2020;52(20):1-7.
99. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
100. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020;11(298):1-19.
101. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. *bioRxiv* 2020: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956235>.
102. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;180:1-12.
103. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci.* 2020;6(3):315-31.
104. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020;5(18):1-3.
105. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RTPCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>
106. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
107. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020; doi: 10.1056/NEJMp2005630.
108. United States Agency for International Development. Emerging Pandemic Threats [Internet]. USAID: Last updated: May 24, 2016. Disponible en <https://www.usaid.gov/news-information/fact-sheets/emerging-pandemic-threats-program> [Consultado el 10 de abril de 2020].
109. UC Davis Veterinary Medicine. What We've Found [Internet]. Disponible en <https://ohi.sf.ucdavis.edu/what-we-found> [Consultado el 10 de abril de 2020].
110. McNeil Jr DG. Scientists Were Hunting for the Next Ebola. Now the U.S. Has Cut Off Their Funding. *The New York Times* [Internet]. 2019. Disponible en <https://www.nytimes.com/2019/10/25/health/predict-usaid-viruses.html>
111. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria S, et al. The Global Virome Project. *Science.* 2018;359(6378):872-4.
112. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.* 2017;3(1):1-15.

Cómo citar este artículo:

Piña-Sánchez P, Monroy-García A, Montesinos JJ, Gutiérrez-de la Barrera M, Vadillo-Rosado EM, Chávez-González MA et al. Biología del SARS CoV 2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID 19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S194-214.