



## DIRECTORIO

Dr. Eduardo Carlos Bautista Martínez  
**Rector de la UABJO**

Dr. Taurino Amilcar Sosa Velasco  
**Secretario Administrativo**

C.P. Verónica Esther Jiménez Ochoa  
**Secretaria de Finanzas**

Dr. Aristeo Segura Salvador  
**Secretario de Planeación**

### Comité Editorial Interno

Dra. María Leticia Briseño Maas  
**Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca**  
Dra. Rosa María Velázquez Sánchez  
**Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca**

### Comité Editorial Externo

Dr. Johannes Kniffki  
**Alice Salomon Hochschule, Alemania**

Dra. María Esperanza Camacho Vallejo  
**Instituto de Investigación y Formación Agraria y  
Pesquera, Consejería de Agricultura, Pesca y Desarrollo  
Rural, Alameda del Obispo, Córdoba, España**

Dr. Raúl Pável Ruiz Torres  
**Facultad de Arquitectura,  
Universidad Autónoma de Chiapas**

### Comité Científico

ÁREA I FÍSICO-MATEMÁTICAS Y  
CIENCIAS DE LA TIERRA  
**Dra. Gloria Inés González López**  
SNI I Área I Universidad Veracruzana

ÁREA II BIOLOGÍA Y QUÍMICA  
**Dra. Gabriela Mellado Sánchez**  
SNI I Área II Instituto Politécnico Nacional  
**Dr. Héctor Manuel Mora Montes**  
SNI III Área II Universidad de Guanajuato

ÁREA III MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
**Dr. Arturo Becerril Vilchis**  
Asesor del Director de Programas Complementarios  
REPS Oaxaca, Secretaría de Salud  
**Dr. Álvaro Muñoz Toscano**  
SNI II Área III Universidad de Guadalajara  
**Dra. Luz Eugenia Alcántara Quintana**  
SNI I Área III Universidad Autónoma de  
San Luis Potosí

### Directora Editorial

Dra. Gisela Fuentes Mascorro



**UABJO**

**Universidad Autónoma  
Benito Juárez de Oaxaca**  
Oaxaca, México

Dra. Mónica Miguel Bautista  
**Secretaria Particular**

M.E. Leticia Eugenia Mendoza Toro  
**Secretaria General**

Mtro. Javier Martínez Marín  
**Secretario Académico**

Dra. Olga Grijalva Martínez  
**Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca**  
Dr. Abraham Jahir Ortiz Nahón  
**Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca**

Dr. Alberto Muciño Vélez  
**Responsable del Laboratorio de Materiales y Sistemas  
Estructurales LMSE, Centro de Investigaciones  
en Arquitectura, Urbanismo y Paisaje, Facultad de  
Arquitectura de la UNAM**

Dr. Saadet Toker-Beeson  
**Associate Professor of Architecture University of Texas  
at San Antonio**

Dra. Diana María Betancourth Giraldo  
**Gerencia Física, Centro Atómico Bariloche**

ÁREA IV HUMANIDADES Y  
CIENCIAS DE LA CONDUCTA  
**Dra. Graciela González Juárez**  
SNI C Área IV Universidad Nacional Autónoma de México

ÁREA V CIENCIAS SOCIALES  
**Dra. María Eugenia Guadarrama Olivera**  
SNI I Área V Universidad Veracruzana  
**Dr. Naú Silverio Niño Gutiérrez**  
SNI I Área V Universidad Autónoma de Guerrero  
**Dra. Mercedes Araceli Ramírez Benítez**  
Profesora de Tiempo Completo, FES Aragón  
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁREA VI BIOTECNOLOGÍA Y  
CIENCIAS AGROPECUARIAS  
**Dr. Julián Mario Peña Castro**  
SNI I Área VI Universidad del Papaloapan  
**Dr. José Francisco Rivera Benítez**  
SNI I Área VI Instituto Nacional de Investigaciones  
Forestales Agrícolas y Pecuarias  
**Dr. Rogerio Rafael Sotelo Mundo**  
SNI III Área VI Centro de Investigaciones  
en Alimentación y Desarrollo. A.C.

### Coordinadora del número temático

Dra. Gisela Fuentes-Mascorro

### Editores Ejecutivos

L.C.S. Yessenia Fabiola López de Jesús  
L.C.E. Justo Díaz Ortiz

## Contenido

4 Editorial

6 La pandemia del SARS-CoV-2 de 2019-2020:  
**aprendiendo a vivir con una nueva enfermedad  
infecciosa**  
Honorio Torres-Aguilar

23 Estructura del Coronavirus 2 del **Síndrome Respiratorio  
Agudo Grave**

Alma Aurora Ramírez-Hernández, Juan Manuel Velázquez-Enríquez,  
Jovito César Santos-Álvarez y Rafael Baltiérrez-Hoyos

36 ¿Cómo se replica **el SARS-CoV-2?**

Elmer Joel Millán-Casarrubias, Gabriela Carrasco-Torres y Verónica Rocío  
Vásquez-Garzón

45 ¿Cómo nos enferma **el SARS-CoV-2?**

Ruth Monserrat Rodríguez-Hernández, María Coral Rodríguez-Carrasco y  
María de los Angeles Romero-Tlalolini

64 La respuesta inmunitaria frente **al virus SARS-CoV-2**

Sergio Roberto Aguilar-Ruiz y Francisco Javier Sánchez-Peña

87 Cómo detectar SARS-CoV-2  
**empleando pruebas de laboratorio**

Jazmín De la Luz-Armendáriz, Luis Gómez-Núñez, Catalina Tufiño-Loza,  
Manuel Zapata-Moreno, María Concepción Chávez-Flores, Ricardo Barba-  
Hernández y José Francisco Rivera-Benitez

105 Mitos y verdades alrededor **del SARS-CoV-2**

Ericel Hernández-García

112 SARS-CoV-2: ¿qué pasa en **animales domésticos y  
silvestres?**

Gisela Fuentes-Mascorro y Luz María Ramírez-Acevedo

# Editorial

Uno de los mayores retos que la humanidad puede afrontar es justamente por el que estamos pasando. Nos enfrentamos a un virus nuevo cuyo origen no se ha podido precisar, denominado por sus siglas en inglés SARS-CoV-2, que causa la enfermedad COVID-19, cuya velocidad de propagación y contagio es impresionante, tanto así que ha tomado por sorpresa a los servicios de salud del mundo entero. Representa un reto porque la mejor manera de combatirla es extremando las medidas mínimas de sanidad que deberíamos haber adoptado todos los ciudadanos y seguirlas siempre, de manera decidida y solidaria.

El presente número de *Ra río guendaruyubi* ("lugar donde se busca", en zapoteco) ofrece en ocho artículos una explicación clara y precisa sobre la pandemia, la estructura básica de su agente causal, el SARS-CoV-2, cómo nos enferma, la respuesta que el sistema inmune lleva a cabo, las pruebas de laboratorio que deben realizarse y las personas responsables de hacerlas, desenmascara los mitos que el desconocimiento y la insensatez de los perversos han desatado y cómo cada uno es vil mentira, para culminar con lo que esta pandemia ha representado para los animales: una acusación sin fundamento y cómo la búsqueda de modelos para comprender los mecanismos de la enfermedad ha conducido a iniciar nuevos experimentos de laboratorio en animales.

Algunas cuestiones importantes y rescatables de este padecimiento es que ha mostrado con toda claridad el beneficio que representa el hecho de que la prensa científica sea de libre acceso, pues de esa manera es más simple avanzar; ha dejado entrever la solidaridad de investigadores sin fronteras para compartir resultados, pero también ha puesto de manifiesto la importancia que tiene la revisión por pares de los trabajos científicos, motivo por el cual los textos que conforman este número se sometieron a rigurosos arbitrajes realizados por pares académicos del Comité Científico de las publicaciones UABJO.

Queremos agradecer tanto a los investigadores mexicanos de las instituciones por la prontitud de su respuesta para escribir los artículos y la rapidez y profundidad con que realizaron los arbitrajes, así como a

los editores ejecutivos por trabajar a marchas forzadas para presentar a la población interesada este número, que permite a la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO) compartir de manera sucinta pero significativa con el público en general los datos científicos que se han generado sobre la pandemia COVID-19.

**Comité Editorial  
de Publicaciones UABJO**

# La pandemia del SARS-CoV-2 de 2019-2020: **aprendiendo a vivir con una nueva enfermedad infecciosa**

Honorio Torres-Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Profesor Investigador Titular de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Av. Universidad s/n, col. Cinco Señores, Oaxaca, México. Correo electrónico: qbhonorio@hotmail.com

Fecha de recepción: 28 de abril de 2020  
Fecha de aceptación: 9 de mayo de 2020

## Introducción

La relación armónica permanente entre los seres vivos con su entorno, a través de la conservación de la cadena alimenticia entre las especies y de los recursos naturales que lo integran, debe ser sostenida en un adecuado equilibrio ecológico. Desde su origen -con su desarrollo económico, industrial, científico y tecnológico-, la humanidad ha impactado a su medio ambiente natural, produciendo contaminación y el cambio climático, afectando así la calidad del planeta y la de su propia existencia. Estos efectos han creado las condiciones óptimas para la expansión de plagas que se habían mantenido bajo control y que son portadoras de enfermedades infecciosas emergentes (Colón, Fezzi, Lake & Hunter, 2013). ¿Cuántas pestes habrán ocurrido desde el origen de la humanidad? ¿Alguna ha estado relacionada con el surgimiento de otra enfermedad? ¿Esos padecimientos se pudieron controlar o continúan presentes? ¿Hubo algún cambio en las personas al enfrentarlas?

### **La pandemia del SARS-CoV-2 de 2019-2020**

A partir de diciembre de 2019 se empezaron a escuchar noticias en televisión, radio, periódicos y redes sociales acerca de muchos casos de **neumonía\*** en la ciudad de Wuhan, China. Esta avalancha de información estuvo acompañada de memes y **fake news\*** que alarmaron, minimizaron o incluso ridiculizaron la situación, desconcertando a la población en general. Lo más misterioso de esta enfermedad fue que inicialmente se decía que tenía un origen desconocido. Sin embargo, posteriormente se detectó que muchas personas que la padecían eran trabajadores de un mercado mayorista de animales de granja y salvajes (pescado, pollos, conejos, ciervos y faisanes, e incluso gatos, marmotas, murciélagos y culebras venenosas, entre otros) (Peng *et al.*, 2020).

Por lo anterior, de inicio se dijo que la neumonía tenía un origen zoonótico, es decir, que se transmitía de los animales a los humanos (probablemente de murciélagos o culebras). Entre tanta desinformación, incluso se llegó a especular que se trataba de un virus fabricado en un laboratorio en China y mucha gente intentaba provocar alarma diciendo que se trataba de la Tercera Guerra Mundial utilizando armas biológicas.

Inicialmente, entre la gran confusión, a los habitantes de otras partes del mundo lejanas de China nos parecía un tema interesante y un problema de salud para los chinos, pero muy distante para nosotros y que no era motivo de preocupación, porque no podía afectarnos. No obstante, a partir del 13 de enero de 2020 se reportaron casos de esta neumonía fuera de China, en personas que habían viajado a Wuhan: dos en Tailandia y uno en Japón (Guan *et al.*, 2020).

Posteriormente, el 21 de enero se anunció la existencia de casos en Estados Unidos, que también habían estado en Wuhan (Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2020), y a tan sólo un mes desde su inicio, el 29 de enero de 2020, ya se habían descubierto casos en ciudades y países de Asia (Seúl, Corea del Sur, Vietnam, Singapur) y de Europa (Reino Unido, Francia y Alemania). Hasta ese día la infección viral había provocado 169 muertes y poco a poco fue apareciendo en casi todas las naciones del mundo. Los países con mayor número de infectados fueron Estados Unidos, seguido por España, Italia, Alemania, Francia, Reino Unido y, desde luego, China (Worldometer, 2020).

Más allá de todo tipo de desinformación y especulaciones, debido a la situación anterior y gracias a la intervención de científicos conocedores del tema, el 30 de enero de 2020 el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta situación como una emergencia internacional de salud, pero dada su rápida diseminación y las muertes que estaba causando, el 11 de marzo siguiente la OMS decidió declarar este problema como pandemia (OMS, 2020a). El virus causante fue nombrado como "Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave" (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) y a la enfermedad que causa se le llamó "enfermedad por coronavirus iniciada en 2019" (COVID-19, por sus siglas en inglés) (BBC, 2020).

La COVID-19 provocó que mucha gente en el mundo se asustara, produciendo poblaciones incomunicadas, desabasto en los supermercados por compras de pánico para tener suficientes alimentos y en las farmacias para adquirir medicamentos y cubrebocas a precios excesivos. Pero, paradójicamente, una gran cantidad de personas también respondió con incredulidad ante estas noticias, negando todo lo sucedido y argumentando que esta enfermedad era un invento del gobierno para controlar la economía. En la actualidad, a través de internet, constantemente somos bombardeados con información que

surge de todos lados y es muy difícil diferenciar lo verdadero de lo ficticio, e incluso de lo tergiversado. Afortunadamente, la información real de lo que sucede a nivel local, regional y en todo el mundo está accesible para todos y todas también a través de internet, siempre y cuando se consulten sitios actuales de confianza, creados por instituciones con soporte científico (Centers for Disease Control and Prevention, 2020; National Institute of Health, 2020).

Los datos auténticos obtenidos de fuentes fidedignas revelaron que el SARS-CoV-2 efectivamente es de origen animal (murciélago) y no hay evidencias de que haya surgido de una manipulación genética en algún laboratorio (OMS, 2020b). El periodo de incubación (tiempo que transcurre desde que una persona se infecta por el virus hasta que presenta síntomas) oscila entre cuatro y 12 días, pero no todas las personas expuestas al SARS-CoV-2 llegan a ser infectadas. Asimismo, existen individuos que pueden ser portadores asintomáticos, es decir, que no manifiestan los síntomas de la enfermedad, pero sí pueden transmitirla a otras personas. Y de forma relevante se informó que no todos los pacientes infectados desarrollan una enfermedad respiratoria grave (Rothe *et al.*, 2020).

El SARS-CoV-2 puede infectar a individuos de cualquier edad, pero rara vez afecta a niños y adolescentes con las formas graves. En adultos contagia a todos los grupos etarios de manera uniforme, con una tendencia mayor en varones adultos. Alrededor de 15% de los casos confirmados progresan a la fase grave, que puede causar la muerte, aunque existe más probabilidad en pacientes que superan los 65 años (Xu *et al.*, 2020).

Las principales estrategias para evitar adquirir la infección por el SARS-CoV-2 es la higiene exhaustiva de las manos, tratando de no tocar ojos, nariz y boca; mantenerse saludable mediante ejercicio; seguir una alimentación balanceada y ausencia o control de enfermedades crónico-degenerativas, como hipertensión arterial y diabetes, además de restringir el contacto con otras personas manteniendo el aislamiento en casa y

una distancia mayor a 1.5 metros al salir sólo para cubrir necesidades prioritarias, como compra de alimentos y medicamentos. Lo anterior, hasta que se logre crear una vacuna eficiente o tratamientos específicos que ayuden a eliminar al SARS-CoV-2 (Molero & Redondo, 2020).

### **Aprendiendo a vivir con una nueva enfermedad infecciosa**

Los microorganismos (bacterias, virus, hongos y parásitos) han sido parte de la vida del ser humano desde el origen de su existencia. Algunos de ellos coexisten en **simbiosis\*** en diferentes partes del cuerpo (microorganismos comensales), sin producir daño alguno. Empero, otros pueden ocasionar enfermedades (microorganismos patógenos) (Kamagata & Narihiro, 2016); éstos también han estado presentes a lo largo de la historia y han afectado en mayor o menor grado a las poblaciones.

Los términos “endemia”, “epidemia” y “pandemia” describen el grado de diseminación de una enfermedad, ya sea infecciosa (causada por microorganismos) o no infecciosa (por ejemplo, la diabetes). Así, si un padecimiento aparece sólo en una región concreta y permanece ahí durante años, se dice que es endémica de la zona; por ejemplo, el paludismo, que es causado por un parásito denominado *Plasmodium* y transmitido por la picadura de un mosquito que aparece sólo en algunas regiones tropicales de África y América, causando la muerte de miles de personas cada año (Mischlinger *et al.*, 2020).

Por otra parte, se entiende como epidemia cuando una enfermedad se extiende de forma rápida en un territorio concreto. Es un aumento repentino de casos seguido con un punto máximo y una disminución posterior. Un ejemplo evidente es la gripe, ya que surge en otoño e invierno, se elevan los contagios llegando al máximo de infecciones y disminuye posteriormente en primavera y verano. Así, ha habido muchas epidemias localizadas en todo el mundo a lo largo de la historia, como la de la peste negra causada por una bacteria llamada *Yersinia pestis*, que ocasionó unos 60 mil decesos en Sevilla, España, a mediados del siglo XVII (Haensch *et al.*, 2010).

Finalmente, se califica como pandemia a una epidemia que, por su ritmo de crecimiento rápido y diseminación generalizada, termina afectando a comunidades de todo el mundo en un tiempo muy corto. Asimismo, a lo largo de la historia han surgido múltiples pandemias que han aniquilado a una parte significativa de la población mundial, la más reciente antes del SARS-CoV-19 fue la del virus de la influenza A (H1N1), que terminó con la vida de más de 18 mil personas entre 2009 y 2010 (Daugherty, Carlson & Perl, 2010).

Como se puede apreciar, las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud desde el inicio de la humanidad. Las infecciones endémicas, epidémicas y pandémicas siempre han existido. Todos los organismos vivos que habitan el planeta Tierra (incluyendo al ser humano y los microorganismos) se han relacionado, a veces en **sinergia\*** y a veces en competencia, en una lucha por la coexistencia y el equilibrio. Microorganismos tales como bacterias, parásitos y hongos con la capacidad de provocar enfermedades a los individuos pueden replicarse independientemente, porque están formados por células. Sin embargo, los virus son sólo cadenas de **ADN\*** o **ARN\*** cubiertos por una cápside de proteínas que necesitan una célula para replicarse (Kamagata & Narihiro, 2016). Algunos virus, como el SARS-CoV-2, pueden usar células humanas como anfitrionas para reproducirse; por lo tanto, su "objetivo" no podría ser eliminar por completo a su propio huésped, porque entonces no se multiplicarían más.

Por lo anterior, durante la infección causada por este virus, en algunas personas la enfermedad puede cursar desde asintomática a un padecimiento febril tipo gripe, hasta tener complicaciones severas como falla respiratoria y ocasionar la muerte. Lo antes dicho no depende del virus, puesto que éste es el mismo que infecta a toda la gente, sino que el destino final depende de las características propias de cada persona, entre las que se incluyen su susceptibilidad a que la COVID-19 sea más grave debido a que padecen alguna enfermedad crónica (diabetes, hipertensión arterial, cáncer, etcétera) o la intensidad de la respuesta que su **sistema**

**inmunitario\*** desencadena para hacerle frente. En algunos casos, la misma inflamación que el cuerpo libera para eliminar al SARS-CoV-2 termina induciendo el fallecimiento de la persona, pero quienes cursen una infección asintomática, o quienes se recuperen después de la enfermedad permanecerán **inmunes\*** ante el virus y podrán convivir posteriormente con el SARS-CoV-2 en el ecosistema (Guan, 2020; Rothe *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020).

Así, bajo una visión **antropocéntrica\***, se podría pensar que los virus representan una amenaza para los humanos; aunque bajo un análisis ecológico, en el que todas las especies tienen que coexistir –y los humanos somos tan sólo una de ellas–, la lucha contra la erradicación total del virus es innecesaria. En cualquier pandemia, aunque se pueden registrar muchas muertes, el contagio de la enfermedad llega a un pico máximo que posteriormente empieza a decaer hasta un mínimo, que en algunos casos desaparece con la ayuda de vacunas y tratamientos específicos, pero en la mayoría vuelven a surgir casos esporádicos de la infección (Figura 1) (Spinney, 2019).

Una vez superada la pandemia, las experiencias importantes son las enseñanzas que se adquieren durante este proceso. Científicamente, después de una pandemia siempre emergen conocimientos que permiten erradicar al microorganismo infeccioso y a otros relacionados con él, lo que promueve el desarrollo de nuevos métodos de control más eficaces para evitar que vuelvan a producirse. Sin embargo, en el caso del SARS-CoV-2, debido a que no es posible para cada uno de nosotros saber cómo va a responder nuestro cuerpo ante la COVID-19 (es decir, si seremos asintomáticos o si será una infección letal), lo que tenemos que hacer es evitar en lo posible el contacto con el virus siguiendo las medidas de higiene y de distanciamiento social, hasta que la comunidad científica desarrolle una forma artificial de generar esa inmunidad: una vacuna, o bien, un tratamiento específico que elimine al SARS-CoV-2.

Actualmente, gracias a los avances en ciencia y tecnología, y a la participación conjunta de países de todo el mundo, están en curso

varios ensayos clínicos, por lo que una vacuna funcional que proteja de la COVID-19 o un tratamiento que elimine al virus podría aparecer en muy poco tiempo (Amanat & Krammer, 2020). Por otra parte, una cuestión preocupante y que la pandemia de la COVID-19 puso de manifiesto es el evidente e innegable impacto ecológico negativo que la especie humana está ocasionando en el planeta, llevándolo hacia su destrucción al romper con el equilibrio natural de las especies (Figura 2). Hoy en día se fabrican millones de productos para combatir a la COVID-19 (guantes, cubrebocas, desinfectantes) que luego se agregan a las toneladas de desechos contaminantes generados desde hace ya varias décadas, aunado al consumo masivo e incontrolado de recursos no renovables (petróleo, minerales, gas natural, etcétera), con la consecuente contaminación del agua, aire y suelos.

La especie humana es la única que toma de la naturaleza más de lo necesario, rompiendo el equilibrio ecológico y extinguiendo a otros organismos. Los humanos son el único grupo que ha esclavizado y cometido **genocidios\***, eliminando a individuos de su propia especie, incluso en mayor cantidad que las pandemias (National Geographic, 2019). El SARS-CoV-2 es un microorganismo que busca su lugar en el ecosistema, sin distinguir entre ricos y pobres. Al igual que las pandemias anteriores, este virus llegará al equilibrio sin provocar mayor afectación en otras especies, pero la población humana es la única en el mundo con la capacidad de aplicar su conocimiento creativo para realizar una intervención consciente y estratégica, con la finalidad de recuperar la naturaleza.

### **Enseñanzas de la pandemia del SARS-CoV-2 de 2019-2020**

A pesar de sentirnos la especie superior del mundo, la pandemia del SARS-CoV-2 evidenció nuestra vulnerabilidad ante los mecanismos reguladores que restauran el equilibrio ecológico de la Tierra. Sin darnos cuenta, nos está dando una lección de vida como especie, de la cual debemos adquirir y aplicar las siguientes enseñanzas:

EVIDENCIA	ENSEÑANZA
La COVID-19 se empezó a transmitir inicialmente entre personas con poder adquisitivo alto que podían viajar, por lo que se le llamaba “enfermedad de los ricos”. Sin embargo, rápidamente se propagó también entre gente pobre y empezó a ser letal sin discriminar el estatus social.	El equilibrio ecológico es imparcial y no selecciona para subsistir a las personas que acumulan bienes materiales.
Las formas extremas de la COVID-19 ocasionan la muerte principalmente en gente con enfermedades crónicas y adultos mayores, y sólo presenta una afectación mínima en mujeres, hombres y niños sanos.	El equilibrio ecológico permite la sobrevivencia de los miembros fuertes de una especie para permitirle continuar su existencia.
La disminución en el movimiento social y consumo por parte de los humanos motivó una importante reducción en la contaminación del aire, ríos y mares, e incluso el acercamiento de animales salvajes hacia las ciudades.	Ante la ausencia de los humanos, el equilibrio ecológico se produce espontáneamente.
La diseminación de la pandemia inicialmente se registró en países desarrollados con sistemas de salud bien establecidos, los cuales colapsaron en muy poco tiempo debido a la falta de obediencia de la población para mantener el distanciamiento social.	En el control de las enfermedades la prevención es mucho más efectiva que la atención hospitalaria.
El aviso de la necesidad de mantener el distanciamiento social en un principio causó que algunas personas realizaran compras de pánico, ante el temor de una posible escasez de alimentos que nunca se produjo.	La economía basada en el consumo de productos locales debería ser la base de una población exitosa.
La obligatoriedad del aislamiento en casa para promover el distanciamiento social ocasionó que algunas familias recuperaran el entorno que la tecnología y la sociedad actual habían disuelto.	La estabilidad del ambiente familiar es la base de una sociedad sana.

EVIDENCIA	ENSEÑANZA
La imposibilidad de asistir a los centros educativos obligó a la búsqueda de alternativas para la educación formativa, e incluso se priorizó la relevancia de la conservación de la vida antes que la educación.	Es importante analizar y reestructurar los contenidos y métodos de enseñanza hacia la educación para la vida.
El confinamiento en su entorno social permitió que los humanos se percataran de las necesidades de sus vecinos y surgiera la solidaridad, convirtiéndola en ayuda mutua.	La colaboración para la sobrevivencia de todos los miembros de una especie conduce al éxito de ésta.
La pandemia del SARS-CoV-2 permitió revelar el impacto de la existencia de un solo microorganismo con capacidad de infectar a todos los miembros de la especie humana en ausencia de un método de prevención o cura.	Las vacunas y experimentos científicos no son perfectos ni <b>inocuos*</b> , pero sí son indispensables para la calidad de vida de los humanos.
Se puso en evidencia que empleos muy mal pagados, como los del sector salud y los de limpieza, son indispensables para la vida y perpetuación de nuestra especie, y que otros excesivamente pagados, ejercidos por políticos, la burocracia y los "famosos", pueden ser prescindibles.	Las prioridades de las funciones y contribuciones de los individuos en una sociedad deben ser analizadas.
Muchos trabajos se pudieron desempeñar efectivamente desde casa, disponiendo de mayor tiempo para la convivencia familiar y evitando millones de desplazamientos diarios que sólo producen gasto económico y contaminación.	Es necesario replantear la manera en que se ejercen los empleos, para una mejor optimización de los recursos encaminados hacia la calidad de vida.
La disminución en el movimiento de los humanos produjo una reducción en el consumo de productos no básicos, con el consecuente descenso en la necesidad de combustibles y la caída del precio del petróleo, sin afectar el costo de los artículos de la canasta básica.	Es necesario replantear la manera en que se ejercen los empleos, para una mejor optimización de los recursos orientados hacia la calidad de vida.

EVIDENCIA	ENSEÑANZA
<p>Por lo anterior, nuevamente se llegó a demostrar que el valor del dinero es volátil, que gana o pierde valor dependiendo de la importancia que le dan quienes lo manejan. En medio de la pandemia, el dinero fue útil para comprar sólo productos básicos, pero mostró total inutilidad para salvar la vida, al convertir en iguales a ricos y a pobres.</p>	<p>El incremento de los precios es causado por el consumo excesivo de productos no necesarios.</p>

Y así, a partir de la experiencia individual, cada persona sabe si adquirió alguna o algunas enseñanzas de vida y si las aplicará para generar un cambio a nivel personal, familiar, social y mundial que promueva una reestructuración de la humanidad. A ti, ¿la pandemia del SARS-CoV-2 te dejó algún aprendizaje que promueva un cambio relevante en tu vida? Los verdaderos cambios provocados por las lecciones de vida se verán paulatinamente; de lo contrario, si no fueron efectivos, la naturaleza volverá a instaurar una nueva estrategia para restablecer otra vez el equilibrio ecológico del planeta.

### Glosario

**ADN:** Sigla de ácido desoxirribonucleico. Estructura que se encuentra en el núcleo de las células, cuya función es contener información para la síntesis de todos los componentes (entre ellos, las proteínas) que formarán nuevas células. Algunos virus contienen ADN, otros ARN.

**Antropocéntrico:** Pensamiento filosófico que considera al ser humano como centro del universo y que todos los fenómenos se comportan en torno a él.

**ARN:** Sigla de ácido ribonucleico. Estructura que participa en la síntesis de las proteínas que conforman a una célula. Algunos virus contienen ARN, otros ADN.

**Fake news:** Anglicismo (palabra en inglés utilizada en otros idiomas) que significa noticias falsas. Se habla de un pseudoperiodismo difundido a través de portales de noticias, prensa, radio, televisión y redes sociales cuyo objetivo es la desinformación.

**Genocidio:** Aniquilación o exterminio masivo de un gran número de personas por motivos raciales, políticos o religiosos.

**Inmune:** Estado físico de una persona que, debido a una exposición previa, ya no puede contraer determinada enfermedad o ser atacada por un agente infeccioso o tóxico.

**Inocuo:** Que no produce daño.

**Neumonía:** Inflamación de los pulmones causada por una infección. Se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración.

**Simbiosis:** Asociación de organismos de especies diferentes para beneficiarse mutuamente en el desarrollo de su vida.

**Sinergia:** Acción conjunta de dos o más individuos para realizar una función. El efecto final incrementa el producto en comparación a si lo hubieran hecho por separado.

**Sistema inmunitario:** Conjunto de mecanismos de defensa natural del cuerpo contra agentes infecciosos.

## Referencias

**Amanat, F., & Krammer, F. (2020).** SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity Perspective*, 52(14), 583-589. Recuperado de <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>

**BBC News. (2020).** *Coronavirus disease named Covid-19*. Recuperado de <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51466362>

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020).** *Coronavirus (COVID-19)*. Recuperado de <https://www.coronavirus.gov/>

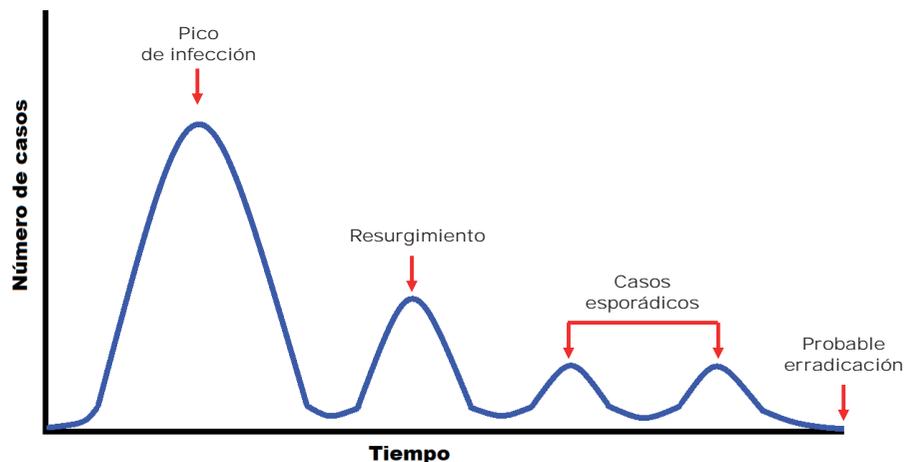
**Colón-González, F.J., Fezzi, C., Lake, L. R., & Hunter, P. R. (2013).** The Effects of Weather and Climate Change on Dengue. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7(11), 9 pp. doi.org/10.1371/journal.pntd.0002503

**Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Conave). (2020).** *Aviso Epidemiológico*. Recuperado de <http://cvoed.imss.gob.mx/aviso-epidemiologico-21-01-2020/> Archivado desde el original el 23 de enero de 2020.

- Daugherty, E. L., Carlson, A. L., & Perl, T. M. (2010).** Planning for the inevitable: preparing for epidemic and pandemic respiratory illness in the shadow of H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 50(8), 1145-1154. doi.org/10.1086/651272
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. (2020).** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Haensch, S., Bianucci, R., Signoli, M., Rajerison, M., Schultz, M., Kacki, S., Vermunt, M., Weston, D., Hurst, D., Achtman, M. Carniel, E. & Bramanti, B. (2010).** Distinct Clones of *Yersinia pestis* Caused the Black Death. *PLoS Pathogens*, 6(10), e1001134. doi.org/10.1371/journal.ppat.1001134
- Kamagata, Y. & Narihiro, T. (2016).** Symbiosis Studies in Microbial Ecology. *Microbes and Environ*, 31(3), 201-203. doi.org/10.1264/jsme2.ME3103rh
- Mischlinger, J., Rönnerberg, C., Álvarez-Martínez, M. J., Bühler, S., Paul, M., Schlagenhaut, P., Petersen, E. & Ramharter, M. (2020).** Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: A Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(33), e00104-19. doi 10.1128 / CMR.00104-19
- Molero G., J. M. & Redondo S., J. (2020).** COVID-19 | SARS-CoV-2. *semFYC Enfermedades Infecciosas*. Actualizado: 2020/marzo/04. Recuperado de <https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-semFYC-webinar20200319.pdf>
- National Geographic. (2019).** *Human impacts on the environment*. Recuperado de [https://www.nationalgeographic.org/topics/resource-library-human-impacts-environment/?q=&page=1&per\\_page=25](https://www.nationalgeographic.org/topics/resource-library-human-impacts-environment/?q=&page=1&per_page=25)
- National Institute of Health (NIH). (2020).** *Coronavirus (COVID-19)*. Recuperado de <https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020a).** *Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV)*. Recuperado de [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

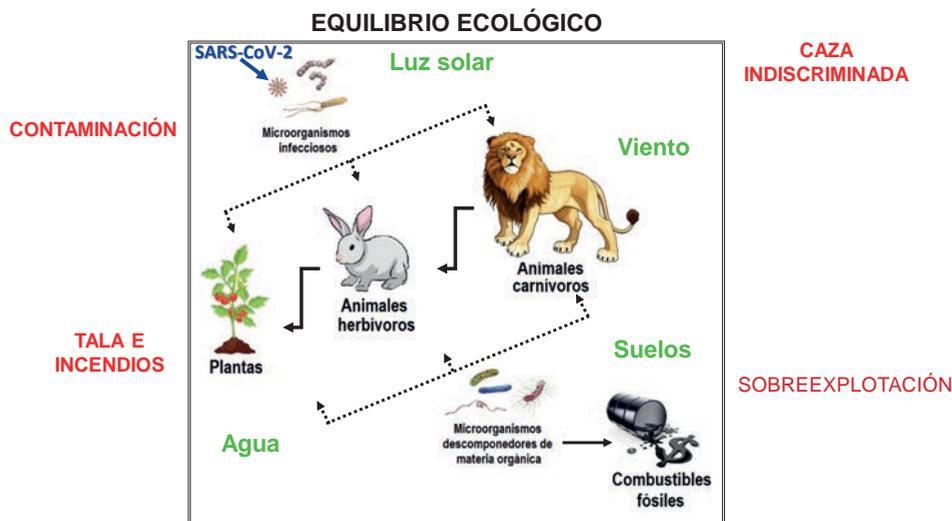
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020b).** Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Recuperado de <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- Peng, Z., Xing-Lou, Y., Xian-Guang, W. et al. (2020).** Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*. doi.org/10.1101/2020.01.22.914952
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., et al. (2020).** Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England Journal of Medicine*, 382(10), 970-1. doi:10.1056/NEJMc2001468
- Spinney, L. (2019).** How pandemics shape social evolution. *Nature*, 574, 324-326. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/d41586-019-03048-8>
- Worldometer. (2020).** *Coronavirus Update (Live): Cases and Deaths from COVID-19 Virus Outbreak*. Recuperado de <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., et al. (2020).** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8, 420-422. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X

Figura 1. Evolución de una pandemia



Cuando surge una pandemia debido a un microorganismo nuevo o uno emergente, generalmente se presenta un pico de infección en el cual se pueden registrar efectivamente muchas muertes. Después de este pico, si se siguen adecuadamente las medidas de prevención, el contagio de la enfermedad empieza a decaer hasta un mínimo. Si se descuida el cumplimiento de las medidas preventivas puede haber un rebrote que podría ser igual o más grave que la primera aparición. En la mayoría de las epidemias hay casos esporádicos de la infección posteriormente, los cuales podrían llegar a desaparecer con la ayuda de la aplicación global de una vacuna o de tratamientos específicos. Fuente: Elaboración propia.

**Figura 2. El SARS-CoV-2 como parte del equilibrio y la restauración de un sistema ecológico**



El equilibrio de un sistema ecológico hace referencia a la estabilidad de sus integrantes, ya que dependen unos de otros para su existencia. Parte de este equilibrio se sostiene gracias a la relación entre depredadores y presas (mostrado con flechas continuas), así como al mantenimiento de la composición de la atmósfera y el clima del planeta (mostrado con letras verdes). El exceso en la manipulación de los ecosistemas ocasionada por la intervención del ser humano (letras rojas) ocasiona un desequilibrio en dichos mecanismos, que deben ser restaurados. Los desastres naturales como los huracanes e inundaciones restablecen el equilibrio climático. Los microorganismos infecciosos reducen el excedente de una especie que está rompiendo el balance sin ocasionar su eliminación total. Los microorganismos descomponedores regresan este excedente al ecosistema para que pueda ser reutilizado en la reparación del equilibrio. Al final del día, el SARS-CoV-2 (resaltado con letras en color azul) también forma parte del equilibrio ecológico de la Tierra. Fuente: Elaboración propia.

# Estructura del Coronavirus 2 **del Síndrome Respiratorio Agudo Grave**

Alma Aurora Ramírez-Hernández, Juan Manuel Velázquez-Enríquez,<sup>1</sup>  
Jovito César Santos-Álvarez y Rafael Baltiérrez-Hoyos<sup>2\*</sup>

1 Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Laboratorio de Fibrosis y Cáncer. Ex Hacienda de Aguilera s/n, Carretera a San Felipe del Agua, Oaxaca, México. C.P. 68020.

2 Conacyt-Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Laboratorio de Fibrosis y Cáncer. Ex Hacienda de Aguilera s/n, Carretera a San Felipe del Agua, Oaxaca, México. C.P. 68020. \*Correo electrónico: rbaltierrez@hotmail.com.

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2020

Los virus son partículas infecciosas microscópicas de tamaño variable entre 20 y 300 **nanómetros\*** (nm); su organización es simple, pero efectiva. Se **replican\*** dentro de una célula huésped a la cual parasitan y destruyen. Afectan a todos los seres vivos, incluyendo a los animales, vegetales, hongos y bacterias. Las enfermedades causadas por ellos son conocidas desde hace décadas, sin embargo, fue el desarrollo de tecnologías como la **microscopía electrónica\***, la cristalografía de **rayos X\*** y las de cultivo celular lo que permitió investigarlos (Brooks, Morse, Carroll, Mietzner & Butel, 2010; Carballal & Oubiña, 2014).

Tres virus han cruzado la barrera de especie, ocasionando muertes por neumonía en humanos desde principios del siglo XXI: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, por sus siglas en inglés) (Drosten *et al.*, 2003; Ksiazek *et al.*, 2003), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, por sus siglas en inglés) (Zaki, van Boheemen, Bestebroer, Osterhaus & Fouchier, 2012) y el SARS-CoV-2, un nuevo  $\beta$ -coronavirus (Huang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020), los dos previamente identificados causaron insuficiencia pulmonar e infección potencialmente mortal del tracto respiratorio, generaron brotes principalmente en Guandong, China, y en Arabia Saudita, respectivamente (Hulswit, de Haan & Bosch, 2016).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, orden Nidovirales, género Betacoronavirus, está formado por una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, no segmentado y

envuelto; se encuentra ampliamente distribuido en humanos y otros mamíferos como los murciélagos (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020; Coutard *et al.*, 2020). Su diámetro es de aproximadamente 65-125 nm y está provisto de picos en forma de corona en la superficie externa (Hulswit, de Haan & Bosch, 2016).

En diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, fue descubierto un coronavirus hasta entonces desconocido, posteriormente llamado SARS-CoV-2, el cual en enero de 2020 fue aislado y secuenciado para conocer la composición del genoma (Zhou *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). El SARS-CoV-2 está asociado con un brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19, por sus siglas en inglés) que ha afectado a más de 3 millones 582 mil 469 personas y ha causado la muerte de más de 251 mil 510 de los infectados en 187 países/regiones (al 4 de mayo de 2020), según el portal de medicina de la Universidad Johns Hopkins. Además, la Organización Mundial de la Salud lo declaró como una pandemia el 11 de marzo de 2020.

El SARS-CoV-2 se encontró por primera vez en una muestra obtenida de una persona con neumonía que trabajaba en el mercado de mariscos de Wuhan; se detectó que tenía una longitud de 29,9 **kilobases\*** (kb) (Yan *et al.*, 2020) y una estructura formada por cuatro proteínas principales: la glicoproteína de espícula (S), la glicoproteína de envoltura pequeña (E), la glicoproteína de membrana (M) y la proteína nucleocápside (N); también contiene varias proteínas accesorias (Tortorici & Velesler, 2019) (Figura 1).

### **Proteína espícula (S)**

El SARS-CoV-2 está conformado por grandes **glicoproteínas\*** de pico (Graham & Baric, 2010), siendo la más prominente la glicoproteína S de 1300 **aminoácidos\*** (aa), con un peso aproximado de 220 kiloDaltones (kDa). Esta proteína es la responsable de la unión del virus con la célula huésped, se adhiere a una porción de ella llamada receptor, que se encuentra en las células de los pulmones, corazón, riñones, arterias y en los intestinos, en el humano y en algunas

especies de mamíferos como los murciélagos. Es una proteína de fusión del virus, contribuye a la unión del receptor celular llamado enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés), al **tropismo tisular\*** y a la **patogénesis\*** (Bosch, van der Zee, De Haan & Rottier, 2003).

Durante la mencionada fusión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína S (Heise, Song, Gui, Wang & Xiang, 2018; Hulswit *et al.*, 2016) sufre una ruptura por proteínas del huésped en dos partes (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020): la subunidad 1 (S1) de 700 aa, que se une al receptor de ACE2; y la subunidad 2 (S2) de 600 aa, que facilita la fusión y el anclaje de la membrana viral y celular (Heise *et al.*, 2018; Hulswit *et al.*, 2016) (Figura 2).

Múltiples copias de la glicoproteína S se ensamblan en tres para formar homotrimeros, que se encuentran en la superficie de los virus del SARS-CoV-2; esto le confiere la característica de forma de corona, lo cual facilita su unión a las células huésped con la ACE2, expresada en las células del pulmón, en el tracto respiratorio inferior, como las células alveolares tipo II (CAT2), células del esófago superior, las epiteliales estratificadas y otras células (Astuti & Ysrafil, 2020; Graham & Baric, 2010) (Figura 3).

### **Proteína de envoltura (E)**

La proteína de envoltura que rodea al **ácido ribonucleico\*** (ARN) es la más pequeña de la membrana, compuesta por 76 a 109 aa, con un tamaño entre 8.4 y 12 kDa. Ostenta un rol importante en el ensamble y maduración del virus, además de que presenta dos estructuras: la primaria y la secundaria muestran que la proteína E tiene un amino terminal hidrofílico corto de 7 a 12 aac, con un gran dominio que atraviesa la membrana (transmembranal) (Schoeman & Fielding, 2019).

Esta proteína se agrupa y forma canales que permiten el paso de iones, regula el **potencial de la membrana\***, controlando el flujo de iones entre el microambiente intracelular y el extracelular. También

está involucrada en el ciclo de vida, en el ensamble, la **morfogénesis\*** y en la patogénesis del virus (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020) (Figura 1).

### **Proteína de membrana (M)**

La proteína de membrana (M) tiene **carbohidratos\*** unidos que forman parte de las principales proteínas estructurales del SARS-CoV-2 y de la familia CoV (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Se clasifica como la proteína estructural más abundante del virus, posee tres regiones que cruzan la membrana y abarca tres veces la bicapa de la membrana lipídica, mostrando un dominio terminal largo en la parte interna del virus y un dominio terminal corto en el exterior del mismo (Astuti & Ysrafil, 2020; Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Además, es la encargada de otorgarle la forma a la envoltura del virus, gracias a su interacción homotípica (proteína M-proteína M), aunque se ha concluido que estas interacciones por sí solas no son suficientes para formar la estructura viral, siendo necesario su interacción con otras proteínas estructurales como E, S y N; es por esto que la proteína M se considera como la organizadora primordial del ensamblaje estructural del CoV, gracias a que puede interactuar con las demás proteínas estructurales (Astuti & Ysrafil, 2020; Mousavizadeh & Ghasemi, 2020).

Asimismo, fomenta la finalización del ensamblaje viral al interactuar con las proteínas estructurales N, apoyando a estabilizar el complejo proteína N-ARN (nucleocápside) (Astuti & Ysrafil, 2020; Schoeman & Fielding, 2019); al interactuar la proteína M y la proteína E se forma la envoltura del virus, además este proceso es suficiente para promover la producción y liberación de partículas similares al virus (VLP) (Schoeman & Fielding, 2019). La interacción entre la proteína M y la proteína S resulta imprescindible para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC), para su posterior integración a las nuevas estructuras virales (Schoeman & Fielding, 2019) (Figura 4).

## **Nucleocápside (N)**

Otra de las proteínas importantes que integra la estructura del SARS-CoV-2 y de la familia de CoV es la N o nucleoproteína, única presente en la nucleocápside y su función principal es unirse al material genético (ARN monocatenario en sentido positivo) del CoV para formar el complejo proteína N-ARN (nucleocápside), que interactúa principalmente con la proteína M, la cual se encarga de estabilizar el complejo para promover el ensamblaje del virus (Schoeman & Fielding, 2019). La formación del complejo entre la proteína N y el ARN viral permite que la proteína esté implicada en procesos relacionados con el genoma viral del CoV, como algunos vinculados con el ciclo de replicación viral y la reacción de las células del huésped ante la infección por CoV (Astuti & Ysrafil, 2020; Schoeman & Fielding, 2019). La proteína N se ha localizado, sobre todo, en la **zona ERGIC\*** de la célula huésped; por lo tanto, se ha planteado su participación en el ensamblaje y gemación del virus (Schoeman & Fielding, 2019). Se ha reportado que la proteína N se encuentra altamente fosforilada, lo que sugiere que estos sitios de **fosforilación\*** sean los responsables de mejorar la afinidad hacia el ARN viral, favoreciendo así su **transcripción\*** y **replicación\*** (Astuti & Ysrafil, 2020).

## **Conclusión**

En conclusión, se ha encontrado que el SARS-CoV-2 es uno de los coronavirus causantes de SARS y que está estrechamente relacionado con los coronavirus del murciélago; además, que el brote se originó en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y se extendió rápidamente al resto del mundo, por lo que la OMS lo declaró como una pandemia. Gracias al conocimiento de las cuatro principales proteínas estructurales del virus, la comunidad científica empieza a entender los procesos que posiblemente realiza y así desarrollar nuevas terapias y vacunas que nos permitan controlar la COVID-19.

## Glosario

**Ácido Ribonucleico (ARN):** molécula formada por una cadena simple de ribonucleótidos, cada uno de ellos integrado por ribosa, un fosfato y una de las cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y uracilo) (Devlin, 2004).

**Aminoácidos (aa):** Unidades básicas que forman las proteínas (Luque, s.f.).

**ARN sentido positivo:** Secuencia particular de ARN viral que puede ser traducida directamente en las proteínas virales deseadas; así, el genoma del ARN viral es idéntico al ARN VIRAL (Prescott, 1993).

**Carbohidratos:** También conocidos como glúcidos, hidratos de carbono o sacáridos, son moléculas constituidas por carbono, hidrógeno y oxígeno, algunos de ellos también por nitrógeno, azufre y fósforo; se emplean como señalizadores en las membranas celulares (Alberts, 1992).

**Fosforilación:** Adición de un grupo fosfato a una molécula que puede activar o desactivar a la molécula a la que se une (Chen, Cammarata, Baines & Yager, 2009).

**Glicoproteína:** Conjunto formado por un o varios azúcares unidos a una proteína.

**Ion:** Partícula cargada eléctricamente, constituida por un átomo o molécula que no es eléctricamente neutra (Temas para la educación, 2011).

**Kilobase:** Unidad de longitud de los ácidos nucleicos que corresponde a mil nucleótidos. En DNA bicatenario sería mil pares de bases (Kbp) (Fundación Instituto Roche, 2020).

**Kilodalton (kDa):** Unidad de masa molecular equivalente a mil daltons. Un dalton es la décima parte de la masa del átomo de carbono y equivale a  $1,66 \times 10^{-24}$  g. Su abreviatura es kd (Clínica Universidad de Navarra, 2020).

**Microscopía electrónica:** Técnica que utiliza un haz de electrones acelerados para iluminar y para producir imágenes de especímenes. Aumenta una imagen hasta dos millones de veces, de manera que se puede ver con claridad la superficie y el interior de la célula (Fields, 2019).

**Morfogénesis:** Inicio del acomodo de los componentes de algo, para que adquiera la forma característica que tendrá.

**Nanómetro (nm):** Unidad de longitud del Sistema Internacional de Unidades que equivale a una mil millonésima parte de un metro o a la millonésima parte de un milímetro (Hewakuruppu *et al.*, s.f.).

**Patogénesis:** Conjunto de mecanismos por los cuales el virus produce una enfermedad en el huésped (Cánepa, s.f.).

**Potencial de membrana:** Es la diferencia en la concentración de iones entre el exterior e interior de la membrana de una célula y la capacidad de la membrana para permitirles la entrada o la salida.

**Rayos X:** Radiación electromagnética que atraviesa cuerpos opacos a la luz ordinaria, con mayor o menor facilidad, según sea la materia de la que están formados (Léxico Oxford, 2020).

**Replicación viral:** Mecanismo por el cual el virus se reproduce usando la maquinaria de una célula.

**Transcripción:** Proceso que consiste en leer la secuencia del ADN para con ella ir formando un ARN, al cual se le denomina mensajero y servirá para que al leerse se anexen aminoácidos específicos a la proteína que se forma con su lectura. En este artículo se refiere a la elaboración de las proteínas del virus por parte de la célula.

**Tropismo tisular:** Capacidad de los virus para infectar y multiplicarse en un tejido.

**Virus envuelto:** Virus que tiene una envoltura o capa exterior. Esta envoltura proviene de la célula infectada o del huésped, en un proceso llamado "gemación". Durante éste, las partículas víricas recién formadas se "envuelven" o cubren con una capa externa formada por una pieza pequeña de la membrana plasmática de la célula. La envoltura puede ayudar a un virus a sobrevivir e infectar a otras células (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

**Zona ERGIC:** Espacio que se encuentra entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en una célula.

## Referencias

Alberts, B. (1992). *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Omega.

Astuti, I., & Ysrafil. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020

Brooks, G. F., Morse, S., Carroll, K. C., Mietzner, T., & Butel, J. S. (2010). *Microbiología médica*. México: McGraw Hill.

Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-14. doi:10.1080/07391102.2020.1758788

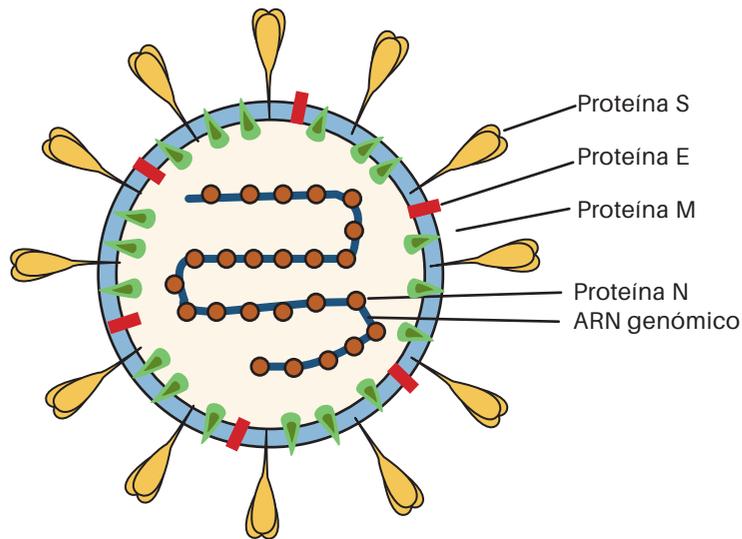
Bosch, B. J., van der Zee, R., De Haan, C. A., & Rottier, P. J. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology*, 77(16), 8801-8811. doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003

- Cánepa, E. (s.f.).** *Fisiopatología de las infecciones virales*. Recuperado de <http://higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%202.pdf>
- Carballal, G. & Oubiña, J. R. (2014).** *Virología médica*. Rosario, Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora. Recuperado de [https://catedrabiologiamolecularusal.files.wordpress.com/2017/08/virologia-medica-4a-edicion\\_carballal\\_booksmedicos-org.pdf](https://catedrabiologiamolecularusal.files.wordpress.com/2017/08/virologia-medica-4a-edicion_carballal_booksmedicos-org.pdf)
- Clínica Universidad de Navarra. (2020).** *Diccionario Médico*. Recuperado de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/kilodalton>
- Chen, J.-Q., Cammarata, P. R., Baines, C. P., & Yager, J. D. (2009).** Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1793(10), 1540-1570. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020).** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176(2020), 104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
- Devlin, T. M. (2004).** *Bioquímica. Libro con aplicaciones clínicas*. Madrid: Editorial Reverté.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., & Doerr, H. W. (2003).** Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967-1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747
- Fields, D. (2019).** Microscopia electrónica. *News Medical Life Sciences*. Recuperado de [https://www.news-medical.net/life-sciences/Electron-Microscopy-An-Overview-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Electron-Microscopy-An-Overview-(Spanish).aspx)
- Fundación Instituto Roche. (2020).** *Glosario de genética*. Recuperado de [https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/kilobase+\(kb\)](https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/kilobase+(kb))
- Graham, R. L., & Baric, R. S. (2010).** Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology*, 84(7), 3134-3146. doi:10.1128/jvi.01394-09
- Heise, M. T., Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018).** Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLOS Pathogens*, 14(8), e1007236. doi:10.1371/journal.ppat.1007236

- Hewakuruppu, Y., Dombrovsky, I. A., Chen, Ch., Timchenko, V., Jiang, X., Baek, S., & Taylor, R. A. (s.f.).** Plasmonic “pump-probe” method to study semi-transparent nanofluids. *Applied Optics*, 52(24), 6041-6050.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- Hulswit, R. J. G., de Haan, C. A. M., & Bosch, B. J. (2016).** Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *National Center for Biotechnology Information*, 96, 29-57. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.004
- Instituto Nacional del Cáncer. (2020).** *Diccionario de cáncer*. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/virus-envuelto>
- Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., et al. (2003).** A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953-1966. doi:10.1056/NEJMoa030781
- Léxico Oxford. (2020).** *Rayos X*. Recuperado de [https://www.lexico.com/es/definicion/rayos\\_x](https://www.lexico.com/es/definicion/rayos_x)
- Luque G., V. (s.f.).** *Estructura y propiedades de las proteínas*. Recuperado de [https://www.uv.es/tunon/pdf\\_doc/proteinas\\_09.pdf](https://www.uv.es/tunon/pdf_doc/proteinas_09.pdf)
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020).** Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Prescott, L. (1993).** *Microbiology*. Oxford: Wm. C. Brown Publishers.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019).** Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16(1). doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Temas para la educación. (2011).** La materia. *Temas para la educación, Revista Digital para Profesionales de la Enseñanza*, 17. Recuperado de <https://www.feandalucia.ccoo.es/docu/p5sd8733.pdf>
- Tortorici, M. A., & Veessler, D. (2019).** Structural insights into coronavirus entry. *National Center for Biotechnology Information*, 105, 93-116. doi:10.1016/bs.aivir.2019.08.002

- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020).** Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E., & Fouchier, R. A. M. (2012).** Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. et al. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038 / s41586-020-2012-7
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al. (2020).** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

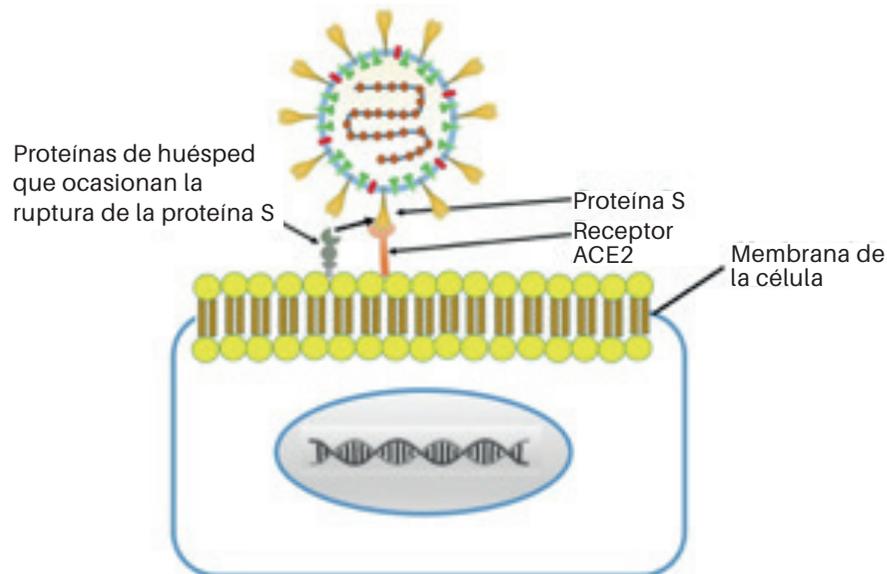
**Figura 1. Esquema de la estructura del Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2)**



S: espícula; E: envoltura; M: membrana; N: nucleocápside.

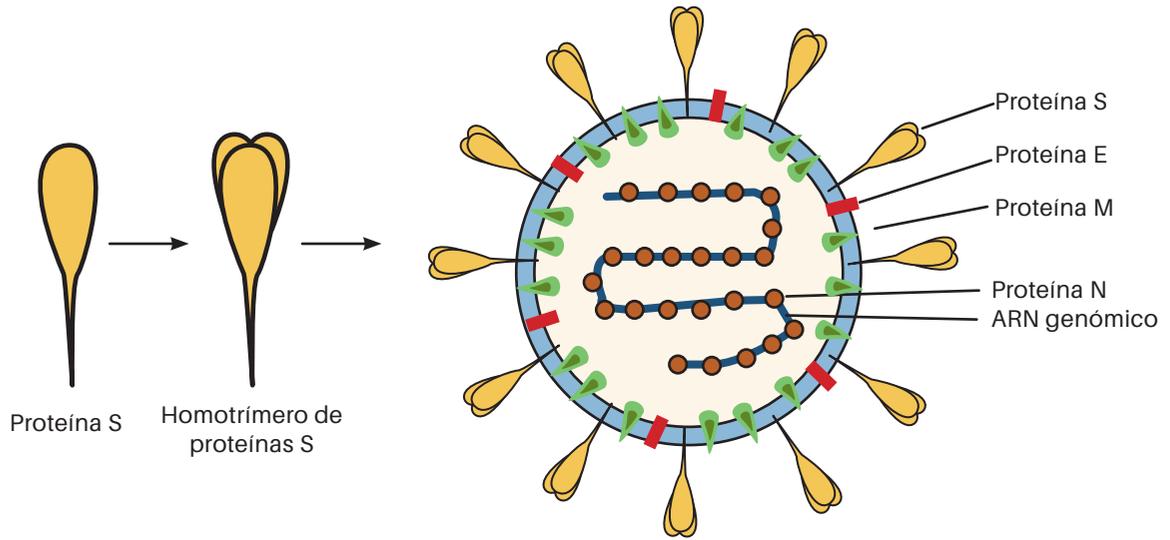
Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

**Figura 2.**



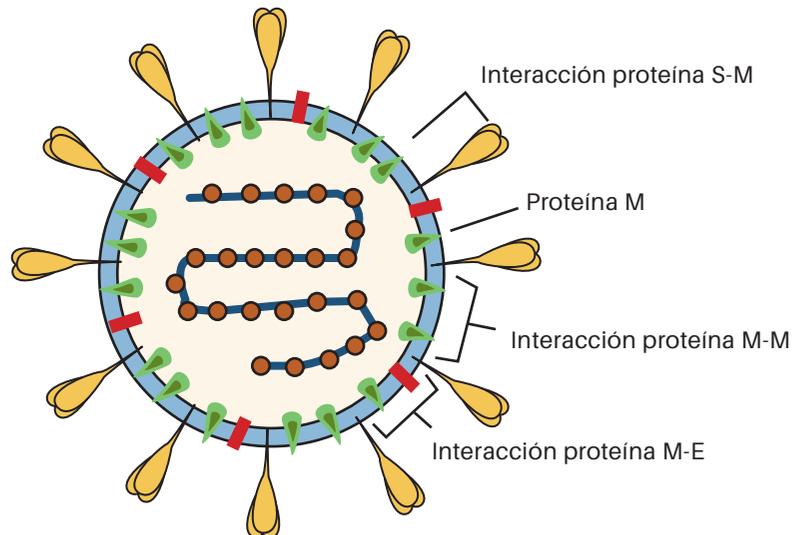
Esquema de la unión de la proteína S del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 de la célula huésped con la ayuda de proteínas de esta misma célula, ocasionando la ruptura de la proteína S y así facilitar su unión a la célula. Fuente: Figura modificada de Heise *et al.*, 2018; Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

**Figura 3. Esquema de la formación de un homotrímero mediante el ensamblaje de tres proteínas S**



Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

**Figura 4. La interacción entre proteínas permite la formación estructural del virus**



Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

# ¿Cómo se replica el SARS-CoV-2?

Elmer Joel Millán-Casarrubias,<sup>1</sup> Gabriela Carrasco-Torres<sup>1</sup>  
y Verónica Rocío Vásquez-Garzón<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> CINVESTAV, Programa de Nanociencias y Nanotecnología, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Conacyt-Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca, México. \*Correo electrónico: veronicavasgar@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 6 de junio de 2020

## Generalidades

Los virus son patógenos intracelulares obligados, lo que quiere decir que requieren de los sustratos, energía y maquinaria bioquímica celular para la replicación de su **genoma\*** y la síntesis de sus proteínas. Por lo tanto, es importante comprender cómo se multiplican para entender el ciclo de reproducción y poder diseñar estrategias para desarrollar tratamientos eficaces.

El ciclo de replicación de los virus es el término con el que se hace referencia a la capacidad de multiplicación de estos agentes infecciosos. Como todos los virus, el SARS-CoV-2 introduce su material genético dentro de la célula y utiliza la maquinaria celular para producir sus propias proteínas e incrementar su material genético, generando de decenas a centenares de nuevos virus que acaban matando a la célula huésped y liberándose al exterior. Algunos virus como el SARS-CoV-2 contienen únicamente como código genético **ARN\***, lo que significa que tienen que infiltrarse en las células sanas para lograr incrementar su número; por ello su ciclo reproductivo es sorprendente, dado que, como no pueden llevarlo a cabo por sí solos, requieren de una forma de vida. Son agentes que no pueden seguir existiendo sin la acción de un organismo. Aunque el ciclo de replicación viral difiere ampliamente entre las distintas especies de virus y categorías, hay seis pasos básicos que son esenciales (Freed, 2015) y que abordaremos brevemente a partir de lo que ocurre con el SARS-CoV-2.

### Fijación

El primer paso para la infección viral, que culminará con su multiplicación, es la fijación del agente patógeno en la

membrana de la célula, donde se llevará a cabo todo el proceso. Se realiza por medio de la interacción de receptores de membrana de la célula con el dominio terminal S1-CTD de la proteína espiga (S) que se encuentran en la cápsula geométrica del virus, llamada cápside. Estas proteínas interactúan con los receptores específicos de la superficie de la célula, dicha unión se dirige al receptor de la enzima convertidora de la **angiotensina II\*** (ECA2). Las células de los pulmones que expresan dicho receptor son el blanco principal del SARS-CoV-2 (Gordon *et al.*, 2020), si bien estos receptores se manifiestan también en tejidos como el riñón y otros órganos. La proteína S del SARS-CoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés receptor-binding domain). De este modo, el residuo de glutamina 394 de la mencionada región es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor humano de la ECA2 (Du *et al.*, 2009) (Figura 1).

### **Penetración**

El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez que la proteína S se liga al receptor celular de la ECA2 (Yan *et al.*, 2020). Ya que se une al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular (Figura 2).

### **Desenvolvimiento**

SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped debido a que el virus –en caso de introducirse en el organismo– pierde su cápside, la cual es eliminada y degradada por enzimas virales o del hospedador y deja al descubierto su material interno, como si se desnudara, liberando el genoma viral en el citoplasma de la célula huésped (Figura 3).

### **Multiplicidad y ensamblaje**

Esta fase es aquella en la que ocurre la replicación del SARS-CoV-2. Consiste en multiplicar el material genético del virus, que se transcriba su mensaje genético en una molécula de ARN y ésta se traduzca en la producción de proteínas víricas, tanto aquellas que forman la

cápside como las enzimáticas de su interior. El ARN se encuentra con los ribosomas, que siguen sus instrucciones para fabricar proteínas virales. La primera que crea es la replicasa, la cual se divide en 16 partes que forman un complejo de replicación y transcripción que genera millones de copias iguales del ARN genómico viral. El ARN se traduce en poliproteínas helicinas ppa1a y pp1b, que a su vez se escinden en otras proteínas menores mediante la acción de proteinasas virales. A continuación, las polimerasas inician la síntesis de ARN mensajeros subgenómicos mediante un procedimiento de transcripción discontinua que finalmente se traducen en proteínas víricas. A su vez, las proteínas víricas y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el retículo endoplasmático y Aparato de Golgi, y son transportados vía vesículas, se liberan fuera de la célula. Tendrá lugar el ensamblaje de las piezas para construir los nuevos viriones (Figura 4).

### **Liberación**

Después de la replicación y la síntesis de ARN, las proteínas estructurales virales S, E y M se traducen y se insertan en el retículo endoplásmico (RE). Estas proteínas se mueven a lo largo de la vía secretora hacia el compartimento intermedio ubicado entre el retículo endoplásmico y el Aparato de Golgi, denominado por sus siglas en inglés ERGIC (Krijnse-Locker, Ericsson, Rottier & Griffiths, 1994). Allí, los genomas virales encapsulados por la proteína N brotan en las membranas del ERGIC que contienen proteínas estructurales virales, formando viriones maduros. La proteína S se incorpora a los viriones, pero no se requiere para el ensamblaje. La capacidad de la proteína S para transportarse por el ERGIC e interactuar con la proteína M es crítica para su integración a los viriones. Mientras que la proteína M es relativamente abundante, la proteína E sólo está presente en pequeñas cantidades en el virión; por lo tanto, es probable que las interacciones de la proteína M proporcionen el impulso para la maduración de la envoltura. La proteína E también puede tener un papel importante en la promoción de la liberación viral al alterar la vía secretora del huésped (Ye & Hogue, 2007) (Figura 5).

La proteína M también se une a la nucleocápside y esta interacción promueve la finalización del ensamblaje del virión. Después del ensamblaje, los viriones son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis.

En varios coronavirus, la proteína S que no se ensambla en viriones pasa a la superficie celular, donde media la fusión célula-célula entre las células infectadas y las adyacentes no infectadas. Esto conduce a la formación de células gigantes multinucleadas, lo que permite que el virus se propague dentro de un organismo infectado sin ser detectado o neutralizado por anticuerpos específicos del virus (Figura 6).

## Glosario

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico, ácido nucleico que contiene las instrucciones para el desarrollo y funcionamiento de la vida. Su función principal es almacenar la información a largo plazo de los componentes celulares.

**ARN:** Ácido ribonucleico, ácido nucleico elemental para la vida formado por una cadena de ribonucleótidos.

**Cápside:** La cápside o cápsida vírica es una estructura proteica integrada por una serie de monómeros llamados capsómeros. En el interior de esta cápside se encuentra siempre el material genético del virus. Asimismo, las proteínas de la cápside contienen los determinantes antigénicos contra los que el sistema inmune del huésped elaborará la respuesta de anticuerpos en defensa del organismo.

**Envoltura:** La envoltura de un virus es una membrana constituida por una doble capa lipídica asociada a glicoproteínas que pueden proyectarse en forma de espículas desde la superficie de la partícula viral hacia el exterior.

**Genoma:** Todos los virus tienen material genético (un genoma) hecho de ácido nucleico. Tú, como el resto de la vida basada en células, usas el ADN como tu material genético. Los virus, por otra parte, pueden utilizar el ARN o el ADN, que son tipos de ácido nucleico.

**Enzima convertidora de angiotensina II:** Es una dicarbopeptidasa que utiliza  $Zn^{2+}$  y  $Cl^{-}$  como cofactores. La ECA es producida por varios tejidos corporales tan diversos como el sistema nervioso central, los riñones y pulmones. Convierte la angiotensina I en angiotensina II, que incrementa la acción vasoconstrictora.

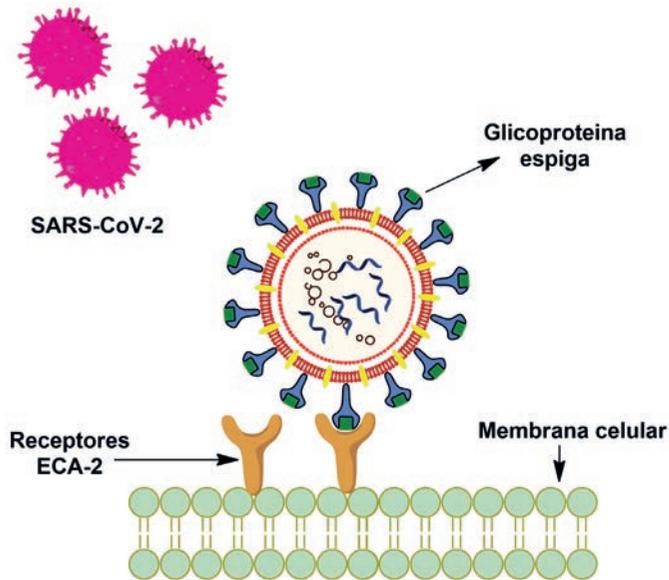
**Proteína M:** Proteína viral de la matriz del virus. Se ubica en la capa interior de la envoltura viral y se une a los virus ARN. Dicha unión no es específica de una secuencia de ARN y se realiza a través de un péptido, una secuencia rica en bases de aminoácidos.

**Dicarbopeptidasa:** Enzima del grupo de las peptidasas o proteasas capaces de hidrolizar un enlace peptídico situado en el extremo carboxilo terminal de una proteína o polipéptido, liberando de esta forma el aminoácido situado al final de la cadena.

## Referencias

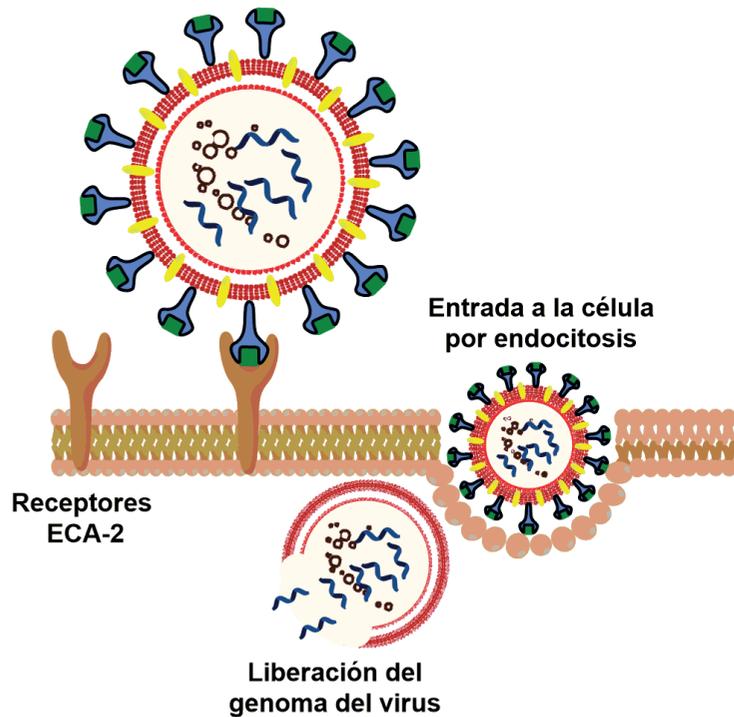
- Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020).** The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 9(5). doi: 10.3390/pathogens9050331
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B-J., & Jiang S. (2009).** The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews microbiology*, 7, 226-36. doi: 10.1038 / nrmicro2090
- Freed, E. O. (2015).** HIV-1 assembly, release and maturation. *Nature reviews microbiology*, 13(8), 484-496. doi: 10.1038/nrmicro3490
- Gordon, D. E., Jahg, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., O'Meara, M.J., Krogan, N. J., et al. (2020)** A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug Repurposing. *BioRxiv*, 002-386. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>
- Krijnse-Locker, J., Ericsson, M., Rottier, P. J., & Griffiths, G. (1994).** Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *Journal of Cell Biology*, 124(1), 55-70. doi: 10.1083 / jcb.124.1.55
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020).** Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 36(6485), 1144-1148. doi: 10.1126/ science.abb2762
- Ye, Y., & Hogue, B. G. (2007).** Role of the coronavirus E viroporin protein transmembrane domain in virus assembly. *Journal of Virology*, 81, 3597-3607. doi: 10.1128/JVI.01472-06

**Figura 1. Representación de la interacción de la proteína S del coronavirus con los receptores de ECA2 para poder ingresar a la célula**



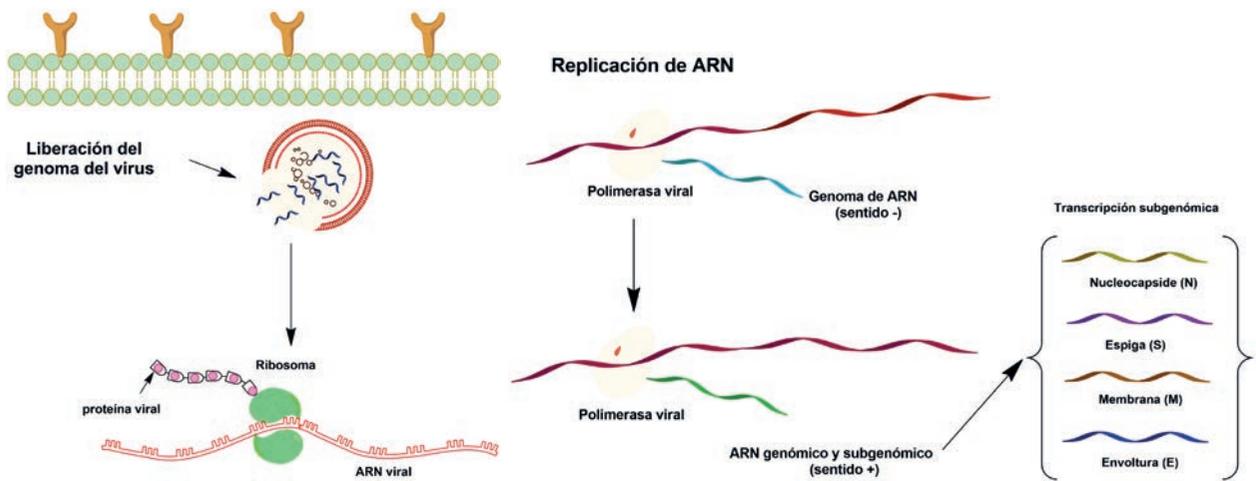
Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

**Figura 2. Representación del ingreso por endocitosis del SARS-CoV-2 a la célula y la liberación del genoma del virus en el citoplasma de la célula**



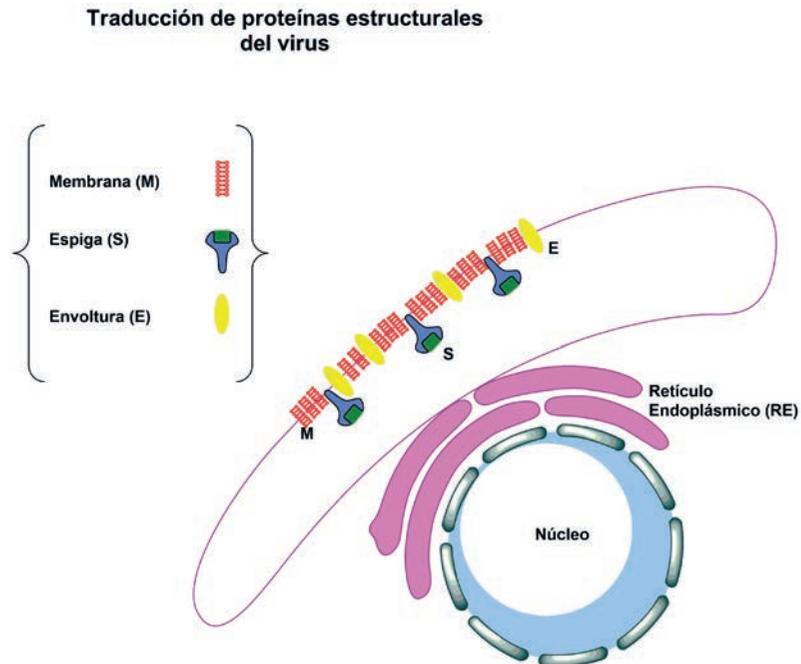
Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 3.



Una vez que es liberado el genoma del virus se lleva a cabo la traducción de la proteína polimerasa del virus a través del ribosoma. Posteriormente la polimerasa viral es la encargada de replicar el genoma y subgenomas del SARS-CoV-2. Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

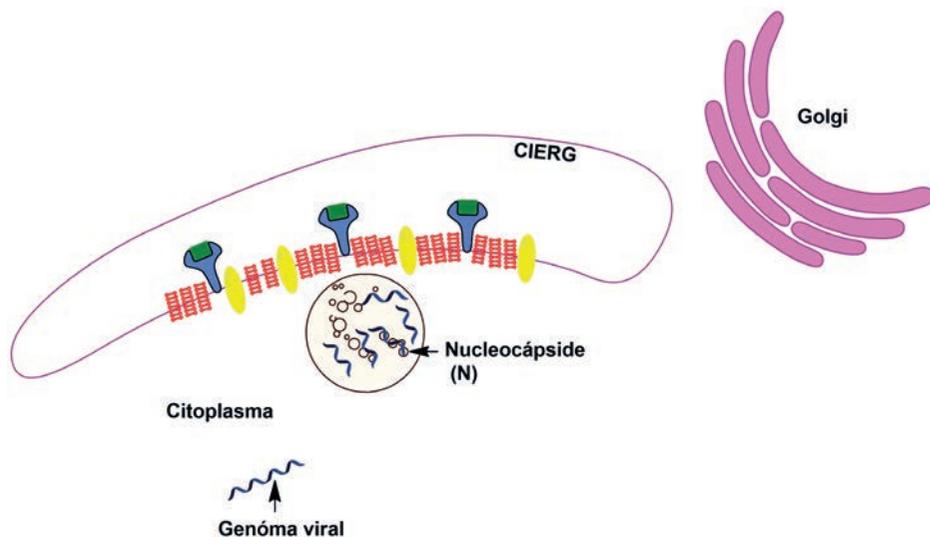
Figura 4. Traducción de las proteínas estructurales M, S y E que conforman el SARS-CoV-2 en el retículo endoplásmico



Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

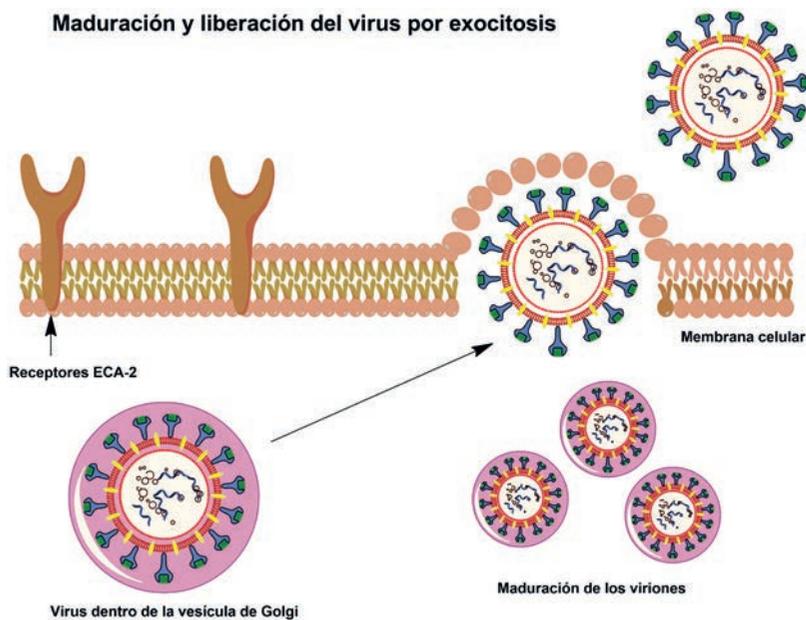
**Figura 5. Interacción de las proteínas estructurales con la nucleocápside para formar el virión**

**Combinación de las proteínas S, M y E con la nucleocápside**



Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

**Figura 6. Maduración de los viriones en las vesículas de Golgi para su posterior liberación por exocitosis**



Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

# ¿Cómo nos enferma el **SARS-CoV-2?**

Ruth Monserrat Rodríguez-Hernández<sup>1</sup>, María Coral  
Rodríguez-Carrasco<sup>2</sup> y María de los Ángeles Romero-Tlalolini<sup>3\*</sup>

1 Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Antiguo Camino a San Felipe s/n, col. Reforma., Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. C.P. 68020.

2 Centro de Oncología y Radioterapia del Estado de Oaxaca, SSO, Oaxaca, México.

3 Conacyt-UABJO, Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Antiguo Camino a San Felipe s/n, col. Reforma, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. C.P. 68020. \*Correo electrónico: mdlaromerotl@conacyt.mx

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2020

La reciente aparición del virus SARS-CoV-2, que ha provocado la actual pandemia, genera muchas dudas respecto a la enfermedad que causa. Con esta revisión pretendemos explicar cómo y por qué infecta, a qué se deben los síntomas de este padecimiento, por qué deriva en neumonía o la razón por la cual las personas con afecciones crónicas son las que corren más riesgo. El principal órgano que ataca el virus son los pulmones, específicamente los alveolos. Los síntomas observados y la necesidad de oxigenación obedecen a que ahí se lleva a cabo el intercambio gaseoso; algunas alteraciones podrían deberse tanto a la infección de otras células, como a los tratamientos empleados contra el padecimiento u otras enfermedades previas.

### **Mecanismos de transmisión**

Por lo general, los virus no infectan indiscriminadamente a todas las células de un organismo. Así que el primer paso para que pueda ocasionar alguna alteración en el ser humano es a través de su ingreso al cuerpo, lo que le permitirá estar en contacto con sus células blancas. El principal mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 es por la vía respiratoria, a través de microgotas expulsadas por un individuo infectado al toser o estornudar, pero no es la única forma de transmisión (Figura 1). Lo anterior resultó evidente porque aparte de los signos en el sistema respiratorio, en algunos pacientes también se observó infección y síntomas en el sistema gastrointestinal (Helmy *et al.*, 2020; Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Lai *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009).

Además de los signos que presentan las personas enfermas, que podrían indicar la localización de las células infectadas, las posibles fuentes de contagio se conocen gracias a que en diferentes fluidos corporales se detectó la presencia del virus mediante la técnica de **qRT-PCR\*** (Reacción en Cadena de la Polimerasa, transcriptasa reversa, cuantitativa). Durante los esfuerzos por determinar el método más adecuado para diagnosticar la enfermedad COVID-19 y caracterizar al agente infeccioso se han analizado diferentes tipos de muestras, tales como lavado broncoalveolar, exudados nasofaríngeo y orofaríngeo, saliva, muestras fecales e incluso sanguíneas. La detección del virus ha sido constante en muestras de exudados orales y lavado broncoalveolar tomadas en diferentes momentos durante la infección (Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020). Así, actualmente sabemos que además de las microgotas que ingresan por vía respiratoria, otros medios de contagio pueden ser el contacto directo con una persona infectada, aun cuando ella no presente síntomas de la enfermedad (asintomática), una ruta fecal-oral o los **fómites\*** (Helmy *et al.*, 2020; Lai *et al.*, 2020; Tay, Poh, Renia, MacAry & Ng, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

### **Infección y alteraciones generadas**

Una vez que los viriones (partículas virales) ingresan a un organismo a través de los ojos, boca y principalmente nariz, es necesario que entren en las células para que puedan multiplicarse. El análisis de muestras **post mortem\***, así como los **estudios radiográficos\*** y **tomografías computarizadas\*** de pacientes que presentan COVID-19 muestran que el virus viaja hasta las vías aéreas inferiores generando daños en los lóbulos pulmonares inferiores y, en muchos casos, compromiso pulmonar bilateral. También se ha observado **daño alveolar difuso\***, **descamación\*** o **necrosis epitelial\***, **deposición de fibrina\*** y formación de **membrana hialina\*** (Wang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). Estos y otros hallazgos han permitido determinar que el SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, infecta a células de las vías respiratorias y principalmente del **parénquima pulmonar\***, que es donde ocurre el intercambio gaseoso (Figuras 1 y 2).

Aunque aún se están realizando más estudios, se sugiere que el virus inicialmente se une a **células ciliadas\*** del epitelio nasal e inicia en éstas su **replicación\*** (Mason, 2020). Posteriormente, este organismo migra por las vías aéreas conductoras; si la infección se mantiene en las vías aéreas superiores y conductoras, la enfermedad se presentará con síntomas leves. Si el sistema inmune es incapaz de eliminar a las partículas virales y a las células infectadas, entonces los virus podrían desplazarse e infectar el parénquima pulmonar (Figura 1) (Mason, 2020). Los alveolos pulmonares forman parte de este parénquima y están constituidos primordialmente por dos tipos de células: los neumocitos tipo I y neumocitos tipo II (también llamados células alveolares tipo I y tipo II). El intercambio gaseoso se realiza básicamente en los neumocitos tipo I y la función de los tipo II es la de secretar hacia la luz alveolar una sustancia denominada surfactante pulmonar (Figura 2), cuya tarea es permitir que los alveolos se expandan y evitar su colapso mediante la disminución de la tensión superficial (Knudsen & Ochs, 2018). El SARS-CoV-2 infecta a los neumocitos de los dos tipos, así como a células del sistema inmune presentes en los alveolos, como los **macrófagos\*** (Chu *et al.*, 2020; Mason, 2020).

Para ingresar a los neumocitos y en general a las células que infecta, el SARS-CoV-2 –al igual que otros virus– necesita interactuar con una molécula en la superficie de la célula a infectar. Dicha molécula se denomina receptor y cada virus emplea el específico, aunque los virus de una misma familia podrían usar el mismo. Tanto el SARS-CoV-2 como su homólogo el SARS-CoV utilizan como receptor a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés) (Hoffmann *et al.*, 2020). Desde la aparición del SARS-CoV, diversos grupos de investigación se dedicaron a evaluar con mayor detalle la expresión de la ACE2 en diferentes tipos de células, con el fin de entender mejor los síntomas y plantear posibles tratamientos. De tal forma, actualmente con la aparición de SARS-CoV-2 sabemos que los neumocitos tipo II se infectan porque expresan la proteína ACE2 (Figura 3), pero además de los neumocitos, la enzima ACE2

se expresa en una gran variedad de células; por ejemplo, las de la mucosa nasal y oral, nasofaríngeas, células de epitelio alveolar, del intestino delgado, colon, músculo liso, endotelio venoso y arterial, entre otras (Gheblawi *et al.*, 2020; Hamming *et al.*, 2004; Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

Muchos pacientes afectados de forma severa por COVID-19 presentan daño hepático o diversos síntomas gastrointestinales. Así que la evaluación de la expresión del receptor ACE2 en distintos tipos celulares ha permitido determinar los órganos dañados por la infección viral y aquellos que muestran afectaciones secundarias al tratamiento o asociado a la falla previa de otro órgano. Por ejemplo, algunos estudios indican que ACE2 está presente en **colangiocitos\***, pero no en otras células hepáticas o que su expresión es baja en esas células. Estos resultados indicarían que el SARS-CoV-2 no puede ingresar a las células hepáticas, ya que éstas no poseen el receptor ACE2; por lo tanto, los daños observados en las personas afectadas por COVID-19 se pueden deber a la toxicidad del tratamiento o a un efecto secundario por el deterioro de otros tipos celulares. Sin embargo, los síntomas como vómito, diarrea, náusea, dolor abdominal, entre otros descritos en un enfermo de COVID-19, podrían indicar la infección de células del sistema gastrointestinal que expresan ACE2 (Kotfis & Skonieczna-Zydecka, 2020; Zhou *et al.*, 2020).

El efecto en los órganos infectados por SARS-CoV-2 podría presentarse por diversos mecanismos, uno de ellos estaría directamente relacionado con el receptor. Una vez que el virus interactúa con el receptor ACE2, a través de su proteína S, la célula endocita al virus unido al receptor, por tanto, la cantidad de moléculas receptoras (ACE2) disminuyen en la superficie de la célula, de forma que estas moléculas ya no estarán disponibles para llevar a cabo su función (Figura 3) (Gheblawi *et al.*, 2020). La función fisiológica normal de la molécula ACE2 ha sido ampliamente analizada desde su descubrimiento, hace apenas 20 años, y está relacionada principalmente con la regulación del sistema renina-angiotensina-

aldosterona (RAAS). En términos generales, la renina estimula la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, después la enzima convertidora de angiotensina (ACE) transforma la angiotensina I en angiotensina II y finalmente esta angiotensina II induce indirectamente la vasoconstricción, la reabsorción de sodio, potasio y agua, y por ende, un incremento en la presión sanguínea (Figura 4). La alteración de este sistema, por ejemplo, en pacientes hipertensos contribuye de forma importante a provocar fallo cardiaco. La ACE2 regula la activación del sistema RAAS, porque convierte angiotensina I en angiotensina 1-9, y convierte angiotensina II en angiotensina 1-7. Al no haber angiotensina II, baja la presión sanguínea (Figura 5); pero, además, la molécula angiotensina 1-7 se une con otras proteínas, induciendo protección contra fallo cardiaco (Gheblawi *et al.*, 2020; Rico-Mesa, White & Anderson, 2020).

Personas con afecciones cardiacas, hipertensión y en algunos casos diabetes mellitus, generalmente son tratadas con fármacos inhibidores de la ACE (ACEI) o con bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB), con lo cual se ha observado que se incrementan los niveles de ACE2 y se protege contra fallo cardiaco o elevación de la presión. Sin embargo, este aumento en los niveles de ACE2 aumentaría el ingreso de más partículas de SARS-CoV-2 a las células. Los resultados de los pacientes con COVID-19 son controversiales, ya que no todos los que presentaron complicaciones por la infección o fallecieron fueron tratados con ACEI o ARB. Algunos investigadores han encontrado que el incremento en ACE2 podría inhibir la inflamación exacerbada, por lo que tendrían un efecto benéfico, e incluso se ha afirmado que el uso de ACEI y ARB no tiene influencia sobre la morbilidad o mortalidad por COVID-19. Por lo anterior, podemos concluir que la infección por SARS-CoV-2 induce un desequilibrio entre el sistema RAAS y ACE2/angiotensina1-7 y que este desequilibrio podría tener efectos distintos en cada individuo. Por ello, actualmente se recomienda que las personas infectadas con COVID-19 que ya son tratadas con ACEI o ARB continúen con estos tratamientos, además del que se les ha indicado para el COVID-19 (Gheblawi *et al.*, 2020; Patel & Verma, 2020; Rico-Mesa, White & Anderson, 2020).

Independientemente del nivel de expresión, como ya se mencionó, la proteína ACE2 se manifiesta en diferentes tipos de células, así que la infección por SARS-CoV-2 provoca la enfermedad denominada COVID-19 tanto en personas con padecimientos crónicos previos, como en aquellas sanas. El virus ingresa a las células, a las que infecta gracias a su proteína S. La posibilidad de contagio entre humanos y la mayor agresividad del SARS-CoV-2 respecto al SARS-CoV se debe precisamente a esta proteína (Perlman & Netland, 2009).

El objetivo del virus al introducirse en una célula no es destruirla, sino emplear su maquinaria para replicarse. Por ello, aunque son varias las células que puede infectar, sólo en algunas se puede multiplicar, como en los neumocitos tipo II. La proteína S del virus unida a ACE2 permite que se forme un **endosoma\*** y de esta forma el virus puede ingresar a la célula. En el citoplasma se generan las proteínas M, N, S, E y la nsp12. Esta última es una **ARN polimerasa dependiente del ARN\*** y sirve para copiar el genoma viral. Las proteínas estructurales del virus se incorporan al retículo endoplásmico o al aparato de Golgi y se fusionan con el complejo que forma la proteína N y el genoma viral mediante un mecanismo que no está completamente caracterizado. Puesto que la salida del virus involucra el tráfico transmembranal, las partículas virales salen llevando consigo parte de la membrana celular, lo que les permite esconderse parcialmente del sistema inmune. Los nuevos viriones, además, serán capaces de infectar otras células que expresen ACE2 (Figura 3) (Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020; Perlman & Netland, 2009).

El hecho de observar que en pacientes que han adquirido el SARS-CoV los síntomas pueden empeorar aun cuando se ha eliminado la infección, sugiere que parte de la enfermedad se debe a la respuesta del sistema inmune contra las células infectadas (Perlman & Netland, 2009). La alteración inicial de las células pulmonares puede ocasionar el reclutamiento de macrófagos y monocitos que, a través de diversas citocinas, iniciarán la respuesta inmune. Las proteínas virales del SARS-CoV-2 podrán ser presentadas al sistema inmune, estimular

la producción de anticuerpos y la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas acciones tienen como objetivo eliminar a los patógenos y a las células infectadas (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020). Tras la eliminación de la infección, se deberán reparar los tejidos afectados; sin embargo, dependiendo de la extensión del daño podrían observarse alteraciones en la función e incluso conducir a la muerte (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020).

Muchos fallecimientos por COVID-19 obedecen al denominado síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA), que se presenta debido a la liberación de grandes cantidades de **citocinas proinflamatorias\*** y **quimiocinas\*** por parte de células del sistema inmune (tormenta de citocinas). Esto motivará el reclutamiento y ataque de múltiples células del sistema inmune, entre ellas los **macrófagos** y **neutrófilos\***, contra los neumocitos afectados (Figura 6). La alteración del tejido conducirá al colapso alveolar y posteriormente -junto con otras alteraciones orgánicas- a la muerte del individuo (Li *et al.*, 2020; Perlman & Netland, 2009; Tay *et al.*, 2020).

El principal órgano afectado por el SARS-CoV-2 son los pulmones y la ocurrencia de este daño puede explicarse más a detalle en diferentes pasos. Cuando los neumocitos tipo II son infectados por el SARS-CoV-2, se inicia la replicación viral y luego la liberación de partículas virales. Esto puede provocar la muerte celular del neumocito afectado y, por lo tanto, permitirá la emisión de señales llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Los DAMP son reconocidos por diversas células presentes en el microambiente, entre ellas, los macrófagos. Como resultado, estas células secretarán quimiocinas y citocinas proinflamatorias, como IL-6, IP-10, MIP1, MCP1, entre otras, para atraer macrófagos, monocitos y células T, continuando con el proceso inflamatorio. Cuando la respuesta inmune es adecuada, las células T CD8+, específicas para este virus, eliminarán a las células infectadas antes de que se liberen nuevas partículas virales. Además, se producirán anticuerpos específicos

contra proteínas virales, lo que permitirá neutralizar al virus, bloquear la infección viral y desaparecer mediante fagocitosis a las células dañadas (Li *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020).

Si la respuesta inmune no es capaz de sobrepasar la infección y reparar los tejidos afectados, la enfermedad puede progresar a síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA), en el que clásicamente se observa dificultad para respirar y bajo nivel de oxigenación sanguínea. Se desconoce qué es lo que determina la resolución o no de la enfermedad; sin embargo, el estado inicial de salud del paciente es un factor determinante, así como los mecanismos mediante los cuales el virus bloquea la respuesta a interferón, que es una molécula importante para la adecuada respuesta inmune antiviral (Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020).

Cuando se analizan los pulmones de enfermos por COVID-19 mediante tomografía computarizada, se observan imágenes llamadas de “vidrio esmerilado”, que indican la presencia de fluido (Shi *et al.*, 2020). Esto puede deberse a que las células del sistema inmune secretan excesivamente **proteasas\*** y **especies reactivas de oxígeno\*** que suman su efecto al daño inducido directamente por el virus (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). Tanto la disminución del receptor ACE2, como el reclutamiento de células inmunes a través de citocinas, inducen vasodilatación, lo que facilita la llegada de células inmunes a los alveolos, que destruirán a los neumocitos infectados tipo I y II. Como consecuencia, el intercambio gaseoso se reduce y, por tanto, también la oxigenación sanguínea. Por otra parte, los neumocitos tipo II producen el surfactante pulmonar y al disminuir éste, también baja la capacidad de expansión de los alveolos. La cantidad de surfactante no sólo disminuye, también se encuentra diluido debido al ingreso de fluidos al alveolo (Figura 6) (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). En este punto, los pulmones son más vulnerables a infecciones secundarias y se pueden presentar síntomas como falta de aire, tos seca y fiebre. La inflamación sostenida y la tormenta

de citocinas permite el reclutamiento de más células del sistema inmune, aunque la incorporación de neutrófilos es controversial, que resultarán en daño alveolar difuso, descamación de las células alveolares, formación de membrana hialina y edema pulmonar (Li *et al.*, 2020; Rastan, 2020; Shi *et al.*, 2020; Tay *et al.*, 2020). El colapso de los alveolos en conjunto con las alteraciones en otros órganos y tejidos es lo que podría conducir al fallecimiento.

### **Conclusiones**

Todas las células que expresen ACE2 serían susceptibles a infección por SARS-CoV-2, pero las alteraciones se registran principalmente en las células del sistema respiratorio, ya que cuentan con todo lo necesario para la producción de muchas partículas virales. Al salir de la célula, los múltiples viriones pueden causar la destrucción de las células infectadas, pero el principal mecanismo para el desarrollo de una enfermedad grave sería la respuesta inmune del individuo afectado. El sistema inmune elimina a las células infectadas generando inflamación, que si es sostenida induce una destrucción importante de las células pulmonares. Esto provoca el colapso alveolar y causa los síntomas típicos de la neumonía, los cuales pueden agravarse por las alteraciones que el virus induzca en otros órganos o sistemas (Figura 7). Los daños en otros órganos por el uso de medicamentos para tratar enfermedades previas podrían también contribuir a que se agrave el padecimiento.

## Glosario

**ARN polimerasa dependiente de ARN:** Proteína que permite la copia de una hebra de ARN empleando como molde otra hebra de ARN ya existente. **Células ciliadas:** Tipo de células que poseen microvellosidades y se encuentran de forma normal en las vías respiratorias.

**Citocinas proinflamatorias:** Moléculas que comunican células del sistema inmune y otros tejidos del cuerpo humano en la inflamación.

**Colangiocito:** Célula funcional de los conductos biliares que es por donde se transporta la bilis.

**Daño alveolar difuso:** Es un fenómeno inflamatorio a nivel alveolar que se produce por cambios bioquímicos.

**Deposición de fibrina:** Acumulación de esta proteína debido a que las células producen más de la que se emplea y degrada.

**Descamación:** Desprendimiento de células superficiales del epitelio.

**Endosoma:** Vesículas membranosas delimitadas por una sola membrana, mediante las cuales se transportan moléculas al interior de la célula; también se pueden formar en el citoplasma o en orgánulos membranosos.

**Especies reactivas de oxígeno:** También se llaman radicales libres y son moléculas que pueden interactuar fácilmente con el ADN y causarle daño o inducir muerte celular.

**Estudios radiográficos:** Se realizan con rayos X para obtener imágenes del cuerpo.

**Fómite:** Objeto o material contaminado con el virus.

**Macrófagos:** Células grandes del sistema inmune que eliminan sustancias nocivas en el cuerpo.

**Membrana hialina:** Barrera rígida no distensible que impide el intercambio de gases y, por lo tanto, la oxigenación a través de los alveolos.

**Necrosis epitelial:** Muerte de las células de un tejido.

**Neutrófilo:** Tipo de célula del sistema inmune que ingiere y mata a las bacterias con sus proteínas enzimáticas.

**Parénquima pulmonar:** Porción del pulmón que permite el intercambio gaseoso, incluye a los alveolos.

**Post mortem:** Después de la muerte/muestras de autopsia.

**Proteasa:** Proteína que degrada a otra(s) proteína(s).

**qRT-PCR:** (Reverso transcripción y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) prueba molecular diagnóstica que permite detectar al SARS-CoV-2 al transformar el ARN viral en ADN y hacer múltiples copias.

**Quimiocinas:** Proteínas pequeñas que dirigen la migración de las células del sistema inmune por el flujo sanguíneo.

**Replicación viral:** Proceso molecular mediante el cual se reproducen los virus.

**Tomografía computarizada:** (TAC) estudio de imagen con rayos X no invasivo, que permite ver un órgano más a detalle haciendo "rebanadas" de su imagen.

## Referencias

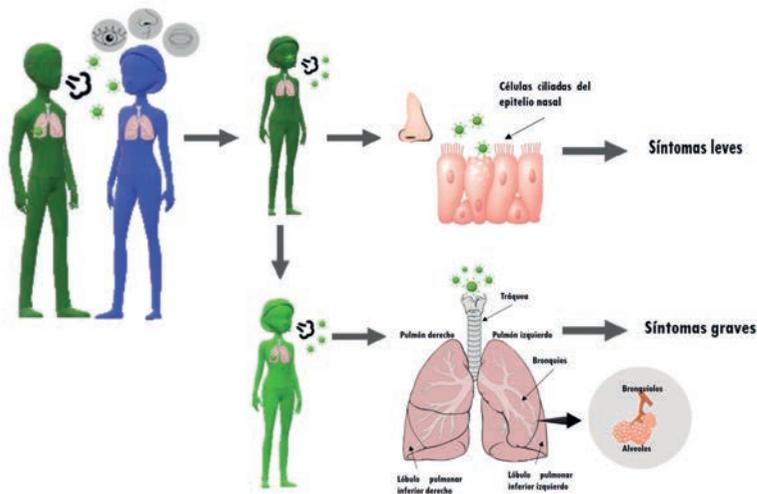
- Chu, H., Chan, J. F., Wang, Y., Yuen, T. T., Chai, Y., Hou, Y. et al. (2020).** Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1093/cid/ciaa410
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J, Raizada, M. K., Grant, M. B. & Oudit, G. Y. (2020).** Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*, 126(10). doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004).** Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631-637. doi: 10.1002/path.1570
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020).** The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal Clinical Medicine*, 9(4). doi: 10.3390/jcm9041225
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N-H., Nitsche, A, Müller, M. A., Drosten, Ch., & Pohlmann, S. (2020).** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280 e278. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Knudsen, L., & Ochs, M. (2018).** The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol*, 150(6), 661-676. doi: 10.1007/s00418-018-1747-9

- Kotfis, K., & Skonieczna-Zydecka, K. (2020).** COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. doi: 10.5114/ait.2020.93867
- Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., & Hsueh, P. R. (2020).** Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404-412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Mason, R. J. (2020).** Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55 (4). doi: 10.1183/13993003.00607-2020
- Patel, A. B., & Verma, A. (2020).** COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA Network*, 323(18), 1769-1770. doi: 10.1001/jama.2020.4812
- Perlman, S., & Netland, J. (2009).** Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(6), 439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147
- Rastan, A. (2020).** *The Science Behind COVID-19* (Infografía en línea). Recuperado de <https://www.azuravesta.com/covid-19-pandemic>
- Rico-Mesa, J. S., White, A., & Anderson, A. S. (2020).** Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports*, 22(5). doi: 10.1007/s11886-020-01291-4
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., & Melino, G. (2020).** COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27(5), 1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020).** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20, 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020).** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

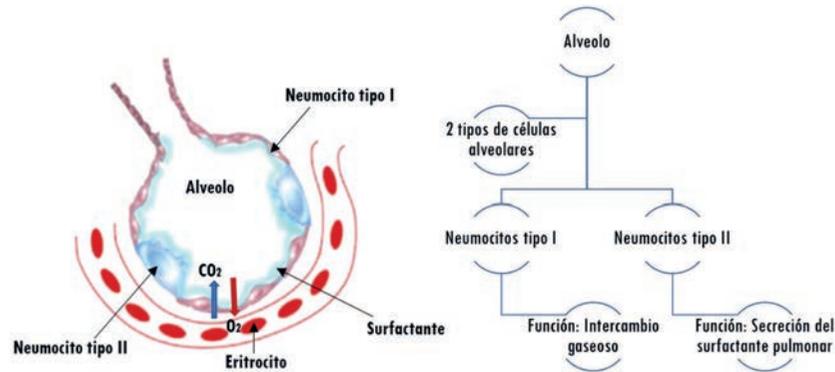
Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

Figura 1.



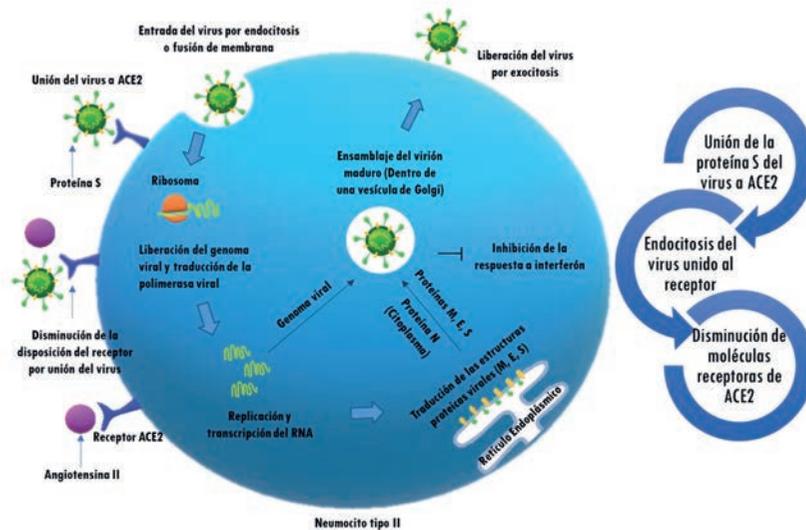
El SARS-CoV-2 ingresa al organismo a través de ojos, nariz o boca, luego de tener contacto con fluidos de un individuo infectado. Viaja a través de las vías aéreas superiores, en donde puede establecerse en las células ciliadas del epitelio nasal y llevar a cabo su replicación, produciendo síntomas leves. Si el sistema inmune es incapaz de resolver la infección, el virus transitará hasta las vías aéreas inferiores, en donde promoverá daño en los lóbulos pulmonares inferiores y generará la manifestación de síntomas graves. Fuente: Elaboración propia.

Figura 2.



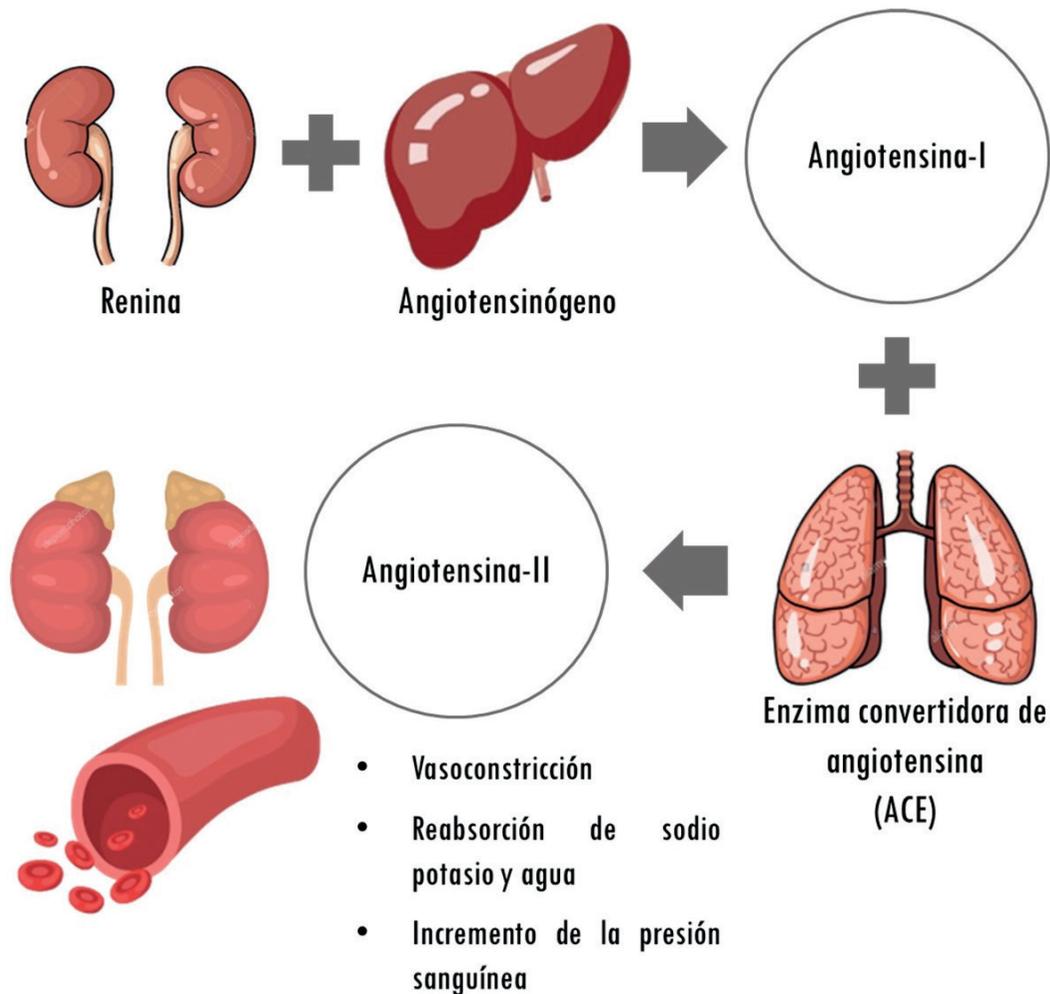
Los alveolos son estructuras del parénquima pulmonar en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso; esta función la desempeñan los neumocitos tipo I, mientras que los neumocitos tipo II se encargan de la secreción de surfactante, una sustancia cuya tarea es la de permitir que los alveolos se expandan y no colapsen. Fuente: Elaboración propia.

Figura 3.



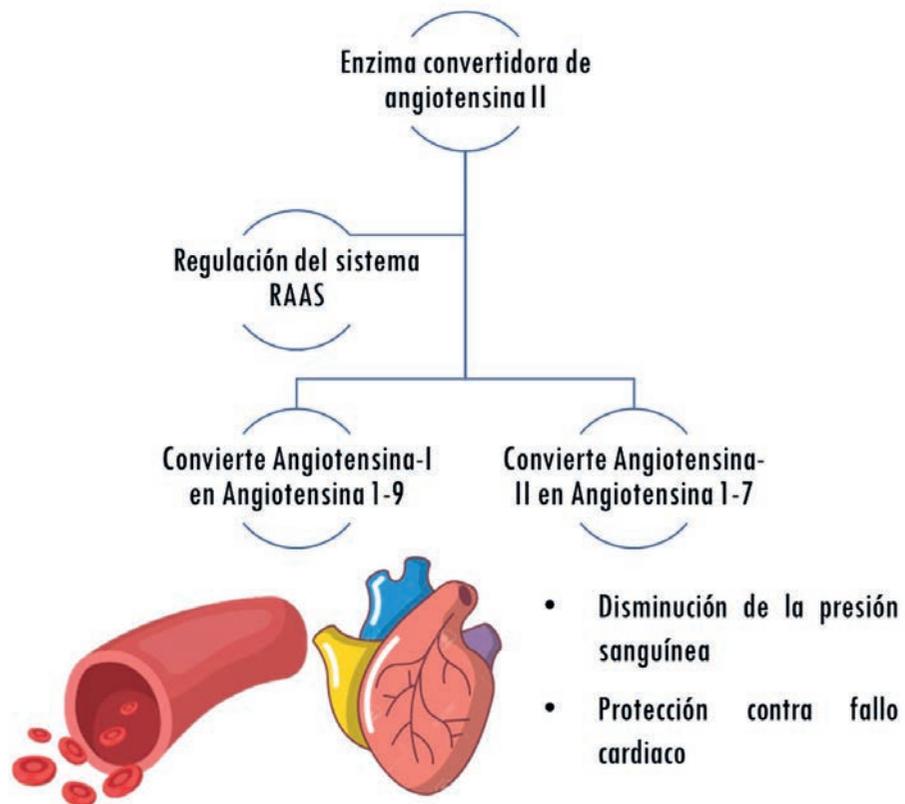
El virus, a través de su proteína S, interacciona con el receptor ACE2, lo que disminuye la cantidad de moléculas ACE2 disponibles para la unión con su ligando habitual en la superficie de la célula, interviniendo así con su función. Una vez que ingresa, el virus emplea la maquinaria de la célula para ensamblar las proteínas con su genoma y al salir se lleva parte de la membrana celular para infectar a otras células alveolares. Además, el virus emplea mecanismos de evasión inmune, como la inhibición de la respuesta a interferón, con lo cual es capaz de evadir parte de la respuesta inmune. Fuente: Elaboración propia.

Figura 4.



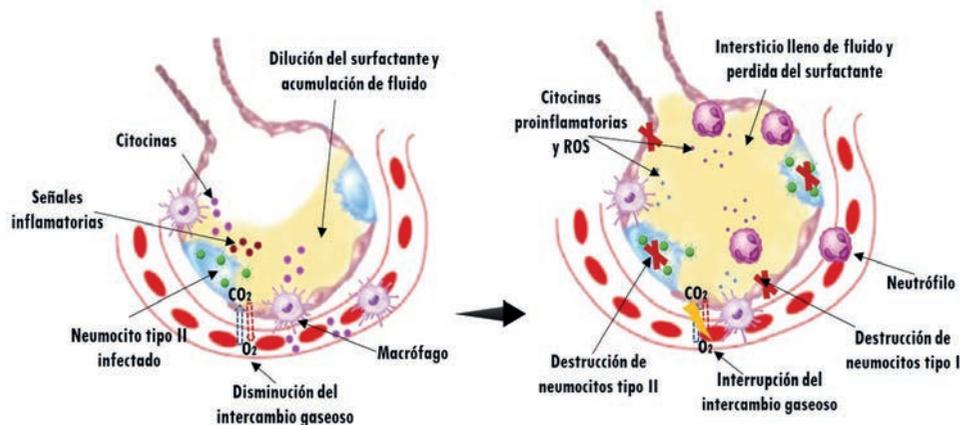
La renina, producida por células yuxtaglomerulares del riñón, estimula la conversión del angiotensinógeno (producido en el hígado) en angiotensina I. Posteriormente la enzima convertidora de angiotensina (ACE) –generada por diversos órganos, entre ellos el pulmón– transforma la angiotensina I en angiotensina II, la cual induce la liberación de aldosterona por las glándulas suprarrenales para la reabsorción de sodio, potasio y agua, además también provoca vasoconstricción y, con ello, el incremento de la presión sanguínea. Fuente: Elaboración propia con imágenes de <https://www.alamy.es/>, <https://es.pngtree.com/> y [https://es.123rf.com/photo\\_63195124](https://es.123rf.com/photo_63195124)

Figura 5.



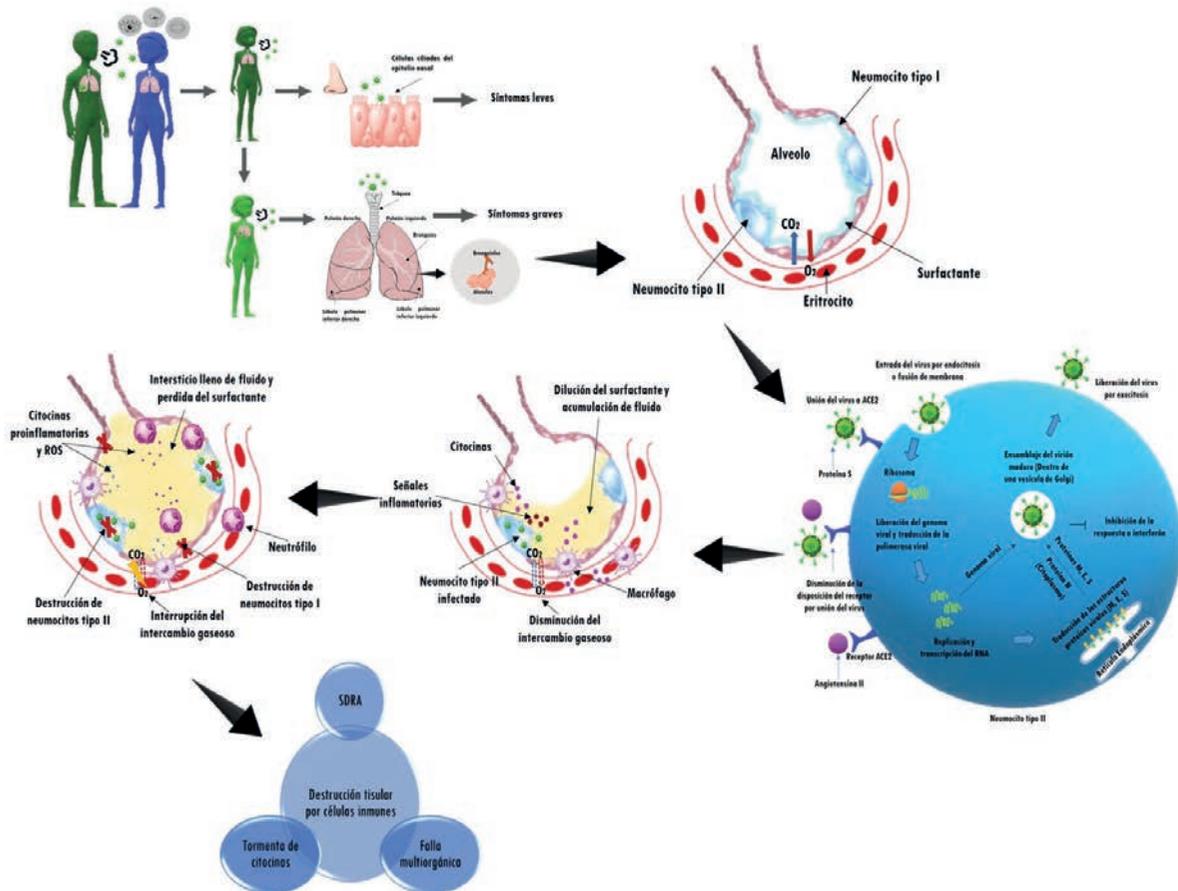
La enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) se encarga de la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), convirtiendo la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II en angiotensina 1-7. Al disminuir la concentración de angiotensina II libre se regula la presión sanguínea y, además, la angiotensina 1-7 es capaz de inducir protección contra fallo cardíaco. Fuente: Elaboración propia con imágenes de [https://es.123rf.com/photo\\_63195124](https://es.123rf.com/photo_63195124) y [https://es.123rf.com/photo\\_84990770](https://es.123rf.com/photo_84990770)

Figura 6.



La destrucción celular por la salida de los virus y las señales emitidas por diferentes células en el alveolo atrae a células del sistema inmune que destruirán los neumocitos infectados. Sin embargo, la destrucción de neumocitos afectará el intercambio gaseoso, disminuirá la concentración de surfactante pulmonar y permitirá el ingreso de fluidos al alveolo. La persistencia de infección y la destrucción celular inducirán la producción de más citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que conducirá al colapso de la estructura alveolar. Fuente: Elaboración propia.

Figura 7.



El virus ingresa a través de ojos, nariz o boca por el contacto con un individuo infectado, llega a las vías aéreas superiores, en donde puede establecer la infección generando síntomas leves. Si la infección no es resuelta, pasará a infectar las vías aéreas inferiores, manifestándose los síntomas graves, tales como dificultad para respirar y neumonía. La enfermedad ocurre una vez que el virus llega al lóbulo pulmonar inferior, infecta a los neumocitos tipo II a través de la unión de su proteína S viral con el receptor ACE2 de la célula. El daño ocasionado promoverá la liberación de señales proinflamatorias y citocinas, lo que atraerá células del sistema inmune -como macrófagos y neutrófilos- que comenzarán a liberar especies reactivas de oxígeno, causando la destrucción de neumocitos tipo I y tipo II, afectándose con ello el intercambio gaseoso y promoviendo el colapso alveolar por la dilución y pérdida de surfactante. La tormenta de citocinas provocada atraerá a más células del sistema inmune que destruirán todas las células infectadas o las dañadas por la respuesta inmune inicial. Esto podría finalmente conducir al síndrome de distrés agudo respiratorio (SDRA) y/o a la falla multiorgánica. Fuente: Elaboración propia.

# La respuesta inmunitaria frente **al virus SARS- CoV-2**

Sergio Roberto Aguilar-Ruiz y Francisco Javier Sánchez-Peña<sup>1\*</sup>

Fecha de recepción: 6 de mayo del 2020  
Fecha de aceptación: 5 de junio del 2020

## Conocimientos previos

El sistema inmunitario es una red compleja de moléculas, células, órganos y tejidos que funcionan en equipo para proteger al cuerpo de patógenos microbianos (como bacterias, virus, parásitos y hongos). Las células de este sistema se derivan de precursores en la médula ósea y están presentes normalmente en forma de células circulantes en sangre y **linfa\*** (Sompayrac, 2019). A grandes rasgos, la respuesta inmune se puede dividir en dos categorías: las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa, que actúan de manera secuencial, sinérgica y complementaria, cuyos defectos en cualquiera de los sistemas resultan en vulnerabilidad del huésped o en respuestas inapropiadas (Marshall, Warrington, Watson & Kim, 2018).

La inmunidad innata constituye la primera línea de defensa y sus principales componentes defensivos son las barreras anatómicas, como el epitelio y las mucosas, mediadores químicos que reconocen determinadas clases de patógenos (miembros del sistema del **complemento\***) o que contribuyen a la inflamación (**citocinas\*** y **quimiocinas\*** FcR); así como todos los leucocitos de circulación, a excepción de los linfocitos T y B. Entre estas células encontramos a los neutrófilos, monocitos, **células citolíticas naturales\*** (NK), monocitos y las células dendríticas (DC); en general, todas éstas contienen

receptores en su superficie para el reconocimiento de componentes microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos o **PAMPs\***, por sus siglas en inglés) o señales de daño celular (patrones moleculares asociados a daño o DAMPs, por sus siglas en inglés). Los receptores del sistema inmune innato que identifican los PAMPs y **DAMPs\*** reciben el nombre de receptores de reconocimiento de patrones (**PRRs\***, por sus siglas en inglés) (Marshall *et al.*, 2018).

Las citocinas y quimiocinas son pequeñas proteínas y péptidos que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa, por ejemplo, reclutan a los leucocitos desde la sangre hacia los tejidos infectados y lesionados, proceso conocido como inflamación y -como veremos más adelante- son importantes en la respuesta antiviral. Incluso, también hay citocinas con funciones inmunosupresoras (Marshall *et al.*, 2018).

En cuanto a las células de la respuesta inmune innata, encontramos a los fagocitos, los cuales se subdividen en dos tipos de células principales: neutrófilos y macrófagos residentes de tejidos. Ambos engullen (fagocitan) microbios y los matan a través de múltiples vías bactericidas (Marshall *et al.*, 2018). Las células citolíticas naturales (NK) juegan un papel importante en la eliminación de aquellas infectadas por microbios intracelulares y virus, a través de la liberación de sus gránulos citotóxicos (Marshall *et al.*, 2018; Sompayrac, 2019).

La inmunidad adaptativa es producida por los linfocitos T y B, y se puede dividir en inmunidad celular, la cual es mediada por los linfocitos T y los anticuerpos secretados por los linfocitos B (denominada inmunidad humoral); los linfocitos T y B se caracterizan por expresar receptores muy diversos (TCR y BCR, respectivamente) que pueden reconocer componentes muy específicos de un microorganismo, conocidos como **antígenos\***, a esto se le llama especificidad. Además, tienen la capacidad de responder más vigorosamente a exposiciones repetidas del mismo microbio, lo que se conoce como memoria inmunológica.

Los linfocitos B pueden reconocer a los antígenos directamente, a través de su BCR. La función principal de estos linfocitos activados es diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos específicos contra los antígenos extraños. Asimismo, secretan cuatro tipos principales de anticuerpos con funciones biológicas diferentes: IgM (que pueden activar el complemento), IgG (que interaccionan con el complemento y células como fagocitos y células NK), IgE (que interactúan con eosinófilos, basófilos y mastocitos) e IgA (responsable de la inmunidad en las mucosas) (Forthal, 2015). Los anticuerpos cumplen las siguientes funciones:

- I. Bloquean o neutralizan toxinas o virus para que no puedan dañar o infectar a las células.
- II. **Opsonizan\*** (recubren) a las bacterias y levaduras, de modo que sean más fácilmente fagocitadas y destruidas.
- III. Activan el sistema del complemento. La función final de este sistema es la formación de un poro en las membranas celulares de las bacterias, así como promover su fagocitosis y la inflamación (Forthal, 2015).

Por otra parte, los linfocitos T no pueden reconocer directamente a los antígenos y requieren que otra célula se los muestre, la cual recibe el nombre de célula presentadora de antígeno (**APC\***, generalmente células dendríticas, pero también macrófagos y linfocitos B, entre otras), misma que le presenta los antígenos microbianos a los linfocitos T, asociados con un grupo de moléculas llamadas complejo principal de histocompatibilidad (**MHC\***). Existen dos clases de moléculas del MHC: MHC I, que se encuentran en todas las células nucleadas y plaquetas, y MHC de clase II, que se localizan sólo en ciertas células inmunitarias, incluidas las dendríticas, macrófagos y los linfocitos B (Marshall *et al.*, 2018).

Las dos principales subpoblaciones de linfocitos T son los T cooperadores (**CD4+\***), los cuales reconocen fragmentos de antígenos unidos al MHC de clase II, y los T citotóxicos (**CD8+\***),

que identifican fragmentos de antígenos unidos al MHC de clase I. Los linfocitos T CD4+ cooperadores no tienen actividad citotóxica o fagocítica y no pueden eliminar directamente a los patógenos ni a células infectadas; sin embargo, expresan moléculas en su superficie o liberan factores solubles que van contribuir a que otras células cumplan adecuadamente sus funciones. Con base en su especialización en la defensa contra diferentes tipos de microorganismos, los linfocitos T CD4+ cooperadores se pueden dividir en Th1, que son importantes en la defensa contra microbios intracelulares; Th2, frente a parásitos helmínticos, y Th17, ante bacterias extracelulares y hongos. Un subconjunto de linfocitos T CD4+, conocido como T reguladores (T reg), desempeña un papel crítico en la regulación, ya que limitan o suprimen la respuesta inmunológica (Marshall *et al.*, 2018).

Finalmente, los linfocitos T citotóxicos CD8+ destruyen células infectadas que presentan antígenos en el MHC de clase I y son altamente eficaces en la defensa contra bacterias intracelulares y virus (Marshall *et al.*, 2018).

### **Respuesta inmunitaria antiviral**

Una vez que el sistema inmunológico detecta una infección viral, diferentes estrategias de la respuesta inmune innata y adaptativa se activan. En la respuesta innata participan los interferones (**IFN\***) del tipo 1, los cuales son citocinas que impiden la replicación del virus en las células infectadas, y las células NK, que detectan células infectadas y las eliminan. Por su parte, la respuesta inmunológica adaptativa está mediada primordialmente por anticuerpos que se unen a los virus y los neutralizan, y la actividad de los linfocitos T CD8+, que al igual que las células NK, destruyen células infectadas (Figura 1). A continuación, se detalla la participación de cada uno de estos mecanismos de la respuesta inmunológica contra los virus.

En una infección viral, varios tipos de moléculas pueden alertar al sistema inmunológico acerca del peligro del patógeno invasor:

- I. PAMP estructurales, como el ácido nucleico genómico, informan al huésped de la presencia del virus.
- II. PAMP generados por la replicación viral, como los genomas de ARN de doble cadena (dsARN), alertan al huésped de la propagación activa de un virus.
- III. DAMP, que son generados por estrategias de replicación viral, tales como modificaciones de la membrana celular o formas inusuales de muerte celular (**necrosis\***), revelan un daño celular irreparable.
- IV. Estrategias de evasión inmune que utiliza el virus, como disminuir la expresión de moléculas del MHC de clase I en las células infectadas (Braciale & Hahn, 2013).

En general, después que un virus invade al huésped, el sistema inmune innato lo identifica por primera vez utilizando sus PRRs, que reconocen los PAMP virales, como proteínas y ácidos nucleicos. A través de estas vías de señalización intracelular, el virus puede inducir la síntesis de citocinas inflamatorias e IFN del tipo I, este último transmite señales mediante el receptor para el IFN tipo I (IFN-AR) y tiene los siguientes efectos:

- I. Activan la expresión de varios genes que confieren a las células una resistencia frente a la infección vírica, lo que se llama estado antiviral.
- II. Activa y aumenta la **citotoxicidad\*** de las células NK para que maten a las células infectadas en las que el virus inhibe la expresión de moléculas de clase I del MHC.
- III. Provocan el secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos, maximizando así la oportunidad de encontrar antígenos víricos.
- IV. Aumentan la expresión de moléculas de la clase I y II del MHC, facilitando la presentación del antígeno a células T por las APC.
- V. Durante la inmunidad adaptativa, aumenta la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ y promueven la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4+ en un perfil Th1 (Esquema 1).

Prácticamente todas las células humanas pueden responder al IFN tipo I a través del receptor IFN-AR, pero no todas expresan PRR inductores de IFN tipo I como las células de la inmunidad innata. Existen varios PRR antivirales que convergen en la producción de IFN tipo I, pero los que detectan ácidos nucleicos son los más potentes, incluidos los receptores del tipo Toll (**TLR\***) asociados con el **endosoma\***, como son: TLR3, TLR7/8 y TLR9, y los receptores del tipo RLR asociados con el **citosol\* RIG-1\*** y **MDA-5\*** (Braciale & Hahn, 2013) (Figura 2A).

Mientras la inmunidad innata combate al virus, la inmunidad adaptativa antiviral comienza a generarse en los órganos linfáticos secundarios, cuando los péptidos antivirales (antígenos) presentados por las células dendríticas a través de las moléculas de clase I o de clase II del MHC son reconocidos por linfocitos T CD8+ y T CD4+, respectivamente; o cuando los linfocitos B identifican directamente el antígeno viral que circula en el sistema linfático.

Los linfocitos T CD8+ activados proliferan y migran a los lugares de infección para inducir citotoxicidad celular o **apoptosis\*** en las células infectadas que presentan dichos antígenos. Mientras que los linfocitos B activados proliferan y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos contra el virus, los cuales lo neutralizan e impiden su propagación; además, los anticuerpos se unen a los antígenos virales presentes en la superficie de las células infectadas, lo que permite que sean reconocidas y destruidas por las células NK, un proceso conocido como citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Los linfocitos T CD4+ activados son importantes para provocar el efecto citotóxico en los linfocitos T CD8+, la activación de las APC para que sean más eficaces y la maduración de la respuesta de anticuerpos en los linfocitos B. Los linfocitos T CD4+ activados por el antígeno vírico, IFN del tipo I y otras citocinas se diferencian en **células efectoras\*** con perfil Th1 para migrar al sitio de infección

y fortalecer las respuestas antivirales de las células NK y respuestas microbicidas de los macrófagos activados (Braciale & Hahn, 2013) (Figura 2B).

### **Respuesta inmunitaria frente al virus SARS-CoV-2**

Durante la entrada a una célula, por la fusión del virión –ya sea en la membrana o en el endosoma–, el SARS-CoV-2 libera su genoma en el citoplasma. Tras la endocitosis y degradación de las partículas virales, los TLR asociados con el endosoma –como TLR7 y TLR8– pueden detectar el genoma de cadena simple (ssARN) del **SARS-CoV-2\***. Los virus de ssRNA, como los coronavirus, forman moléculas de dsRNA durante su replicación, que pueden ser detectadas por TLR3 en el endosoma y RIG-I, MDA5 y PKR en el citosol, sólo que TLR3 detecta moléculas dsARN que provienen de otras células infectadas (Figura 2A) (Jensen & Thomsen, 2012; Li *et al.*, 2020).

La infección por SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio desencadena una respuesta inmune local, reclutando células NK, monocitos, macrófagos y células dendríticas que actúan ante la infección, mientras activan las respuestas de los linfocitos T CD8+, T CD4+ y linfocitos B. En la mayoría de los casos, este proceso coordinado, controlado y equilibrado es esencial para la reacción inmune del huésped al SARS-CoV-2, lo que puede observarse en pacientes con COVID-19 leve o moderado que mostraron en sus resultados clínicos un incremento de las células NK, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, IFN tipo I y anticuerpos específicos para la glicoproteína espicular (S) y la proteína de nucleocápside (N) del SARS-CoV-2 (Baruah & Bose, 2020; Huang *et al.*, 2020; Thevarajan *et al.*, 2020) (Figura 2B).

En algunos casos, el sistema inmune no es capaz de bloquear eficazmente al virus, como ocurre en personas mayores de edad con un sistema inmune debilitado, y eso facilita al virus evadir la respuesta, multiplicarse y propagarse de forma eficiente por todo el tracto respiratorio hasta llegar a los **alveolos pulmonares\*** (Huang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). El daño vascular resultante induce

una respuesta hiperinflamatoria del tipo Th1/Th17 mediada por neutrófilos y macrófagos que secretan excesivamente citocinas y numerosas moléculas que pueden ocasionar un daño colateral (por ejemplo, **proteasas\*** y **especies reactivas de oxígeno\*** [ROS]) (Wang, Zhang & Bai, 2020; Xu *et al.*, 2020). En conjunto, estos procesos derivan en una respuesta inmune fallida que ocasiona un mal devastador en el sistema microvascular, conduciendo a la activación del sistema de **coagulación\*** (activación de plaquetas) e inhibición de la **fibrinólisis\*** (el trombo no se desintegra) (Figura 3A). Sin embargo, la respuesta inmune desregulada también tiene una etapa de supresión inmune después de la fase proinflamatoria. Los pacientes con COVID-19 se caracterizan por una reducción sostenida y sustancial de los recuentos de plaquetas y linfocitos periféricos, principalmente linfocitos T CD4 y CD8, lo que se asocia con un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria. La coagulación intravascular diseminada (CID) provoca trastornos en la circulación que contribuyen a una situación de fallo en múltiples órganos (Connors & Levy, 2020; Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020)

### **Mecanismo de evasión inmunológica del virus SAR-CoV-2**

Los coronavirus como el **SARS-CoV-1\*** y el **MERS-CoV\*** han desarrollado múltiples estrategias para evadir la detección inmune y amortiguar las respuestas antivirales. Estas estrategias incluyen:

- I. Evasión del reconocimiento del huésped, para lo cual los coronavirus modifican su ssARN a una estructura parecida al ARN mensajero (mARN) del huésped. Además, tanto ellos como sus productos se ocultan dentro de vesículas de doble membrana (Chen *et al.*, 2009; Oudshoorn *et al.*, 2017).
- II. Supresión de la inducción de IFN tipo I, donde las proteínas del coronavirus pueden inhibir activamente a los receptores y a las moléculas de señalización que están involucradas en la producción de IFN tipo I (Frieman, Ratia, Johnston, Mesecar & Baric, 2009; Li *et al.*, 2016; Lui *et al.*, 2016; Niemeyer *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014).

- III. Supresión de la vía de señalización de los IFN tipo I y así los coronavirus pueden bloquear directamente la vía de señalización del receptor IFN-AR, evitando la activación del estado antiviral de las células (Kopecky-Bromberg, Martínez-Sobrido, Frieman, Baric & Palese, 2007; Wathelet, Orr, Frieman & Baric, 2007).
- IV. Inducción de apoptosis (muerte celular), ya que los coronavirus pueden escapar parcialmente de los mecanismos efectores de los linfocitos T mediante la inducción de apoptosis por vía intrínseca y extrínseca (Yang *et al.*, 2005) (Figuras 2A y 2B).

### **Inmunopatología asociada a COVID-19**

En aproximadamente 80% de los casos de COVID-19, la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 es efectiva y por eso las personas son asintomáticas o presentan síntomas leves, mientras que 20% restante no lo es y el cuadro clínico se complica (Figura 3A) (Huang *et al.*, 2020). La inmunopatología de COVID-19 se parece mucho a la observada en las infecciones por SARS y MERS. Los pacientes con COVID-19 mostraron daño alveolar difuso con la formación de membranas hialinas, con células mononucleares y macrófagos infiltrados en los espacios aéreos, así como un engrosamiento difuso de la pared alveolar.

Estudios recientes encontraron que el aumento de neutrófilos y monocitos inflamatorios (**CD14+\*** y **CD16+\***), la elevación de los niveles de quimiocinas y citoquinas pro y antiinflamatorias (por ejemplo, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, **TNF $\alpha$ \***, MCP1, IP-10 y **MIP1 $\alpha$ \***), y la disminución de linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos B, linfocitos NK y plaquetas sanguíneas, se correlacionan gradualmente con la gravedad de la enfermedad de COVID-19 (Chen *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Además, observaron que las células T sobrevivientes en el paciente parecen ser hiperfuncionales (incrementaron la expresión de moléculas de activación como HLA-DR, **CD38\***, **CD45RO\*** y la producción de IFN tipo II (IFN- $\gamma$ ), que también se asocia con la patogénesis de la infección. Aún se desconoce la relación negativa que existe entre los altos niveles

de citocinas y la disminución de linfocitos circulantes en pacientes graves infectados por SARS-CoV-2, pero se cree que estas células circulantes son distribuidas en el tejido pulmonar y/o son eliminadas por apoptosis (Diao *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020) (Figura 3B).

Otro elemento muy interesante relacionado con la inmunopatología de los coronavirus es que los anticuerpos pueden desencadenar efecto inflamatorio o daño pulmonar (relacionados con la unión a receptores Fc [FcR] en los macrófagos alveolares), o facilitar la entrada del virus en las células huésped, lo que conduce a una mayor infectividad en las células (amplificación dependiente de anticuerpo [ADE]) (Fu, Cheng & Wu, 2020). Sin embargo, no está claro si el aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes durante la enfermedad COVID-19 representa un efecto secundario de la respuesta del huésped frente a altos títulos virales o si un mecanismo ADE podría contribuir a un incremento repentino en la carga viral y el inicio de una tormenta de citocinas.

En la mayoría de los pacientes graves, el cuadro clínico comienza con insuficiencia respiratoria y luego progresa a insuficiencia orgánica múltiple. Los mecanismos propuestos son multifactoriales, pero incluyen un estado de hipercoagulación con trombosis local y sistémica. En particular, la coagulación intravascular diseminada (CID) es un fuerte predictor de mortalidad, con 71.4% de los pacientes fallecidos; mientras que sólo 0.6% de los sobrevivientes desarrollan CID. Además, los resultados de coagulación anormal (altos niveles del dímero D [DD] y productos de degradación de la fibrina [FDP] con tiempos prolongados de protrombina [TP] y tromboplastina parcial activado [TTPa]) también se asocian con el mal pronóstico de la enfermedad (Tang, Li, Wang & Sun, 2020). Se cree que esta alteración de coagulación, junto con la patogénesis inmune causada por la hiperactivación y la agresión directa a otros órganos por el SARS-CoV-2 diseminado, conducen a sepsis viral que comúnmente es observado en pacientes con COVID-19 grave ( Li *et al.*, 2020).

## Conclusión

El SARS-CoV-2 se ha convertido en una amenaza para la salud mundial y el número de personas infectadas crece rápidamente. En los casos más graves de COVID-19, la respuesta inmune desregulada genera una tormenta de citocinas que causa una mayor patología pulmonar y dificultad respiratoria, así como un mayor riesgo de malos resultados clínicos e incluso el deceso. Por lo tanto, el tratamiento con agentes antivirales no es suficiente para contrarrestar la devastadora “tormenta de citocinas” y la destrucción pulmonar en estos pacientes.

## Glosario

**ADCC:** Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

**Alveolos pulmonares:** Son estructuras globulares que forman racimos al final de los bronquiolos. En ellos ocurre el intercambio de gases (oxígeno y CO<sub>2</sub>) entre el aire inspirado y la sangre que circula por los pulmones.

**Antígeno:** Cualquier sustancia (casi siempre ajena) que se une de manera específica con un anticuerpo o un receptor en la célula T; a menudo se emplea como sinónimo de inmunógeno.

**APC (Células presentadoras del antígeno):** Cualquier célula que pueda procesar y presentar péptidos antigénicos relacionados con moléculas MHC clase I y II, y que emita una señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T. Los macrófagos, las células dendríticas (inmunidad innata) y los linfocitos B (inmunidad adaptativa) constituyen las CPA profesionales.

**Apoptosis:** Cambios morfológicos relacionados con la muerte celular programada; incluyen activación de las caspasas intracelulares, la escisión del ADN, la condensación y fragmentación nuclear, formación de vesículas y liberación de cuerpos apoptóticos que se fagocitan. En contraste con la necrosis, no causa daño a las células circundantes.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**CD (del inglés *cluster of differentiation*):** Antígenos que se expresan en la superficie celular. Se les asigna un número sobre la base de su reactividad a un panel de anticuerpos monoclonales.

**CD4:** Glucoproteína que sirve como correceptor en los linfocitos T restringidos a MHC clase II. La mayor parte de los linfocitos T cooperadores son CD4.

**CD8:** Proteína dimérica que sirve como correceptor en los linfocitos T restringida a MHC clase I. La mayor parte de los linfocitos T citotóxicos son CD8.

**CD14:** Glicoproteína de unión a lipopolisacárido (LPS) en bacterias gram negativas, peptidoglucano en bacterias grampositivas, Hsp60, ceramidas, lipoproteínas modificadas y fosfolípidos aniónicos.

**CD16:** Receptor tipo III (Fc $\gamma$ RIII) de baja afinidad para la fracción Fc de la IgG.

**CD38:** Glucohidrolasa de NAD que actúa en la adhesión celular; su expresión se pierde o disminuye durante la maduración y se vuelve a expresar durante la activación, transducción de señales y señalización a través de calcio. También actúa como ectoenzima que participa en el metabolismo de nucleótidos.

**CD45RO:** Isoforma de la proteína tirosina fosfatasa que se encuentra presente sólo en los linfocitos T de memoria.

**Células citolíticas naturales (NK):** Una clase de linfocitos citotóxicos granulares grandes que no tienen receptores de células T ni B. Participan en la citotoxicidad celular.

**Célula efectora:** Cualquier célula capaz de mediar una función inmunitaria.

**Células fagocíticas:** Cualquier célula que pueda capturar, interiorizar y degradar microorganismos o partículas antigénicas (confinadas en una vacuola citoplasmática denominada fagosoma). Los neutrófilos, macrófagos, monocitos y células dendríticas constituyen las células fagocíticas profesionales.

**Citocinas:** Cualquiera de las numerosas proteínas de bajo peso molecular secretadas que regulan la intensidad y la duración de la respuesta inmunitaria mediante diversos efectos en las células inmunitarias.

**Citosol:** Fluido intracelular de las células que conforma la mayor parte de lo que se denomina el citoplasma.

**Citotoxicidad celular:** Daño celular provocado por la acción de anticuerpos específicos y complemento o por células citotóxicas.

**Coagulación:** Es un medio de defensa del organismo para que la pérdida del líquido vital no se efectúe continua e indefinidamente, sino que en cierto momento se forme el coágulo sanguíneo, una masa densa y semisólida que taponar u ocluye la luz de los vasos sanguíneos rotos o seccionados.

**Complemento:** Grupo de proteínas séricas que interactúan entre sí y con otras moléculas de la inmunidad innata y la adaptativa, para realizar funciones efectoras decisivas. La vía clásica (activada por el complejo antígeno-anticuerpo), la alternativa (activada por la superficie microbiana) y de la lectina (activada por lectinas plasmáticas que se unen a los microbios) del sistema del complemento consisten en una cascada de enzimas proteolíticas que

genera mediadores inflamatorios y opsoninas. Las tres vías llevan a la formación de un complejo lítico celular terminal común que se inserta en las membranas celulares de los microorganismos.

**COVID-19:** Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2.

**DAMP:** Patrones moleculares asociados al daño.

**dsARN:** ARN de doble cadena o bicatenario.

**Endosoma:** Vesícula de la membrana intracelular en la que se interiorizan proteínas extracelulares durante el procesamiento del antígeno.

**Especies reactivas de oxígeno (ROS):** Metabolitos muy reactivos del oxígeno, incluidos el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, que producen los fagocitos activados.

**Fibrinólisis:** Proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia, con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular.

**IFN:** Interferón.

**IFN-AR:** Receptor de IFN.

**Ig:** Inmunoglobulina.

**IL:** Interleucinas.

**Interferones (IFN):** Subgrupo de citocinas nombradas así originalmente por su capacidad de interferir con las infecciones víricas, pero que tienen otras funciones inmunomoduladoras importantes. Los interferones del tipo I son el alfa y beta, cuya principal tarea es prevenir la replicación vírica en las células. El interferón del tipo II, también llamado gamma, activa los macrófagos y otros diversos tipos celulares.

**IP-10:** Proteína (CXCL10) inducida por interferón tipo II (gamma).

**Linfa:** Líquido intersticial derivado del plasma sanguíneo que contiene diversas moléculas grandes y pequeñas, linfocitos y algunas otras células. Circula por los vasos linfáticos.

**MDA-5:** Proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma.

**MERS-CoV:** Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

**MHC (complejo mayor de histocompatibilidad):** Complejo de genes que codifican las moléculas de la superficie celular y que son necesarios tanto para la presentación de antígenos a los linfocitos T, como para el rechazo rápido de injertos y están agrupados en las clases I y II. En el ser humano se denomina complejo HLA. MHC de clase I (en humanos HLA-A, B y C) se expresa en casi todas las células con núcleo y su función es presentar antígeno a las células T CD8+. MHC de clase II (en humanos HLA-DP, DQ y DR) se expresa en las células presentadoras de antígeno y su función es presentar antígeno a las células CD4+.

**MIP1 $\alpha$ :** Proteína (CCL3) inflamatoria de macrófagos.

**Necrosis:** Cambios morfológicos que acompañan a la muerte de células individuales o grupos de células y que liberan grandes cantidades de componentes intracelulares al ambiente, lo que causa deterioro y atrofia del tejido.

**Opsonización:** Proceso que facilita la fagocitosis mediante el depósito de opsoninas (por ejemplo, anticuerpos o C3b) sobre el antígeno.

**PAMP:** Patrones moleculares asociados al patógeno.

**Proteasas:** Tipo de enzima que descompone las proteínas en otras más pequeñas o unidades proteínicas más pequeñas, como péptidos o aminoácidos.

**PRR:** Receptores de reconocimiento de patrón.

**Quimiocinas:** Cualquiera de los diversos polipéptidos de bajo peso molecular secretados que median la quimiotaxis (migración celular) para diferentes leucocitos y regulan la expresión o la adhesividad (o ambas) de las integrinas leucocíticas.

**Receptor Fc (FcR):** Receptor en la superficie celular específico y selectivo para la porción Fc de ciertas clases de inmunoglobulina (IgG, IgE e IgA). Se encuentra en linfocitos, mastocitos, macrófagos y otras células accesorias.

**RIG-1:** Proteína 1 inducible por ácido retinoico.

**SARS-CoV-1:** Coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo grave.

**SARS-CoV-2:** Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

**ssARN:** ARN de cadena sencilla o monocatenario.

**TLR:** Receptor tipo *toll*.

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral.

## Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018).** *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Elsevier.
- Baruah, V., & Bose, S. (2020).** Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92, 495-500. doi: 10.1002/jmv.25698
- Braciale, T. J., & Hahn, Y. S. (2013).** Immunity to viruses. *Immunological Reviews*, 255(1), 5-12. doi: 10.1111 / imr.12109
- Chen, Y., Cai, H., Xiang, N., Tien, P., Ahola, T., & Guo, D. (2009).** Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), 3484-3489. doi: 10.1073/pnas.0808790106
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., & Wang, H., et al. (2019).** Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease. The *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. doi: 10.1172 / JCI137244
- Connors, J., & Levy, J. (2020).** COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23), 2033-2040. doi: 10.1182/blood.202000600
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Wang, G. et al. (2020).** Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>
- Forthal, D. N. (2015).** Functions of antibodies. *Antibodies for Infectious Diseases*, 23-48. doi: 10.1128 / 9781555817411.ch2
- Frieman, M., Ratia, K., Johnston, R. E., Mesecar, A. D., & Baric, R. S. (2009).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF- $\kappa$ B signaling. *Journal of Virology*, 83(13), 6689-6705. doi: 10.1128 / JVI.02220-08
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020).** Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*, 3, 1-6. doi: 10.1007 / s12250-020-00207-4

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Gu, X. et al. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Jensen, S., & Thomsen, A. R. (2012).** Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *Journal of Virology*, 86(6), 2900-2910. doi: 10.1128/JVI.05738-11
- Kopecky-Bromberg, S. A., Martínez-Sobrido, L., Frieman, M., Baric, R. A., & Palese, P. (2007).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *Journal of Virology*, 81(2), 548-557. doi: 10.1128/JVI.01782-06
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. & Wu, J. (2020).** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Li, S.-W., Wang, C.-Y., Jou, Y.-J., Huang, S.-H., Hsiao, L.-H., Wan, L., Lin, Y.-J., Kung, S.-H. & Lin, C.-W. (2016).** SARS coronavirus papain-like protease inhibits the TLR7 signaling pathway through removing Lys63-linked polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 678. doi: 10.3390/ijms17050678
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Lui, P.-Y., Wong, L.-Y. R., Fung, C.-L., Siu, K.-L., Yeung, M.-L., Yuen, K.-S., Chan, Ch.-P., Woo, P. Ch., Yuen, K.-y. & Jin, D.-Y. (2016).** Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerging Microbes & Infections*, 5(1), 1-9. doi: 10.1038/emi.2016.33
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018).** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 1-10. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1
- Niemeyer, D., Zillinger, T., Muth, D., Zielecki, F., Horvath, G., Suliman, T., Barchet, W., Weber, F., Drosten, Ch., & Müller, M. A. (2013).** Middle East respiratory syndrome coronavirus

accessory protein 4a is a type I interferon antagonist. *Journal of Virology*, 87(22), 12489-12495. doi: 10.1128 / JVI.01845-13

**Oudshoorn, D., Rijs, K., Limpens, R. W., Groen, K., Koster, A. J., Snijder, E. J., Kikkert, M., & Bárcena, M. (2017).** Expression and cleavage of Middle East respiratory syndrome coronavirus nsp3-4 polyprotein induce the formation of double-membrane vesicles that mimic those associated with coronaviral RNA replication. *MBio*, 8(6), e01658-01617. doi: 10.1128/mBio.01658-17

**Sompayrac, L. M. (2019).** *How the immune system works*. New Jersey: Hoboken.

**Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020).** Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and haemostasis*, 18, 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

**Thevarajan, I., Nguyen, T. H., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C. E., Cowie, B. et al. (2020).** Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine*, 26(4), 453-455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2

**Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., Liu, W., Zhu, Y., Lin, Q., Mao, L., Fang, M., Zhang, H. & Sun, Z. (2020).** The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight*, 5(10). doi: 10.1172/jci.insight.137799

**Wang, J.-Z., Zhang, R.-Y., & Bai, J. (2020).** An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *International Journal of Cardiology*, 312, 137-138. doi: /10.1016 / j.ijcard.2020.04.009

**Wathelet, M. G., Orr, M., Frieman, M. B., & Baric, R. S. (2007).** Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *Journal of Virology*, 81(21), 11620-11633. doi: 10.1128 / JVI.00702-07

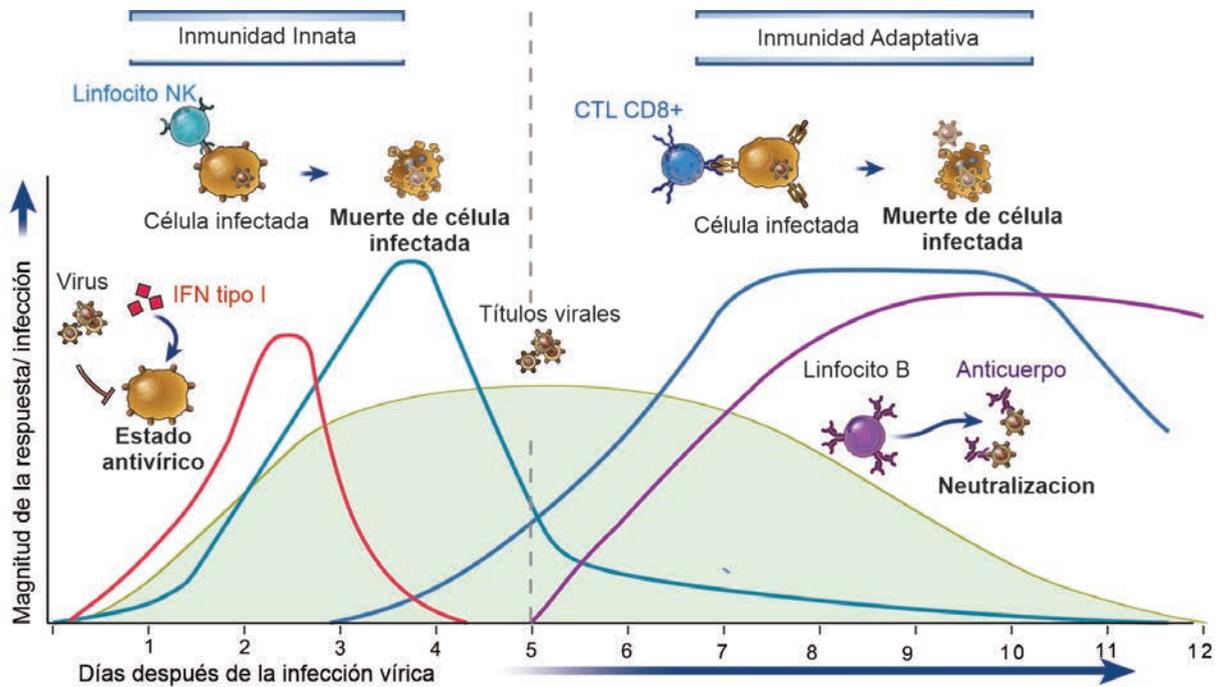
**Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Wang, F.S. et al. (2020).** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

**Yang, X., Chen, X., Bian, G., Tu, J., Xing, Y., Wang, Y., & Chen, Z. (2014).** Proteolytic processing, deubiquitinase and interferon antagonist activities of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like protease. *Journal of General Virology*, 95(3), 614-626. doi: 10.1099 / vir.0.059014-0

**Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., & Shang, Y. (2020).** Thrombocytopenia and Its Association with Mortality in Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi: 10.1111/JTH.14848

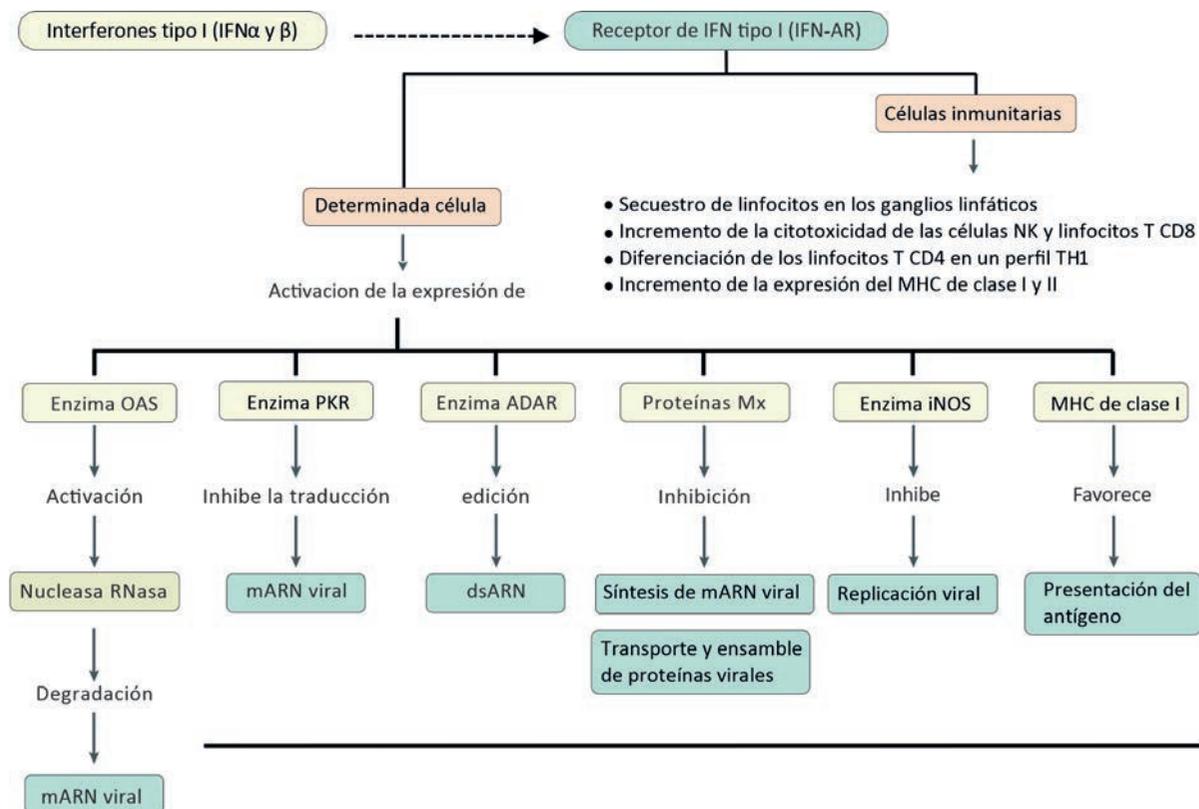
**Yang, Y., Xiong, Z., Zhang, S., Yan, Y., Nguyen, J., Ng, B., Lu, H., Brendese, J., Yang, F., Wang, H. & Yang, X. F. (2005).** Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochemical Journal*, 392(1), 135-143. doi: 10.1042/BJ20050698

**Figura 1. Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas contra los virus**



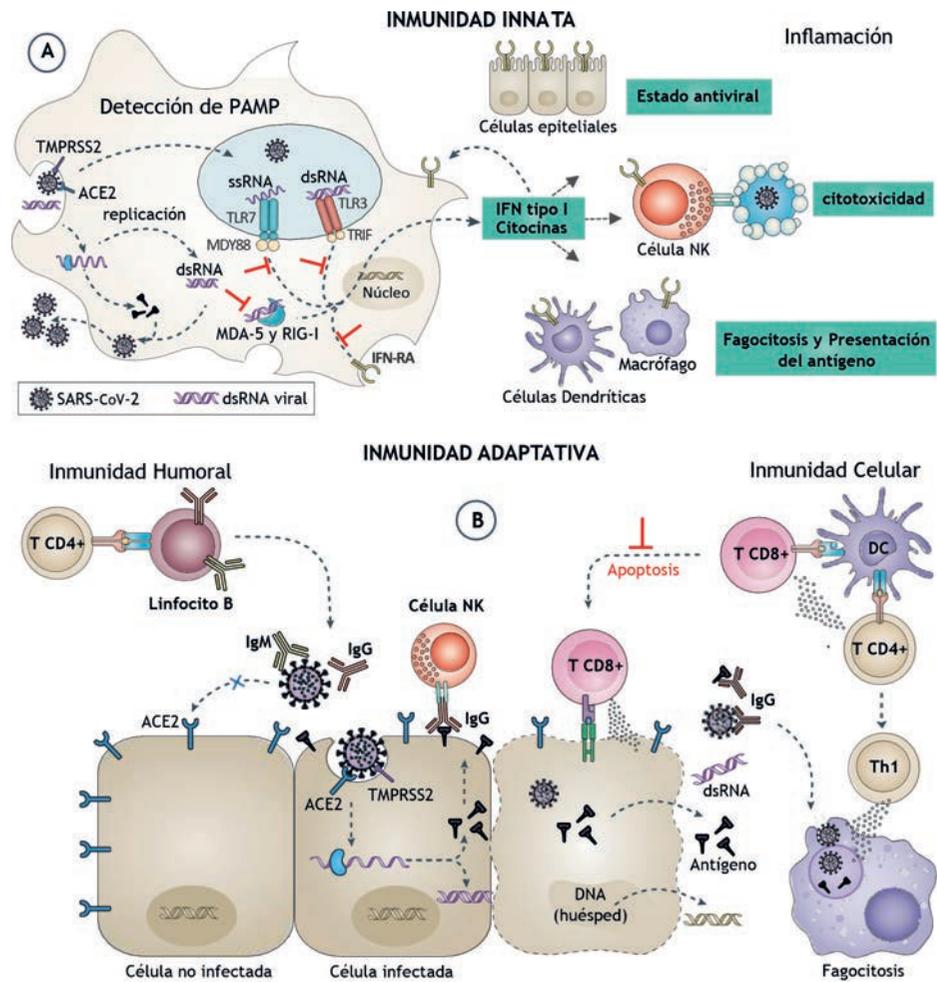
Cinética de las respuestas innatas y adaptativa inmunitarias que erradican a los virus. La inmunidad innata está mediada por IFN de tipo I, que evita la infección, y linfocitos NK, que eliminan a las células infectadas. La inmunidad adaptativa está mediada por anticuerpos y linfocitos citotóxicos CTL, que también bloquean la infección y matan a las células infectadas, respectivamente. Fuente: Adaptada de Abbas, Lichtman & Pillai, 2018.

**Diagrama 1. Funciones biológicas de los interferones tipo I**



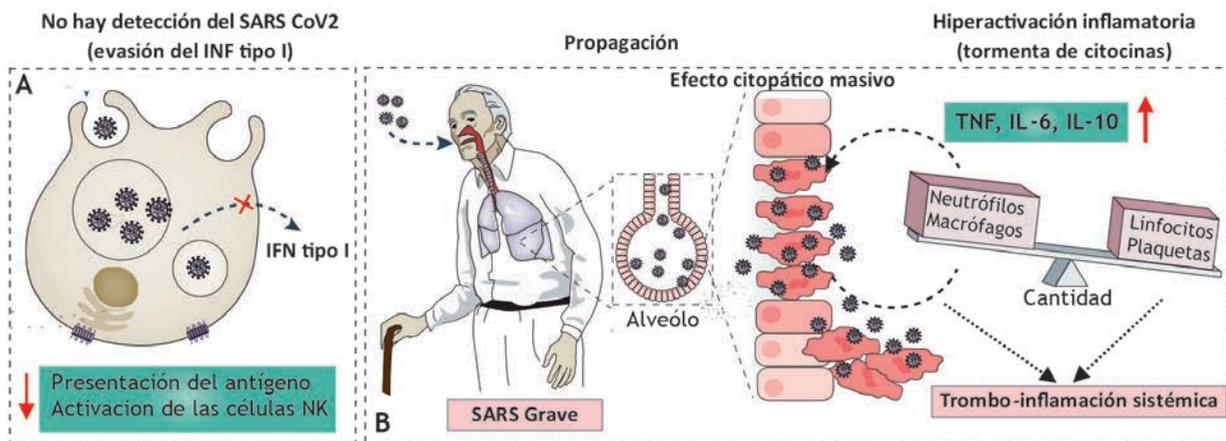
Los IFN tipo I contribuyen a la resistencia frente a la infección viral mediante la unión a receptores de membrana presentes tanto en células infectadas como en células sanas, lo cual dispara diferentes vías de señalización que culminan en lo que se conoce como el estado antiviral y sus efectos corresponden a la degradación del material genético del virus, inhibir la síntesis de proteínas y el ensamblaje proteico, entre otras. Por otra parte, también se incrementa la respuesta inmunológica celular de los linfocitos CD8+, NK y CD4+, así como otras acciones en contra del virus. OAS: 2-5 Oligoadenilato sintetasa. PKR: Proteína quinasa R. ADAR: Adenosindesaminasa específica de ARN. iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible. MHC: Complejo de histocompatibilidad. Proteínas MX: Dinaminas con actividad de GTPasas. mARN: ARN mensajero. dsARN: ARN bicatenario, células naturales asesinas (NK). Fuente: autores de revisión.

**Figura 2. La respuesta inmune en la infección por el virus SARS-CoV-2**



**A)** SARS-CoV-2 es detectado por fagocitos (por ejemplo, macrófagos) a través de la expresión de los receptores endosómicos (TLR3 y TLR7/TLR8) y citosólicos (MDA-5 y RIG-1). Esta activación desencadena la liberación de citocinas e IFN tipo I. El IFN tipo I induce el estado antiviral de las células, activa a las NK para que eliminen células infectadas e induce la maduración de células dendríticas para que activen a linfocitos T CD4+ y CD8+. **B)** Los linfocitos T CD4+ cooperan con los linfocitos CD8+ para aniquilar a las células infectadas e instruyen a los linfocitos B para producir anticuerpos de alta afinidad contra los antígenos del SARS-CoV-2. Los coronavirus pueden evadir: a) el reconocimiento del huésped induciendo vesículas de doble membrana; b) la acción antiviral del IFN tipo I inhibiendo las vías de señalización de receptores que inducen IFN tipo I (como TLR3, TLR7/8, RIG-1 y MDA5) o la vía del receptor que responden al IFN tipo I, o de otras citocinas (como el IFNRA y TNF-R); y c) mecanismos de linfocitos T induciendo apoptosis o muerte celular. Los mecanismos de evasión del virus se muestran en símbolos rojos. Fuente: autores de revisión.

**Figura 3. Inmunopatología de COVID-19**



**A)** Las células infectadas por el virus pueden escapar del reconocimiento del huésped y evadir los efectos de IFN de tipo I, lo que resulta en una replicación viral incontrolada. **B)** La infección y el daño citopático resultante induce la infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos y de linfocitos T (con perfil Th1/Th17) al sitio de infección, promoviendo una mayor inflamación y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. Los anticuerpos son muy importantes para bloquear la infección viral; sin embargo, anticuerpos no neutralizantes de baja afinidad se unen a partículas de virus y facilitan la entrada viral y la infección. En pacientes con COVID-19 grave, pero no en aquellos con enfermedad leve, la linfopenia y trombocitopenia son características comunes, con un número drásticamente reducido de linfocitos T CD4+, T CD8+, linfocitos B y células NK, y plaquetas. La tormenta de citocinas desencadena un ataque violento del sistema inmune al cuerpo, activando la coagulación, que en casos más severos dicha tormenta alcanza a circular en otros órganos (coagulación intravascular diseminada [CID]), provocando el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), que puede conducir a la muerte. Fuente: autores de revisión.

# Cómo detectar SARS-CoV-2 empleando pruebas de laboratorio

Jazmín De la Luz-Armendáriz,<sup>1,2</sup> Luis Gómez-Núñez,<sup>2</sup> Catalina Tufiño-Loza,<sup>2</sup>  
Manuel Zapata-Moreno, María Concepción Chávez-Flores,  
Ricardo Barba-Hernández y José Francisco Rivera-Benítez<sup>2\*</sup>

1 Departamento de Medicina y Zootecnia de Rumiantes, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

2 Laboratorio de Virología, Centro Nacional de Investigaciones Disciplinaria en Salud Animal e Inocuidad, Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, Ciudad de México, México. \*Correo electrónico: rivera.francisco@inifap.gob.mx

Fecha de recepción: 14 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 6 de junio de 2020

## **SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19**

A finales del año 2019, se manifestó en la provincia de Wuhan, China, una nueva enfermedad respiratoria causada por un coronavirus emergente, el cual fue conocido inicialmente como 2019-nCoV. El reporte oficial a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se realizó el 31 de diciembre de 2019.

Posteriormente, al incrementarse los casos de personas contagiadas, se generó gran interés en la comunidad médico-científica, debido a que se trataba de una enfermedad con un alto potencial de diseminación, extendiéndose rápidamente en China y diferentes partes del mundo, lo que desencadenó una pandemia.

Así, el 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad provocada por el 2019-nCoV como COVID-19 (por su acrónimo en inglés, **Coronavirus Disease-2019**) (OMS, 2020). Posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía Viral (ICTV), en particular el grupo de estudio de coronavirus, denominó al agente etiológico como SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés, **Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2**), esto por su gran parecido genético con el SARS-CoV, surgido en 2002 (CSG-ICTV, 2020). En México se confirmó el primer caso el 8 de febrero de 2020 y para el 11 de marzo del mismo año la OMS declaró la pandemia mundial.

Así, al agente infeccioso que causa el padecimiento se le conoce como SARS-CoV-2 y a la enfermedad misma, COVID-19. En este artículo describiremos la importancia del laboratorio

de diagnóstico para detectar al agente que causa la enfermedad –es decir, el SARS-CoV-2– y las pruebas para identificar la **respuesta inmune humoral\*** de los pacientes derivada de la exposición al virus.

Pero, ¿qué es el SARS-CoV-2?, lo primero que debemos entender es que se trata de un virus, el cual está integrado por tres compuestos principales: proteínas, lípidos y material genético de tipo ácido ribonucleico (**ARN\***). Como todos los virus, este agente infeccioso requiere infectar una célula para poder replicarse, dando como resultado la producción de partículas virales con la capacidad de contagiar células vecinas sanas, ocasionando daño en tejidos y órganos. Un individuo enfermo puede excretar partículas virales hacia el medio ambiente, lo que representa un riesgo potencial para quienes no han estado expuestos al SARS-CoV-2.

La forma de disminuir la propagación es evitando el contacto entre personas confirmadas como positivas a la infección viral y el resto de la población aparentemente sana. Sin embargo, se ha advertido que no todas las personas con SARS-CoV-2 presentan los síntomas comúnmente relacionados con la enfermedad. Estos individuos, denominados asintomáticos, suelen excretar el virus al hablar, toser o estornudar, por esto, la Secretaría de Salud en México estableció la Jornada de Nacional de Sana Distancia (del 23 de marzo al 30 de mayo de 2020), a fin de promover el distanciamiento social como una estrategia para reducir el número de contagios y evitar la saturación de los servicios médicos.

El SARS-CoV-2, al ser un agente viral emergente (o anteriormente desconocido), no puede ser tratado con ninguno de los tipos de medicamento antivirales disponibles actualmente, no obstante, se han empleado antibióticos para reducir infecciones secundarias (generalmente bacterianas) y otros medicamentos para disminuir los síntomas asociados con la infección por el virus. Actualmente se realizan ensayos con diferentes fármacos con propiedades antivirales (al menos 138 en fases clínicas). De la misma forma, otra de las

estrategias que pueden coadyuvar a disminuir el riesgo de enfermarse es el empleo de vacunas, las cuales se encuentran en una fase avanzada de desarrollo y evaluación (16 con resultados preliminares en humanos), principalmente en China y Europa (BioRender, 2020).

Pero para determinar si estamos infectados con el SARS-CoV-2, **¿qué debemos hacer?** Es importante saber que al periodo comprendido desde que el virus infecta a una persona hasta que se observan los primeros síntomas se le conoce como **periodo de incubación**, el cual puede durar de dos a siete días; esta etapa indica el intervalo de tiempo desde que se tuvo contacto con la fuente de transmisión (individuo enfermo, confirmado como positivo o asintomático positivo), hasta la manifestación del primer síntoma. El tiempo de recuperación estimado es de 14 días, en este lapso deberán realizarse pruebas de laboratorio que confirmen que el paciente ya no es positivo a la presencia del virus (Guan *et al.*, 2020).

El curso clínico de alguien afectado por el SARS-CoV-2 inicia con síntomas de fatiga, fiebre intermitente de duración prolongada, dolor muscular, tos seca y respiraciones cortas, lo que puede resolverse favorablemente con un diagnóstico oportuno para su manejo. Un escenario posible puede ser que, al progresar negativamente, se genere dificultad respiratoria y tos productiva, llegando a neumonía y con ello, a la admisión hospitalaria, hasta requerir la utilización de ventiladores mecánicos. Los signos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea son poco comunes. Una proporción mayor a 50% se puede presentar como individuos infectados completamente asintomáticos (Sharma, Agarwal, Gupta, Somendra & Saxena, 2020).

De acuerdo con la identificación de estos síntomas, se deberá consultar al médico especialista para la confirmación clínica (el médico o las autoridades sanitarias, con base en el diagnóstico diferencial, determinarán si se es candidato para realizarse una prueba que conduzca a confirmar SARS-CoV-2). Para determinar un caso como positivo es necesario contar con el diagnóstico de

laboratorio, que puede ser de tipo molecular o serológico. Actualmente, el primero es el más utilizado a nivel mundial y nacional, consiste en la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa en tiempo real (**RT-PCR tr\***), la cual nos permite, incluso, cuantificar la **carga viral\***. El **diagnóstico serológico\*** más empleado es el ensayo inmunoenzimático (**ELISA\***), que detecta **anticuerpos\*** generados por las personas infectadas con el SARS-CoV-2. También existen pruebas de diagnóstico conocidas como “pruebas rápidas”, las cuales se llevan a cabo con mínimos requerimientos en cuanto a equipo y reactivos, por lo que se consideran económicas y la obtención de resultados se logra en un corto tiempo. El fundamento de estas pruebas se basa en el reconocimiento de proteínas virales o anticuerpos producidos por los individuos infectados, pero aún no han sido autorizadas en México. Es importante destacar que los resultados de las pruebas rápidas sólo pueden ser interpretados por especialistas y que los casos positivos deben ser confirmados por estudios de laboratorio. Entre estas pruebas rápidas destacan la **quimioluminiscencia\*** y la **cromatografía en fase sólida\*** (Loeffelholz & Tang, 2020).

### **Pruebas de laboratorio, ¿cuáles?, ¿con qué muestras y en qué momento realizarlas?**

El diagnóstico oportuno ha permitido identificar a personas contagiadas con SARS-CoV-2. Derivado del resultado se ha recomendado establecer medidas de prevención, como el distanciamiento social voluntario con el resto de la población considerada como susceptible, lo que ha traído como consecuencia una reducción en la incidencia de casos. El éxito en el diagnóstico de laboratorio dependerá, en gran medida, de tres factores principales: el tipo de muestra y su conservación, el momento en que se realiza la colecta y la prueba empleada en el diagnóstico.

### **Pruebas de diagnóstico para detectar el SARS-CoV-2**

#### **Las muestras**

La colecta de muestras debe llevarse a cabo en un lugar aislado y limpio, por personal capacitado, que debe contar con las medidas

de protección necesarias para evitar la transmisión del virus por contacto directo y/o vía aérea. Dentro de estas medidas se encuentran el lavado de manos con jabón antes y después de la toma de muestras, aplicación de desinfectantes, uso de bata, cubrebocas, lentes protectores o caretas y guantes (Figura 1A) (OPS-OMS, 2020).

Para el diagnóstico molecular del SARS-CoV-2 se han descrito como principales muestras las secreciones colectadas con un hisopado nasofaríngeo, el cual debe ser tomado inclinando la cabeza del paciente hacia atrás e insertando un hisopo largo por la fosa nasal de forma profunda, al retirarse el hisopo debe girarse lentamente (Figura 1B). Una vez obtenida la muestra, el hisopo se debe colocar en tubos con medio de mantenimiento viral o solución salina estéril. La colecta de muestra tiende a ser un procedimiento que causa ligeras molestias, sin embargo, no causa daño posterior.

Recientes investigaciones han descrito que otras muestras, tales como hisopado **orofaríngeo\***, heces, saliva, **lavado broncoalveolar\*** y **biopsias\*** de órganos respiratorios, pueden ser empleadas para el diagnóstico (Wehrhahn *et al.*, 2020; OPS-OMS, 2020). El mantenimiento de las muestras se basa en el tiempo que transcurre entre la colecta y el envío al laboratorio de diagnóstico, por lo que necesariamente deben conservarse en refrigeración (4-8 °C), si serán enviadas dentro de las primeras seis horas; si se remiten de seis a 72 horas después, la muestra se debe congelar (-20 °C) y la ultracongelación (-70 °C) se emplea en aquellas muestras que serán enviadas después de las 72 horas y/o para ser mantenidas durante un periodo prolongado (OPS-OMS, 2020).

### ***El momento adecuado***

La colecta de muestra y su posterior análisis en el laboratorio deberá realizarse de acuerdo con el desarrollo de los síntomas. Se ha observado que las muestras colectadas desde el primer día y hasta los siete de haber comenzado la enfermedad tienen alta posibilidad de resultar positivas. Sin embargo, con el transcurso del

tiempo la probabilidad tiende a disminuir (aproximadamente a las tres semanas del inicio de la enfermedad). En casos extraordinarios se han encontrado resultados positivos hasta las seis semanas. El tipo de muestra también afectará o beneficiará la detección del ARN viral (Wang *et al.*, 2020); se ha identificado que las muestras de hisopo nasal y nasofaríngeo aportan hasta un rango de 30-65% con resultados verdaderos positivos. Las muestras de esputo o expectoraciones, 72%. La que permite un mejor diagnóstico es el lavado broncoalveolar (93%), pero sólo puede ser colectada por personal altamente especializado y por lo general cuando el paciente se encuentra hospitalizado. En la Figura 2 se indica, de acuerdo con el periodo clínico, la muestra requerida y la prueba (molecular y serológica) adecuada a llevar a cabo.

### **Las pruebas**

La prueba empleada más frecuentemente es la RT-PCR en tiempo real, de la cual se han descrito dos ensayos principales (la prueba de Berlín y la del Centro para el Control de Enfermedades [CDC] de Estados Unidos); posteriormente, laboratorios comerciales han puesto a disposición paquetes de fácil implementación, lo cual beneficia a los laboratorios para generar resultados de forma más rápida.

El listado de pruebas moleculares útiles para el diagnóstico de SARS-CoV2 se encuentra publicado en la página web del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE, 2020).<sup>3</sup>

### *Reacción en cadena de la Polimerasa transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR)*

Estas pruebas de diagnóstico molecular se basan en la detección de un fragmento del **genoma\*** del SARS-CoV-2, lo cual confirmaría la infección en una persona. Cabe mencionar que, bajo condiciones

---

<sup>3</sup> Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/instituto-de-diagnostico-y-referencia-epidemiologicos-indre>

naturales y sin previa exposición, nadie tiene el genoma del SARS-CoV-2 en el organismo.

El objetivo de esta prueba es realizar múltiples copias de una porción específica del **ADN\*** empleando diferentes temperaturas durante su procesamiento. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 es un virus con genoma ARN que requiere un paso previo de transcripción reversa que consiste en la formación del ADN complementario (**ADNc\***) a partir del ARN viral; en este momento el ADNc participa como molde para dar inicio al proceso de amplificación. Si existe amplificación del material genético se podrá observar en el equipo de laboratorio una curva que aumenta de forma exponencial conforme avanza el proceso. En las muestras negativas esta curva no se presentará (Figura. 3). La interpretación de la prueba la efectúa el personal capacitado en el laboratorio, que brinda al médico la oportunidad de aplicar el resultado en el seguimiento del paciente. Una variante de esta prueba es la RT-PCR punto final, la cual indica si la muestra es positiva o negativa en términos cualitativos.

Posterior a obtener los resultados se puede realizar la secuenciación parcial o total del genoma viral y llevar a cabo análisis bioinformáticos; ambos son fundamentales para comprender el origen, la epidemiología molecular, desarrollar modelos evolutivos y **análisis filogenéticos\***, con la finalidad de estimar la variabilidad del SARS-CoV-2 que circula en diferentes partes del mundo (Benvenuto *et al.*, 2020). Un ejemplo de la importancia de estas herramientas es que mediante la secuenciación del genoma se identificó un probable origen del SARS-CoV-2, debido a que presentaba 96% de similitud con el genoma de un coronavirus proveniente del murciélago (BatCoV-RatG13) (Zhou *et al.*, 2020). Algunos coronavirus, como el SARS-CoV en 2002 y MERS-CoV, han requerido de **hospederos\*** intermediarios antes de dar el salto interespecie e infectar al humano. En otros estudios basados en la secuencia que codifica para la proteína S del SARS-CoV-2, se mostró 97% de similitud con un coronavirus hallado

en un mamífero nombrado pangolín o también conocido como oso hormiguero escamoso, lo cual sugiere que esta especie puede ser un posible hospedero natural del SARS-CoV-2, aunque faltan más investigaciones en el tema para confirmar el origen (Zhang *et al.*, 2020).

#### *Aislamiento viral*

El aislamiento viral del SARS-CoV-2 se realiza a partir de las muestras positivas de pacientes confirmados, éstas pueden contener partículas virales infecciosas con capacidad de contagiar células en cultivos. Es un procedimiento que se realiza en laboratorio y que permite la infección viral en cultivos celulares (VERO E6) para evidenciar la capacidad infectante del virus por observación directa del **efecto citopático\***, que -en el caso de este virus- es la formación de células gigantes multinucleadas y **lisis celular\***. Este tipo de pruebas contribuye a obtener lotes virales para la estandarización de otras pruebas de diagnóstico y una posible vacuna (Colavita *et al.*, 2020). La utilización de estos exámenes es con fines de investigación, desarrollo de mayores herramientas para implementar medidas de control y para obtener cepas candidatas a vacunas.

#### **Pruebas de laboratorio para detectar la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2**

Se ha descrito que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 producen dos isotipos de inmunoglobulinas (anticuerpos), principalmente inmonoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), tal como sucede ante una infección viral aguda. Los anticuerpos IgM se generan en la respuesta primaria, cuando el sistema inmune reconoce las proteínas virales; la reacción de este anticuerpo se mantiene durante aproximadamente cinco semanas. Los IgG se encuentran dentro de la respuesta secundaria, la cual presenta una mayor duración y se ha caracterizado que su presencia es clave para la protección frente al virus (Astuti & Ysrafil, 2020; Li, Geng, Peng, Meng & Lu, 2020), por lo que contar con pruebas serológicas permite distinguir las diferentes etapas dentro de la infección en las que se encuentran los pacientes con SARS-CoV-2 y realizar estudios epidemiológicos que sirven en la toma de decisiones.

### **Las muestras**

La toma de muestras para el diagnóstico serológico debe llevarse a cabo con las medidas de protección previamente descritas. En este tipo de diagnóstico es necesario contar con el suero obtenido de muestras sanguíneas. Dicha muestra se consigue por punción en vía venosa periférica, de preferencia en el antebrazo (Figura 1C), la cual debe ser identificada y mantenerse en refrigeración (4 °C) máximo 12 horas hasta su procesamiento, es importante destacar que por ningún motivo se debe congelar (OPS-OMS, 2020; Krüttgen *et al.*, 2020).

### **Momento adecuado**

El diagnóstico serológico tiene gran importancia en pacientes que desarrollaron enfermedad leve a moderada y para reconocer la inmunidad poblacional (también descrita como inmunidad de rebaño), lo que permitirá saber qué tan diseminada fue la pandemia en la población y ubicar a individuos que tengan protección (Sethuraman, Sundararaj & Akihida, 2020). El momento adecuado para coleccionar muestras de suero sanguíneo para el análisis de anticuerpos puede ser a los cuatro días (IgM) y a las dos semanas (IgG) de haber comenzado los cuadros clínicos, los picos más altos podrán observarse en la tercera y cuarta semana, respectivamente (Figura 2). La detección de IgM tiende a disminuir a partir de la quinta semana y puede llegar a desaparecer en la séptima. En el caso de la IgG, con los datos disponibles se sabe que puede durar más de dos meses.

### **Las pruebas**

#### **Ensayo inmunoenzimático (ELISA)**

El ensayo inmunoenzimático o ELISA consiste en identificar anticuerpos específicos producidos por los pacientes que se han infectado con el virus SARS-CoV-2. Es importante recordar que los enfermos que tienen anticuerpos pudieron o no presentar los síntomas (la identificación de estos anticuerpos puede realizarse a partir de la segunda semana de iniciada la enfermedad o con fines de monitoreo de la población, en cualquier momento). Este análisis revela si el paciente ha tenido contacto con el SARS-CoV-2 y si ha

desarrollado una respuesta inmune humoral detectable. En las investigaciones recientes se ha descrito que la prueba de ELISA para el SARS-CoV-2 reconoce anticuerpos presentes en muestras de suero; la mencionada prueba consiste en la unión **antígeno\*-**anticuerpo de los isotipos IgG o IgM a las proteínas virales de nucleocápside (N) y de la espícula (S) del SARS-CoV-2. En la prueba, la placa está recubierta con las proteínas N o S. Los anticuerpos de la muestra se unen con los antígenos adheridos, generando el complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac); posteriormente se agrega un anticuerpo secundario conjugado para unirse específicamente con el complejo (Ag-Ac). Finalmente, el sustrato provoca una reacción cromogénica (coloración del reactivo) que es medible en un espectrofotómetro (Amanat *et al.*, 2020). La intensidad de la coloración se relaciona con la concentración de anticuerpos IgG e IgM contra la proteína N o S; cuando el valor del color es mayor que el valor del punto de corte, el resultado es positivo e indica que el paciente fue infectado con el virus SARS-CoV-2 y generó anticuerpos (Krüttgen *et al.*, 2020). Actualmente existen cinco pruebas autorizadas por la FDA (Agencia de alimentos y medicamentos de Estados Unidos) para su uso durante la emergencia sanitaria por el SARS COV-2, enlistadas por la Fundación para Nuevos Diagnósticos Innovadores.<sup>4</sup> En la Figura 4 se observan los pasos a seguir para realizar una prueba de ELISA indirecto.

#### *Seroneutralización*

La seroneutralización es una prueba en la que se evidencia la reacción antígeno-anticuerpo y revela la capacidad neutralizante de los anticuerpos presentes en el suero de pacientes infectados con el SARS-CoV-2. En ella se emplean cultivos celulares, un lote viral de SARS-COV-2 previamente titulado y sueros de pacientes sospechosos o confirmados como positivos al SARS-COV-2 (con las pruebas moleculares). Aquellos sueros que contienen anticuerpos específicos (principalmente IgG) en contra del virus neutralizarán

---

<sup>4</sup>Consultar [www.finddx.org](http://www.finddx.org)

la actividad infectante de éste sobre el cultivo celular, por lo que no se observará presencia de efecto citopático. En monoestratos que se confrontaron con sueros que no contienen estos anticuerpos se advertirá el efecto citopático característico del SARS-CoV-2, resultando la prueba negativa. La mayor dilución de suero que presenta actividad de inhibición del SARS-CoV-2 se registra como el título de anticuerpo neutralizante. Los títulos de neutralización o títulos de anticuerpos contra SARS-CoV-2 oscilan entre 1:80 y 1:480 (Shen *et al.*, 2020).

### **Conclusiones**

El diagnóstico oportuno en el laboratorio ha permitido ubicar a personas infectadas con SARS-CoV-2, logrando establecer medidas de control que han favorecido la reducción en la incidencia de casos a nivel mundial. Es importante destacar que estos avances se han alcanzado por la implementación de pruebas moleculares que coadyuvan a realizar el diagnóstico confirmatorio, a conocer las características genéticas y determinar el comportamiento evolutivo del virus. De la misma forma, las pruebas serológicas ayudan a conocer la respuesta inmune humoral producida por el paciente, identificando así poblaciones vulnerables a posibles infecciones o re-infecciones con el SARS-CoV-2. Por lo antes mencionado, se enfatiza que ambos tipos de diagnóstico son esenciales para establecer futuras medidas de prevención, control a largo plazo y un mejor manejo de la COVID-19.

### **Glosario**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**ADNc:** Ácido desoxirribonucleico complementario.

**Análisis filogenético:** Estudio que se emplea para conocer el origen y la evolución genética de un agente.

**Anticuerpos:** Proteínas que reconocen antígenos específicos y se encuentran en el suero sanguíneo.

**Antígeno:** Partícula que es reconocida como extraña por el sistema inmune.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**Biopsia:** Porción de un órgano que se emplea para ser analizada.

**Carga viral:** Cantidad de partículas virales en una muestra.

**Cromatografía en fase sólida:** Prueba de diagnóstico rápido que detecta la presencia de anticuerpos específicos en contra de SARS-CoV-2.

**Diagnóstico serológico:** Pruebas que detectan la presencia de anticuerpos en muestras de suero.

**Efecto citopático:** Efecto que causan los virus sobre un cultivo celular.

**ELISA:** Ensayo inmunoenzimático.

**Genoma:** Secuencia de bases nucleotídicas, las cuales pueden codificar proteínas con funciones biológicas.

**Hospedero:** Organismo que alberga agentes infecciosos en su interior.

**Lavado broncoalveolar:** Toma de muestra en aparato respiratorio bajo y se realiza *post mortem*.

**Lisis celular:** Muerte de las células por efecto viral.

**Orofaringeo:** Región anatómica formada por la cavidad oral y la faringe.

**Quimioluminiscencia:** Prueba de diagnóstico rápido que detecta la presencia de anticuerpos específicos, puede haber metodologías útiles para el diagnóstico de la infección con SARS-CoV-2.

**Respuesta inmune humoral:** Respuesta del sistema inmune que se da por la presencia de un antígeno ante el cual se producen anticuerpos.

**RT-PCR tr:** Reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa.

## Referencias

Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S., Nguyen, T., Chromikova, V., McMahon M., Moran, T. *et al.* (2020). A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*. doi:10.1038/s41591-020-0913-5.

Astuti, I., & Ysrafil. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412. doi: 10.1016 / j.dsx.2020.04.020

Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 455-459. doi: 10.1002/jmv.25688

- BioRender. (2020).** *COVID-19 vaccine & therapeutics tracker*. Recuperado de [www.biorender.com/covid-vaccine-tracker](http://www.biorender.com/covid-vaccine-tracker)
- CDC. (2020).** Interim Guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19. Recuperado de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P., Castilletti C. et al. (2020).** SARS-CoV-2 Isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), M20-1176. doi: 10.7326/M20-1176
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (CSG-ICTV). (2020).** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
- Foundation for Innovative New Diagnostics. (2020).** *SARS-CoV-2 diagnostic pipeline*. Recuperado de: [https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=show-all#diag\\_tab](https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=show-all#diag_tab)
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Zhong, N. S. et al. (2020).** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- INBRE. (2020).** *Listado de pruebas moleculares útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México* (actualizado al 7 de mayo de 2020). Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/instituto-de-diagnostico-y-referencia-epidemiologicos-indre>
- Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M., Imöhl, M., & Kleines, M. (2020).** Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *Journal of Clinical Virology*, 128. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104394
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Loeffelholz, M. J., & Tang, Y. W. (2020).** Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. *Emerging Microbes & Infections*, 9, 1-26. doi: 10.1080 / 22221751.2020.1745095

**Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (28 de enero de 2020).** *Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV).* Washington, DC: PAHO/WHO. Recuperado de <https://www.paho.org/es/file/58508/download?token=fc-5J8kWB>

**Organización Mundial de la Salud (febrero de 2020).** *Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020.* Recuperado de <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

**Sethuraman, N., Sundararaj, S. J., & Akihida, R. (2020).** Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, 323(22), 2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259

**Sharma, R., Agarwal, M., Gupta, M., Somendra, S., & Saxena, S. K. (2020).** Clinical Characteristics and differential clinical diagnosis of novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). En S. K. Saxena (ed.), *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics* (pp. 55-70). Singapore: Springer.

**Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J. & Wei, J. (2020).** Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*, 323(16), 1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783

**Villalobo P. E. (2020).** ¿Cómo se detecta si un paciente está infectado por coronavirus? Recuperado de <https://theconversation.com/como-se-detecta-si-un-paciente-esta-infectado-por-coronavirus-134003>

**Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020).** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 323(18), 1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786

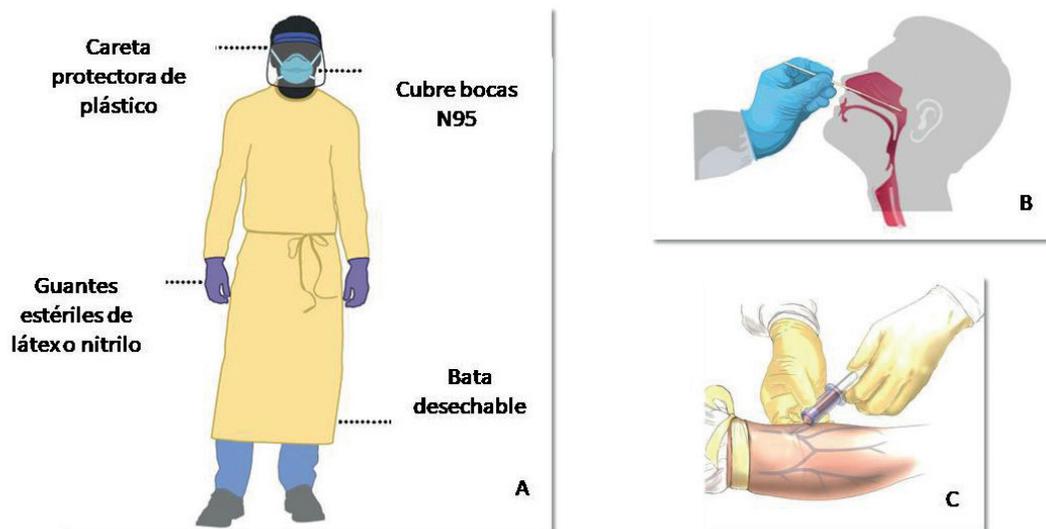
**Wehrhahn, M. C., Robson, J., Brown, S., Bursle, E., Byrne, S., New, D. Chong, S., Newcombe, J. P., Sivertsen, T., & Hadlow, N. (2020).** Self-collection: an appropriate alternative during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Clinical Virology*, 104417. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104417

**Winslow, T. (2007).** *Circulatory system Medical and Scientific Illustration.* Recuperado de <https://www.teresewinslow.com/#/circulatory/>

Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022

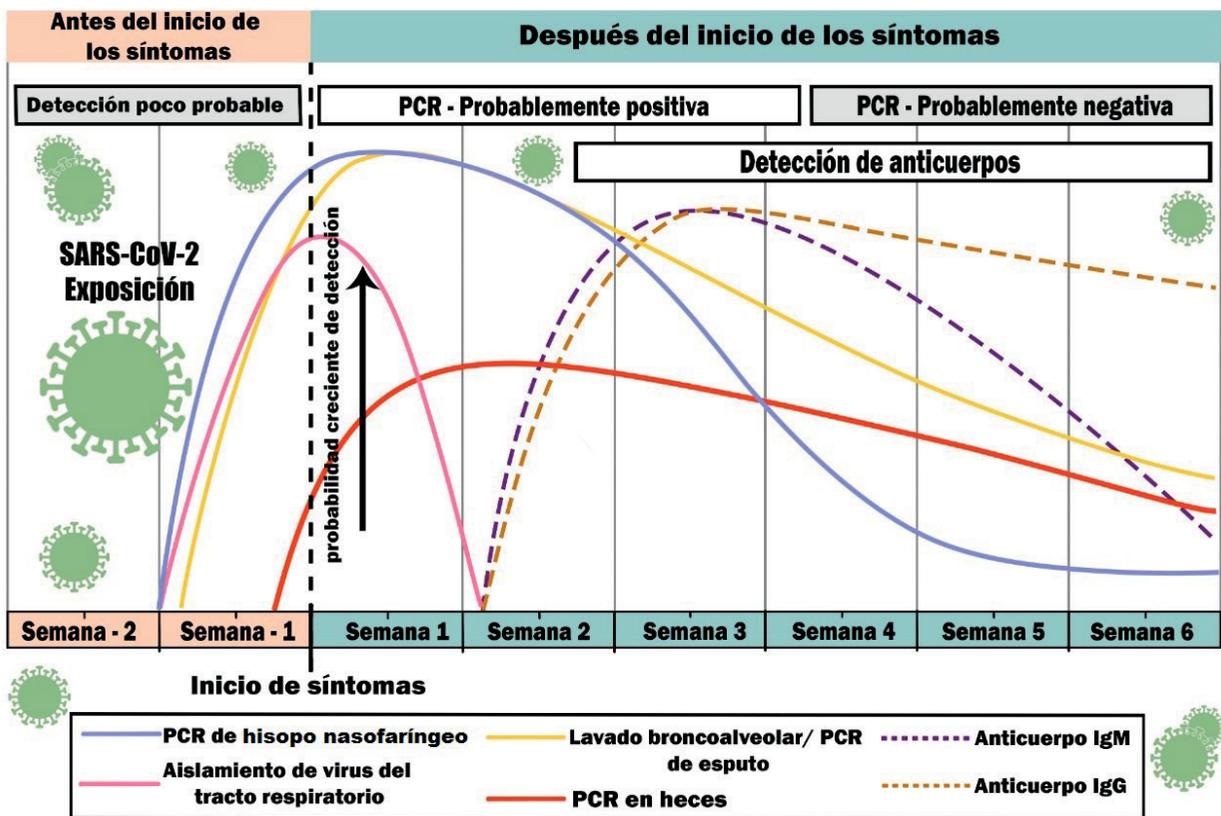
Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., & Chen, H. D. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270-273. doi: 10.1038 / s41586-020-2012-7

Figura 1.



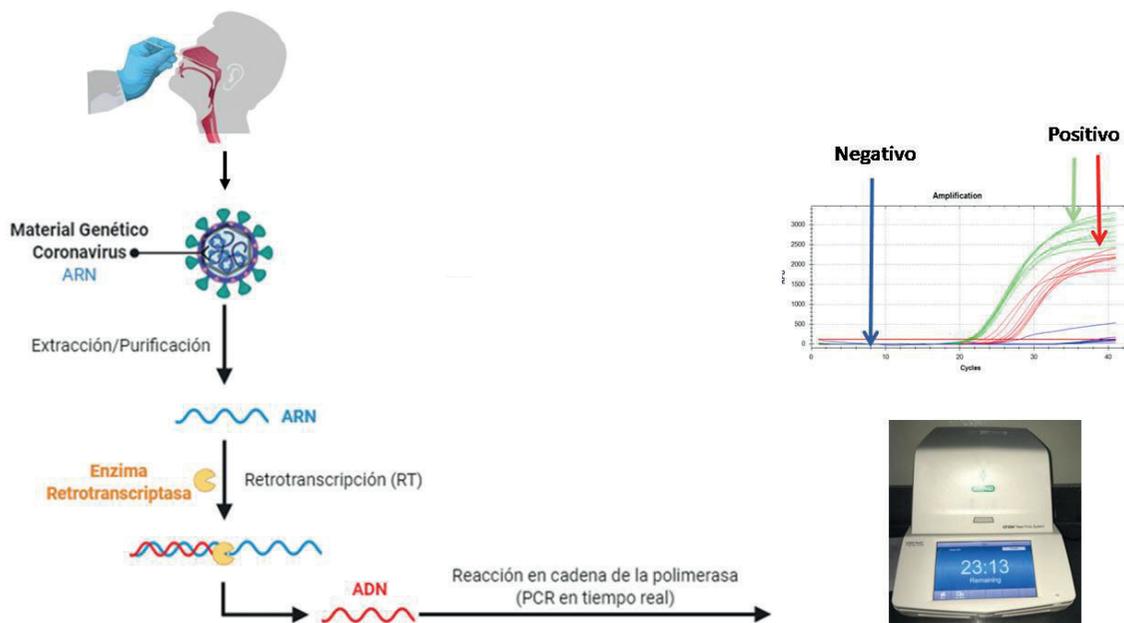
Esquema representativo del muestreo para SARS-CoV-2. **A)** Vestimenta de bioseguridad requerida por el personal que lleva a cabo la toma de muestra del paciente sospechoso de infección viral. **B)** Toma de muestra nasofaríngea para diagnóstico molecular. **C)** Toma de muestra de sangre periférica para diagnóstico serológico. Fuente: Adaptada de CDC, 2020, y Winslow, 2007.

Figura 2. Relación entre diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio



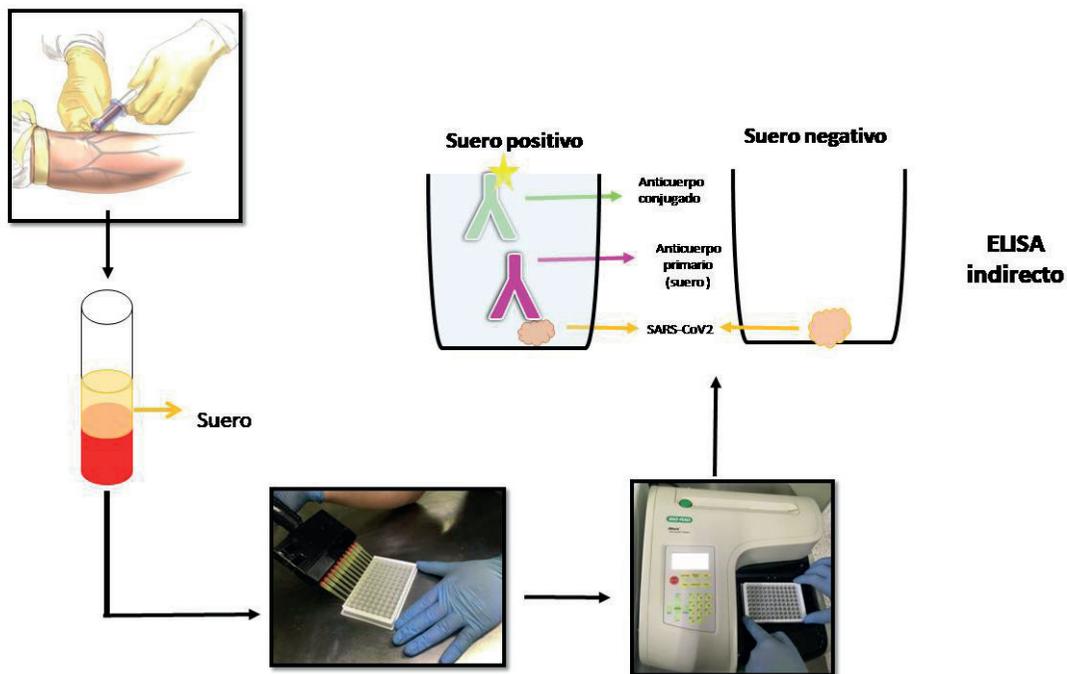
Fuente: Adaptada por Coyotecatl de Sethuraman *et al.*, 2020.

**Figura 3. Proceso de diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa en tiempo real para SARS-CoV-2**



Fuente: Adaptada de Villalobo, 2020.

**Figura 4. Proceso de diagnóstico serológico con un ELISA indirecto para detectar anticuerpos específicos en pacientes infectados con SARS-CoV-2**



Fuente: Elaboración propia

# Mitos y verdades alrededor del **SARS-CoV-2**

Ericel Hernández-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio # 6 de Epidemiología y Diagnóstico Molecular de Patógenos (LEDIMP). Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Av. Universidad s/n, col. Cinco Señores, Oaxaca, México. Correo electrónico: ericledimp@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 23 de mayo de 2020

Desde su comienzo –a finales de diciembre de 2019–, la enfermedad llamada COVID-19 (del inglés *Coronavirus Disease-19*) o del coronavirus de 2019 ha sido objeto de muchos mitos; por ejemplo, su origen, forma de contagio o la temperatura que lo “mata”, entre otros. Incontables personas alrededor del mundo consideran que el virus fue creado en un laboratorio como un arma biológica, que las mascotas se pueden contagiar, que el mosquito causante del dengue también transmite esta enfermedad o que las temperaturas altas o bajas “aniquilan” al coronavirus, pero ninguna de esas aseveraciones es correcta, lo que significa que el virus surgió de manera natural, que las mascotas no lo transmiten, que los mosquitos no propagan la enfermedad y que las temperaturas altas o heladas no lo eliminan. En este capítulo se aclararán esos mitos y se explicarán las verdades al respecto.

#### **SARS-CoV-2: ¿virus de laboratorio?**

Mucho se ha especulado acerca del origen del SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, pues mucha gente alrededor del mundo afirma que este virus tuvo su origen en un laboratorio y que fue creado como un tipo de arma biológica, pero, ¿acaso es esto posible?

En principio, efectivamente la tecnología actual permite la creación de virus quimeras, es decir, confeccionados con fragmentos de material genético de diferentes virus, que han

sido elaborados principalmente en laboratorios para hacer vacunas, por ejemplo, el virus del dengue. Sin embargo, rastrearlos es muy fácil, puesto que se puede identificar de qué virus provienen esos fragmentos mediante una **secuencia\*** de cuatro letras que conforman al ácido **dexorribonucleico\*** (ADN) o al **ácido ribonucleico\*** (ARN), que son las moléculas capaces de resguardar la información genética.

Todos los organismos vivos tienen como material genético al ADN, pero los virus pueden poseer ADN o ARN; ambos se componen de unidades llamadas **nucleótidos\***, integrados a su vez por tres estructuras básicas: un grupo fosfato, un azúcar y una base nitrogenada, esta última es la que le da el nombre a cada nucleótido (Figura 1) y su inicial es la letra que se lee en la secuencia. Para el ADN son A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timina); mientras que para el ARN se conservan A, C y G, en tanto que la T es reemplazada por U (uracilo) (Figura 2). Estas cuatro letras pueden ser traducidas del lenguaje del ADN o ARN al lenguaje de 20 letras de los aminoácidos, que son las moléculas que forman a las proteínas. Si el SARS-CoV-2 se hubiera elaborado en un laboratorio, sería fácilmente identificado por su secuencia, la cual consiste en una sucesión de las cuatro letras ya mencionadas (Figura 3), cuya longitud puede ser desde 4 mil letras en los virus más pequeños, hasta 3 mil millones, como en el genoma humano.

El hecho de que muchos organismos posean los mismos genes, pero con algunas diferencias en su secuencia de letras, facilita detectar un virus de laboratorio de aquel generado naturalmente, pues la tecnología actual sólo es capaz de unir fragmentos grandes de ADN o ARN y no utilizar una serie a la cual se le pueden hacer cambios específicos en un solo lugar. Por ejemplo, pensemos en crear un virus que tiene 4 mil letras, éste podría generarse a partir de cuatro diferentes virus de los cuales se tomarían mil letras seguidas de cada uno, de modo que al compararlo con las secuencias de otros virus rápidamente se identificaría de cuáles proviene cada fragmento.

El caso del SARS-CoV-2 no es el de un virus de laboratorio, pues comparte similitudes con otros coronavirus a lo largo de sus 30 mil letras, pero esas semejanzas son cortadas por pequeñas diferencias que se encuentran en un solo lugar y que rompen completamente la regla de las letras seguidas, por lo cual, el virus causante de COVID-19 surgió de manera natural (Andersen *et al.*, 2020) (Figura 4).

### **¿Las mascotas se contagian con el SARS-CoV-2?**

El SARS-CoV-2 es un virus que, según los estudios, derivó de un murciélago, por lo que no es difícil pensar que pudiera infectar también a otros animales como las mascotas y que éstas contagien a las personas. Este mito, además, es reforzado por el hecho de que en Estados Unidos se encontró que una tigresa en un zoológico de Nueva York resultó positiva para SARS-CoV-2 y que en Hong Kong, China, dos perros dieron positivo a la enfermedad, y también un gato en Bélgica (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2020).

Sin embargo, los estudios que se efectuaron en dichos ejemplares mostraron que, a pesar de haber desarrollado la enfermedad, hasta el momento no existe ninguna evidencia de contagio de algún animal domesticado hacia el humano. No obstante, esto podría suceder en el futuro, pues los virus son los organismos con mayor velocidad de mutación que podrían lograr propagarse a través de mascotas. Entonces, por ahora la población puede estar tranquila y no provocar una paranoia que termine con el sacrificio de animales por miedo al contagio de COVID-19 a través de ellos.

### **¿El mosquito que transmite al dengue también puede transmitir el SARS-CoV-2?**

Este es el mito más fácil de responder y desenmascarar. En términos biológicos existe un proceso que nos ayuda a explicarlo: **adaptación\***, bajo el cual los organismos tienen que adquirir la capacidad de sobrevivir en ciertas condiciones ambientales que, en el caso de los virus, esas circunstancias son las del huésped al que infectan, aunque no todos los organismos logran hacerlo y terminan por extinguirse.

En lo que respecta al SARS-CoV-2, es un virus que se ha determinado como proveniente de un murciélago y cuando entró en contacto con las personas se enfrentó a un ambiente diferente, al que logró adaptarse y pudo causarles una enfermedad, pero este proceso fue directo y no necesitó de un huésped intermedio, como el mosquito del dengue (Organización Mundial de la Salud, 2020). Lo anterior significa que el virus no requiere de ningún vector para infectar a la gente y, por tanto, el SARS-CoV-2 no está adaptado al mosquito para transmitirse de esa manera.

### **¿Las temperaturas altas o bajas matan al virus SARS-CoV-2?**

Otro mito que se ha difundido es que el virus muere a temperaturas altas o bajas. Lo cierto es que estos organismos no mueren, ya que al no ser considerados como seres vivos no se puede decir que mueren, en todo caso son inactivados o eliminados. Luego, hay quienes piensan que por tomar bebidas calientes el virus es exterminado, sin embargo, la temperatura corporal se mantiene igual, aunque se tome una bebida muy caliente o fría, por lo que eso es completamente falso (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2020). De igual manera, el virus logra persistir por varias horas en el ambiente, independientemente de que sea un clima frío o caluroso.

#### **Glosario**

**Ácido desoxirribonucleico (ADN):** Molécula que almacena la información genética en los organismos vivos.

**Ácido ribonucleico (ARN):** Intermediario entre el ADN y las proteínas para la síntesis de estas últimas; en el caso de algunos virus como el SARS-CoV-2, es el que almacena su información genética.

**Adaptación biológica:** Proceso mediante el cual un organismo desarrolla la capacidad de sobrevivir en un entorno diferente, variando sus estrategias e incluso sus características físicas para lograrlo.

**Nucleótido:** Unidades que forman a los ácidos nucleicos, ADN y ARN, formadas por un grupo fosfato, un azúcar de cinco carbonos y una base nitrogenada.

**Secuencia (de ADN):** Sucesión de letras (nucleótidos) que representan a la estructura primaria del ADN.

## Referencias

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Homes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26, 450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

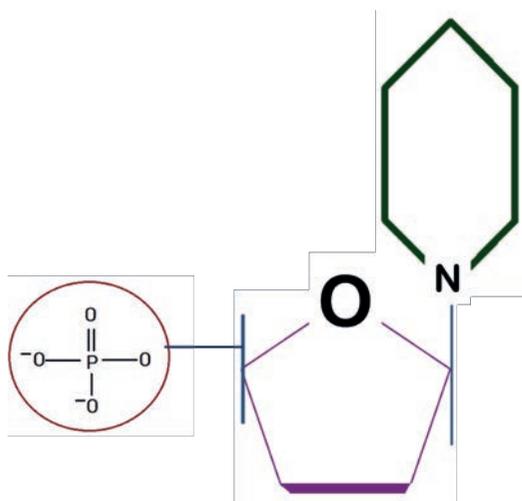
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2020). *El COVID-19 y los animales*. Recuperado de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>

Fuentes-Mascorro, G. (2019). El núcleo. *Ra ríó guendaruyubi*, 1(3), 17-26.

National Center for Biotechnology Information. (2020). *NCBI SARS CoV-2 resources*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>

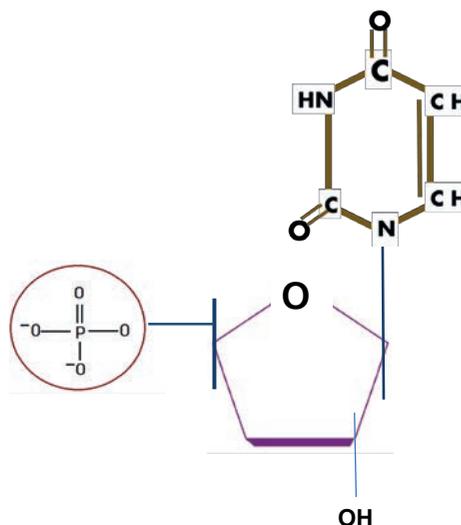
Organización Mundial de la Salud. (2020). *Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. Recuperado de <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>

**Figura 1. Nucleótido constituido de un grupo fosfato (en círculo rojo), un azúcar ribosa (en lila) y una base nitrogenada (en verde)**



Fuente: Fuentes-Mascorro, 2019.

**Figura 2. Nucleótido de ARN con uracilo como base nitrogenada**



Fuente: Fuentes-Mascorro, 2019.

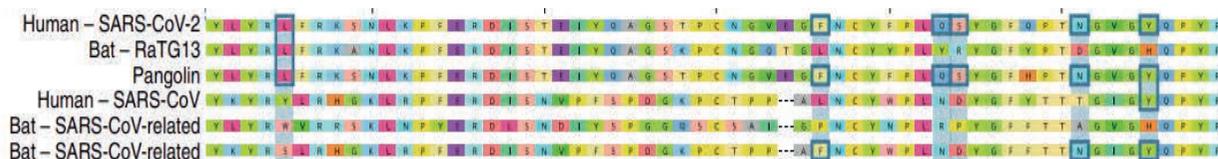
**Figura 3. Secuencia de un fragmento del material genético del SARS-CoV-2**

```

ATTAAAGGTTTATACCTTCCCAGGTAACAAACCAACCAACTTTTCGATCTCTTGTAGATCTGTTCTCTAAA
CGAACTTTAAAATCTGTGTGGCTGTCACTCGGCTGCATGCTTAGTGCACTCACGCAGTATAATTAATAAC
TAATTACTGTCGTTGACAGGACACGAGTAACTCGTCTATCTTCTGCAGGCTGCTTACGGTTTCGTCCTGTG
TTGCAGCCGATCATCAGCACATCTAGGTTTTCGTCCGGGTGTGACCGAAAAGGTAAGATGGAGAGCCTTGTC
    
```

Fuente: NCBI, 2020.

**Figura 3.**



Los que infectan al murciélago (Bat), pangolín y el SARS-CoV-1. Se observan diferencias Fragmento de una secuencia traducida de las cuatro letras del ARN a 20 letras de aminoácidos, donde se comparan las secuencias del SARS-CoV-2 con las de otros coronavirus, como en un solo sitio (cuadros azules) entre cada secuencia que rompen la continuidad y que evidencia el origen natural del virus causante de COVID-19. Fuente: Andersen *et al.*, 2020.

# SARS-CoV-2: ¿qué pasa en **animales domésticos y silvestres?**

Gisela Fuentes-Mascorro<sup>1\*</sup> y Luz María Ramírez-Acevedo<sup>2</sup>

1 Laboratorio de Investigación en Reproducción Animal (LIRA), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Av. Universidad s/n, col. 5 Señores, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, C.P. 68120. Correo electrónico: lirauabjo@gmail.com

2 Laboratorio Clínico Veterinario. Calle Manuel Sabino Crespo núm. 605, col. Centro, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, C.P. 68000.

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 5 de junio de 2020

## Conceptos previos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como zoonosis (del griego zoo= animal y *nosis*= enfermedad) a las enfermedades que de manera natural se transmiten de animales vertebrados al hombre y de éste a ellos, las cuales pueden abarcar más de 70% de las patologías del mundo (Espinoza, 2019). Este término también se aplica a los padecimientos infecciosos, bacterianos, víricos, fúngicos y parasitarios que afectan tanto a humanos como a animales.

Se pueden dividir en **antropozoonosis**, que son las enfermedades transmitidas de las personas a los animales, como la **tuberculosis\*** humana; en **zooantroponosis**, aquellas que se propagan de los animales a los humanos, por ejemplo, la **brucelosis\***, y en **amfixenosis**, donde es posible transferir la infección en los dos sentidos, como sucede con las infecciones por ***Staphylococcus aureus\**** (Darwich, 2014; Espinoza, 2019). Esta transmisión puede ocurrir a través de los alimentos, el agua, del contacto directo con animales, por **fómites\*** o contaminación ambiental (OMS, OIE & FAO, 2019).

Es de suma importancia considerar que el animal o persona que transmite el agente causal de la enfermedad no necesariamente se contagia a causa de éste, por lo que es un portador silencioso. Los individuos afectados -con o sin signos de la enfermedad- pueden diseminar el agente y contribuyen a su permanencia, convirtiéndose en reservorios (Selva, 2019). La presencia de portadores y reservorios, y su movilidad combinada con la interacción con el medio ambiente forman redes complejas que dificultan el control y erradicación de las zoonosis.

### **El caso de la pandemia COVID-19 causada por SARS-CoV-2**

De manera general se ha reportado que los coronavirus alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ) infectan a mamíferos, y los gamma ( $\gamma$ ) y delta ( $\delta$ ) a las aves y los peces (Chen, Liu & Guo, 2020). El virus SARS-CoV-2 es de reciente ingreso a la población humana, originando la pandemia COVID-19; tiene una **homología\*** de 96% con el  $\beta$ -coronavirus, aislado de varias especies de murciélagos del género *Rhinolophus* en la población de Yunnan en 2013, y 92% de homología con los virus parecidos a SARS que circulan en murciélagos, además de que 90% de los virus similares a SARS han sido aislados del género *Rhinolophus* (Tang *et al.*, 2006; Ge *et al.*, 2013; Hu, Ge, Wang & Shi, 2015; OIE, 2020a), el cual se localiza ampliamente en Asia, Oriente Medio, África y Europa. La Universidad de Agricultura del Sur de China reportó al pangolín como posible huésped intermediario para SARS-CoV-2 (South China Agricultural University, 2020); sin embargo, Cyranoski (2020) aclara que después de revisar cuidadosamente los datos, el coronavirus de los pangolines sólo tiene una similitud que oscila entre 90.23% y 91.02% con el SARS-CoV-2, por lo que se puede descartar a este animal como el intermediario en la transmisión (Xingguang *et al.*, 2020). Dabravolski y Kavalionak (2020) encontraron que las glicoproteínas de las espículas de SARS-CoV-2 tienen semejanza con de un  $\beta$ -coronavirus de yak (YAK/HY24/CH/2017).

No se ha podido precisar si el inicio de esta pandemia en el mercado de Wuhan se debió a la interacción de los visitantes, a la comida expendida ahí o a los animales que en dicho sitio se venden. Lo que sí está claro es que el virus SARS-CoV-2 se aisló con facilidad de los animales del mercado, que permanece viable en el medio ambiente y que es fácil de aislar y cultivar (OIE, 2020a) (Figura 1).

Es importante destacar que la propagación actual de COVID-19 ha sido resultado de la transmisión de humano a humano (Figura 2). Hasta la fecha no existe evidencia científica de que los animales de compañía puedan transmitir la enfermedad (OIE, 2020c) (Figura 3).

## **Casos reportados a la Organización Mundial de Sanidad Animal OIE\***

### **Primer caso**

El 7 de marzo de 2020, el Departamento de Pesca y Conservación de Hong Kong reportó haber puesto en cuarentena el 26 de febrero anterior a un perro raza **pomerania\*** de 17 años de edad, castrado, con **soplo cardíaco\*** de grado II, **hipertensión sistémica y pulmonar\***, **enfermedad renal crónica\***, **hipotiroidismo\*** e **hiperadrenocorticismo\*** (Sit *et al.*, 2020), cuya dueña fue hospitalizada debido a COVID-19. El servicio veterinario realizó examen físico general y tomó con hisopo **muestras rectales\***, nasales, orales y de heces depositadas por el animal en las instalaciones de cuarentena; las muestras nasales y orales resultaron positivas para SARS-CoV-2, pero el perro no exhibió signos clínicos específicos (OIE, 2020e).

El reporte del caso se continuó y el 28 de febrero se tomaron muestras nasales, orales y rectales, así como de heces. Las muestras orales y nasales dieron positivo para SARS-CoV-2. El 2, 5 y 9 de marzo se tomaron con hisopo muestras nasales, resultando positivas a SARS-CoV-2. El 11 y 13 de marzo las muestras tanto orales como nasales dieron negativo. No se detectó ningún signo clínico en el perro durante toda la cuarenta, por lo que después de las dos pruebas negativas se devolvió el perro a su dueña el 14 de marzo y murió el 16 de marzo. La causa de la muerte **no está asociada** con SARS-CoV-2 (OIE, 2020f; Sit *et al.*, 2020). El gobierno de Hong Kong puso en cuarentena por 14 días a las mascotas de los humanos que dieron positivo a COVID-19. (Figuras 4 y 5).

### **Segundo caso** (OIE, 2020g)

Un gato en Bélgica. El 18 de marzo de 2020, la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Lieja informó haber detectado ARN del virus SARS-CoV-2 en las heces y vómito de un gato que mostraba signos clínicos sugerentes de enfermedad digestiva y respiratoria.

El 19 de marzo de 2020 se solicitó al Grupo Nacional de Evaluación de Riesgos de Bélgica la revisión del caso y el 23 de marzo determinó que los valores de **PCR cuantitativa\*** eran compatibles con un alto número de copias del genoma viral SARS-CoV-2 y los signos clínicos del gato también lo eran con una infección causada por coronavirus.

**Tercer caso** (OIE, 2020h)

Se recibió un reporte el 6 de abril de 2020 que informaba de cinco tigres y tres leones alojados en dos recintos del zoológico del Bronx, en Nueva York. De los tigres, uno mostró signos clínicos de enfermedad el 27 de marzo y para el 3 de abril otros tres y los leones presentaban signos clínicos consistentes en tos seca y algunos jadeos, un solo animal con inapetencia, ninguno con dificultad respiratoria. El laboratorio del Centro de Diagnóstico de Salud Animal de la Universidad de Cornell realizó reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa **RT-PCR\*** (Figura 6) el 3 de abril y **secuenciación génica\*** el día 5 de ese mismo mes de muestras tomadas en los tigres. El Laboratorio Nacional de Servicios Veterinarios llevó a cabo RT-PCR y secuenciación génica de las muestras tomadas el 4 de abril, resultando todas positivas a SARS-CoV-2. El personal del zoológico sospecha de transmisión por humano.

17 de abril de 2020 (OIE, 2020i). El zoológico reportó que era probable que la infección haya sido transmitida por un humano, que los animales que presentaron signos clínicos estaban mejorando progresivamente y no había otros casos sospechosos.

**Cuarto caso** (OIE, 2020j).

Reporte realizado el 22 de abril de 2020 de dos gatos domésticos *Felis catus*, uno del poblado de Nassau y el otro del poblado de Orange, ambos en Nueva York. Los dos felinos presentaron estornudos y secreción ocular, y después de dar negativo para otros virus se envió la prueba al laboratorio nacional de servicios veterinarios, el cual realizó la identificación por RT-PCR y la **secuencia génica\***, dando

positivo para SARS-CoV-2. Uno de los gatos provenía de un hogar con una persona afectada por COVID-19, el otro procedía de un hogar ubicado en una zona en la que había casos de la enfermedad y se le permitía al animal circulación libre. Las pruebas posteriores indicaron que los gatos estaban eliminando la infección y se esperaba que ambos se recuperaran completamente.

#### **Quinto caso** (ProMed, 2020)

En dos gatos se tomaron muestras rectales y nasofaríngeas con hisopo, se hizo reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con transcriptasa inversa **qRT-PCR\*** en el laboratorio que colabora con la OIE en el Instituto Pasteur, dando positivo para SARS-CoV-2 la muestra rectal de uno de los gatos, el cual presentó signos respiratorios y digestivos leves. Se sospechaba que los dueños estaban infectados con COVID-19.

#### **Sexto caso**

El Ministerio de Agricultura, Naturaleza y Calidad Alimentaria de los Países Bajos informó el 26 de abril de 2020 que en tres granjas de visón *Mustela lutreola* (Figura 6), en la provincia de Noord Brabant, se detectó SARS-CoV-2. Los visones mostraron signos gastrointestinales y respiratorios, fueron enviados (no se aclara si muestras o animales) al Servicio de Salud Animal para ser examinados. Se indica que se incrementó la mortalidad de animales en la granja, sin especificarse el porcentaje. Los resultados revelaron por PCR la presencia de SARS-CoV-2. Dos empleados de la granja reportaron signos de SARS-CoV-2, sin ser confirmados.

El 25 de abril, en una segunda granja de visón en la misma provincia de Noord Brabant, con 7, 500 visones adultos, también hubo un brote de SARS-CoV-2; se encontró signología respiratoria en los animales e incremento en la mortalidad. Uno de los empleados presentaba signos de COVID-19 y los dueños tenían signos como de resfriado. Se puso en cuarentena a las dos granjas y serían monitoreadas.

### **Casos reportados por la literatura<sup>3</sup>**

#### **Perro**

Pastor alemán macho de 2.5 años con buen estado de salud, cuyo propietario presentó síntomas el 10 de marzo y el 17 de ese mismo mes fue diagnosticado con COVID-19. El perro se mantuvo en su hogar, se tomaron muestras con hisopo vía nasal y oral el 17 y 19 de marzo, dando positivo para SARS-CoV-2; se volvió a obtener muestras nasal y oral con hisopo los días 20, 23, 24 y 30 de marzo que resultaron negativas (Sit *et al.*, 2020).

Al pomerania en Honk Kong de 17 años se le tomó muestra de suero el 3 de marzo y al pastor alemán de 2.5 años el 19 y 30 de marzo, se realizó la prueba de neutralización por reducción en placas para determinar la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2. El pomerania dio positivo, presentando anticuerpos contra el virus, y el pastor alemán dio negativo; también se secuenció el genoma viral, encontrándose que se podía distinguir con claridad el de cada uno (Sit *et al.*, 2020). Sit *et al.* (2020) concluyen que el receptor celular para SARS-CoV-2 es similar en perros y humanos, es posible el paso del virus de una persona a un animal, aclarando que en el hogar del pastor alemán éste convivió con otro perro que fue negativo a las pruebas, por lo que no parece haber transmisión de perro a perro (Figura 7).

#### **Gato**

Zhang *et al.* (2020) tomaron 143 muestras de gatos de la ciudad de Wuhan, 39 de ellas antes del brote de COVID-19 (de sueros guardados en su laboratorio de trabajos previos a los primeros meses de 2019), todas las demás después del brote; buscaron por Elisa de inmunoabsorción (Figura 8) la unión al dominio de un receptor recombinante de la proteína S de la espícula de SARS-CoV-2, encontrando 15 animales positivos. El suero de los gatos

---

<sup>3</sup> Los ya presentados por el reporte hecho a la OIE no se repiten.

contenía anticuerpos contra la proteína S de la espícula de SARS-CoV-2, esto significa que los animales en algún momento tuvieron contacto con el virus. De estas 15 muestras se realizó la prueba de **seroneutralización\*** del virus, hallando que 11 de ellos podían neutralizar el virus en una escala de muy poco a poco, llevaron a cabo un **western blot\*** para verificar la presencia de IgG (anticuerpo) contra SARS-CoV-2, encontrando que sólo tres gatos lo presentaban; es decir, los tres gatos en los que se detectó producción de anticuerpos contra SARS-CoV-2 pertenecían a pacientes que habían cursado con COVID-19. De este artículo queda claro que un paciente con COVID-19 excreta el virus, si convive con su animal de compañía puede transmitírselo y que el gato es capaz de generar anticuerpos contra ese virus, por lo que se prueba la transmisión humano a gato, pero no existe evidencia para hablar de transmisión gato a gato y mucho menos de gato a persona. En ninguna parte de la investigación se menciona que los gatos hayan padecido alguna enfermedad, por lo que podemos asumir que los felinos que estuvieron conviviendo con enfermos de COVID-19 no desarrollan la infección.

### **Recomendación para diagnóstico**

La OIE recomienda emplear protocolos RT-PCR para SARS-CoV-2, desarrollados por la Universidad de Hong Kong (que se encuentran en el sitio web de la OMS) y el protocolo "Drosten" (Corman *et al.*, 2020), puesto que son útiles para SARS-CoV-2, SARS CoV y Bat Co.Vs, por lo que se emplean para buscar en muestras de animales que han estado en contacto con pacientes humanos que portan o padecen COVID-19. De la misma manera, indican que todos los resultados positivos deben ser sometidos a secuenciación para identificar el virus específico (OIE, 2020b).

### **¿Qué se concluye de estos casos?**

Todos los animales reportados estuvieron en contacto con humanos positivos o sospechosos de COVID-19, lo que sugiere que la transmisión fue de la persona portadora o que presentaba signos clínicos de la enfermedad al animal. En la información aquí

presentada no existe evidencia de la transmisión de SARS-CoV-2 de los animales a la gente y tampoco hay prueba de que se suscite la transmisión de un animal a otro (OIE, 2020b) (Figuras 3 y 4).

La OIE (2020c), en su reunión del 31 de marzo de 2020, dijo que los hallazgos positivos en animales de compañía fueron casos aislados, asociados a humanos positivos para SARS-CoV-2; que los casos detectados en animales deben ser informados a este organismo, pero los estudios experimentales realizados en laboratorio no deben ser reportados.

Asimismo, en su página tiene disponible una guía de apoyo de los laboratorios veterinarios en la Respuesta de Salud Pública para la COVID-19.<sup>4</sup>

### **Consideraciones importantes**

1. En gotas en aerosol menores a 5 micrómetros, el SARS-CoV-2 se mantuvo viable de 1.1 a 1.2 horas. Se realizaron experimentos con materiales entre 21 y 23 °C y 40% de humedad relativa: el SARS-CoV-2 tiene una vida media de 5.6 horas en acero inoxidable y 6.8 horas en plástico, esto significa que 50% de los virus que fueron aspergidos en gotas en aerosol sobre las superficies fueron encontrados viables en ellas, lo que quiere decir que potencialmente al ser tocadas se mantiene el riesgo de contagio. Se detectó en plástico hasta 72 horas después de su aplicación, en acero inoxidable 48 horas posteriores a su deposición, en el cobre cuatro horas después y en el cartón 24 horas (Van Doremalen *et al.*, 2020).
2. La evidencia que se tiene hasta el momento indica que no está claro cómo el virus fue adquirido por el primer humano, sólo se tiene certeza del lugar (Figura 1).

---

<sup>4</sup> Disponible en [https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/E\\_Guidance\\_for\\_animal\\_health\\_laboratories\\_1April2020.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Guidance_for_animal_health_laboratories_1April2020.pdf)

3. Los perros y gatos domésticos, así como felinos de zoológico en contacto con humanos portadores o que padecen la COVID-19 (Figura 4), parecen haber podido replicar el virus y excretarlo por vía nasofaríngea y en heces.
4. Ningún perro ni gato doméstico que ha sido reportado positivo a SARS-CoV-2 ha muerto por esta causa.
5. Los visones *Mustela lutreola* que han estado en contacto con humanos positivos a COVID-19 presentan signos gastrointestinales y respiratorios, reportándose muerte de estos animales, sin especificar que la causa haya sido SARS-CoV-2, lo que indicaría que son susceptibles al padecimiento.
6. Con la información aquí mostrada no existe evidencia de que los animales domésticos o silvestres sean capaces de transmitir de manera directa el SARS-CoV-2 a otros animales o a los humanos.
7. La pandemia COVID-19 se ha extendido por su transmisión de humano a humano.
8. Es altamente recomendable que las personas diagnosticadas con COVID-19 se mantengan aisladas de los animales domésticos y silvestres.
9. Es altamente recomendable que los animales domésticos o silvestres que han tenido contacto con humanos o animales positivos a SARS-CoV-2 se mantengan en cuarentena preventiva.
10. Cuando usted o su mascota padezcan enfermedades infecciosas es altamente recomendable que extremen las medidas de seguridad, evitar el intercambio de secreciones, así como lavar y desinfectar los materiales que han estado en contacto con el enfermo.

### **¿Por qué dejar a la fauna silvestre en su lugar?**

El incremento de la población, así como el de la desigualdad de ingresos entre las personas, propician que se invada el hábitat de las especies silvestres, lo que hace que las interacciones humano-animal sean más frecuentes. Emplear a la fauna silvestre como fuente

de “remedios” o para consumo (ya sea por hambre o porque está de moda) ha provocado que los agentes patógenos que aquejan a unos y otros tengan mayor oportunidad de pasar de una especie a otra, tal es el caso de enfermedades recientes como las siguientes:

**Fiebre de Lassa.** Enfermedad causada por un virus *Arenaviridae*, del cual son reservorio los roedores del género *Mastomys*; las ratas infectadas no enferman, pero eliminan el virus por la orina y las heces. Se presentó en África Occidental por primera vez en los años cincuenta del siglo XX (OMS, 2017).

**Viruela del mono o viruela símica.** Detectada por primera vez en 1970 en Zaire, hoy República Democrática del Congo, causada por un virus transmitido de roedores y primates a humanos (OMS, 2019b).

**La enfermedad por virus de Marburgo.** Causada por un virus de la familia *Filoviridae*, se identificó por primera vez en Marburgo y Frankfurt, Alemania, y en Belgrado, Serbia. Se transmite del murciélago frugívoro *Rousettus aegyptiacus* al humano, en el que causa una fiebre hemorrágica grave; se asoció este brote a que se trabajó en el laboratorio con monos verdes africanos *Cercopithecus aethiops*, importados de Uganda (OMS, 2018), los cuales pudieron servir de vectores si es que estuvieron en contacto con murciélagos, situación muy probable por el sitio de procedencia de los monos.

**Infección por el virus Nipah.** Se detectó por primera vez en 1998 en Kampung Sungai Nipah (Malasia), el virus pasó del murciélago frugívoro *Pteropus poliocephalus* a los cerdos y de ellos al humano. Un brote en Bangladesh, en 2004, se debió al consumo de savia de la palma datilera que contenía el virus porque a su vez fue comida por murciélagos, quienes lo depositaron en la planta. Las personas pueden presentar síndrome respiratorio agudo o encefalitis mortal (OMS, 2020).

**Coronavirus. Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS-CoV).** Enfermedad ocasionada por un coronavirus; se originó en la provincia

China de Guangdong, los primeros casos se reconocieron en 2002, el mayor número se registró en 2003 y todos los que se reportaron en 29 países están relacionados con el lugar donde surgió, por lo que se controló el brote (Hernández, 2003).

**Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV).** Enfermedad causada por un coronavirus. Se identificó por primera vez en Arabia Saudita, en 2012. El brote parece provenir de personas que tuvieron contacto con dromedarios y contacto muy estrecho con las personas que padecían la enfermedad. Los afectados presentan fiebre, tos y dificultad para respirar, algunos casos con diarrea. Los brotes en 27 países tienen relación con haber viajado a Oriente Medio; 80% de los enfermos se ubicó en Arabia Saudita (OMS, 2019a).

El grupo de trabajo de la OIE para la fauna salvaje declaró en abril de 2020 que: “El comercio de fauna salvaje pone en riesgo la salud y el bienestar animal, empobrece la biodiversidad y puede acarrear graves problemas de salud pública” (GFS-OIE, 2020), por lo que instó a los gobiernos a optimizar las medidas de legislación y sanidad que protejan a los humanos y a la diversidad biológica de las regiones.

El riesgo de que algún grupo de animales transmita un mayor número de zoonosis no depende de cuántos virus tenga, depende de la susceptibilidad del individuo al que migra el virus (Mollentze & Streicker, 2020)

### **Efectos de algunas enfermedades causadas por coronavirus en animales de compañía**

**Coronavirus felino (FCoV).** Afecta tanto a felinos domésticos como silvestres, no existe vacuna, se reportó desde 1963 y se han detectado dos variedades: FCoV-I y FCoV-II (Le Poder, 2011), que causan el coronavirus entérico felino (FECV) y el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV). La mayoría de los casos entéricos son benignos, el agente causal se encuentra en las heces de los felinos y la transmisión generalmente es fecal-oral, 5% desarrollará peritonitis infecciosa felina

(FIPV), 90% presenta conjuntivitis, uveítis anterior piogranulomatosa, coroiditis con desprendimiento de la retina (Seah & Agrawal, 2020) (Figura 9).

**Coronavirus canino (CCoV).** Se reportó que desde 1971 se han identificado las variedades CCoV-I, CCoV-IIa y CCoV-IIb, este virus sólo afecta a perros, causando fiebre y gastroenteritis aguda, que puede ocasionar diarrea leve. Existe una vacuna para evitar la enfermedad (Le Poder, 2011) (Figura 9).

### **Conclusiones**

Hasta el momento no existe evidencia científica que aclare cómo se transmitió el virus de los animales al humano. La prueba científica indica que la enfermedad COVID-19 se contagia de humano a humano y esto lo convirtió en una pandemia. Es posible aislar el virus de muestras nasales y en algunos, de muestras fecales tomadas de animales de compañía de personas enfermas de COVID-19.

Únicamente se ha reportado, con los hallazgos de campo, que los animales expuestos a SARS-CoV-2 han podido replicar el virus y padecen una leve enfermedad respiratoria por convivencia con pacientes con COVID-19. Ningún animal ha muerto por COVID-19.

La transmisión de SARS-CoV-2 puede ocurrir en animales en condiciones de laboratorio. **Las enfermedades que padecen perros y gatos causadas por coronavirus no se transmiten al humano.**

En la búsqueda de modelos animales para estudiar los efectos de SARS-CoV-2, en condiciones de laboratorio, el hurón, el hámster y el macaco se perfilan como buenos candidatos para ser el modelo que facilite los estudios.

Ante la sospecha de padecer COVID-19, es obligatorio emplear cubrebocas, lavarse las manos con frecuencia y extremar los cuidados para evitar transmitir el virus a las mascotas.

Es de suma importancia realizar la secuenciación de los virus SARS-CoV-2 que circulan para poder precisar la ruta que siguieron hasta llegar al humano.

### Glosario

**Brucelosis:** Enfermedad contagiosa causada por bacterias de la familia *Brucella*; en el ganado se caracteriza por problemas reproductivos, cuando se transmite a humanos provoca una enfermedad con fiebre intermitente y dolor de cabeza, que se denomina fiebre intermitente o fiebre de Malta (OIE, 2020d).

**Enfermedad crónica renal:** Ocurre cuando los riñones no pueden filtrar adecuadamente la sangre para eliminar sustancias nocivas, además de que se pueden acumular minerales en el riñón. Su mal funcionamiento repercute en la salud general del individuo.

**Fómites:** Elemento sin vida que, al resultar contaminado por un patógeno, puede transportarlo y transmitirlo, por lo que es un vector pasivo; por ejemplo, cubrebocas, sábanas, prendas de vestir (Definición de, 2020).

**Hiperadrenocorticism:** También conocida como enfermedad de Cushing, las glándulas adrenales secretan exceso de cortisol, lo que debilita el sistema inmunológico del perro.

**Hipertensión sistémica y pulmonar:** Condición en la que la irrigación sanguínea se ve comprometida, por consecuencia el recambio de oxígeno también se dificulta o es deficiente.

**Hipotiroidismo:** Reducción en el funcionamiento de la glándula tiroidea, es frecuente en perros obesos y de edad avanzada.

**Homología:** A nivel de moléculas, se refiere a que son iguales, aunque pertenezcan a individuos diferentes.

**Muestras rectales:** Tomadas de la región del ano, el cual se limpia, se introduce en el recto un hisopo estéril y se gira para tomar una muestra del recto.

**OIE:** Organización Internacional de Epizootias. Fue creada el 25 de enero de 1924. En mayo de 2003 se convirtió en la Organización Mundial de Sanidad Animal, pero conserva las siglas OIE (<https://www.oie.int/es/quienes-somos/>)

**PCR cuantitativa (en inglés qPCR o QPCR):** Reacción de la polimerasa en cadena que permite cuantificar la cantidad inicial de un fragmento de la muestra original, ya sea ADN o ARN, por lo que gracias a ella es posible medir la carga viral.

**Pomerania:** Raza de perros de tamaño pequeño o toy, cuyo nombre proviene de la región Pomerania de Polonia. Es parecido a un pequeño zorro, de pelaje lacio y suave y una de sus características es que la cola se curva sobre su lomo.

**qRT-PCR:** Reacción de la polimerasa en cadena con transcriptasa inversa, que es además cuantitativa.

**RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Con ayuda de la transcriptasa inversa del ARN purificado se sintetiza una molécula de cADN monocatenario, que con ADN polimerasa se convierte a bicatenario, de manera que es como tener la huella (ARN), sacarle un molde (cADN) y con éste elaborar muchos más que ayudarán a identificar de quién era la huella (Figura 5).

**Secuencia génica:** Se denomina así a una serie de bases ordenadas de ARN o ADN que son específicas. Una secuencia de ARN podría ser AUGCCUAAGG y una de ADN, AGCTTGCAAG.

**Seroneutralización:** Prueba cuantitativa en la que se incuba en cada pozo una dilución del suero problema y se añade la misma cantidad de virus, se espera a que se produzca la reacción antígeno-anticuerpo; se añaden las mezclas a un sistema susceptible para ver la ineffectividad del virus, que fue neutralizada por los anticuerpos del suero.

**Soplo cardíaco:** ruido ocasionado por un flujo sanguíneo turbulento que se escucha como un silbido durante el latido cardíaco (MedlinePlus, 2020).

**Staphylococcus aureus:** Bacteria patógena que causa enfermedad; puede encontrarse desde en un absceso de piel hasta en septicemias (respuesta generalizada del cuerpo ante una infección y daña al propio cuerpo del paciente) mortales y choque tóxico (Hurtado, De la Parte & Brito, 2002).

**Tuberculosis:** Enfermedad ocasionada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, afecta a los pulmones, es curable y prevenible (OMS, 2016).

**Western blot:** Se realiza una electroforesis en gel para separar las proteínas, se transfieren a una membrana y ésta se expone a los anticuerpos específicos contra la proteína de estudio. A través de una marca química se identifica la unión del anticuerpo a la proteína (antígeno) de estudio.

## Referencias

Corman V. M, Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3). pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, 4, 418-423. doi:10.1002/jmv.25681

- Cyranosky, D. (2020).** Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*, 579(7797), 18-19. doi: 10.1038/d41586-020-00548-w.
- Dabravolski, S. A., & Kavalionak, Y. K. (2020).** SARS-CoV-2: Structural diversity, phylogeny, and potential animal host identification of spike glycoprotein. *Journal of Medical Virology*, 2020, 10, 1-5. doi: 10.1002/jmv.25976
- Darwich, L. (2014).** Introducción a la zoonosis: conceptos básicos. *CReSAPIENS* 6, 4-7. Recuperado de [https://ddd.uab.cat/pub/cresapiens/cresapiens\\_a2014m7n6.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/cresapiens/cresapiens_a2014m7n6.pdf)
- Definición de. (2020).** *Fómite*. Recuperado de <https://definicion.de/fomite/>
- Espinoza, G. (2019).** Antropozoonosis, concepto, propagación y ejemplos. *Paradais Sphynx*. Recuperado de <https://www.paradais-sphynx.com/animales/antropozoonosis.htm>
- Ge, X. Y., Li, J. L., Yang, X. L., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H. et al. (2013).** Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), 535-538. doi:10.1038/nature12711.
- GFS-OIE. (2020).** *Declaración del Grupo de trabajo de la OIE para la fauna salvaje*. Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/)
- Hernández, G. (2003).** SARS: epidemiología y mecanismos de transmisión. *Medicina Intensiva*, 27(10), 686-691. Recuperado de <https://www.medintensiva.org/es-sars-epidemiologia-mecanismos-transmission-articulo-13055984>
- Hu, B., Ge, X., Wang, L., & Shi, Z. (2015).** Bat origin of human coronaviruses. *Virology Journal*, 12(1). doi: 10.1186/s12985-015-0422-1
- Hurtado, M. P., De la Parte, M. A., & Brito, A. (2002).** *Staphylococcus aureus*: Revisión de los mecanismos de patogenicidad y la fisiopatología de la infección estafilocócica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 22(2), 112-118. Recuperado de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562002000200003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000200003)
- Le Poder, S. (2011).** Feline and Canine Coronaviruses: Common Genetic and Pathobiological Features. *Advances in Virology*, 2011, 1-11. doi:10.1155/2011/609465
- MedlinePlus. (2020).** *Soplos cardíacos*. Recuperado de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003266.htm>
- Mollentze, N., & Streicker, D. G. (2020).** Viral zoonotic risk is homogenous among taxonomic orders of mammalian and avian reservoir hosts. *PNAS*, 117(17), 9423-9430. doi: 10.1073/pnas.1919176117
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). (2020a).** *Animal and environmental investigations to identify the zoonotic source of the COVID-19 Virus*. Zoom conference enero.

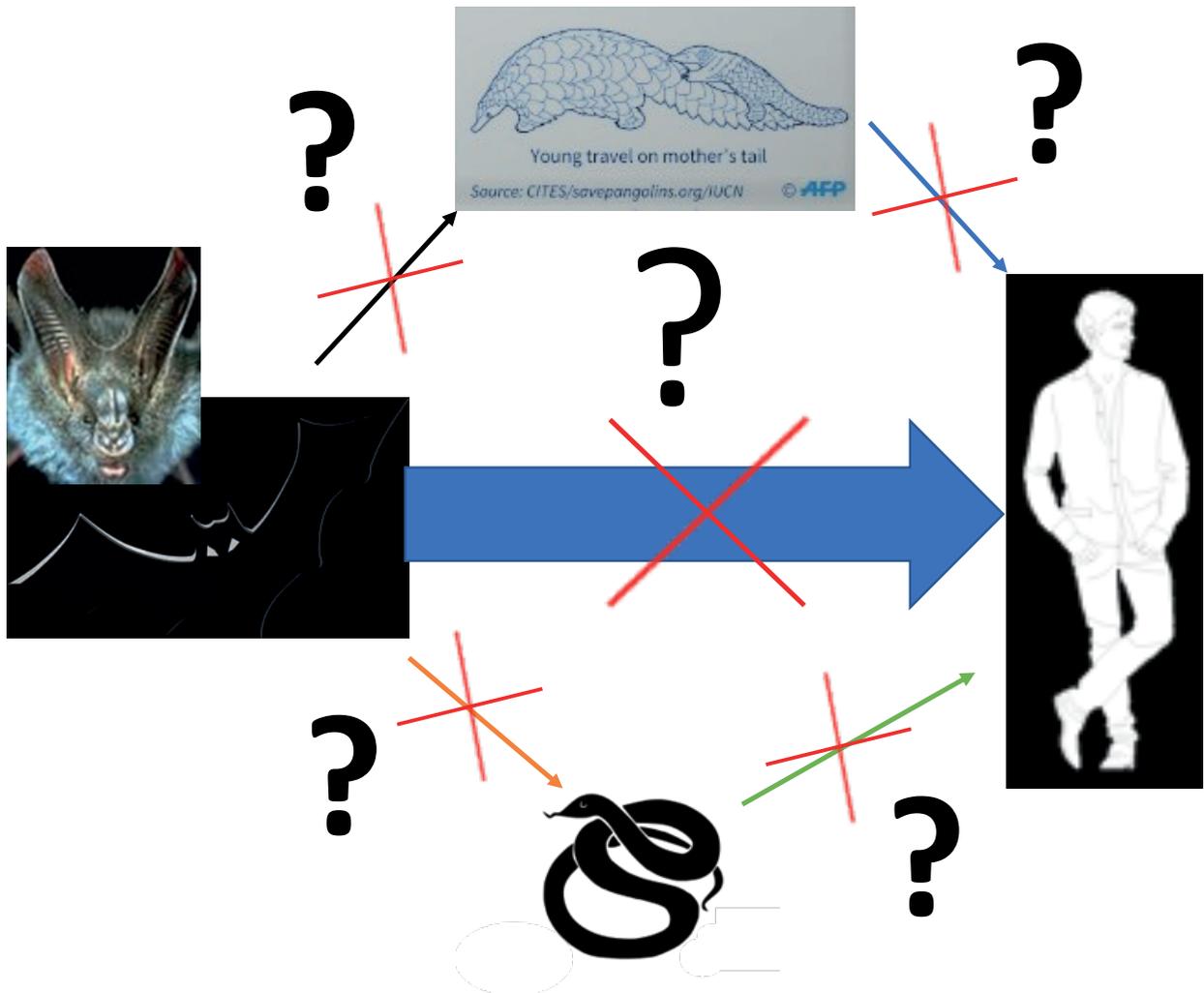
Recuperado de <https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/>

- OIE. (2020b).** *3rd Call Informal Advisory Group on COVID-19 and Animals.* Zoom conference 19 marzo. Recuperado de [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/3rd\\_call\\_OIE\\_informal\\_advisory\\_group\\_on\\_COVID19\\_and\\_animals.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/3rd_call_OIE_informal_advisory_group_on_COVID19_and_animals.pdf)
- OIE. (2020c).** *4th Call OIE Advisory Group on COVID-19 and Animals.* Zoom conference 31 marzo. Recuperado de [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/4th\\_call\\_OIE\\_informal\\_advisory\\_group\\_on\\_COVID19\\_and\\_animals.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/4th_call_OIE_informal_advisory_group_on_COVID19_and_animals.pdf)
- OIE. (2020d).** *Bruceosis.* Recuperado de <https://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/enfermedades-de-los-animales/bruceosis/>
- OIE. (2020e).** *SARS-CoV-2 Infection of minks in the Netherlands.* Recuperado de [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/OIE\\_SARS\\_CoV%20infection\\_of\\_mink\\_in\\_the\\_Netherlands\\_26April2020.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/OIE_SARS_CoV%20infection_of_mink_in_the_Netherlands_26April2020.pdf)
- OIE. (2020e).** Reporte 1 07/03/2020 COVID-19 (SARS-COV-2). Hong Kong (SAR-PRC). Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=33546](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=33546)
- OIE. (2020f).** Reporte 2 16/03/2020 COVID-19 (SARS-COV-2). Hong Kong (SAR-PRC). Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=33629](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=33629)
- OIE. (2020g).** Reporte 3 16/03/2020 COVID-19 (SARS-COV-2). Bélgica (SAR-PRC). Recuperado de [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/Belgium\\_28.03.20.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/Belgium_28.03.20.pdf)
- OIE. (2020h).** Reporte 4 06/04/2020 SARS-CoV/COVID-19 León *Panthera leo* y un tigre *Panthera tigris* Estados Unidos de Norteamérica. Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=3388](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=3388)
- OIE. (2020i).** Reporte 5 17/04/2020 SARS-CoV/COVID-19 León *Panthera leo* y un tigre *Panthera tigris* Estados Unidos de Norteamérica. Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=34054](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=34054)
- OIE. (2020j).** Reporte 6 22/04/2020 SARS-CoV/COVID-19. Gato doméstico. Recuperado de [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=34086](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=34086)
- OMS. (2016).** *Qué es la tuberculosis y cómo se trata.* Recuperado de <https://www.who.int/features/qa/08/es/>

- OMS. (2017).** *Fiebre de Lassa*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>
- OMS. (2018).** *Enfermedad por Virus de Marburgo*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>
- OMS. (2019a).** *Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)*. Recuperado de <https://www.who.int/features/qa/mers-cov/es/>
- OMS. (2019b).** *Viruela símica*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
- OMS. (2020).** *Infección por el virus Nipah*. Recuperado de <https://www.who.int/csr/disease/nipah/es/>
- OMS, OIE, & FAO. (2019).** *Guía tripartita para hacer frente a las enfermedades zoonóticas en los países*. Recuperado de <https://extranet.who.int/sph/docs/file/3857>
- Palazón, S., & Gómez, A. (2007).** Visión Europeo *Mustela lutreola* (Linnaeus, 1761). En J. Palomo, J. Gisbert, J. C. Blanco (eds.), *Atlas y Libro Rojo de los mamíferos Terrestres de España*. Madrid: Ministerio de Medio Ambiente, Dirección General para la Biodiversidad-SECEM-SECEMU.
- ProMed. (2020).** *COVID-19 France cat*. International Society for Infectious Diseases. Recuperado de <https://promedmail.org/promed-post/?id=20200501.7289409>
- Seah, I., & Agrawal, R. (2020)** Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocular Immunology and Inflammation*, 28(3), 391-395. doi:10.1080/09273948.2020.173850
- Selva, M. (2019).** Zoonosis: definición, ejemplos y medidas de control. *Paradais Sphynx*. Recuperado de <https://www.paradais-sphynx.com/animales/salud/zoonosis.htm>
- Sit, T. H. C., Brackman J. Ch., Ip S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W. et al. (2020).** Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*. doi: 10.1038/s41586-020-2334-5.
- South China Agricultural University. (2020).** *Pangolin May Be a Potential Intermediate Host of New Coronavirus*, 7. Recuperado de <http://www.chinanews.com/sh/2020/02-07/9082279.shtml>
- Tang, X. C., Zhang, J. X., Zhang, S. Y., Wang, P., Fan, X.H., Li, L.F., Li, G., Dong, B. Q., Liu, W., Cheung, C. L., Xu, K. M., Song, W. J., Vijaykrishna, D., Poon, L. L. M., Peiris, J. S. M., Smith, G. J. D., Chen, H., & Guan, Y. (2006).** Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China. *Journal of Virology*, 80(15), 7481-90. doi:10.1128/JVI.00697-06

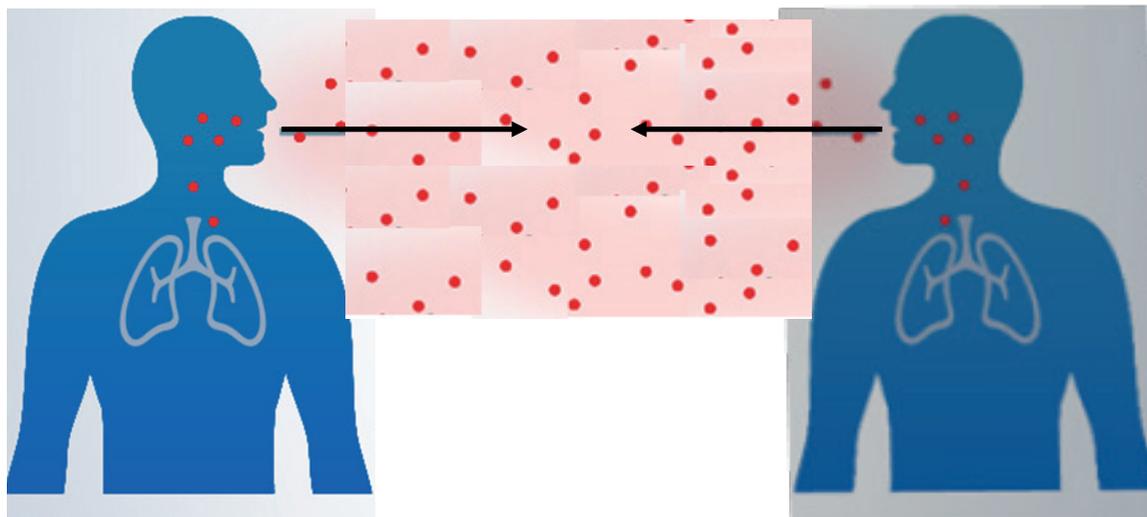
- Van Doremalen, N., Morris, D., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A. et al. (2020).** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
- Xingguang, L., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, Y., Foley B.T., & Chaillon, A. (2020).** Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 602-611. doi: 10.1002/jmv.25731
- Zhang, Q., Zhang, H., Huang, K., Yang, Y., Hui, X., Gao, J. & Jin, M. (2020).** SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation, *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196>

Figura 1.



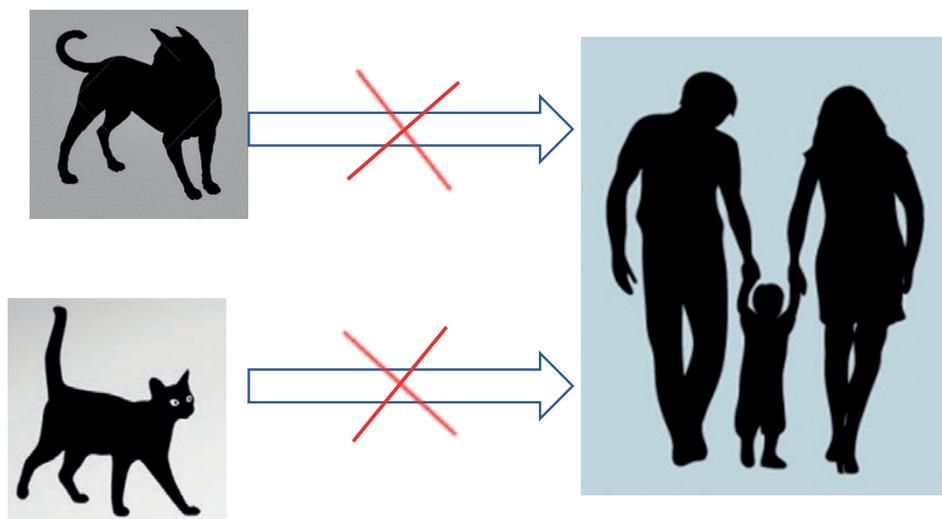
La evidencia científica indica que la transmisión de murciélago al hombre, del murciélago al pangolín y luego a los humanos y del murciélago a serpientes y de las serpientes a las personas es imposible de sostener. Aún no existe muestra clara que indique cómo llegó el virus a los humanos, por eso los signos de interrogación. Fuente: Imagen compuesta a partir de Drawing.com [https://pimpmydrawing.com/?utm\\_medium=website&utm\\_source=archdaily.mx](https://pimpmydrawing.com/?utm_medium=website&utm_source=archdaily.mx), Stick PNG <https://www.stickpng.com/es/img/animales/murcielagos/murcielago-logo-clipart> y PHYS ORG, <https://phys.org/news/2017-02-thai-cops-seize-tonnes-pangolin.html>

**Figura 2. La pandemia COVID-19 se ha propagado por el contagio entre personas**



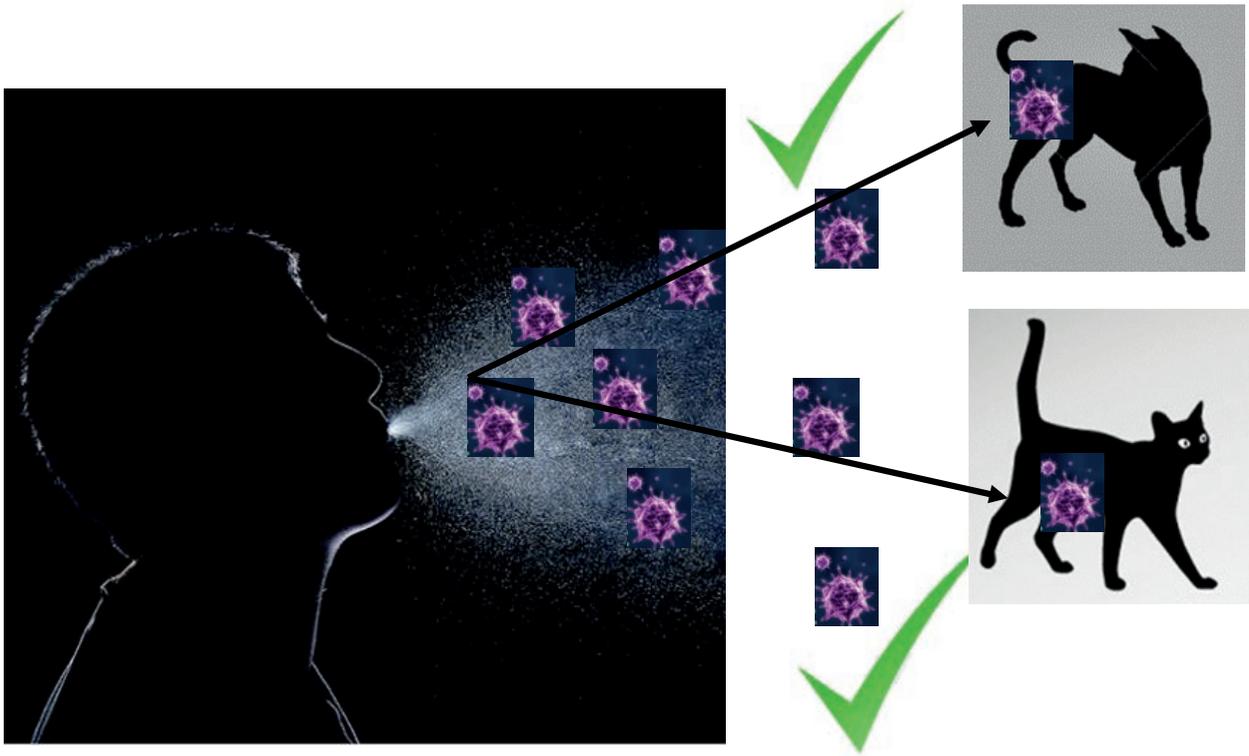
Fuente: Imagen compuesta a partir de Drawing.com, [https://pimpmydrawing.com/?utm\\_medium=website&utm\\_source=archdaily.mx](https://pimpmydrawing.com/?utm_medium=website&utm_source=archdaily.mx)

**Figura 3. La evidencia científica muestra que los animales domésticos y silvestres no transmiten de manera directa SARS-CoV-2 a los humanos**



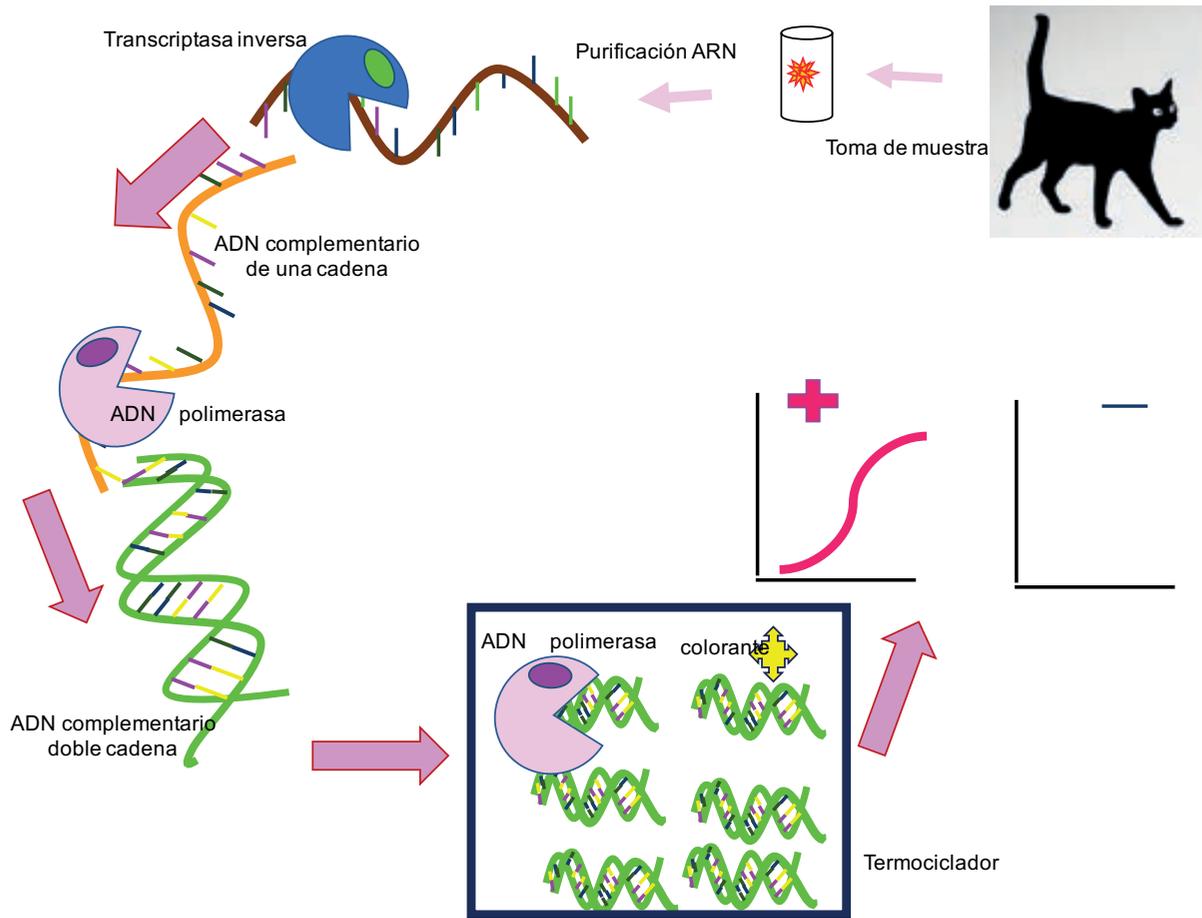
Fuente: Imagen compuesta a partir de [https://www.freepik.es/vector-gratis/pack-siluetas-familia\\_725263.htm#page=1&query=silueta%20humana&position=21](https://www.freepik.es/vector-gratis/pack-siluetas-familia_725263.htm#page=1&query=silueta%20humana&position=21) y freepik. [https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro\\_718089.htm](https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro_718089.htm)

Figura 4.



Científicamente está comprobado que los animales que conviven con pacientes que padecen COVID-19 pueden ser portadores del virus y eventualmente presentar una enfermedad leve. Fuente: Imagen compuesta a partir de freepik, [https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro\\_718089.htm](https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro_718089.htm) y Drawing.com, [https://pimpmydrawing.com/?utm\\_medium=website&utm\\_source=archdaily.mx](https://pimpmydrawing.com/?utm_medium=website&utm_source=archdaily.mx)

Figura 5. RT-PCR. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa



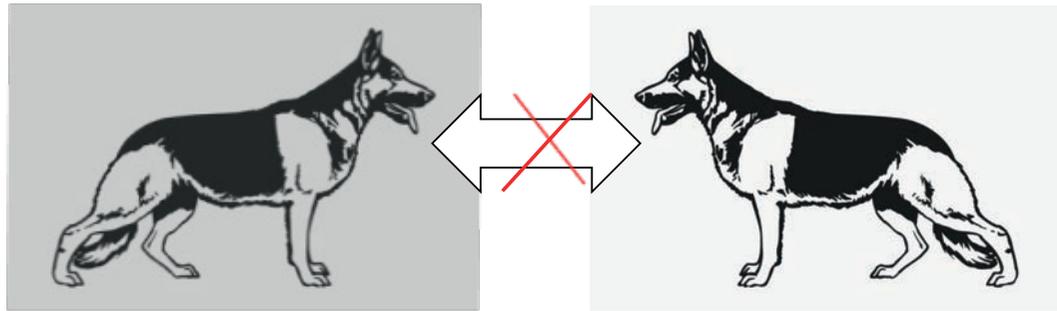
Fuente: Elaboración propia con imagen de freepik, [https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro\\_718089.htm](https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro_718089.htm)

Figura 6. Visión *Mustela lutreda*



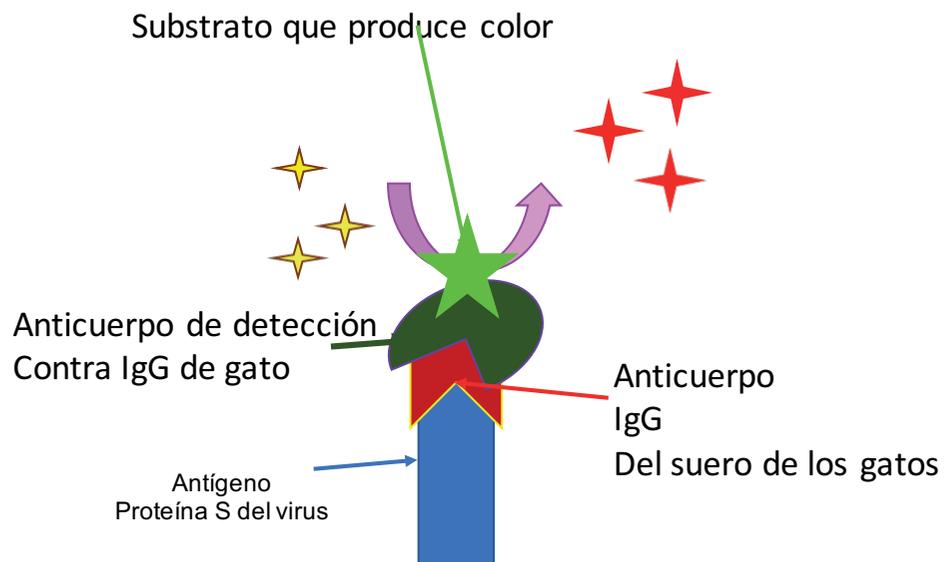
Fuente: Palazón y Gómez, 2007.

Figura 7.



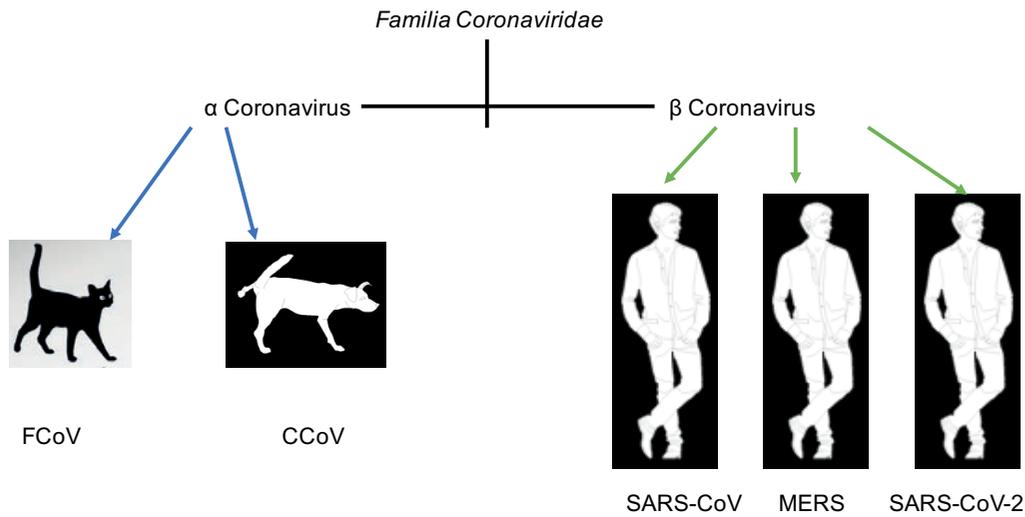
En perros que habitaban con un humano positivo a SARS-CoV-2, sólo uno de ellos dio positivo, por lo que no existió transmisión de un perro a otro. Fuente: Imagen compuesta a partir de [https://www.google.com.mx/search?q=silueta+pastor+alem%C3%A1n&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=0Q6uq0eFqAWRJM%253A%252CorZqU6olvaPeYM%252C\\_&vet=1&usg=AI4\\_-kRLfaLY0BWgVn\\_BJqrof-cqYxB2nA&sa=X&ved=2ahUKEwjF5PrUyM3pAhUFVK0KHsiyA3AQ9QEwAXoECAoQHg#imgrc=m42D4mMMFTlvWM](https://www.google.com.mx/search?q=silueta+pastor+alem%C3%A1n&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=0Q6uq0eFqAWRJM%253A%252CorZqU6olvaPeYM%252C_&vet=1&usg=AI4_-kRLfaLY0BWgVn_BJqrof-cqYxB2nA&sa=X&ved=2ahUKEwjF5PrUyM3pAhUFVK0KHsiyA3AQ9QEwAXoECAoQHg#imgrc=m42D4mMMFTlvWM)

Figura 8. Elisa de inmunoadsorción



La placa tiene el antígeno y se agrega el suero de los gatos. A este antígeno se acopla un anticuerpo de detección que tiene una enzima que se activa si se unió el anticuerpo de detección y produce color que permite leer la reacción. Si el gato no ha estado en contacto con el virus, no tiene anticuerpos y no se pega, entonces no se produce color. Fuente: Elaboración propia.

Figura 9.



FCoV causa peritonitis infecciosa felina; CCoV provoca gastroenteritis en perros, para lo cual existe vacuna. Las enfermedades de coronavirus de los animales no se transmiten a los humanos. Fuente: Imagen compuesta a partir de dreamstime, <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-los-iconos-de-los-perros-fijaron-grande-para-cualquier-uso-vector-eps-image49091709>, freepik, [https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro\\_718089.htm](https://www.freepik.es/vector-gratis/conjunto-siluetas-gato-negro_718089.htm) y Drawing.com, [https://pimpmydrawing.com/?utm\\_medium=website&utm\\_source=archdaily.mx](https://pimpmydrawing.com/?utm_medium=website&utm_source=archdaily.mx)

## Normas editoriales para publicar en *Ra ríó guendaruyubi*

*Ra ríó guendaruyubi* ("donde hay búsqueda"), revista de divulgación dirigida a estudiantes de bachillerato y público en general. Cada número desarrolla un tema específico, explicado de manera clara y sencilla por investigadores/as, estudiantes de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca (UABJO) y de la comunidad científica de México y el mundo. Es una publicación cuatrimestral, editada y distribuida por la UABJO.

Objetivo: Ser un espacio para compartir conocimientos y experiencias en lenguaje sencillo, acorde con el nivel de estudios de estudiantes de bachillerato y el público interesado, con el objetivo de que los/as lectores/as obtengan un conocimiento básico, ordenado y veraz del tema que se desarrolla en cada número.

Convocatoria de artículos: La convocatoria está dirigida a investigadores/as, estudiantes y egresados/as de las diferentes áreas del conocimiento de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca y de la comunidad científica de México y el mundo.

*Ra ríó guendaruyubi* recibe artículos originales e inéditos bajo convocatoria anual, por lo que los/as autores/as que contribuyan en ella deberán apegarse a las siguientes normas:

1. La revista aceptará trabajos escritos en español o en una lengua indígena de las que cuentan con lenguaje escrito reconocido oficialmente.
2. Los archivos deberán enviarse en formato Word 97-2013, en hoja tamaño carta, fuente Arial a 12 puntos. Los márgenes superior e inferior de la página deben ser de 2.5 cm y de 3 cm para el derecho izquierdo, con un interlineado de 1.5. La extensión de los artículos será definida por el/la responsable del número, considerando que la revista tiene un máximo de 30 cuartillas (páginas) en word.
3. En la redacción se respetarán las normas internacionales relativas a las abreviaturas, a los símbolos, a la nomenclatura anatómica, zoológica, botánica, química, a la transliteración terminológica, sistema de unidades, etcétera.
4. Todo trabajo deberá incluir las siguientes secciones, con las características especificadas.

### 4.1 En la primera página:

- a. Título del trabajo en español, inglés o en una lengua indígena. El título deberá ser tan corto como sea posible, siempre que contenga las palabras clave del trabajo, de manera que permita identificar la naturaleza y contenido de éste, aun cuando se publique en citas e índices bibliográficos. No se deben utilizar abreviaturas.
- b. Nombre completo del o los/as autores/as, iniciando con el (los) nombre(s) de pila, luego

los apellidos paterno y materno; ejemplo: Andrés Hernández Scandy, Mariana Tafoya-Parra. El/la autor/a de correspondencia debe estar identificado con un asterisco e incluir su correo electrónico.

c. Institución a la que representan, sin abreviaturas y la dirección completa de la misma (en una nota a pie), especificando el país.

4.2 Resumen en español o lengua indígena y abstract con un máximo de 150 palabras. Luego de cada resumen se anotarán de tres a cinco palabras o frases cortas-clave (key words) que ayuden a clasificar el artículo.

4.3 Notas a pie de página: a 10 puntos con las mismas características que el cuerpo del texto, deberán ser únicamente aclaratorias o explicativas, sólo servirán para ampliar o ilustrar lo dicho en el cuerpo del texto.

4.4 El trabajo puede incluir fotografías, gráficos, imágenes, cuadros y mapas que ilustren el contenido, en el texto se debe mencionar dónde se insertarán y deberán enviarse por separado de manera electrónica y con sus respectivas fuentes de información.

4.5 Se recomienda presentar cada cuadro y figura en hojas separadas; los cuadros deberán estar numerados, tener título o leyenda explicativa, de manera que se comprendan por sí mismos sin necesidad de leer el texto.

a. Se entiende por cuadro al conjunto de nombres, cifras u otros datos presentados ordenadamente en columnas o renglones, de modo que se advierta la relación existente entre ellos. Deberán ser enviados en archivos individuales, en formato Word, con líneas horizontales y verticales, a fin de que pueda corregirse la ortografía o modificar su tamaño.

b. Las figuras (gráficas, imágenes, dibujos, etcétera) deberán enviarse en los programas Excell para Windows, Corel Draw o Harvard Graphics, y presentarse en archivos individuales con el número progresivo correspondiente y pie de figura que la explique.

c. Las fotografías deberán enviarse en archivos individuales con alta resolución (300 píxeles por pulgada), en formatos gif, tiff, jpg. Se deben especificar los diámetros de aumento en las microfotografías que se incluyan.

4.6 Por la naturaleza de la revista, es recomendable que el/la autor/a no escatime en el material gráfico a incluir y que éste sea original.

4.7 De requerir la inclusión de archivos de audio, se solicita comunicarse con el/la coordinador/a del número, para detallar las características del archivo.

4.8 Se pueden incluir videos cortos, para lo cual es necesario comunicarse con el/la coordinador/a del número, quien proporcionará las características correspondientes.

4.9 Citas y referencias: al final del texto, las referencias deben separarse de acuerdo con el tipo de material que se consulta: bibliografía, hemerografía, referencias electrónicas, etcétera, en orden alfabético.

La forma de citar dentro del texto se pegará al formato APA 2016: entre paréntesis se anotará el primer apellido del/la autor/a o autores/as, separado con una coma del año de la publicación citada, luego una coma y la abreviatura "p.", y enseguida la página de donde fue tomada la cita: (Castañón, 2014, p. 25). En caso de que sólo se mencione algún trabajo de otro/a autor/a o no se trate de una cita textual, se deberá anotar de esta forma: (Castañón, 2014) o bien dentro de la redacción: Como afirma Castañón (2014)...

Las referencias se consignarán de la siguiente manera:

### Artículo impreso:

Apellido, A. A., Apellido, B. B. & Apellido, C. C. (Año). Título del artículo. *Título de la publicación, volumen*(número), pp-pp.

### Libro:

Apellido, A. A. (Año). *Título*. Ciudad: Editorial.

Capítulo de libro: Apellido, A. A. & Apellidos, A. A. (Año). Título del capítulo. En A. A. Apellido (Ed., Coord., etc.), *Título del libro* (pp-pp). Ciudad: Editorial.

### Versión electrónica de libro impreso:

Apellido, A. A. (Año). *Título*. Recuperado de <http://www.ejemplo.com>

Simposios y conferencias: Apellido, A., & Apellido, A. (mes, año). Título de la presentación. En A. Apellido del/la Presidente(a) del Congreso (Presidencia), Título del simposio. Simposio dirigido por nombre de la Institución organizadora, lugar.

### Tesis:

Apellido, A. & Apellido, A. (Año). *Título de la tesis* (Tesis de pregrado, maestría o doctoral). Nombre de la institución, lugar. Recuperado de [www.ejemplo.com](http://www.ejemplo.com)

5. El Comité Editorial enviará los artículos que reciba a arbitraje con dos pares externos de reconocido prestigio nacional e internacional.
6. Si el artículo fue aceptado con correcciones y/o adaptaciones, éste deberá ser devuelto corregido a la revista en un plazo no mayor a 15 días naturales.
7. El dictamen final será inapelable. Los/as autores/as serán contactados/as vía correo electrónico.
8. *Ra ríó guendaruyubi* solicitará una carta de autorización firmada por todos los/as autores/as en la que declaren estar de acuerdo con que su artículo sea publicado en la revista. En caso de ser coautores/as, indicarán en qué consistió su participación.
9. Los artículos contenidos en esta revista serán responsabilidad exclusivamente de los/as autores/as.
10. Cualquier circunstancia no contemplada en la presente convocatoria será resuelta por el Comité Editorial de Publicaciones UABJO y de *Ra ríó guendaruyubi*.

# RA RÍO

GUENDARUYUBI



UABJO