



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**FACTORES GENÉTICOS Y MOLECULARES DEL SARS-CoV-2**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: JAVIERA SOLEDAD CANALES GALAZ  
PROFESOR GUÍA: Dr. ORLANDO ALVA GÁLVEZ**

**TALCA-CHILE  
2022**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023



### ***Dedicatoria***

*A todas las personas que me han ayudado a enfrentar la adversidad, sobre todo este año. En especial a mi madre Juana que ha logrado inculcar valores, enseñanzas y hacerme un ser de bien, otorgarme amor, paciencia y osadía para seguir adelante a pesar de los obstáculos e incertidumbres que nos interpone la vida; Si bien la vida es una cuesta arriba donde inalcanzables parecen nuestras metas lo importante es la constancia.*

### ***Agradecimientos***

*Al Dr. Orlando Alva, profesor guía de esta memoria quien ha demostrado un continuo interés en motivar el aprendizaje a través de su dedicación resolviendo cada inquietud durante este camino; Asimismo, a todos los docentes de Tecnología médica que buscan plasmar conocimientos y velan por el desarrollo de profesionales éticos e integrales.*

*Finalmente, a las amistades que he logrado en esta etapa llena de aprendizaje y experiencias.*

## ÍNDICE DE CONTENIDO

### Contenido

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
OBJETIVOS .....	4
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	5
MARCO TEÓRICO .....	7
I.    Generalidades sobre los virus .....	7
1.    Origen de los virus .....	7
2.    Características estructurales y genómicas .....	8
3.    Ciclos de infección .....	9
4.    Clasificación de los virus .....	10
II.   Biología del SARS-CoV-2 .....	13
1.   Taxonomía y Filogenia .....	14
2.   Características Genómicas .....	16
3.   Estructura Molecular .....	19
4.   Origen del virus SARS-CoV-2 .....	25
III.  Patogenia del SARS-CoV-2 .....	27
1.   Mecanismos de Patogénesis .....	27
2.   Interacción del Hospedero con el SARS-CoV-2 .....	48
IV.  Particularidades del COVID-19 y la pandemia del 2020 .....	55
1.   Desarrollo histórico .....	55
2.   Variantes .....	59
3.   Diseño de Vacunas .....	71
CONCLUSIONES .....	76
BIBLIOGRAFÍA .....	81

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Representación de la clasificación de Baltimore.....	12
<b>Tabla 2.</b> Factores genéticos humanos asociados con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad por COVID-19.....	36
<b>Tabla 3.</b> Variantes de importancia del SARS-CoV-2 .....	61
<b>Tabla 4.</b> Mutaciones en la proteína S de las variantes de importancia del SARS-CoV-2. .....	69-70

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Árbol filogenético de las secuencias genómicas completas de SARS-CoV-2, SARS-CoV y otros betacoronavirus.....	15
<b>Figura 2.</b> Representación visual de la secuencia genética del SARS-CoV-2 especificando la composición de la proteína Spike (S).....	18
<b>Figura 3.</b> Representación gráfica de la estructura de las regiones de unión al receptor (RBDs) de las proteínas S de algunos coronavirus que infectan a humanos .....	21
<b>Figura 4.</b> Alineación de secuencias de proteínas S de coronavirus .....	22
<b>Figura 5:</b> Unión de RBD y ACE2.....	29
<b>Figura 6.</b> Ingreso del SARS-CoV-2 por las vías dependiente e independiente de TMPRSS2.....	31
<b>Figura 7.</b> Ciclo de infección del SARS-CoV-2.....	46-47
<b>Figura 8.</b> Eje del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS).....	50
<b>Figura 9.</b> Mecanismo de Patogénesis del SARS-CoV-2.....	54
<b>Figura 10.</b> Mutaciones conocidas de la proteína Spike en variantes del SARS-CoV 2 .....	62
<b>Figura 11.</b> Cambios significativos en la glicoproteína S de variantes importantes de SARS-CoV-2.....	68

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

3CLPro	Proteasa tipo 3-Quimotripsina
ACE2	Enzima convertidora de Angiotensina 2
ADAM17	Metaloproteasa 17
AXL	Receptor de tirosina-proteína quinasa
CD	Dominio de conexión
CD147	Glicoproteína transmembrana asociada a obesidad y diabetes
CH	Hélice central
CRD	Dominio de reconocimiento de carbohidratos
CT	Cola citoplasmática (CT)
DMV	Vesículas de doble membrana
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HCoV	Coronavirus humanos
HEL1	Helicasa de la superfamilia-1
HR1/2	Repetición Heptada 1/2
ICTV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
INF	Interferón
ISGs	Genes estimulados por la inmunidad antiviral innata
MAVS	Respuesta antiviral a través de la señalización antiviral mitocondrial
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
MIS-C	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños
Mpro/3CL	Proteasa principal del SARS-CoV-2
NF- $\kappa$ B	Factor nuclear potenciador de las cadenas kappa de las células B activadas
NiRAN	RdRp asociada a Nucleotidil transferasa de Nidovirus

NRP1	Neuropilina 1, glicoproteína con actividad no tirosina quinasa
NsP	Proteínas no estructurales del SARS-CoV-2
NTD	Dominio N-Terminal
ORF	Marco de lectura abierto
PI3K/AKT	Complejo fosfoinositida 3-quinasa/proteína quinasa B
PLpro	Proteasa similar a la papaína
PP1a/b	Poliproteína 1a/b
RAAS	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
RBD	Dominio de unión al receptor
RdRp	RNA Polimerasa dependiente de RNA
RGD	Dominio arginilglicilaspártico de adhesión celular
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SARS	Síndrome respiratorio agudo grave
SNPs	Polimorfismos de nucleótido único
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante- $\beta$
TIM1	Dominio 1 de inmunoglobulinas y mucinas de células T
TLR	Receptores tipo Toll
TM	Dominio Transmembrana
TMPRSS2	Proteasa transmembrana de serina 2
TNF- $\alpha$	Factor de Necrosis tumoral alfa
TRS	Secuencias reguladoras de la transcripción
UTR	Región no traducida
ZBD	Dominio de unión a zinc

## RESUMEN

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria altamente infecciosa causada por el SARS-CoV-2, virus perteneciente a la misma familia que el MERS y el SARS-CoV con los cuales presenta bastante similitud; destacándose, sin embargo, por presentar novedosas particularidades en su estructura molecular que le confieren un mayor potencial de infectividad que sus parientes. La relevancia adquirida por este patógeno, causante de la actual pandemia y que ya ha alcanzado un total de muertes como para incluirse dentro de las cinco mayores pandemias de la historia, promueve la necesidad de entender las características de su ciclo vital y las interacciones con su hospedero. El presente trabajo pretende compendiar la gran cantidad de información generada por el mundo científico y del área de salud en relación con las características genético-moleculares del proceso infeccioso que produce el SARS-CoV-2. En este se sintetizan publicaciones que abordan las características biológicas del virus y su posible origen zoonótico. Se describen los procesos moleculares que ocurren en el cuerpo humano tras la exposición al SARS-CoV-2. Se consideran los mecanismos de entrada de partículas virales en la célula, la replicación viral y el impacto en el sistema inmunológico. Se describen las características de las principales estrategias aplicadas en el diseño de vacunas y algunas investigaciones en el campo de los medicamentos para contrarrestar el virus. Finalmente, se incluyen datos epidemiológicos, disponibles a la fecha de redacción, con el fin de asociar la gran capacidad infecciosa y la rapidez con la que se ha extendido dejando en evidencia la falta de protocolos ante una situación de semejante nivel, donde el sistema sanitario ha sido el principal afectado, llegando a alcanzar instancias críticas al borde del colapso. La revisión está dirigida principalmente para estudiantes y profesionales del área de salud que desean comprender los mecanismos de infección y replicación del SARS-CoV-2 así como las estrategias de prevención y control desarrolladas.

**Palabras claves:** SARS-CoV-2, COVID-19, proteína Spike, Enzima convertidora de Angiotensina, patogenicidad, células blanco.

## INTRODUCCIÓN

Desconocidos la mayor parte de la historia, los virus sólo han tenido relevancia para el sistema sanitario durante la última centuria, siendo más ilustrativa su importancia en la actualidad debido a la duradera pandemia que ha tomado el protagonismo en el último año. Sin embargo, estos han existido desde tiempos inmemorables y, de manera similar a los seres vivos, sufren procesos evolutivos para lograr adecuarse a las adversidades y así poder persistir. Estos parásitos acelulares son entidades infecciosas que están al límite de lo que se considera un organismo vivo y entre sus características se destaca una estructura muy sencilla, compuesta de proteínas y ácidos nucleicos que puede ser ADN o RNA, siendo capaces de reproducirse solo en el seno de células vivas específicas utilizando su metabolismo (1,2) en este concepto se hace alusión a la capacidad de secuestrar la maquinaria celular de la célula hospedera para multiplicarse. Adicionalmente, en contraste a su trascendencia como patógenos, los virus han tenido una gran importancia en el desarrollo de los seres vivos. Considerando que son las entidades más abundantes en la tierra y no existe ser vivo que no sufra interacciones con algún patógeno viral asociado, se hace comprensible encontrar que participan en el control poblacional de diversas maneras, existiendo incluso virus que regulan la fertilidad. Otra faceta poco conocida nos revela que, más que simples agentes infecciosos, se destacan por una relación mutualista donde dependiendo del tiempo y espacio en el que se produzca el contacto habrá más o menos efectos beneficiosos, por si fuera poco, han sido además responsables de muchos saltos evolutivos al realizar activamente transferencia horizontal de genes.

El análisis microscópico de estos agentes patógenos nos revela tamaños pequeños (comparados incluso con células pequeñas) variando desde los 20 hasta los 300 nm, su estructura molecular se conforma por el genoma, que puede ser ADN o RNA, monocatenarios o bicatenarios, envuelto por una cápside formada de proteínas; a este conjunto básico y común para todos los virus se le denomina nucleocápside. Algunas familias virales han desarrollado estructuras adicionales como la envoltura, una barrera lipoproteica en la que los lípidos son restos de la membrana de la célula hospedera que las nucleocápsides adhieren al abandonarla gracias a proteínas víricas incrustadas que usualmente participan

también en otros roles de importancia como lo es el reconocimiento de una nueva célula hospedera facilitando así la diseminación de la infección viral por diversos tejidos.

El hecho de un evento azaroso, aunque no inesperado, como lo es la aparición de un nuevo virus de humanos, que ha generado una caótica epidemia global ocasionando cambios profundos en nuestras vidas en un extraordinariamente breve lapso, nos plantea la necesidad de aprender las características del proceso infeccioso, extraer algunas lecciones e identificar algunos retos que, desde el punto de vista sanitario, pueden marcar culturalmente nuestro futuro.

Producto de la preocupación mundial por desentrañar los misterios e impacto de la enfermedad COVID-19 en todas las áreas del quehacer humano, colosales cantidades de información, no todas fidedignas y/o completamente corroboradas, han quedado disponibles en la red para su interpretación y uso, aunque también mal uso, instaurándose diversos bulos a propósito del mismo en particular las áreas del conocimiento donde la ciencia aún no ha logrado dar respuestas concretas, como ejemplo los relacionados con el origen del virus, la eficiencia de posibles tratamientos médicos y la susceptibilidad de los individuos al contagio, han sido los blancos favoritos de estas suposiciones. Aunque, ya había registros y datos de virus pertenecientes a la misma familia los cuales se ha utilizado como base de conocimiento para el desarrollo de comparaciones e interpretaciones de las nuevas particularidades del agente actual en base a las diferencias estructurales. Por lo tanto, se hace de importancia recoger y organizar la información generada por el mundo científico y de la atención hospitalaria con miras a entender y prevenir futuros incidentes epizooticos.

Bajo este marco situacional es que en este trabajo se plantea el presentar las características del SARS-CoV-2, desarrollando su posible origen y reservorios en animales, su clasificación dentro de los virus, las particularidades de su estructura molecular y genómica para finalmente abordar los detalles de la patogénesis asociada a este, incluyendo las diversas interacciones reportadas en los hospederos infectados y los posibles blancos terapéuticos a desarrollar en el futuro cercano.

## **OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO GENERAL:**

- 1.1 Analizar las características genético-moleculares del proceso infeccioso que produce el SARS-CoV-2 en humanos.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 2.1 Identificar la organización genómica y estructural del SARS-CoV-2
- 2.2 Comprender los mecanismos de infección y transmisión del SARS-CoV-2 en sus tejidos blanco.
- 2.3 Describir las principales características de la pandemia del 2020 ocasionadas por el SARS-CoV-2 y sus variantes.

## **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La propuesta de trabajo inició con la generación de actividades asociadas principalmente a la información requerida, centrándonos en 3 puntos: La búsqueda de publicaciones relevantes, organización de la información y análisis de esta, siempre considerando las publicaciones más actualizadas y bien desarrolladas respecto al tema a desarrollar.

La búsqueda de información especializada fue realizada principalmente con el buscador PubMed del NCBI (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) que tiene enlaces permanentes de acceso abierto a reportes de investigación relacionados con el SARS-CoV-2; además se usó otros metabuscadores como “Google académico”, “The New England Journal of Medicine” y “Web of science”. Para la búsqueda de información complementaria (noticias, reportes y estadísticas) se usó directamente el metabuscador de “Google” y a través de este se buscó acceso a las diferentes direcciones gubernamentales nacionales e internacionales que producen información acerca de la pandemia (OMS, ONU, Ministerio de Salud, etc) y diversos medios periodísticos de acreditada credibilidad.

No hubo distinción ni restricciones de idioma, pero dado que gran parte de la información hasta el momento generada y utilizada proviene de artículos científicos y o revisiones en inglés, se prefirió usar palabras claves de búsqueda en dicho idioma tales como: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, pandemy, vaccine, disease, epidemiology, molecular y otras relacionadas; la búsqueda se realizó tanto con las palabras individualizadas como diferentes combinaciones.

Considerando la cantidad de artículos disponibles (solo en PubMed usando la búsqueda clave “COVID 19” reporta más de 292 mil resultados y “SARS-CoV-2” arroja 175 mil artículos) se discriminó según fecha de publicación optando por usar fundamentalmente artículos de 2019 en adelante; la excepción de esta regla la constituyen algunos artículos de generalidades de los virus que son anteriores a la fecha indicada.

Para la organización de la información se sistematizó y clasificó el contenido de los artículos en categorías: Generalidades de virus, Estructura del SARS-CoV-2, Patogenia, Interacciones con el Hospedero, Avances en Biología Molecular y Datos de la Pandemia; destacándose algunos artículos más relevantes dentro de cada categoría. La organización de la información nos permitió establecer un esquema secuencial de las temáticas a desarrollar que es el que sigue en este informe.

El análisis de la información se basó en el escrutinio de los trabajos más importantes realizando comparaciones con otras referencias en la búsqueda de coincidencias y disimilitudes que pudieran ser relevantes a considerar en el estudio, donde cada uno de los documentos o sitios a utilizados fueron citados y referenciados de acuerdo con las normas Vancouver a través del programa “Zotero”. Incluso, se recurrió al uso de imágenes de relevancia para facilitar la comprensión del material de mejor manera, de igual forma se desarrolló la creación de imágenes propias con la finalidad de fusionar información de diversas fuentes las cuales fueron indicadas y referenciadas según corresponda.

## MARCO TEÓRICO

### I. Generalidades sobre los virus

#### 1. Origen de los virus

A lo largo de la historia se han presenciado diferentes eventos o procesos biológicos en los que participan los virus, es por ello que nace ante cualquier ser humano la curiosidad por el conocimiento respecto a estos microorganismos que se consideran inanimados. Dentro de las características interesantes a investigar, destaca el conocer cómo se originaron estos agentes; Sin embargo, “se tienen más que nada especulaciones, ya que la falta de fósiles dificulta la validación de hipótesis” (3). Dentro de las propuestas generadas acerca del origen de los virus sobresalen tres; la hipótesis de coevolución, la cual propone que los virus preceden a las formas celulares apareciendo en un mundo RNA primitivo a partir de replicones de RNA y que juegan un rol primordial en el origen celular. Luego, la hipótesis reductiva postula que los virus provienen de células con un estilo de vida parasitario o simbiótico que fueron perdiendo genes, compuestos moleculares y al final, la estructura celular básica. Finalmente, la hipótesis del escape donde supuestamente los virus evolucionaron a partir de fragmentos o elementos genéticos celulares que poseían o adquirieron la capacidad de replicarse de manera independiente al genoma celular (4). Sin embargo, a pesar de que las distintas hipótesis interpuestas se ajustan a procesos biológicos perfectamente factibles de haber ocurrido, la evidencia disponible a la fecha indica que no son más que eso, posibilidades; el origen de los virus continúa siendo un misterio.

Los virus son considerados los agentes más abundantes del planeta y hasta la actualidad ya se conoce que participan en una serie de procesos que incluso favorecen el control de la población en ciertas especies; por tanto, son claves para la evolución de la vida en la tierra (5), por lo que no sólo se deben tener en cuenta como agentes patógenos sino que también como proveedores y/o reguladores de los ecosistemas, de hecho autores

mencionan que “ningún sistema vivo puede evolucionar sin la presencia de parásitos” (6). Por otra parte, estas entidades se caracterizan por parasitar todas las formas de vida celular, representar la entidad biológica más genéticamente diferente y físicamente abundante en la tierra, utilizar la mayor cantidad de variantes en la replicación y expresión de genes posibles en comparación con las células que suelen ocupar sólo una de ellas y finalmente, que evolucionan en paralelo con las células huésped mediante procesos complejos que combinan una incesante competición con diferentes grados de cooperación (7).

## **2. Características estructurales y genómicas**

Los virus son conjuntos nanomoleculares que parecieran diseñados para parasitar una amplia variedad de huéspedes que van desde procariontes hasta eucariontes; desde el punto de vista estructural poseen una organización bastante sencilla que incluye un material genético, una o más moléculas de ácido nucleico, rodeado por una cápside, que es una estructura proteica; a este complejo se le denomina nucleocápside. Adicionalmente, pueden poseer una envoltura o ser un virus desnudo y según esta particularidad dependerá el mecanismo de infección (8,9).

La diversidad que muestran los virus es mucho mayor que la exhibida por otros organismos pues presentan grandes diferencias en el tipo y configuración de material genético (RNA o ADN, bicatenarios o monocatenarios); los genomas virales pueden estar distribuidos en varios segmentos, a veces empaquetados juntos en un virión o a menudo en partículas separadas, siendo todas necesarias para infectar una célula; sus genomas virales vienen en varios tamaños, lo que refleja sus diversos mecanismos de replicación e interacciones celulares, así como la variada complejidad estructural de sus viriones (10). Como evidencia de esta variabilidad se puede resaltar que los genomas de virus más pequeños tienen menos de 2000 pb y contienen sólo dos genes, mientras los mayores superan los 2 millones y medio de pares de bases e incluyen más de 2500 genes (11); es

decir, cuatro veces más genes que los micoplasmas, los organismos autoreplicantes más pequeños (12).

De manera similar, existe una extraordinaria variabilidad en la morfología y el tamaño de las partículas virales, algunas de las cuales muestran formas esféricas que al ser revisada en detalle revelan tener simetría icosaédrica, otras pueden formar nucleocápsides filamentosas, rectangulares o en forma de bala que al microscopio electrónico detallan una formación helicoidal de las proteínas de la cápside alrededor del genoma; finalmente un número menor de estos ha desarrollado formas fascinantemente caprichosas y complejas denominándose los complejos o pleomórficos como los famosos virus T que infectan bacterias y que suelen poseer complejas “colas” que se adhieren y perforan la pared celular bacteriana, que de otro modo sería impermeable, para inyectar su ADN viral en el citoplasma (9–11).

Con respecto al tamaño se han encontrado virus icosaédricos con diámetros tan pequeños como 170 Å; mientras que los pandoravirus, los mayores descubiertos, superan los 15,000 Å; un diámetro 3 veces mayor que el de las bacterias más pequeñas conocidas (9,13).

### **3. Ciclos de infección**

Los virus pueden realizar ciclos de infección que tienen una serie de etapas como la adherencia, penetración, pérdida de la cubierta, replicación, ensamblaje de las cápsides y liberación, aunque dependiendo del virus se difiere en algunas etapas y estos pueden tener 2 tipos de ciclos de infección que son el ciclo lisogénico y el ciclo lítico, donde el ciclo lítico se caracteriza por ser rápido y no permanece latente en el hospedero, ya que en este caso el virus no inserta su material genético en el de la célula hospedera como si lo realiza en el ciclo lisogénico donde el genoma viral se incorpora en el del hospedero de manera que se replica y permanece silencioso a la vez, favoreciendo su replicación a partir del

procesamiento de la propia célula hospedera, aunque en determinado momento desde un ciclo lisogénico pueden pasar a generar un ciclo lítico, en el cual después de terminar la replicación de las partículas virales se genera la destrucción de la célula hospedera para así liberar a los viriones, sin embargo, la liberación se correlaciona con el ensamblaje, ya que algunos de estos son liberados posterior a la unión con la membrana celular obteniendo de esta la envoltura viral (7,14).

#### **4. Clasificación de los virus**

La clasificación taxonómica de los virus y su denominación es responsabilidad del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV). Las reglas que usa la ICTV para crear y nombrar taxones de virus se proporcionan en el Código Internacional de Clasificación y Nomenclatura de Virus <http://ictv.global/codeOfVirusClassification.asp> (10,15).

Los virus se han clasificado clásicamente según su morfología, composición química y modo de replicación (16), sin embargo dado el aumento en el número de descripciones de virus nuevos se han ido considerando caracteres novedosos que pueden consistir en cualquier propiedad o característica del virus e incluir la composición molecular del genoma, la estructura de la cápside del virus y si está envuelta o no, el programa de expresión génica utilizado para producir proteínas víricas, su rango de hospedadores, el grado de patogenicidad y la similitud de sus secuencias (15). Otras características que se pueden usar incluyen las propiedades fisicoquímicas como masa molecular, pH, estabilidad térmica, susceptibilidad a las sustancias químicas y a los extremos físicos y al éter y a los detergentes (17).

Sobre la base de propiedades compartidas, los virus se agrupan en diferentes niveles jerárquicos similares a los establecidos para seres vivos como orden, familia, subfamilia, género y especie. Se conocen más de 30.000 aislados de virus diferentes agrupados en

más de 3.600 especies, en 164 géneros y 71 familias. Algunas familias contienen virus que se replican en más de un huésped (16).

Los virus que infectan a los humanos se agrupan actualmente en 21 familias, lo que refleja solo una pequeña parte del espectro de la multitud de virus diferentes cuyos rangos de hospedadores se extienden desde bacterias hasta vertebrados (16).

Se puede acceder visualmente a los datos almacenados en la base de datos de taxonomía desde el sitio web de ICTV ( <http://ictv.global/virusTaxonomy.asp> )

Otro sistema de clasificación de virus, aún utilizado en paralelo con el del ICTV, fue desarrollado por el biólogo ganador del Premio Nobel David Baltimore a principios de la década de 1970 representando en la tabla 1, donde además de las diferencias en morfología y genética mencionadas anteriormente, el esquema de clasificación de Baltimore agrupa los virus según cómo se produce el RNAm durante el ciclo replicativo del virus (18).

**Tabla 1. Representación de la clasificación de Baltimore.** Tomada y adaptada de Louten J. (2016) (19).

<b>Grupo</b>	<b>Características</b>	<b>Modo de producción de RNAm</b>
<b>I</b>	ADN bicatenario	El RNAm se transcribe directamente a partir de la plantilla de ADN
<b>II</b>	ADN monocatenario	El ADN se convierte en una forma bicatenaria antes de que se transcriba el RNA
<b>III</b>	RNA bicatenario	El RNAm se transcribe del genoma del RNA
<b>IV</b>	RNA monocatenario (+)	El genoma funciona como RNAm
<b>V</b>	RNA monocatenario (-)	El RNAm se transcribe del genoma del RNA
<b>VI</b>	Virus de RNA monocatenario con transcriptasa inversa	La transcriptasa inversa produce ADN a partir del genoma del RNA; luego, el ADN se incorpora al genoma del hospedador; El RNAm se transcribe a partir del ADN incorporado.
<b>VI</b>	Virus de ADN bicatenario con transcriptasa inversa	El genoma viral es ADN de doble hebra, pero el ADN viral se replica a través de un intermedio de RNA; el RNA puede servir directamente como RNAm o como molde para producir RNAm.

## II. Biología del SARS-CoV-2

Los coronavirus (CoV) son patógenos virales, pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, los cuales se agrupan en cuatro géneros denominados con las primeras letras griegas: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus. Estos, como diversos agentes virales tienen la capacidad de generar importantes enfermedades en vertebrados (humanos, ganado, aves, murciélagos, ratones y muchos otros animales salvajes), habiéndose encontrado que tienen capacidad para infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, hepático y nervioso central. Diversos miembros de esta familia de virus, que causan enfermedades respiratorias agudas, han generado en años recientes brotes epidémicos de mediana a mayor importancia: el SARS en 2002, el MERS en 2012 y actualmente, la pandemia por SARS-CoV-2 (20–25).

Hasta finales del 2019 solo se conocían 6 coronavirus con capacidad de infectar humanos. Cuatro son endémicos de la especie humana por lo que se les denomina coronavirus humanos (HCoV) y sólo causan síntomas leves de las vías respiratorias superiores: 229E, NL63, OC43 y HKU1. Los dos restantes son coronavirus humanos epidémicos y causan síntomas respiratorios inferiores graves: el MERS-CoV y SARS-CoV (26).

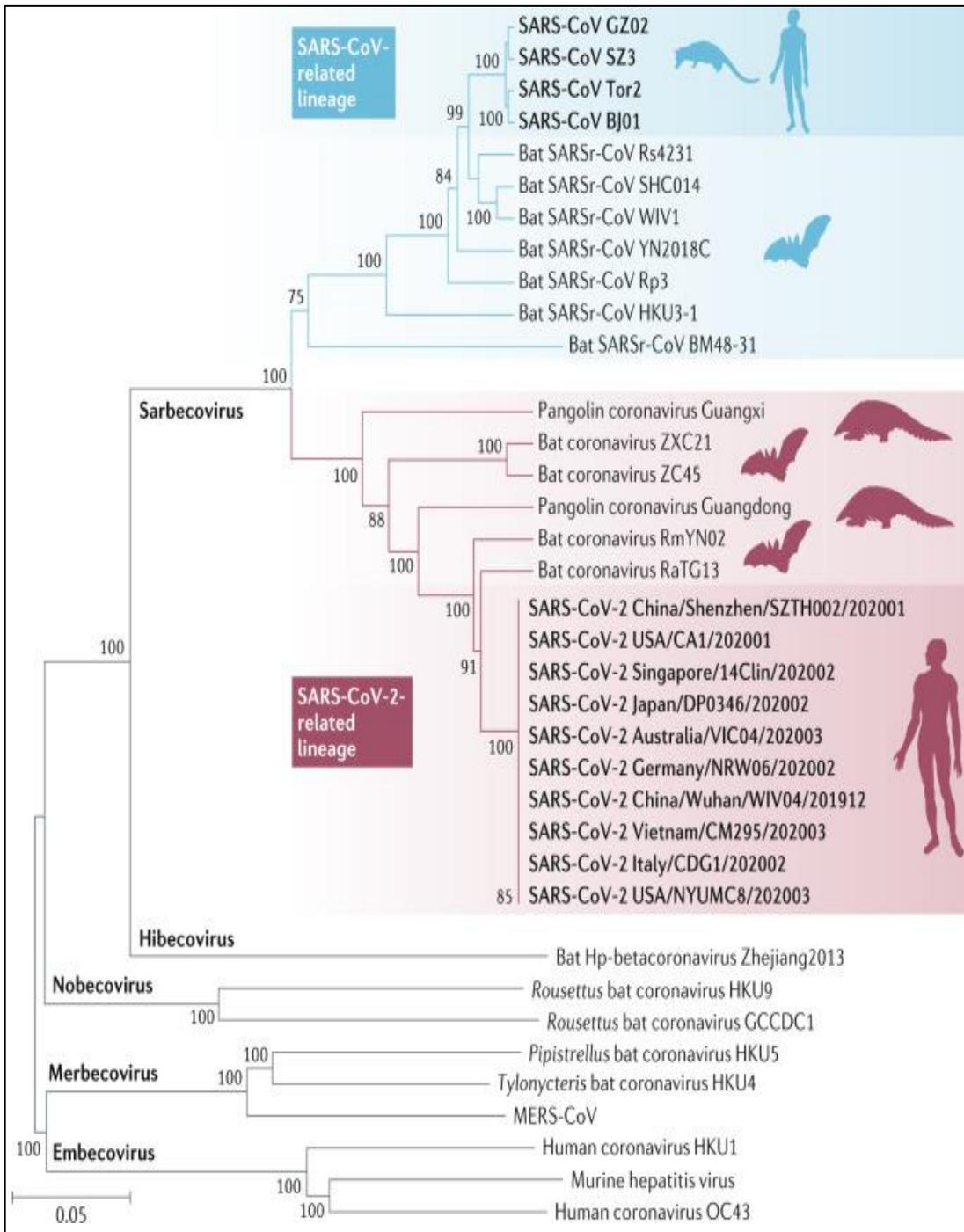
El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus adaptado a humanos, altamente transmisible y patógeno que se manifestó a fines de 2019 y ha causado una pandemia de enfermedad respiratoria aguda con sintomatología de neumonía atípica, denominada “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID-19), que amenaza a la salud y seguridad pública humana (23,27–29).

Al igual que otros virus con envoltura, los coronavirus son inactivados por rayos ultravioleta, altas temperaturas, disolventes lipídicos como éter, etanol al 75%, desinfectantes que contienen cloro y el cloroformo (26).

## 1. Taxonomía y Filogenia

La clasificación actual de los coronavirus incluye 2.505 tipos de virus de 39 especies establecidas y 10 pendientes de revisión agrupadas en 27 subgéneros, cuatro géneros (dos de los cuales, alfa y beta, incluyen patógenos de humanos) y dos subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, suborden *Coronavirineae*, del orden *Nidovirales* y reino *Riboviria* (23,24,30,31). El análisis filogenético del genoma completo representando en la figura 1 indica que el SARS-CoV-2 está agrupado con el SARS-CoV y otros coronavirus relacionados que son comunes en los murciélagos, lo que lo coloca en el subgénero *Sarbecovirus* del género *Betacoronavirus*. Dentro de este clado se agrupa en un linaje distinto varios coronavirus de murciélago de herradura y pangolines. Sin embargo, a pesar de esta relación filogenética, el SARS-CoV-2 tiene características distintas de todos los demás coronavirus de murciélagos y pangolines de esta especie (26,27).

La organización del genoma del SARS-CoV-2 es equivalente a la de los otros betacoronavirus y comparte cerca de 80% de identidad de secuencia genómica con el SARS-CoV, su homólogo más cercano. Además, la mayoría de las proteínas codificadas por SARS-CoV-2 y SARS-CoV tienen una longitud similar compartiendo para las proteínas estructurales más del 90% de identidad de aminoácidos, excepto el gen S, donde se presentan algunas diferencias interesantes, mientras que para las proteínas no estructurales estos virus conservan identidades de secuencia de aminoácidos superiores al 85% (27,29,32,33).



**Figura 1. Árbol filogenético de las secuencias genómicas completas de SARS-CoV-2, SARSr-CoV y otros betacoronavirus.** Tomada de Hu B. Guo H. Zhou P. et al. (2020) (27).

El CSG (Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus) basa la clasificación de los coronavirus en el análisis de secuencias comparativas de proteínas replicativas, dentro de las cuales destacan cinco dominios esenciales que son los únicos conservados en todos los virus del orden Nidovirales: 3CLpro, NiRAN, RdRp, ZBD y HEL1 (31). En base a las homologías encontradas, la clasificación del virus del COVID-19 propuesta por el Grupo de estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus es la siguiente:

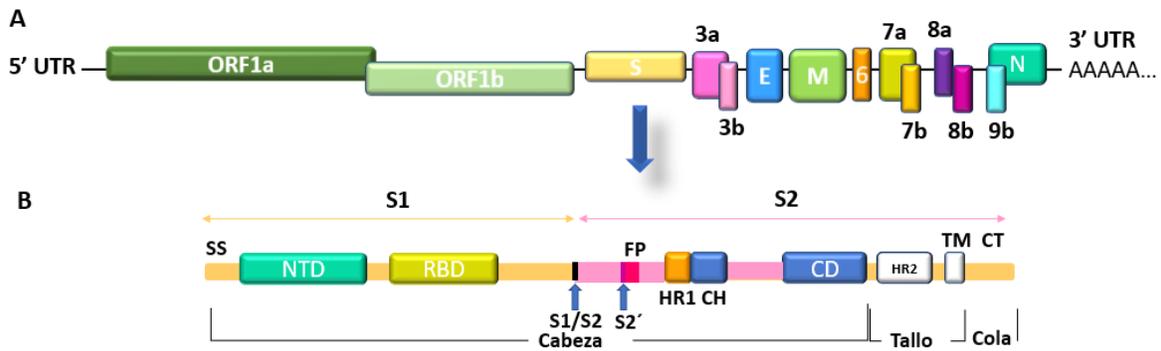
Reino:	Riboviria
Orden:	Nidovirales
Suborden:	Cornidovirineae
Familia:	Coronaviridae
Subfamilia:	Orthocoronavirinae
Género	Betacoronavirus
Subgénero:	Sarbecovirus
Especie:	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV-2)

## **2. Características Genómicas**

El SARS-CoV-2 es un virus de genoma de RNA monocatenario de sentido positivo (ssRNA), con un tamaño de 29,8 Kb es considerado de los más grandes dentro los virus de tipo RNA, la primera secuencia reportada y el análisis filogenético del genoma viral completo reveló que el virus está estrechamente relacionado (89,1% de similitud) con un grupo de coronavirus similares al SARS. En ambos extremos de la molécula presenta regiones no traducidas (UTRs) altamente estructuradas que desempeñan un papel importante en la regulación de la replicación y transcripción del RNA (29,32–35).

El genoma del SARS-CoV-2 contiene 14 marcos de lectura abiertos (ORF) precedidos de secuencias reguladoras de la transcripción (TRS). Las dos unidades transcripcionales principales, que ocupan los dos tercios anteriores del genoma, ORF1a y ORF1b que se representan en la figura 2a, codifican la poliproteína replicasa 1a (PP1a) y la poliproteína 1ab (PP1ab), respectivamente; esta última incorpora varias proteínas no estructurales (Nsp1-16) que realizan varias funciones esenciales para el “ciclo de vida” del virus tales como replicación del genoma, escisión de RNAm del huésped, reordenamiento de la membrana, generación del autofagosoma, escisión de la poliproteína NSP, adición de la capucha en 5', poliadenilación en la cola 3', metilaciones, desenrollamiento del dúplex de RNA, entre otras; si bien la gran parte se asocian a funciones de transcripción y replicación celular, es porque conforman el complejo transcripción-replicación y se ve facilitada la síntesis de este gran conjunto de proteínas por medio de fusiones multiproteicas como las mencionadas, que posteriormente por acción de otras enzimas son escindidas a nsp individuales. Cerca del extremo 3' el genoma viral codifica cuatro proteínas estructurales (espiga, envoltura, membrana y nucleocápside), que son componentes del virus maduro y juegan un papel crucial en la integridad de la estructura y la entrada viral en el hospedador, como también en el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa durante la infección. Los otros ORF corresponden a factores accesorios que se encuentran intercalados entre los genes estructurales (25,29,32,35,36).

Algunos detalles interesantes de los mecanismos de regulación génica de este virus incluyen el hecho que el RNA genómico del virus tiene una capucha en 5' y una cola poli (A) en 3', por lo que puede actuar, inmediatamente tras su ingreso a la célula, como RNAm para la traducción de las poliproteínas virales; sin embargo las proteínas estructurales y accesorias se traducen desde un conjunto de RNAs subgenómicos anidados producidos a partir de intermediarios de sentido negativo y regulados por las TRS (29,37).



**Figura 2. Representación visual de la secuencia genética del SARS-CoV-2 especificando la composición de la proteína Spike (S).** A. Se evidencia la composición del RNA monocatenario de sentido positivo que va desde 5' a 3', donde una gran parte desde el extremo 5' es ocupado por los ORF1a y ORF1b que codifican proteínas no estructurales respectivamente. Mientras que, el genoma restante involucra las proteínas estructurales (S, E, M y N) como también las accesorias. B. Composición genética de la proteína Spike, destacando el Dominio N-Terminal (NTD) y el Dominio de unión al receptor (RBD) en la Subunidad 1 (S1), mientras que, en la Subunidad 2 se compone de la repetición Heptada 1 (HR1), Hélice central (CH), Dominio de conexión (CD), repetición Heptada 2 (HR2), Dominio Transmembrana (TM) y Cola citoplasmática (CT). Finalmente, destacando con flechas azules los sitios de escisión del SARS-CoV-2 que corresponden a S1/S2 y S2'. Tomada y adaptada de Chakraborty S. Mallajosyula V. Tato C. et al. (2021) (38).

### 3. Estructura Molecular

El agente SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19 que afecta a nivel mundial en la actualidad, es un virus con un tamaño diminuto (entre 65 /60 a 125 /140 nm de diámetro) que contienen un RNA monocatenario no segmentado de hebra positiva como material nucleico (32,39).

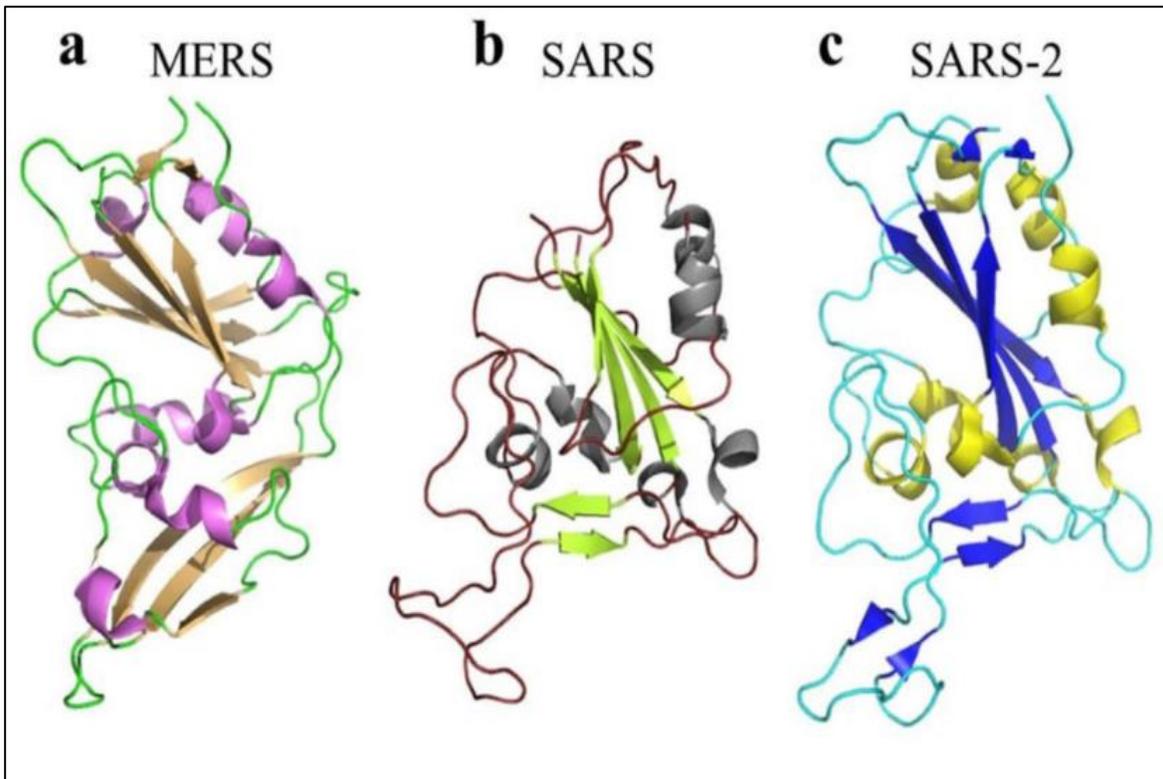
#### *Proteínas Estructurales:*

A este virus se le clasifica como coronavirus por la observación a través de la microscopía electrónica donde al igual que otros coronavirus tiene viriones envueltos de una morfología esférica y se la otorga una de las cuatro proteínas estructurales típicas que presentan los betacoronavirus denominada proteína Spike (S) o Espiga. Esta glicoproteína de gran tamaño (1200 aminoácidos y 150 kDa) forma estructuras homotrimérica que se alojan en la envoltura, siendo responsable de la unión y fusión a las membranas celulares, esta se puede dividir en tres dominios topológicos la cabeza, el tallo y la cola citoplasmática; donde cada monómero que la conforma posee 2 subunidades como es representada en la figura 2b; la S1 encargada de determinar el rango de hospederos del virus y su tropismo celular, ya que contiene la región de unión al receptor (RBD) y el dominio N terminal (NTD); mientras que la S2 media la fusión del virus con la membrana celular humana, debido a que contiene el péptido de fusión hidrofóbico (FP), además de dos dominios de repetición Heptada (HR1 y HR2), cuya función se asocia con la fusión de membranas. Además, en S2 se encuentran otros elementos que participan del anclaje a la envoltura, como la hélice central (CH), el dominio transmembrana TM y la cola citoplasmática (CT). Se ha determinado que la glicoproteína S tiene un doble rol como mediadora de interacciones: entre los virus y las células del hospedador y entre las células infectadas y no infectadas en el mismo hospedador. De esta forma induce la infección entre células a través de la fusión célula-célula, lo que facilita la propagación directa entre las células, lo que facilita la evasión del sistema inmunitario (22–25,32,33,40,41).

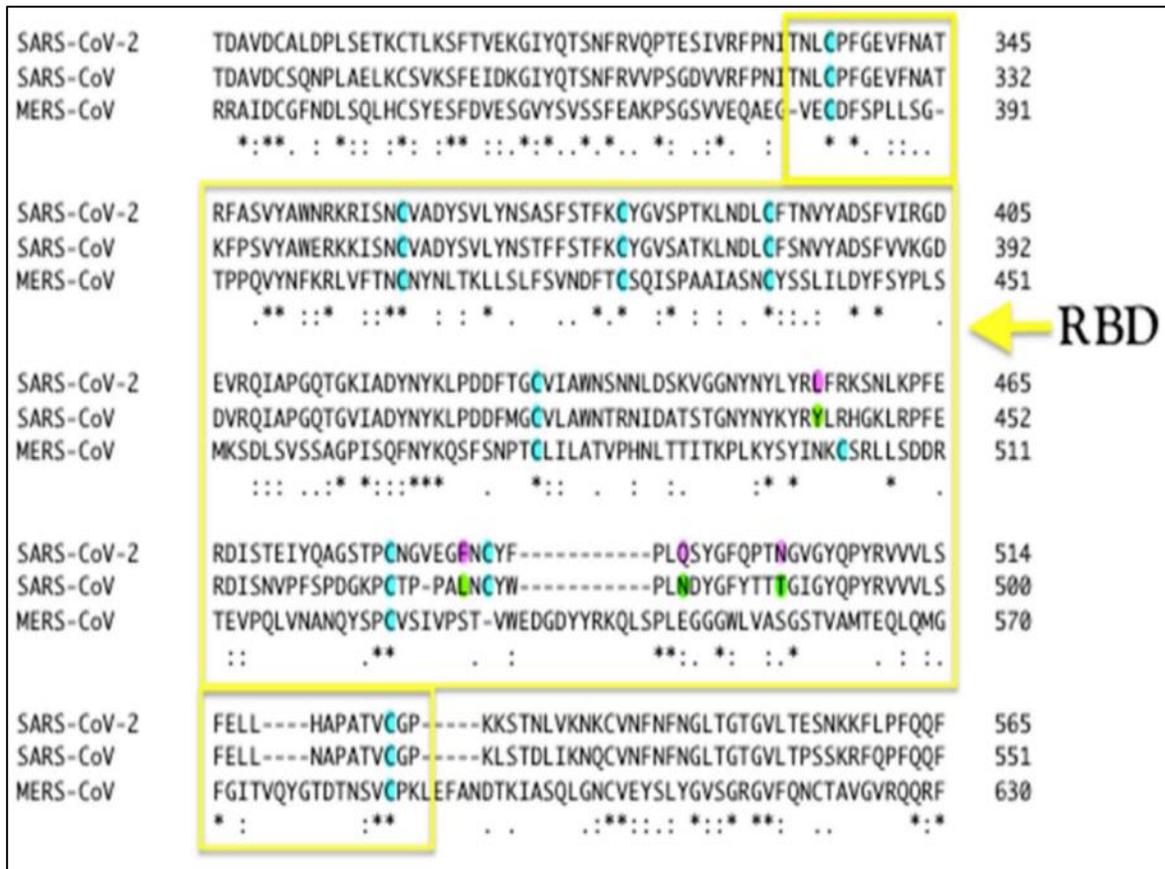
Un dato interesante es la generación de la evasión del sistema inmunológico a través de glicosilación de aprox. 66 sitios potenciales (22 por monómero) de la proteína S lo que genera un escudo glicano que oculta epítomos de esta, asimismo, favorecen el plegamiento y una mayor eficacia en la interacción con las proteasas; ya que los N-glicanos (N165 y N234) revelan un papel estructural en la modulación de los cambios conformacionales del RBD. Sin embargo, al ser el RBD una zona con menor cobertura explica porque la gran parte de anticuerpos neutralizantes están dirigidos a él (41,42).

Cabe destacar que la proteína Spike tiene una secuencia ligeramente más larga que sus homólogas en otros virus, donde en la organización de la proteína S se evidencia claramente 2 sitios de corte, siendo uno en S1/S2 (sitio de escisión de furina) y en S2' región del FP como se puede apreciar en la figura 2b siendo este último exclusivo del SARS-CoV-2, ya que otros virus similares como el SARS-CoV y/o el RaTG13 no lo poseen, este sitio de corte mejora la exposición del FP para la fusión con la membrana otorgando una mejor eficacia en el proceso infectivo. Asimismo, al no poseer esta secuencia tiene 4 aminoácidos más que sus pares (22,23,32,38).

Dada la importancia de la glicoproteína S en el proceso infeccioso del SARS-CoV-2, se ha determinado la estructura cristalina de la región RBD para compararla con las correspondientes del SARS-CoV y el MERS-CoV. Los resultados representados en la figura 3 indican que la región RBD de los tres coronavirus está organizada de forma similar, consta de una estructura central de cinco láminas  $\beta$  antiparalelas, algunas hélices  $\alpha$  cortas y un subdominio accesorio donde se presentan las mayores diferencias. También, se ha podido conseguir la estructura de RBD en complejo con ACE2, determinándose que 4 aminoácidos de las RBDs de SARS-CoV-2 y SARS-CoV participan de la interacción con el receptor ACE2 siendo necesarios para la transmisión e infección virales, tal como se indica en la figura 4 (25,40). Diversos estudios cristalográficos han encontrado una alta similitud en las afinidades de unión entre ACE2 y los RBD de SARS-CoV y SARS-CoV-2 con una ligera ventaja para el segundo virus, lo que podría ser un elemento facilitador de la infección (43).



**Figura 3. Representación gráfica de la estructura de las regiones de unión al receptor (RBDs) de las proteínas S de algunos coronavirus que infectan a humanos.** Detalles de estructuras cristalinas tridimensionales de a) MERS-CoV (Pdb ID 4L3N), b) SARS-CoV (Pdb ID 2AJF) y c) SARS-CoV-2 (Pdb ID 6M0J). Tomada de Almalki FA, Albukhaty S, Alvamani AA, et al. (2022) (25)



**Figura 4. Alineación de secuencias de proteínas S de coronavirus.** Aquí vemos las similitudes de RBD entre SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. Se indican los residuos de cisteína conservados (en color cian) y los aminoácidos necesarios para la transmisión e infección del virus en SARS-CoV-2: L455, F486, Q493 y N501 (en color magenta), con sus correspondientes equivalentes en SARS-CoV: Y442, L472, N479 y T487 (en color verde). Tomada de Almalki FA, Albukhaty S, Alvamani AA, et al. (2022) (25).

Las otras proteínas estructurales son: M (membrana), N (Nucleocápside) y E (envoltura). La proteína M es responsable del transporte de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; La proteína M es la más abundante, tiene tres dominios transmembrana que definen la forma de la envoltura vital. La interacción de las proteínas S y M es esencial para la retención de S en el complejo del compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC)/Golgi y su incorporación en nuevos viriones. La unión de la proteína M con la proteína N estabiliza la nucleocápside (complejo de proteína N-RNA) y el núcleo interno de los viriones, completando el ensamblaje viral. La proteína E, la más pequeña de todas, se incorpora a la envoltura del virus y participa en el ensamblaje y gemación viral (22,23,32,34). Estas proteínas se expresan en membranas celulares infectadas, lo que las convierte en objetivo para explorar en el contexto de las vacunas además de la proteína Spike (38).

#### *Proteínas No Estructurales:*

Alrededor de la mitad del genoma del SARS-CoV-2 está ocupado por el ORF1 que codifica dos polipéptidos: pp1a y pp1ab (de 486 y 790 kDa respectivamente), que son escindidos por dos cisteínas proteasas virales, la proteasa principal (Mpro o 3CL) y una proteasa similar a la papaína (PLpro). Producto de la segmentación se producen 15 proteínas no estructurales (Nsp 1-10 y 12-16) involucradas en la replicación y transcripción del genoma viral (25,35,44).

Las principales funciones específicas del virus de los NSP del SARS-CoV-2 son: NSP1: Degradación del RNAm celular, inhibición de la traducción global, NSP2: alteración de la progresión del ciclo celular; NSP3: formación de vesículas de doble membrana (DMV; proteasa SARS-CoV-2); NSP4: formación de DMV; NSP5: principal proteasa SARS-CoV-2; NSP6: formación de DMV, NSP7: complejo de replicación; NSP8: primasa; NSP9: proteína de unión a RNA; NSP10: cofactor de NSP14 y NSP16; NSP11: desconocido, NSP12: RNA polimerasa dependiente de RNA; NSP13: RNA

helicasa, 5' fosfatasa, NSP14: N7-MTasa, 3'-5' exonucleasa; NSP15: endonucleasa; y NSP16: 2'-O-MTasa, protección de RNAm (45).

Entre las diferencias notables encontradas en los coronavirus humanos destaca la presencia de dos polipéptidos (ORF8 y ORF10) en el SARS-CoV-2 pero no en el SARS-CoV-1. En el SARS-CoV-1 la secuencia homóloga a ORF8 tiene una delección de 29 nucleótidos que genera ORF8a y ORF8b. El ORF10 contiene un gen que codifica una nueva proteína, que no está presente en el SARS-CoV-1 (45). Dentro de estas destacan algunas como promisorios blancos para el diseño de fármacos: la propia enzima Mpro; NsP-12, una RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp); NsP-13, que codifica para una helicasa, NsP-14 que tiene función de tipo exonucleasa y NsP-15, una endorribonucleasa que modula la respuesta inmunitaria del huésped (25,46). Un detalle interesante fue la determinación de que la principal proteasa (Mpro o 3CL) es capaz de iniciar la apoptosis de las células humanas al activar las caspasas-3 y 9, además de inducir ROS y activar la señalización de NF-kB (25).

#### *Proteínas Accesorias:*

Las proteínas accesorias varían entre coronavirus, generando diferencias en su potencial de patogenicidad pues son responsables de la evasión del sistema inmunitario del huésped. En el SARS-CoV-2, hay alrededor de ocho proteínas accesorias, codificadas en los ORF3a, 3b, 6, 7<sup>a</sup>, 7b, 8b, 9b y 10. Destaca entre estas la proteína producida por el ORF6, quien actúa como inhibidor primario de la síntesis y señalización de interferón, que media la respuesta inmune humana contra agentes infecciosos. Otro elemento interesante que se ha encontrado es que la proteína 8<sup>a</sup>, que se puede encontrar en la estructura del SARS-CoV, está ausente en el SARS-CoV-2 pues se produce como una proteína no truncada (25,44).

#### 4. Origen del virus SARS-CoV-2

El análisis genómico ha expuesto que el SARS-CoV-2 está filogenéticamente relacionado con virus de murciélagos similares al síndrome respiratorio agudo severo (SARS), por lo tanto, se cree que el murciélago es el principal reservorio (47). Se sospecha de esto ya que el SARS-CoV-2 ha mostrado “una secuencia de genoma idéntica en un 96,2% al genoma del coronavirus RaTG13, encontrado en la especie de murciélago *Rhinolophus affinis*” (22). Sin embargo, la diferencia mostrada es suficiente para considerar otras alternativas, por lo que, se sospecha de otros reservorios como serpientes, mofetas o pangolines y sigue siendo una interrogante que no se ha dilucidado. A todo esto, se le suma la interrogante de cuál fue el animal con el que se produjo la zoonosis en el mercado de Wuhan, un centro de comercialización de numerosas especies exóticas y a pesar de que el gobierno chino realizó análisis a más de 80 mil ejemplares, no se pudo determinar ninguno apto como huéspedes intermediarios. Por otra parte, en el mercado mencionado predomina un ambiente húmedo y con exposición a diferentes fuentes de infección, lo cual favorece el salto de una especie a otra por parte de estos agentes, ya que los virus con envoltura necesitan de un ambiente húmedo de otra forma la membrana se secaría, ocurriendo una ruptura y posterior degradación de agente. (32,48)

La evidencia indica que a pesar de que los virus más emparentados son de murciélagos y pangolines, no se tiene la suficiente similitud para ser progenitores directos. Se sospecha que algún mustélido o felino pudo servir como reservorio intermediario. La organización mundial de la salud ha pedido más estudios y datos sobre el origen del virus SARS-CoV-2, reitera que todas las hipótesis siguen abiertas (49). Asimismo, se mantienen abiertas las posibilidades debido a que continuamente se generan mutaciones aleatorias lo cual conduce a la generación de virus con capacidades distintas del original, variando así sus características particulares, que condicionarán un proceso de infección más efectivo, de manera que el agente será un mejor patógeno gracias a la selección natural, sin embargo, no todos los productos de estas serán eficaces para generar un proceso infectivo en su reservorio, pero si en futuros hospederos (50).

Por otro lado, en toda sociedad hay cierto escepticismo sobre el origen o que tan real es el virus a pesar de las alarmantes cifras de contagios, fallecidos y como el sistema sanitarios se ha visto colapsado, donde se ha propagado incluso a la misma rapidez que la pandemia el rumor de que el virus “ha escapado de algún laboratorio” asociándolo en cierta manera a la producción del virus, la verdad es que hay diversas especulaciones ya que es innato tener un pensamiento único, sin embargo, es poco probable que el coronavirus haya sido creado en laboratorio por las características necesarias para su generación; por ejemplo la concepción hipotética de SARS-CoV-2 por cultivo celular o en un hospedero animal habría requerido el aislamiento previo de un virus progenitor con una similitud genética muy alta, lo cual no se ha descrito. A pesar de todo, se conoce que varias organizaciones políticas de distintos países no estuvieron de acuerdo con el informe generado por la OMS sobre el origen del virus a partir de la información otorgada por el gobierno chino, donde se evidencian algunas discrepancias que podrían ser indicadoras de un ocultamiento de información respecto del origen. Al momento actual, la polémica sobre el origen continua (50–52).

### **III. Patogenia del SARS-CoV-2**

#### **1. Mecanismos de Patogénesis**

##### **A. Ingreso en la célula huésped**

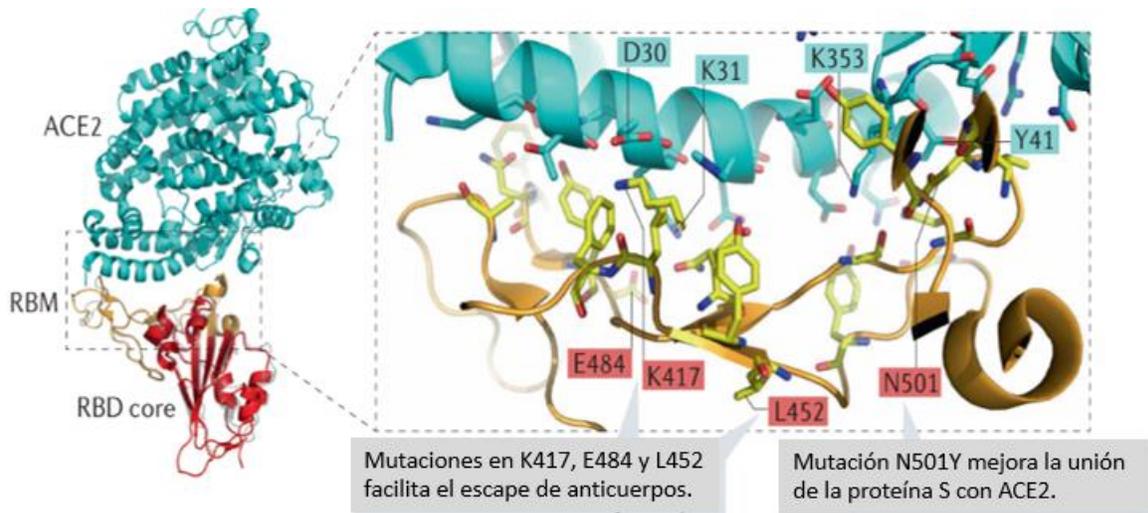
La falta de experiencia inmunológica directa con el SARS-CoV-2, nos hace vulnerables a la infección y como bien se ha dilucidado en los últimos años este posee 2 mecanismos de transmisión: directo e indirecto, “el modo directo incluye transmisión a través de aerosoles o gotitas respiratorias; fluidos y secreciones corporales como heces, saliva, orina y lágrimas; incluso, de madre a hijo. La transmisión indirecta puede ocurrir a través de fómites o superficies presentes en el entorno inmediato de un infectado y objetos usados en la persona infectada, de hecho el virus posee una viabilidad de 3 hrs en aerosoles” (53,54). Aquí es donde recae importancia de cumplir con las medidas preventivas, ya que de acuerdo con los distintos mecanismos de transmisión la principal vía afectada es la respiratoria, debido al tropismo que presenta por el tracto respiratorio, dada la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) en los múltiples tipos de células epiteliales especialmente en los neumocitos tipo II que son los principales perjudicados por este agente gracias a la expresión de ACE2 que tiene una utilidad fisiológica importante. Estas células alveolares son fundamentales en el intercambio gaseoso, debido a la secreción de surfactante, sustancia que permite disminuir la tensión superficial del alveolo, facilitando de esta manera la perfecta extensión de los alvéolos para el intercambio de gases y evitando que colapsen (55).

Los agentes físicos, incluidos el pH, la temperatura y la humedad relativa, pueden afectar significativamente a los coronavirus humanos endémicos. El pH extremo los inactiva rápidamente; sin embargo, son estables a un pH de 6 a 6,5. Se ha encontrado una pérdida casi completa de la infectividad a temperaturas más altas de 38°C y una humedad relativa de >95%. También, se descubrió que el SARS-CoV-2 “sobrevive” durante 72, 8-24 y 4-8 hrs en superficies de plástico/acero inoxidable, cartón y cobre, respectivamente.

Además, los coronavirus son susceptibles a agentes químicos y desinfectantes como éter, cloroformo, propanol, glutaraldehído y formaldehído, etc. Y se inactivan fácilmente con etanol al 62-71%, peróxido de hidrógeno al 0,5% o hipoclorito al 0,1% en 60 segundos (33).

Por otra parte, el SARS-CoV-2 se caracteriza y diferencia de los otros coronavirus por su alta transmisibilidad, ya que el agente viral puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente nasal, orofaríngea y laríngea, logrando ingresar a los pulmones, incluso, puede internalizarse en la sangre generando viremia y favoreciendo la diseminación a todos los órganos pudiendo infectar aquellos que expresan ACE2. Variados estudios histopatológicos han informado del organotropismo del SARS-CoV-2 más allá del tracto respiratorio incluyendo el tropismo a los órganos renales, miocardio, neurológico, faríngeo y gastrointestinal, lo cual se relaciona estrechamente con la peculiar forma estructural gracias a las proteínas que lo conforman; otorgando particularidades para generar una interacción eficiente en la etapa de entrada viral, siendo una pieza fundamental la proteína Spike (S) que participa en el proceso de adherencia, debido a las subunidades que posee (22,55,56). Donde en la Subunidad S1 Seis aminoácidos del RBD del SARS-CoV-2, incluidos L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505, son esenciales para unirse a los receptores ACE2 y determinar la gama de huéspedes de virus similares al SARS-CoV, pero destacando que el RBD de la proteína S del actual coronavirus tiene una afinidad de unión 10 a 20 veces mayor que el RBD del SARS-CoV (32,37,50,57).

Esta proteína genera una optimización en la unión para la posterior infección celular siendo blanco aquellas células que poseen la ACE2 y la TMPRSS2 (Proteasa transmembrana de serina 2) que facilita la activación del receptor anterior, por lo tanto, aumenta la captación celular del coronavirus el cual tiene una alta afinidad por ACE2 probablemente como resultado de una selección natural en el humano o en un hospedero intermedio, en la figura 5 se puede apreciar la interacción tridimensional de la unión (22,32).

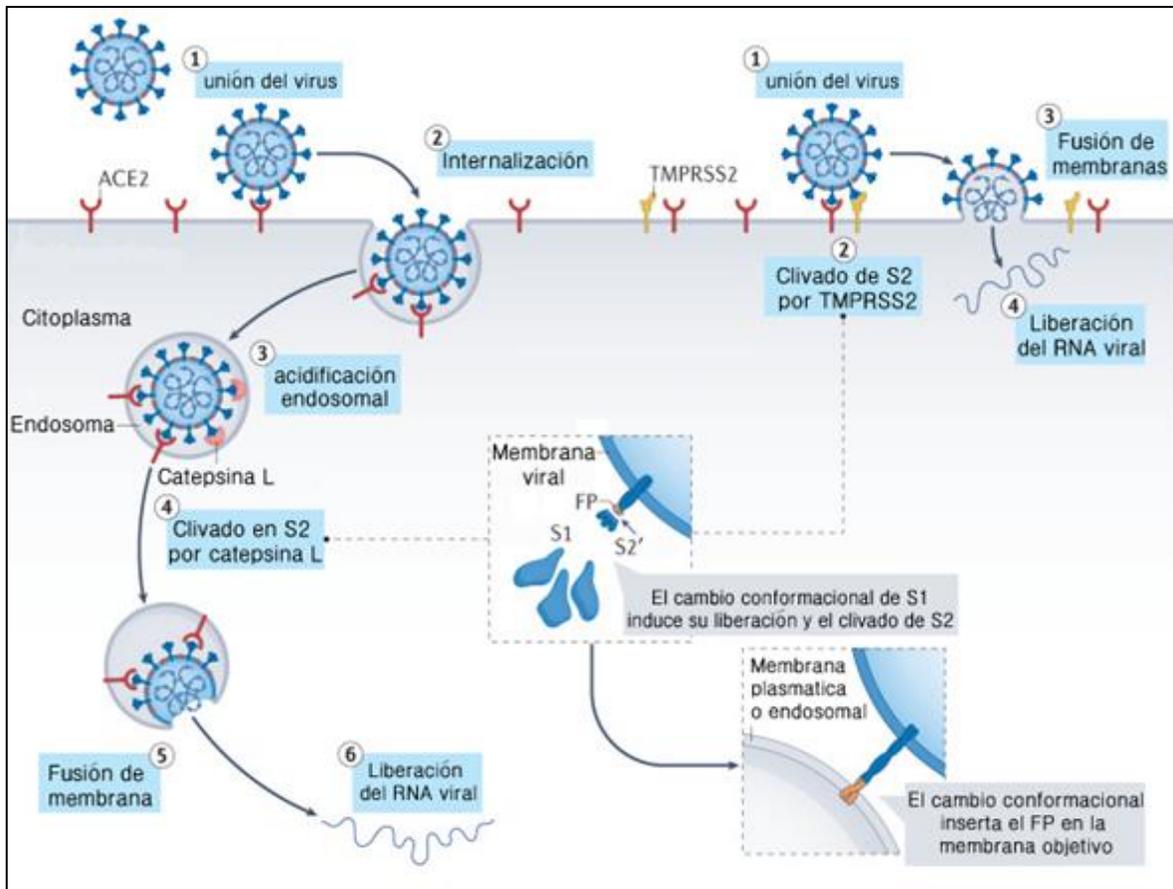


**Figura 5. Unión de RBD y ACE2.** Se muestra la interfaz entre la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2; cian) y el RBD unido (rojo) en el diagrama de cinta (PDB ID 6M0J). El motivo de unión al receptor (RBM) se muestra en naranja. En el recuadro, 20 residuos de ACE2 y 17 residuos de RBD que forman redes de interacciones de cadenas laterales hidrofílicas se muestran en el modelo de barra. Los residuos Lys417, Leu452, Glu484 y Asn501 (resaltados en rojo) son los que se han mutado en las variantes de preocupación del SARS-CoV-2. Tomada de Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. (2022) (58).

La afinidad de RBD por ACE2 está determinada por las cargas complementarias de las estructuras que interactúan. El canal superficial profundo del receptor ACE2 y sus crestas circundantes contienen residuos D136, E150, N154, D157, D292, D295 y D299 que son muy negativos. Estas crestas pueden proporcionar un posible sitio de unión para el RBD de la glicoproteína S que presenta cargas positivas. Hasta el momento, el análisis del locus ACE2 ha identificado más de 2 mil polimorfismos y la evidencia sugiere que estos polimorfismos de ACE2 pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad al SARS-CoV-2 (40).

La unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 de los AT-2 desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda, la cual es una lesión característica (22), pero a nivel de interacción al generarse la unión del virus a la ACE2 ocurre un cambio conformacional de la proteína S, permitiendo la degradación proteolítica por la serina proteasas TMPRSS2, que cortan en los sitios S1/S2 y S2' en un proceso conducido por la subunidad S2 donde exponiendo esta subunidad de la proteína S se lleva a cabo la fusión a la membrana y facilita el ingreso del virus al huésped, es decir, ocurre una primera escisión en el sitio S1/S2, el cual contiene residuos polibásicos que abarcan un motivo de reconocimiento de furina, por lo tanto, al ser escindido se favorece un cambio conformacional que da paso a una mejor exposición del contenido en la subunidad S2. Mientras tanto las subunidades S1 y S2 permanecen unidas de forma no covalente y la subunidad S1 distal contribuye a la estabilización de S2, donde ocurrirá la posterior escisión en el sitio S2' que favorece la exposición del péptido de fusión (FP) que optimiza la adhesión a la membrana celular permitiendo el ingreso del RNA viral. (32,37,37,57–61).

Como se indica en la figura 6, la localización de las proteasas en la membrana celular determina si la fusión e ingreso es vía endosomas o en forma directa en el caso de interactuar la proteasa TMPRSS2 con ACE2 (60).



**Figura 6. Ingreso del SARS-CoV-2 por las vías dependiente e independiente de TMPRSS2.** En el caso del SARS-CoV-2 usualmente se producen dos eventos de escisión de la proteína S para el proceso de entrada: uno en la unión de las subunidades S1 y S2 y el otro en el sitio S2'. La unión del virus a ACE2 (paso 1) induce cambios conformacionales en la subunidad S1 y expone los sitios de escisión. Dependiendo de la ruta de entrada que tome el SARS-CoV-2, el sitio S2' es escindido por diferentes proteasas. *Izquierda:* si la membrana de la célula diana no presenta TMPRSS2, el complejo virus-ACE2 se internaliza mediante endocitosis mediada por clatrina (paso 2) y en los endolisosomas las catepsinas realizan la escisión de S2', que requiere un ambiente ácido para su actividad (pasos 3 y 4). *Derecha:* en presencia de TMPRSS2, la escisión de S2' se produce en la superficie celular (paso 2). En ambas vías de entrada, la escisión del sitio S2' expone el péptido de fusión (FP) e induce cambios conformacionales en S2, especialmente en la HR1, lo que genera la fusión de membranas (paso 5 a la izquierda y paso 3 a la derecha). Adaptada de Jackson CB. Farzan M. Chen B. et al. (2022) (58).

En el caso, de que se trate de la vía alternativa no se necesita de TMPRSS2, ya que el agente al interactuar con ACE2 se forma un endosoma donde la proteína S será clivada y activada por cisteína-proteasa catépsina L dependiente de pH; Asimismo cabe destacar el interés del efecto de las proteínas transmembrana desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17) sobre la interacción de la proteína S y ACE2, ya que ADAM17 activa y/o cliva a la ACE2 ocasionando una eliminación de este en la superficie celular, por ello se expone que ADAM17 está estrechamente relacionado con el daño pulmonar debido a la eliminación del receptor mencionado el cual está altamente relacionado con efectos protectores (62).

A pesar de lo mencionado existen distintos factores que van a aumentar o disminuir la unión y adhesión siendo una parte crucial en el ingreso del SARS-CoV-2, lo cual se relaciona incluso con la gravedad que pudiesen presentar los individuos, uno de estos es la expresión de ACE2 en las superficies celulares de primer contacto como el epitelio nasal se relaciona una mayor cantidad a medida que aumenta la edad (59,63), en cambio, la asociación respecto el sexo aun es incierto, ya que a través de diferentes estudios existen controversias donde algunos establecen una mayor expresión en hombres y otros en mujeres. Por otra parte, es fundamental la variabilidad genética en cuanto al receptor ACE2 siendo un determinante clave en la mayor transmisibilidad que caracteriza al SARS-CoV-2, ya que se sugiere que este agente hace uso eficiente de este receptor para la entrada a las células blanco, sin embargo, esta interacción puede ser influida por varios factores, incluyendo la variabilidad existente de las proteínas Spike y TMPRSS2. Estas variantes genéticas pueden repercutir en la estructura, función o expresión de las moléculas mencionadas (57,59).

Con el fin de ejemplificar esto, se ha evidenciado que la presencia de los residuos aminoacídicos cercanos a la lisina 31 y a las tiroxinas 41, 82-84 y 353-357 en ACE2 son de importancia para la unión de la proteína S. Asimismo, se han identificado varias variantes en el gen ACE2, donde 32 tienen efectos sobre la estructura primaria, de estos se han identificado 7 sitios calientes de hipervariabilidad (Lys26Arg, Ile468Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp y Leu731Ile/Leu731Phe) con su distribución se

diferencian distintas poblaciones de China, Europa, América. Además, de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP9 rs2285666) que se evidenció con mayor frecuencia en poblaciones asiática, de hecho se evidencia una mayor expresión de ACE2 en esta población (64,65).

En cambio, en población italiana se identificaron 3 variantes relevantes por mutaciones con cambio de sentido (p. Lys26Arg, p. Gly211Arg y p. Asn720Asp.) estos flanquean residuos esenciales para la unión por medio de la proteína S y se predice una anomalía en la entrada del virus a sus células dianas. De manera análoga, se han dilucidado 13 variantes sin sentido que generan versiones truncadas de ACE2, en diferentes posiciones del dominio proteasa. Mientras que, en las variantes p. Val506Ala, p. Val209Gly y p. Gly377Glu tienen efectos estructurales desestabilizantes y que las variantes p. Trip69Cys, p. Leu351Val y p. Pro389His induce cambios conformacionales que influyen sobre la interacción con la proteína Spike (S). De hecho, la variante SNP rs2285666 ha sido estudiada como factor de riesgo para la hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y para la enfermedad arterial coronaria (59).

En cuanto a variantes en el gen TMPRSS2 hay menor cantidad de variantes en la población italiana que en el resto, por lo tanto, el TMPRSS2 en estos individuos tienen una mayor actividad enzimática, lo que se considera un factor de riesgo para la COVID-19. A pesar de la identificación de distintas variantes en los genes de los elementos fundamentales para la patogenia, aún falta dilucidar y establecer una correlación entre genotipo-fenotipo de pacientes COVID 19, sobre todo demostrar la falta de mutaciones resistentes a la unión de la proteína S en las diversas poblaciones (59). Así desarrollar de manera más eficiente una relación entre las distintas variantes que son factores de riesgo.

### *Otros posibles mediadores de la entrada viral*

Además de ACE2, se ha sugerido que varias moléculas sirven como receptores alternativos para SARS-CoV-2. Estos incluyen lectinas de tipo C (dependientes de calcio), que están involucradas en el reconocimiento de una amplia gama de patógenos y median la adhesión intercelular, debido al dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD) como manosa, galactosa o glucosa en los patógenos, por lo tanto, logran reconocer la N-glicosilación de la proteína S siendo en gran parte de tipo oligomanosa lo que permite aumentar la posibilidad de reconocimiento de la proteína S por parte de CD209 y CD209L; TIM1 (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain) y 1 receptor de tirosina-proteína quinasa (AXL) quienes mejoran la entrada de una amplia gama de virus envueltos al unirse a la fosfatidilserina en la membrana del virión; CD147, una glicoproteína transmembrana expresada de manera ubicua en células epiteliales e inmunitarias, con particular asociación positiva en obesidad y diabetes; neuropilina 1 (NRP1) glicoproteína transmembrana con actividad no tirosina quinasa que desempeñan un papel importante en distintos procesos fisiológicos como la angiogénesis, la funciones de las células inmunitarias, el crecimiento neuronal, entre otros. En esta situación se asocia a una mejor entrada mediada por TMPRSS2 y por hallazgos como la expresión de NPR1 y NRP2 en epitelio respiratorio es similar a ACE2, asimismo, células de tejido olfativo de pacientes COVID-19 han evidenciado un alto nivel de NRP1, esto se asocia a que por medio de NRP1 en las células olfatorias este agente puede llegar al Sistema Nervioso Central, como también afectar tejido óseo por medio de los macrófagos, lo cual explicaría síntomas como anosmia; Finalmente, un homólogo al transportador de aminoácidos neutros B0AT1, quien podría contribuir a la infección por SARS-CoV-2 al formar un complejo con ACE2 (58,66).

A diferencia de otros coronavirus, el SARS-CoV-2 en la proteína S posee motivos de RGD (tripéptido Arg-Gly-Asp) conservado que le otorga la capacidad de unirse a integrinas en distintos huéspedes inclusive en los humanos. Las integrinas son receptores de superficie celular involucrados en la migración, adhesión y señalización celular. En este caso particular, la proteína S del SARS-CoV-2 se une a las integrinas  $\beta 1$  y  $\beta 3$ ,

expresadas favorablemente en epitelio pulmonar de esta manera se puede unir a ACE2, facilitando su endocitosis. Además, se asocia a un mayor riesgo de COVID-19 en pacientes que padezcan de fibrosis pulmonar que evidencia niveles altos de ACE2 como de integrinas, si bien hay artículos que avalan el apoyo de la integrinas en la entrada viral también existen aquellos que no (66,67). Por otra parte, también se ha indagado la correlación con inmunoreceptores de superficie celular/ receptores tipo Toll (TLR) que si bien son controversiales a la hora de ser señalados como un blanco terapéutico, están involucrados en desencadenar una respuesta inmunitaria siendo la principal fuente de citoquinas por medio de vías de señalización de estos receptores, en especial el TLR4 donde sus dominios extracelulares de la superficie tienen una fuerte afinidad de unión con la proteína S, lo que se apoya al observar un paciente grave de COVID-19 que presenta un aumento de citoquinas proinflamatorias principalmente IL-6 y Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (66).

#### *Factores genéticos asociados a susceptibilidad*

Se han encontrado numerosas correlaciones entre genes y condiciones de salud previas en humanos con la severidad de los síntomas manifestados, lo que ayuda a explicar el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad por COVID-19, que va desde infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas hasta neumonía grave, insuficiencia respiratoria y muerte. Análisis de más de 8 millones y medio de SNPs han encontrado algunas asociaciones interesantes mostradas en la siguiente tabla:

**Tabla 2. Factores genéticos humanos asociados con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad por COVID-19.** Tomada de Anastassopoulou, C. Gkizarioti, Z. Patrinos GP. et al. (2020) (68).

Genes	Polimorfismo (s)	Ubicación	Asociaciones reportadas de COVID-19
ABO	rs657152	9q34.2	Mayor riesgo de infección para el grupo sanguíneo A frente a no A (OR 1,45, IC 95 % 1,20–1,75, $P = 1,48 \times 10^{-4}$ ) y menor riesgo de infección para el grupo sanguíneo O frente a no O (OR 0,65, IC del 95 % 0,53–0,79, $P = 1,06 \times 10^{-5}$ )
ACE2	p.Arg514-Gly	XP22.2	Afecciones cardiovasculares y pulmonares en la población africana/afroamericana al alternar la vía AGT-ACE2
ApoE	rs429358-CC (e4e4)	19q13.32	Enfermedad grave independientemente de demencia preexistente, la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2.
HLA	B*46:01 y B*15:03	6p21.33	Vulnerable a la enfermedad para HLA-B*46:01 e inmunidad basada en células T de protección cruzada para HLA-B*15:03
IFITM3	rs12252-C/C	11p15.5	Enfermedad leve a moderada que requiere hospitalización
SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXC R6, XCR1	rs11385942-GA	3p21.31	Enfermedad grave (insuficiencia respiratoria) (OR 1,77, IC 95 % 1,48–2,11, $P = 1,15 \times 10^{-10}$ )
TLR7	g.12905756_12905759del y g.12906010G>T	XP22.2	Enfermedad severa
TMEM189-UBE2V1	rs6020298-A	20q13.13	Enfermedad severa
TMPRSS2	p.Val160Met (rs12329760)	21q22.3	Mayor susceptibilidad a enfermedades y factores de riesgo, por ejemplo, cáncer.

Diversos estudios también asocian la susceptibilidad a condiciones más severas de la enfermedad por COVID-19 con la diabetes (69,70), hiperglicemia (71), hipertensión, enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cánceres y enfermedad renal crónica (32,70,72). Otro marcador de severidad asociado a Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C), una rara, pero devastadora complicación de la COVID-19, resultó ser el presentar niveles bajos de la vitamina D, por lo que se está evaluando si su suplementación puede servir para disminuir la severidad de la inflamación (73). A partir del hallazgo de que los no sobrevivientes a la infección por COVID-19 tenían niveles más altos de ferritina se desarrolló un metanálisis, publicado recientemente, donde se demuestra que los niveles de ferritina, hierro sérico y hemoglobina están fuertemente asociados con el riesgo, la gravedad y la mortalidad de COVID-19, lo que proporciona una fuerte evidencia de su potencial para predecir la aparición y progresión de la enfermedad (74).

Otro aspecto interesante que considerar es que la evolución ha llevado a una divergencia sustancial en las funciones endocrinas, metabólicas e inmunitarias entre hombres y mujeres que se refleja en diferencias específicas del sexo a la susceptibilidad a la mayoría de las enfermedades. Los factores intrínsecos responsables de dichas diferencias incluyen las hormonas sexuales y el complemento de cromosomas sexuales, que conducen a variaciones específicas de sexo, edad y tejido en la transcripción de genes. Un ejemplo sorprendente de dimorfismo sexual es la diferencia observada actualmente en la gravedad y la supervivencia entre hombres y mujeres infectados con SARS-CoV-2. La evidencia actual sugiere que la gravedad y la mortalidad de COVID-19 son más altas en hombres que en mujeres, mientras que las mujeres podrían tener un mayor riesgo de reinfección por COVID-19 y desarrollo de COVID prolongado. Este fenómeno no es algo extraordinario, pues se han observado diferencias entre sexos en otras enfermedades infecciosas y en la respuesta a las vacunas (75).

También se ha destacado que el gen hACE2 está ubicado en el cromosoma X (banda Xp22.2) y su nivel de expresión está fuertemente regulado por estrógenos y andrógenos y reprimido por citocinas inflamatorias. Esto sugiere que los diferentes niveles de

expresión de los genes en el cromosoma X pueden afectar la susceptibilidad y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y explicar los fenotipos clínico-patológicos agresivos de pacientes masculinos debido a la mayor expresión de ACE2 en hombres en comparación con mujeres (35).

Finalmente, además de las condiciones médicas preexistentes que se han identificado como un riesgo creciente, existen factores sociales que parecen tener importancia en relación con la gravedad de la enfermedad y mortalidad en COVID-19. Estos factores sociales son el origen étnico, la desventaja social, la edad, el género y la ocupación (72).

Otro factor interesante de mencionar es que el receptor ACE2 en los niños muestra una reducida afinidad de unión por la proteína S, así como una distribución tisular diferente a la encontrada en los adultos, lo que aparentemente reduce la entrada viral. La expresión y afinidad del receptor ACE2 aumentan en el epitelio respiratorio con la edad, pero aún no se ha demostrado que aumente la susceptibilidad a la infección. Sin embargo, hay una reducción en la abundancia de receptores en los ancianos que resulta en la acumulación de angiotensina 2 inflamatoria, que puede contribuir al daño orgánico observado en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, parece que la reducción de la expresión de ACE2 en el epitelio nasal de los niños impide la entrada inicial del virus, mientras que la reducción de la abundancia de ACE2 en los pulmones con la vejez en realidad facilita la lesión. Además, los niveles elevados de ACE2 en plasma pueden potencialmente desactivar el virus (40).

### *Factores ambientales influyentes en la infección*

La enfermedad por COVID-19 ha cambiado la dinámica del estilo de vida humano de todo el mundo y si bien la enfermedad se propaga continuamente, presumiblemente debido a la mutación del virus, no deja de ser apremiante la necesidad de comprender la dinámica de transmisión del virus y las condiciones ambientales que la favorecen debido a la posibilidad de múltiples oleadas del COVID-19 u otros coronavirus en el futuro. El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de aerosoles y gotitas generadas al toser, estornudar, hablar, gritar o simplemente exhalar, donde las posibles vías de exposición serían a través de la inhalación de virus transportados en dichas gotitas o el contacto con superficies contaminadas con el virus (54).

Algunos estudios sistemáticos han evaluado datos para algunos factores ambientales y la correlación de la contaminación del aire con los casos de COVID-19 en áreas de diferentes regiones del mundo concluyéndose que algunas condiciones ambientales afectan significativamente la transmisión del aerosol cargando el virus, por ejemplo, temperaturas frías (entre 5-14 °C) son ideales para la propagación viral e incrementos de 1 °C iban consiguiendo reducciones de casi un 1% en los contagios. Correlaciones inversas, aunque débiles, fueron encontradas cuando se analizó los efectos de la humedad y precipitaciones sobre la dispersión de la infección. Por otra parte, la mayoría de los estudios encontraron asociaciones confirmadas de concentración de contaminantes con la propagación o muertes de COVID-19 en varias regiones del planeta. Por el contrario, se encontró una correlación negativa con el cierre de las escuelas, la reunión masiva restringida y el distanciamiento social (54).

## **B. Señalización de iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )**

El ion calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) es esencial para muchos aspectos de la fisiología celular y la replicación viral. Estudios de otros coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV) han informado que estos virus utilizan  $\text{Ca}^{2+}$  para la fusión del huésped. El péptido de fusión (FP) de MERS-CoV se une a un ion  $\text{Ca}^{2+}$ , de igual manera la proteína S del SARS-CoV-2 tiene un dominio FP que une iones  $\text{Ca}^{2+}$  durante la entrada a la célula huésped. El SARS-CoV-2 parece alterar la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  del huésped promoviendo la infección y reproducción viral. En este punto se hace interesante considerar que los coronavirus presentan viroporinas (proteínas formadoras de poros transmembrana que alteran la permeabilidad de la membrana a los iones, incluido el  $\text{Ca}^{2+}$ ). El SARS-CoV-1 codifica tres proteínas de tipo viroporina ORF3a, E y ORF8b, mientras que SARS-CoV-2 codifica dos de estas proteínas de viroporinas: E y ORF3a; sin embargo, aún no se ha determinado si la proteína ORF8 (que difiere de ORF8b del SARS-CoV) presenta la misma actividad (45).

Se ha observado que los pacientes con COVID-19 tienen en general bajos niveles de calcio sérico. Por lo tanto, la desregulación de  $\text{Ca}^{2+}$  mediada por el SARS-CoV-2 podría conducir a un aumento del estrés oxidativo celular y cambios en la actividad metabólica, además de asociarse con la infección viral y la internalización a través del receptor de ACE2. Esta desregulación de la homeostasis del  $\text{Ca}^{2+}$  podría ser un factor que contribuye a la morbilidad y la mortalidad (45).

### C. Señalización Intracelular

La infección viral desencadena la activación de múltiples vías intracelulares. A medida que avanza la infección, el SARS-CoV-2 reprograma el metabolismo normal y la señalización de la célula huésped, optimizando el entorno molecular para permitir el ciclo de replicación viral. Esto implica interferir con las vías de señalización que regulan los procesos de reparación y replicación del ADN, la respuesta inmune, la transcripción, el metabolismo, el ciclo celular y la apoptosis. La infección por SARS-CoV-2 altera el complejo fosfoinositida 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT), los interferones de tipo I y III (INF1 e INF3), el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), los receptores tipo Toll (TLR) y el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa (NF- $\kappa$ B). Estas vías están desreguladas en el contexto del SARS-CoV-2 para antagonizar las respuestas antivirales del huésped y son vitales para la replicación, entrada, propagación y/o apoptosis/liberación viral (45).

Una vez dentro de la célula, el RNA viral de doble cadena puede ser reconocido por RIG-I/MDA5, iniciando así una respuesta antiviral a través de la señalización antiviral mitocondrial (MAVS). MAVS activa quinasas que conducen a la translocación de NF- $\kappa$ B y/o IRF3 al núcleo con la consiguiente inducción de genes relacionados con la inmunidad antiviral innata y genes estimulados por IFN (ISGs). El SARS-CoV-2, por medio de las proteínas virales ORF6, ORF8 y la nucleocápside, genera inhibición de la producción de IFNs e ISGs, una táctica utilizada por varios virus para evadir las respuestas antivirales del huésped, y parece ser una estrategia importante utilizada por este virus para alterar la homeostasis inmune y mejorar su proceso replicativo (45).

#### **D. Replicación y expresión del genoma viral**

Después de la infección de la célula huésped, el complejo de replicación/transcripción del SARS-CoV-2 sintetiza genomas virales de ~30 kb, así como los RNA subgenómicos necesarios para codificar proteínas estructurales y mecánicas virales. Entre 1 y 5 h después de la infección, el porcentaje de proteína viral traducida puede aumentar hasta 20 mil veces, y el RNA viral llega a constituir hasta el 90 % del RNA intracelular. Para adaptarse a este gran cambio hacia la replicación viral, ciertamente se requiere un cambio en el metabolismo celular. Durante las primeras 48 horas posteriores a la infección viral la síntesis y disponibilidad de aminoácidos se incrementa, se acumulan intermediarios de la síntesis de purinas, se agotan la glucosa y el folato intracelulares y se elevan los niveles de lactato (35,45).

La entrada viral es seguida por el “desnudamiento” del RNA genómico viral. En el citosol, la secuencia genómica de RNA viral se usa directamente como mensajero (presenta capucha en 5' y una cola poli A de longitud variable) y sirve para traducir los dos ORFs de la replicasa ORF1a (pp1a que incluye nsp1-11) o ORF1ab (pp1ab que se constituye desde la nsp1-16), dependiendo si el codón de Stop es reconocido al final del ORF1a o se pasa por alto, la omisión del codón de término del ORF1a se debe a un cambio del marco de lectura ribosómico -1, en la región superpuesta entre ORF1a y -1b justo río arriba del codón de terminación, este cambio de marco se desencadena frente a una secuencia resbaladiza (UUUAAAC), seguida de una estructura de pseudonudo de RNA lo que condiciona la traducción de ORF1ab que es más largo. Posteriormente, para obtener los nsps individuales las pp1a o pp1ab son procesadas por las proteasas codificadas por los genes nsp3 y nsp5, que corresponden a proteasas similares a la papaína (PLpro1 y PLpro2) y una cisteína proteasa similar a la quimiotripsina (3CLpro) respectivamente, las que vienen incorporadas en el virus; La 3CLpro cataliza la escisión de todas las nsp río abajo de nsp4, por lo que se denomina como la proteasa principal (35,37,76).

Mientras que nsp1 rápidamente interfiere en la traducción de los RNAm del huésped, la mayoría de las otras proteínas no estructurales forman complejos, aún por determinar definitivamente, que participan en la síntesis de RNA viral y se denominan complejos de replicación-transcripción (RTC). Los procesos de replicación y transcripción viral son llevados a cabo por las enzimas contenidas en nsp12, nsp13, nsp14 y nsp16. Otras subunidades tienen funciones de apoyo en el RTC, modulan las respuestas inmunitarias innatas del huésped o remodelan las membranas celulares en estructuras peculiares de doble membrana conocidas como "orgánulos de replicación", que son los lugares donde ocurre la síntesis del nuevo RNA viral. La formación de orgánulos de replicación suele preceder a la fase exponencial de la síntesis de RNA viral (76).

Luego, usando como molde el RNA genómico, el RTC produce un complemento de genoma de longitud completa (también denominado el antígeno o la hebra negativa) y un conjunto de RNAm subgenómicos (sgRNA), también todos ellos de cadena negativa. Mientras que el antígeno sirve como molde para producir nuevo gRNA, los sgRNA de cadena negativa dirigen la síntesis de un conjunto anidado de RNA mensajeros subgenómicos (sg-mRNA), quienes son cruciales para la producción de las cuatro proteínas estructurales del coronavirus, necesarias para el ensamblaje y la salida del virión (33,35,76).

Es interesante destacar que para poder realizar una traducción eficaz los RNAm eucarióticos deben encontrarse protegidos al salir del núcleo hacia el citosol celular; y de manera similar, también el RNA viral es protegido de la respuesta inmunitaria del huésped y de las nucleasas. Sin embargo, la síntesis del RNA del SARS-CoV-2 se produce en el citoplasma de la célula infectada mientras que las enzimas de protección endógenas de la célula se secuestran principalmente en el núcleo. Para abordar esta complicación, la replicasa de coronavirus adquirió dominios enzimáticos para realizar las actividades requeridas para la protección del RNAm en el citoplasma. Diversas nsps participan en la adición de una estructura de capucha y la adición de grupos metilo a la ribosa del primer nucleótido, lo que "camufla" el RNA viral como RNAm del huésped y

los protege de las exonucleasas 5'-3', además de asegurar el reconocimiento ribosómico para la traducción (76).

La traducción de éstas se encuentra asociada al retículo endoplásmico, donde son glicosiladas y movilizadas por el sistema de vesículas a través del Golgi hacia la membrana plasmática. En el trayecto las nucleoproteínas interactúan con el RNA genómico sintetizado *de novo* y forman las nuevas nucleocápsides helicoidales. Las proteínas de la envoltura son asociadas a las membranas del retículo endoplásmico y son requeridas para el transporte de viriones maduros en vesículas y su liberación a través de la fusión con la membrana plasmática. Los viriones son secretados por la célula infectada por exocitosis de dos maneras: a través de la vía de exocitosis clásica a través del compartimento de Golgi o mediante la incorporación en lisosomas desacidificados que se fusionan con la membrana de la superficie celular (33,35,76).

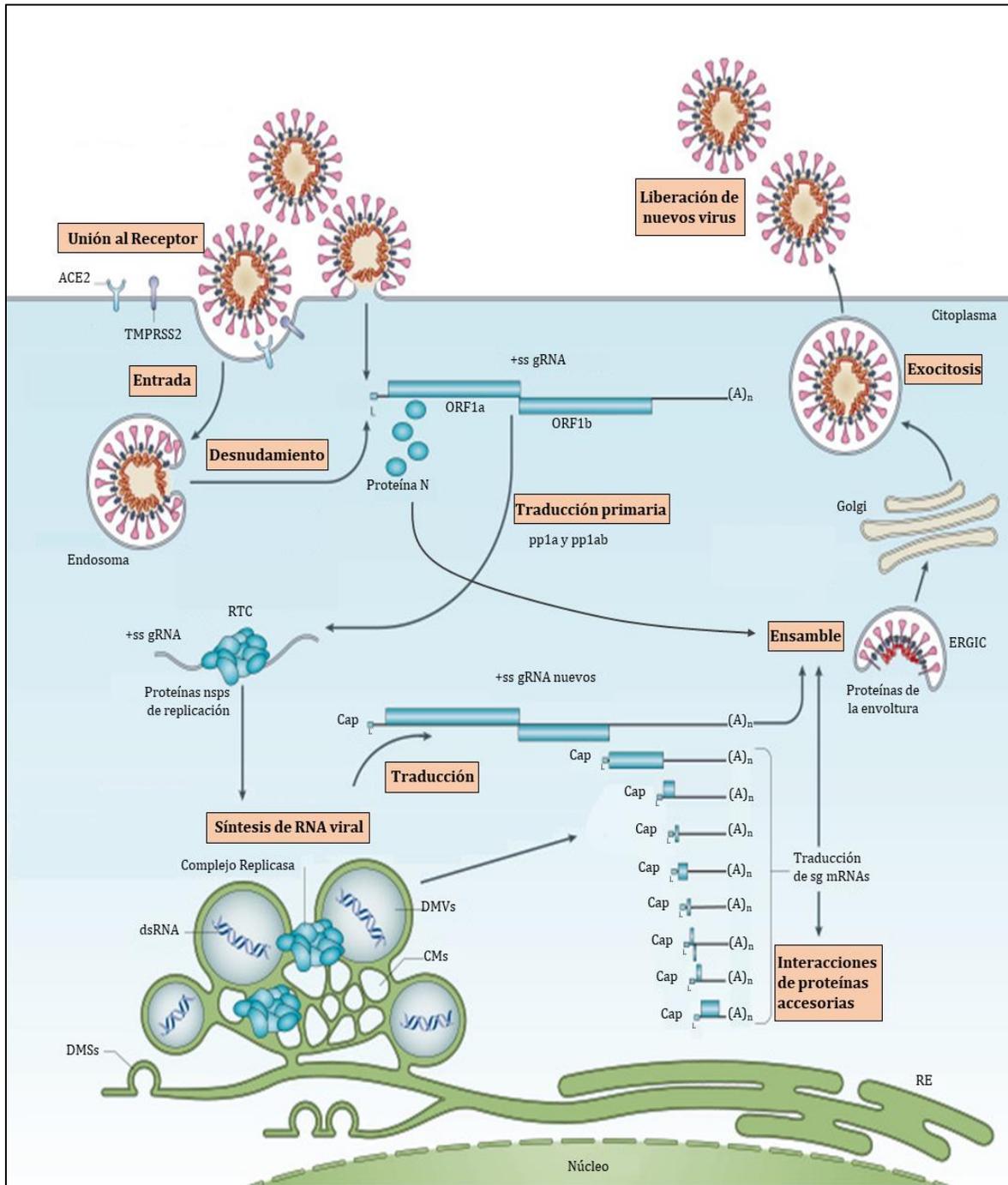
#### **E. Participación de otros organelos**

En diversos tejidos infectados con SARS-CoV-2 se produce una fuerte supresión de funciones mitocondriales. Específicamente, el virus bloquea la transcripción de grupos discretos de genes mitocondriales de los principales órganos bioenergéticos, mientras que la regulación positiva ocurre en otros como un mecanismo compensatorio para rescatar el daño que ocurre en los principales órganos bioenergéticos. Los cambios transcriptómicos revelaron que durante la infección inicial por SARS-CoV-2, los genes mitocondriales codificados por ADNn se bloquean y para el momento de la muerte prácticamente todas las funciones mitocondriales ya estaban inhibidas. Se ha encontrado que la ORF3a induce la producción de mROS y activa el factor inducido por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), lo que a su vez desencadena un cambio en el metabolismo celular para favorecer la glucólisis, lo que resulta en una mayor replicación viral y transcripción de citocinas proinflamatorias. Con el cambio hacia la glucólisis, el SARS-CoV-2 produce una reducción de la fosforilación oxidativa que afecta a las mitocondrias y su función (45).

La replicación del coronavirus requiere la formación de vesículas de doble membrana (DMV) derivadas del retículo endoplásmico (ER). Estos DMV sirven como un sitio para la replicación viral y ayudan a ocultar el virus de las defensas celulares del huésped. Curiosamente, se sabe que el estrés mitocondrial induce vesículas derivadas de mitocondrias (MDV) que se comunican con el ER. El SARS-CoV-2 y todos los RNA subgenómicos están enriquecidos en las mitocondrias del huésped, y las UTR 5' y 3' del genoma viral contienen distintas señales de localización mitocondrial. El RNA del SARS-CoV-2 presente en las mitocondrias induce una disfunción mitocondrial y es concebible que la interrupción de la función mitocondrial por SARS-CoV-2 resulte en la inducción de MDV (45).

Además, ORF3a estimula la vía apoptótica extrínseca iniciada por la escisión de caspasa8. La caspasa-8 activa escinde la proteína BID (una proteína proapoptótica) miembro de la familia Bcl-2), lo que conduce a la liberación de citocromo C de mitocondrias, formación de apoptosomas y caspasa 9 activación de la apoptosis (35,77).

Los pasos del proceso de infección y replicación del SARS-CoV-2 se encuentran resumidos esquemáticamente en la figura 7.



**Figura 7. Ciclo de Infección del SARS-CoV-2.** Para ingresar a la célula, la proteína Spike (S) del virus interactúa con el receptor ACE2, simultáneamente proteasas como la TMPRSS2 tienen la capacidad de escindir la proteína S para permitir la adecuada fusión de membranas. Posteriormente, el RNA genómico es liberado de la partícula viral para ser traducido por los ribosomas reclutados traduciendo en primer lugar dos poliproteínas replicasas, pp1a y pp1ab. Las proteasas incorporadas en la proteína viral no estructural 3 (nsp3) y nsp5 escinden pp1a y pp1ab en 16 proteínas no estructurales que se ensamblan en complejos de replicación-transcripción (RTC). La síntesis del RNA viral ocurre en el interior de vesículas de doble membrana (órganos de replicación membranosa inducida por virus). La expresión de varias proteínas no estructurales (nsps) comanda la biogénesis de los orgánulos de replicación viral que consisten en vesículas perinucleares de doble membrana (DMV), membranas contorneadas (CM) y pequeñas esférulas abiertas de doble membrana (DMS) que crean un microambiente protector para que los RTC realicen la replicación y transcripción de RNA viral. En dichos espacios se sintetiza RNA de doble hebra (dsRNA) desde el cual se generan nuevos RNAs genómicos (+ss gRNA) y un conjunto de mRNAs subgenómicas que incluyen marcos de lectura abiertos (ORF) 2-9b, que codifican las proteínas estructurales (Spike, membrana, envoltura y nucleocápside) además de una serie de proteínas accesorias. Los gRNA recién creados pueden traducirse para producir proteínas no estructurales, servir como molde para una mayor síntesis de RNA o formar parte de los nuevos viriones. El ensamblaje del SARS-CoV-2 comienza con el recubrimiento de los gRNA con proteínas de la nucleocápside, lo que genera estructuras de la nucleocápside que brotan en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC), adquiriendo de esta forma una bicapa lipídica con las proteínas Spike, la membrana y la envoltura viral. Tomada y adaptada de V'kovski P. Kratzel A. Steiner S. et al. (2021) (78).

## **2. Interacción del Hospedero con el SARS-CoV-2**

Una vez ya en curso el proceso infeccioso por SARS-CoV-2 se ve fuertemente involucrado el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS), debido a que la Enzima convertidora de Angiotensina II (ACE2) es el receptor principal conocido para el virus como también una parte clave que participa en este sistema, el cual tiene la finalidad de regular las respuestas vasculares arteriales, la homeostasis del agua y del sodio, así mismo contribuye a varios procesos patológicos. Si bien la ACE2 es primordial en el proceso infeccioso, particularmente en la entrada viral. Del mismo modo, es esencial en la transformación de angiotensina II a su forma de Angiotensina 1-7 la cual tiene efectos antagonistas, de manera de evitar procesos patológicos, sin embargo, con la afección del SARS-CoV-2 se favorece a estos procesos debido que se genera una internalización de los ACE2 usados como receptores en la entrada viral conllevando a un aumento de angiotensina II a causa de la disminución en la expresión de la ACE2. Por otra parte, debido a la respuesta inmunológica del cuerpo se genera una sobreestimulación del este por la liberación de grandes cantidades de citoquinas que contribuyen tanto al reclutamiento de nuevas células inmunes como también a un estado de inflamación con el consecuente daño en el tejido involucrado.

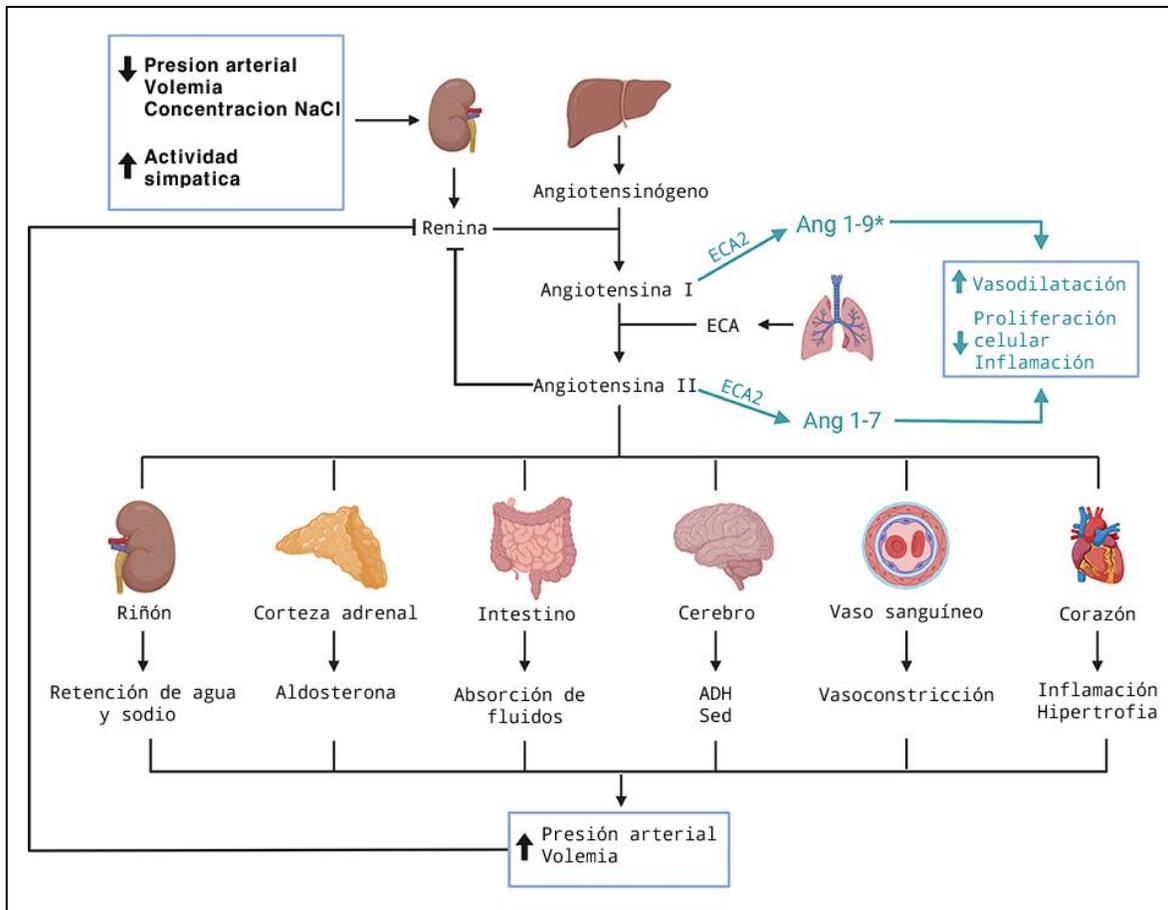
### *Desregulación del RAAS*

El eje RAAS es un eje importante siendo activado frente a la disminución del flujo sanguíneo o la disminución de la reabsorción de sodio a nivel renal lo que conduce a la liberación de renina a la circulación por parte de las células yuxtaglomerulares que conforman la macula densa en el riñón, esta proteína tiene la capacidad de actuar sobre una globulina sérica denominada angiotensinógeno transformándola en angiotensina I (Ang I o Ang 1-10), esta puede ser fragmentada por medio de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA) que corresponde a una metaloproteasa dependiente de zinc que se expresa en las células endoteliales vasculares, células epiteliales del riñón y en el pulmón, donde convierte la Ang I en angiotensina II (Ang II o Ang 1-8), la cual es una hormona muy activa que interactúa con el receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT1) que se

encuentra en mayor cantidad respecto del tipo 2, por medio de este provoca efectos representados en la figura 8 como la vasoconstricción que favorece el aumento de la presión arterial, asimismo, desencadena la liberación de la aldosterona por parte de la glándula suprarrenal y de la vasopresina en la hipófisis, de manera que contribuyan al aumento de la presión arterial por medio del aumento de la volemia, ya que la aldosterona actúa a nivel renal en la retención de sodio y por arrastre un remanente de agua, mientras que la vasopresina o bien conocida como antidiurética favorece la retención de agua respectivamente. (45,79,80).

También, la Ang II posee efectos proinflamatorios, por lo tanto, esta hormona no puede estar constantemente activa, para revertir esto puede ser transformada por medio de la ACE2 a Angiotensina 1-7. Aunque, también puede actuar a nivel de la Ang I transformándola en Ang 1-9, para posteriormente, por la ECA ser transformado hasta Ang 1-7. (55,79–81) Por otra parte, la Ang 1-7 tiene efectos antagonistas como ser antiinflamatoria, vasodilatadora, anti-hipertrofica, anti-fibrótica, ya que se ha visto que estimula el receptor acoplado a proteína G denominado MAS, que ha mostrado inhibir la hipertrofia y remodelación cardiovascular inducidas por la Ang II. Este proceso debe estar regulado consta de una retroalimentación negativa (79,80,82).

Sin embargo, cuando existe una sobre estimulación del eje RAAS, la Ang II se acumula y al interactuar con AT1 genera una vía de señalización que lleva a la traslocación desde el citoplasma hacia el núcleo del factor de transcripción nuclear (NF- $\kappa$ B) el cual es un controlador maestro de genes asociados principalmente a la inflamación, permitiendo la expresión de óxido nítrico sintasa, citoquinas; entre ellas la IL-6 y TNF $\alpha$  que además generan una retroalimentación positiva ya que poseen la capacidad de promover la actividad del NF- $\kappa$ B, de manera que favorece procesos patológicos como el estrés oxidativo, la inflamación y la trombosis. Además, estudios evidencian que la disminución de la ACE2 contribuyen al desarrollo de procesos inflamatorios más severos, esto se correlaciona con la infección por SARS-CoV-2, ya que frente a la interacción de la proteína Spike y ACE2 se genera un internalización de esta, es decir, la disminución, lo que contribuye al desarrollo de cuadros inflamatorios más severos (79,81,83).



**Figura 8. Eje del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS).** Se evidencia la producción de renina frente a condiciones específicas, desencadenando la transformación del angiotensinógeno a angiotensina I, en esta última actúa la ECA generando Angiotensina II (Ang II), que tiene acción en distintos tejidos para cumplir con el aumento de la presión Arterial. Una vez restablecida la presión arterial, se genera una retroalimentación negativa en el ciclo a nivel del riñón, por otra parte, también se demuestra la transformación de Ang II a moléculas intermediarias (Ang 1-7) con distintos efectos descritos anteriormente. Tomada y adaptada de Liu A. Raja xavier J. Singh Y. et al. (2022) (84).

### *Daño de las células endoteliales y la tromboinflamación*

Si bien se describe el daño celular endotelial en virtud del ingreso del SARS-CoV.2 mediada por ACE2, y la subsecuente inflamación, que contribuyen a un entorno protrombótico, ya que ha quedado demostrada la expresión de ACE2 en endotelio arterial y venosos de varios órganos (55).

Las lesiones endoteliales mediadas por la infección se caracterizan por niveles aumentados de Factor Von Willebrand, mientras que la endotelialitis presenta una marcada presencia de neutrófilos y macrófagos activados que se encuentran en diferentes lechos vasculares (pulmones, riñón, corazón, entre otros) en pacientes COVID-19, en estos pueden desencadenar una generación de trombina, inhibir la fibrinólisis y activar vías del complemento favoreciendo la tromboinflamación y en última instancia provocando la deposición de microtrombos y disfunción endotelial (55).

La comunicación cruzada entre plaquetas-neutrófilos y la activación de los macrófagos facilita el estado proinflamatorio, como la liberación de citoquinas, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y la formación de fibrina y/o microtrombos. Los NETs aumentan el daño en el endotelio y activan tanto las vías extrínsecas como las intrínsecas (55).

### *Desregulación de la Respuesta inmune y tormenta de citoquinas*

La invasión viral de las células epiteliales del tracto respiratorio que representan la primera línea de defensa del sistema inmune innato junto a células dendríticas y los macrófagos presentes a este nivel, los cuales generan alarminas, interferones contribuyendo a la inflamación, a su vez activan las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas (85,86).

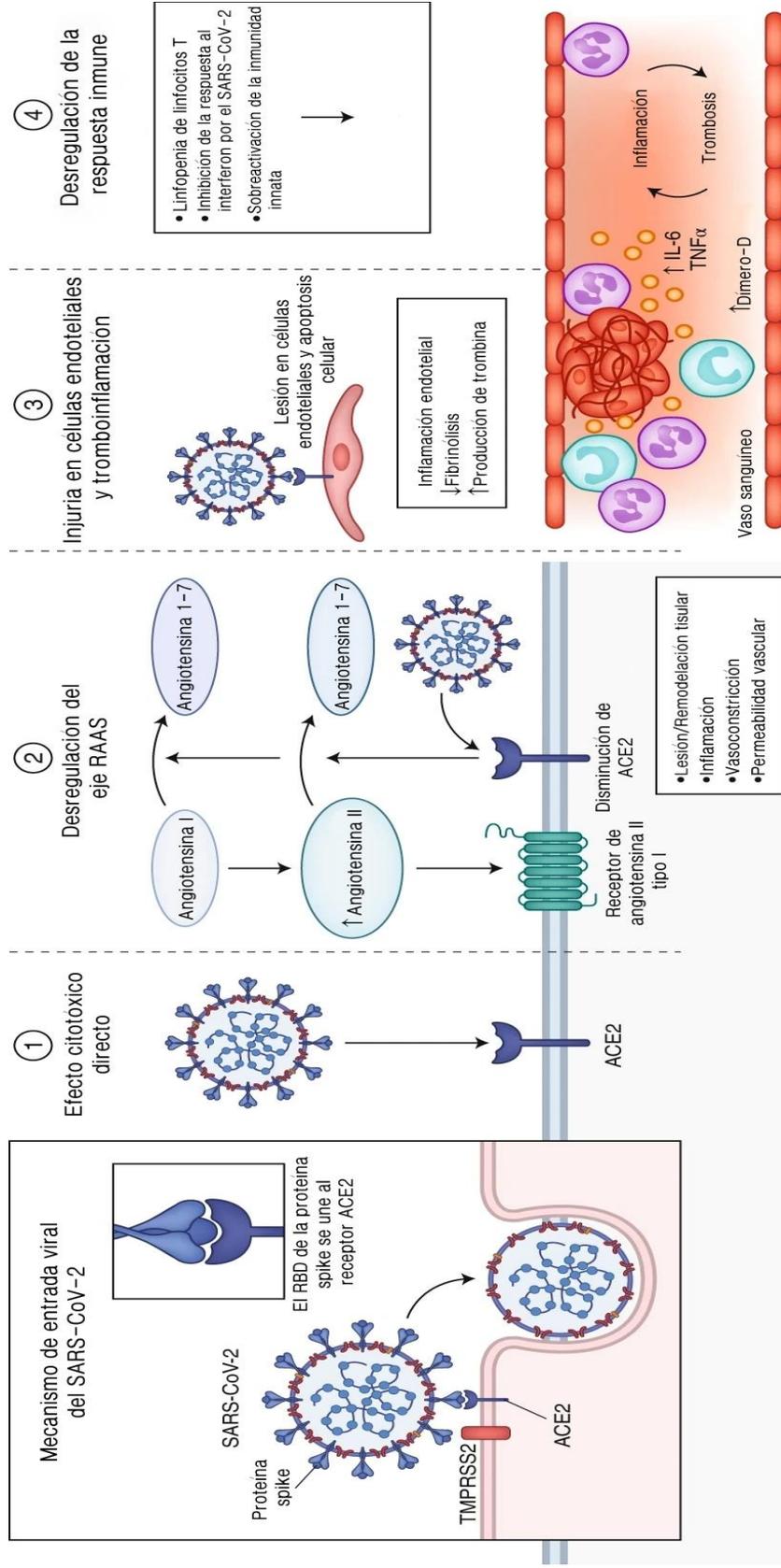
La respuesta innata procede de manera casi inmediata a contener la replicación y diseminación viral, mientras que, la respuesta adquirida necesita de tiempo para desarrollar las expansiones clonales de células de antígeno específicas, donde los anticuerpos desarrollados neutralizan la diseminación viral, es decir, impedirán que nuevos virus infecten células sanas. Finalmente, una parte fundamental de la respuesta adaptativa son los linfocitos citotóxicos que destruirán las células infectadas (85).

Esta activación y reclutación de células inmunes involucra la liberación de citoquinas, los cuales son péptidos pequeños elaborados por cualquier célula nucleada, principalmente linfocitos y macrófagos activados; tienen un efecto en el sistema inmunitario ya que su acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación, por lo tanto, existen citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (85). Frente a diversas situaciones incluidas las infecciones virales se puede desarrollar la tormenta de citoquinas que consiste en una respuesta inmunitaria defensiva, potencialmente mortal, que radica en una retroalimentación positiva entre las citocinas y las células inmunitarias (Leucocitos), resultando una respuesta inflamatoria sistémica no controlada, que está mediado por la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (Interleuquinas (IL) 1b, IL-6, IL-10, IL12, interferón (INF-Alpha, IFN-gamma, TNF-Alpha y/o factor de crecimiento transformante (TGF) beta, entre otras) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8) (85).

A grandes rasgos una vez dentro de la célula el RNA viral, se enfrenta a receptores de la inmunidad innata localizados de manera intracelular, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), RIG-1 y MDA5, activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de IFN tipo I (alfa y beta) cuyo objetivo es interferir en la replicación viral donde la alta demanda en la fabricación de proteínas virales desencadena un estrés celular que termina en apoptosis de las células. Por otra parte, los antígenos (Ag) virales adquiridos por la fagocitosis de células apoptóticas con partículas de SARS-CoV-2 en su interior serán procesados por la célula fagocítica y presentados por vía MHC-II al TCR del linfocito T CD4+, mientras que aquellos adquiridos por la infección directa de partículas virales a través del receptor ACE2 serán procesados por las células

presentadoras de antígenos mediante su MHC-I al TCR del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la liberación de sus enzimas proteolíticas y una secreción constante de Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) el cual favorece el reclutamiento de células inflamatorias especialmente de Monocitos CD14 y CD16, que contribuyen a la liberación de GM-CSF y IL-6. Posteriormente, frente a la secreción de IL-6 y IL8 por parte de las células epiteliales pulmonares infectadas como por las mencionadas anteriormente se reclutan neutrófilos, que una vez infiltrados en el tejido afectados participan en la eliminación de la infección por medio de la secreción de leucotrienos, especies reactivas del oxígeno (ROS) y trampas extracelulares de neutrófilos (NET). En paralelo a la activación de células inmunes comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios (tormenta de citocinas) como: IL-1B que participa en la activación de neutrófilos y pirógeno endógeno, IL-6 que actúa en la activación de neutrófilos, IL-7 para la diferenciación de linfocitos T, IL-8 activación de neutrófilos, IL-9 factor de crecimiento para linfocitos, IL-10 suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos y TNF-alfa que activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR (35,87,88). Sin embargo, cuando el virus es constante, persistente y resistente, la respuesta inflamatoria se prolonga mucho en el tiempo lo que favorece a la retroalimentación positiva en la producción de citoquinas (85,88). Lo cual se correlaciona con estudios previos con coronavirus donde han propuestos que una rápida replicación viral, el antagonismo de la señalización del interferón y la activación de neutrófilos y monocitos-macrófagos como mediadores del proceso inflamatorio desarrollado en la COVID-19 (55,89).

En la figura mostrada a continuación se resumen los mecanismos de patogénesis descritos para el SARS-CoV-2.



**Figura 9. Mecanismo de Patogénesis del SARS-CoV-2.** Los mecanismos propuestos para el COVID-19 causado por la infección con SARS-CoV-2 incluyen (1) daño celular directo mediado por virus; (2) desregulación del RAAS como consecuencia de la regulación a la baja de ACE2 relacionada con la entrada viral, lo que conduce a una disminución de la escisión de angiotensina I y angiotensina II; (3) daño de células endoteliales y tromboinflamación; y (4) desregulación de la respuesta inmunitaria e hiperinflamación causada por la inhibición de la señalización del interferón por el virus, el agotamiento de los linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias, en particular IL-6 y TNF $\alpha$ . Tomada y adaptada de Gupta A. Madhavan MV, Sehgal K. et al. (2020) (55).

## **IV. Particularidades del COVID-19 y la pandemia del 2020**

### **1. Desarrollo histórico**

En diciembre del 2019, las autoridades sanitarias de China reportaron un preocupante brote de casos de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei. La enfermedad mostraba síntomas que iban desde los encontrados en casos comunes de influenza hasta dificultades respiratorias y neumonía severa que, en los casos más graves, llegó a ser mortal. La colección de muestras evidenció que se trataba de un virus desconocido hasta el momento al cual se lo caracterizó en base a su secuencia genómica como del grupo de coronavirus, pasándose a denominar comúnmente como COVID-19 (25,32).

Debido al poco control y al desconocimiento inicial, el virus tuvo la capacidad de transformarse en una pandemia afectado a los distintos continentes, esto gracias a la alta transmisibilidad que posee el virus y como en cualquier otra enfermedad de carácter infecto contagiosa es fundamental indagar en la trazabilidad para dar a conocer el caso 0, así establecer el origen del contagio y del mismo modo, el origen del patógeno. A partir de diversos autores se reporta un ritmo reproductivo básico de 2-2,5 (incluso algunos refieren hasta un  $R_0$  de 6) y por supuesto un promedio de tiempo de incubación de 14 días, del cual diversos autores difieren mencionando un tiempo 5-6 días u otros un tiempo mayor a 14 días, esto nos demuestra que a pesar del conocimiento que ya se ha obtenido acerca del SARS-CoV-2 aún quedan pendientes varias aristas que nos permitan comprender la patogenicidad del virus, ya sea a través de su característica estructural como también de las distintas interacciones con moléculas en el organismo hospedero de manera que nos facilite el análisis de la fisiopatología y los posibles blancos para el desarrollo de formas terapéuticas como lo han sido las vacunas (32).

En el metanálisis de Y. Wu et al. publicado el 2022 (90), donde se evaluó sistemáticamente los períodos de incubación de COVID-19 causados por diferentes variantes se sugiere que el SARS-CoV-2 ha evolucionado y mutado continuamente a lo largo de la pandemia de COVID-19. Por ejemplo, se describe que el período de incubación combinado es de 6,57 días con un amplio rango de variación que va desde 1,80 a 18,87 días. Sin embargo, la continua producción de variantes con diferente transmisión y mejorada virulencia se evidencia en el hecho que, desde la aparición de las primeras variantes de interés, el periodo promedio de incubación fue disminuyendo; así tenemos que la variante Alfa tiene un tiempo promedio de incubación de 5,0 días, Beta ya tiene un promedio de 4,5 días, Delta llega hasta 4,41 y una de las últimas variantes de interés, Ómicron, alcanza un valor de 3,42 días de tiempo promedio de incubación. También es interesante el hallazgo de que, en pacientes mayores a 60 años, el promedio del tiempo de incubación alcanza los 7,43 días y es aún mayor, 8,82 días, en menores de 18 años.

Por otra parte, a pesar de poseer una similitud genética del 79% con el SARS-CoV y MERS-CoV, se evidencia diferencias significativas en cuanto al impacto generado, donde el SARS-CoV-2 presenta un periodo de incubación mayor al de sus pares de 7-12 días, mientras que MERS-CoV 5-6 días y SARS-CoV 2-7 días, por otro lado, la transmisión se asocia principalmente a contacto entre humanos infectado como también al contacto con el animal de origen o intermediario el cual aún no se ha definido del todo para el SARS-CoV-2. Finalmente, es de importancia destacar que el % de mortalidad donde para el MERS-CoV corresponde a un 34,4%, mientras que para el SARS-CoV aprox. 10% (91).

La infección por SARS-CoV-2 se presenta con una gran diversidad de síntomas, siendo más frecuentes los que afectan la vía respiratoria. Este se presenta con un cuadro clínico característico con tos seca, fiebre, dolores de garganta y cabeza, opresión en el pecho y disnea. Sin embargo, estos pueden ser variables, ya que los pacientes que padezcan enfermedades crónicas pueden presentar mayores complicaciones, por lo cual requieren con mayor frecuencia el ingreso a cuidados intensivos e incluso en algunos

casos apoyo con ventilación mecánica. Algunos síntomas menos reportados son cefaleas, odinofagia, dolor abdominal, hemoptisis, neumonía y diarrea (25,59,92).

Por otra parte, descritos en menor medida se encuentran las afecciones neurológicas, donde se postula debido a la gran semejanza con otros virus de la misma familia, por ejemplo, MHV-CoV que puede lograr el desarrollo de encefalomiелitis aguda asociada con áreas de desmielinización, donde existen además ciertos factores como la activación de la microglía, descarga de mediadores inflamatorios de manera local en el SNC que influirían en este proceso. En el caso del SARS-CoV 2 y pensando en la cantidad de pacientes sintomáticos la presencia de estos síntomas es baja, sin embargo, se plantea una asociación con las alteraciones olfatorias y la presencia de alucinaciones que no se han encontrado en los demás virus de la misma clasificación. Ante esto se debe considerar la alta expresión de ACE2 en el cerebro, ya que es el principal blanco del agente viral, por lo tanto, la penetración del virus al SNC puede estar aumentada, donde se debe considerar las 2 vías posibles de infección en este tejido, la vía hematogena y la neuronal, aunque también se describe la diseminación local a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, ya que se debe descartar la trasbasación por la barrera hematoencefálica por el tamaño del virus, por lo que ante las distintas posibilidades la más probable es la accesibilidad por medio del nervio olfatorio o trigémino, incluso, las alteraciones olfatorias podría ser un indicio de afección en el SNC (93).

Una información relevante que ha servido como punto de partida para la detección del SARS-CoV-2 es que se ha evidenciado la presencia de material genético del SARS-CoV-2 en distintas muestras clínicas como hisopos nasofaríngeos, esputo, lavado de fluido broncoalveolar, biopsia con cepillo broncoscopio, heces, líquido ocular y sangre (53). Esta diversidad de muestras con presencia de genoma viral nos ha favorecido en la implementación de técnicas que tengan una efectividad en la detección, como también en la conjugación o complementación de pruebas para una mayor correlación con la carga viral y así una alta seguridad del diagnóstico generado. Sin embargo, acá influyen distintas variables, siendo uno de los principales el tiempo, ya que a medida que transcurre el tiempo varía la carga viral, por lo tanto, es fundamental el desarrollo o uso

de técnicas más específicas respecto a esto. Asimismo, la existencia de las nuevas variantes ha generado un desafío para detectar de manera específica.

Uno de los puntos claves en el manejo de las enfermedades infecciosas es prevenir la propagación del agente. Por lo tanto, es trascendente el desarrollo y aplicación de protocolos de manejo de las personas contagiadas. Si bien en todo el mundo cada entidad gubernamentales del área de salud ha establecido sus particulares reglas aplicables a su nación, hay normas comunes, basadas en evidencia médica que son importantes de mencionar como lo es el correcto uso de los elementos de protección personal (EPP), como también del mantenimiento de la distancia social adecuada que se recomienda más de 1 metro de distancia entre personas, de igual manera la adecuada ventilación en los espacios cerrados y el aseo de superficies, ya que en condiciones experimentales con una alta carga viral de SARS-CoV-2 se ha evidenciado que puede permanecer durante 3 hrs en el aerosol y en las superficies hasta 3 días especialmente en aquellas de plástico y acero inoxidable (53), por lo que, el conocimiento actual ha favorecido al establecimiento de estrategias por parte de los gobierno en distintos países a través de medidas preventivas y de contención dirigidas a reducir la posible transmisión de persona a persona como también las medidas para identificar los casos realizando la correspondiente trazabilidad y tomar las precauciones necesarias para aislar a los sujetos infectados, todo esto gracias a investigaciones epidemiológicas y pruebas exhaustivas, así se ha establecido la cuarentena de 14 días en los casos confirmados y de contacto estrecho.

No es menor destacar que a pesar no ser una de las pandemias más grandes y devastadoras en la historia como lo fue la Peste Negra, la cifra de casos totales a nivel mundial desde el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2 hasta el día 6 de Agosto del 2022 es de alrededor de 611 Millones (M) de casos y más de 6 millones y medio de fallecidos (94), mientras que a nivel Nacional desde el comienzo hasta la misma fecha se reportan 4.543.982 contagios por SARS-CoV-2 que han generado 60.648 casos fatales (95).

## 2. Variantes

Para cualquier microorganismo existente en la tierra es fundamental la adaptación frente a los distintos escenarios a los que se ve expuesto de manera que se facilita el desarrollo y adquisición de nuevos segmentos genéticos que le otorgarán características particulares para seguir subsistiendo en este mundo. Sin embargo, estas modificaciones y cambios genéticos se fundamentan básicamente en una constante prueba y error, hasta que se genere una adquisición y expresión de moléculas que favorezcan la supervivencia del agente (96,97).

En este caso, las variantes del SARS-CoV-2 surgen de manera natural durante la replicación, ya que por ser un virus RNA debería tener una alta frecuencia de mutación. Sin embargo, la presencia de una enzima que corrige errores durante la replicación reduce esta frecuencia. Y si bien la cantidad de individuos infectados es el principal factor de selección para estas posibles variantes, se facilita la persistencia de aquellas que tienen mejores adaptaciones como la capacidad de evadir el sistema inmunológico, una mayor tasa de replicación o transmisión, teniendo mayor importancia clínica aquellas que tienen variaciones en la Proteína Spike, que influye directamente en la unión al receptor ACE2 pudiendo modificar la repercusión clínica, así como la colonización de las vías respiratorias y la transmisibilidad (96,97).

Se ha estimado que la tasa de evolución del SARS-CoV-2 es de alrededor de  $9 \times 10^{-4}$  sustituciones por sitio por año; esto sumado a que tiene una alta tasa de transmisibilidad, gran parte de los casos son asintomáticos, presenta un buen grupo de huéspedes susceptibles donde replicarse y las presiones ambientales en curso (p. ej., bajas tasas de vacunación y cambios en las políticas que permiten a los portadores humanos continuar transmitiendo el virus), han permitido que el SARS-CoV-2 acumule diversas mutaciones en su genoma (45).

Por tanto, los virus y específicamente el SARS-CoV-2 se ve completamente favorecido al ser un agente zoonótico, de manera que se puede establecer la trazabilidad

de los reservorios según las secuencias genéticas adquiridas de las distintas especies. Actualmente, se conoce una cantidad considerable de variantes del SARS-CoV-2 que son más transmisibles y tienen una sensibilidad reducida a los mecanismos inmunitarios. Esto se debe a la presencia de sustituciones de aminoácidos en la proteína spike, que confiere una ventaja selectiva, lo que además conlleva un riesgo frente a la eficacia de las vacunas y la inmunidad a largo plazo, ya que estas mutaciones van a interferir en dos factores importantes como la interacción con el receptor ACE2 y la unión de anticuerpos (89,96).

Se han detectado mutaciones en todas las partes del genoma viral, incluso en la región no traducida (UTR) líder 5', orf1ab (NSP1, NSP2, NSP3, NSP6, NSP12, NSP13 y NSP14), espiga, ORF3a, ORF8, nucleocápside y ORF10. Se ha demostrado que estos cambios genómicos influyen en la evasión inmune viral, la interacción del inflammasoma (complejo multiproteico formado por caspasas responsable de la activación de respuestas inflamatorias), la helicasa, el mecanismo de corrección de exonucleasas, la actividad de la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp) y, por lo tanto, la replicación viral, la infectividad y la liberación celular (45).

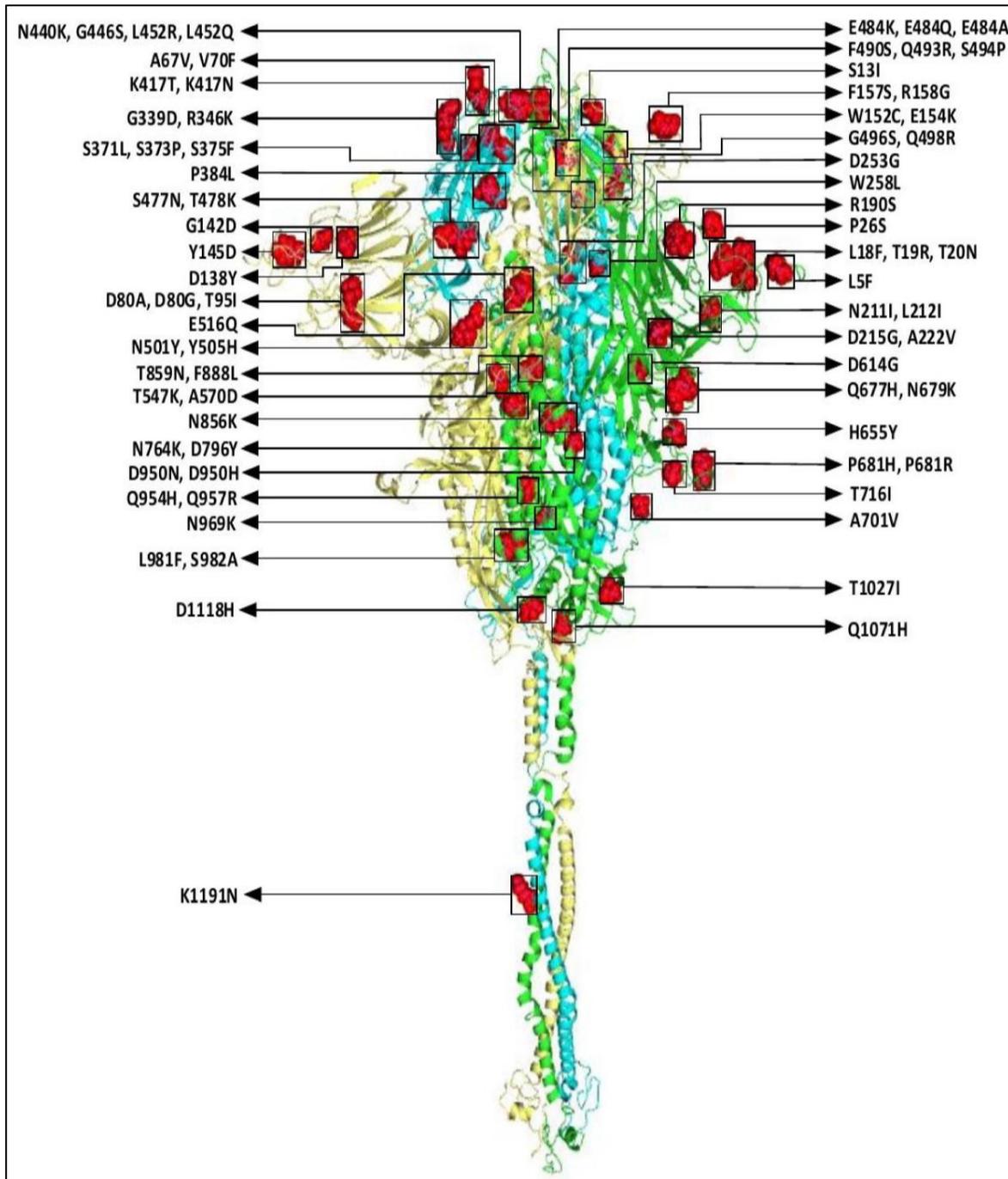
Frente a la actual contingencia el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de los EE. UU estableció un grupo entre agencias por el SARS-CoV-2 (SIG) para mejorar la coordinación entre los centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), entre otros. Estos están centrados en la rápida caracterización de las variantes emergentes y monitoreo activo de su posible impacto en las contramedidas críticas contra el SARS-CoV-2, como lo son las vacunas, tratamientos y el diagnóstico, por lo tanto, las variantes pueden reclasificarse según sus atributos y prevalencia en: Variantes bajo monitoreo (VBM), Variantes de interés (VOI), Variantes de preocupación (VOC) y Variante de gran consecuencia (VOHC) (32,89,96,98–104).

Para fines de 2020, se identificaron más de 4000 versiones de SARS-CoV-2 en todo el mundo. Sin embargo, las variantes más destacadas portan mutaciones asociadas a la proteína S, en particular en el RBD, responsable de las principales interacciones entre el virus y las células humanas a través del receptor ACE2. Se destaca la mutación D614G,

que resultó ser esencial para aumentar la incidencia del virus y la propagación mundial, ya que permanece en todas las nuevas variantes emergentes, otra mutación identificada como V367F aumenta las interacciones del virus con el receptor ACE2 humano, aumentando así la infectividad y la entrada viral. En otro caso, el cambio del aminoácido Q677 por histidina o prolina se encuentra dentro de una parte flexible del sitio S1/S2, estimulando la escisión en dichos sitios S1/S2, lo que proporciona cambios conformacionales dinámicos que aumentan las interacciones entre la proteína S y el receptor ACE2 (25,89,97,100,101). A continuación, en la tabla 3 se muestran las variantes de importancia del SARS-CoV-2, mientras que en la figura 10 se encuentran las mutaciones conservadas por las distintas variantes del SARS-CoV-2 que serán posteriormente descritas.

**Tabla 3. Variantes de importancia del SARS-CoV-2**, incluyendo la clasificación de la OMS que utiliza letras del alfabeto griego para identificar las variantes de forma sencilla. Tabla de creación propia.

<b>Variante</b>	<b>Nombre OMS</b>	<b>Sitio de detección</b>	<b>Fecha de detección</b>
B. 1.2		Nuevo México, EE. UU.	Agosto de 2020
B. 1.526	1, Iota	Nueva York, EE. UU.	Noviembre de 2020
B. 1.1.7	$\alpha$ , alfa	Reino Unido	Diciembre de 2020
B.1.351	$\beta$ , beta	Sudáfrica	Diciembre de 2020
P.1	$\gamma$ , gamma	Brasil	Diciembre de 2020
B. 1.427/ B.1.429	$\epsilon$ , épsilon	California, EE. UU.	Febrero de 2021
B.1.617.1 y B.1.617.2	$\delta$ , Delta y $\kappa$ , kappa	Maharastra	Marzo de 2021
B.1.1.529	$\omicron$ , Ómicron	Botswana	Noviembre de 2021



**Figura 10. Mutaciones conocidas de la proteína Spike en variantes del SARS-CoV 2.** Tomada de Ghosh N. Nandi S. et al. (2022) (101).

### *B.1.1.529 u Ómicron*

Usualmente, las cepas nuevas portan más de una mutación; por ejemplo, en la proteína Spike de la variante Ómicron (B.1.1.529) que posee 2 subtipos: BA.1 y BA.2, siendo prevalente la primera, en esta se han determinado al menos 30 sustituciones de aminoácidos, tres pequeñas deleciones y una pequeña inserción. En particular, 15 de las 30 sustituciones de aminoácidos están en el dominio de unión al receptor (RBD) (en la figura 11 se destacan cambios aminoacídicos importantes, tanto en la variante Ómicron como en otras de interés). También, hay una serie de cambios y deleciones en otras regiones genómicas. A continuación, se listan los cambios clave de aminoácidos en la proteína Spike de la variante Ómicron, resaltando las sustituciones RBD en negrita: A67V, del69-70, T95I, del142-144, Y145D, del211, L212I, ins214EPE, **G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H**, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F (105–107).

Otras mutaciones han sido detectadas en otras proteínas estructurales en el subtipo BA.1 presenta: T9I en la proteína E; D3G, Q19E y A63T en la proteína M y varias deleciones (E31-, R32-, S33-) y sustituciones (P13L, R203K y G204R) en la proteína N. Asimismo, hay muestras de mutaciones en proteínas no estructurales, como en el ORF1a que muestra cinco sustituciones (K856R L2084I, A2170T, T3255I y P3395H) y cuatro eliminaciones (S2083-, L3674-, S3675- y G3676-). ORF1b tiene 2 sustituciones (P314L e I1566V). ORF9b tiene sustitución (P10S) y tres deleciones (E27-,N28- y A29-) (108).

A pesar de las diferentes mutaciones evidenciadas las que toman una mayor relevancia son aquellas ubicadas en la proteína S sobretodo en el RBD; una de ellas es la sustitución no conservativa T478K (cambio de un aminoácido sin carga por un aminoácido con carga positiva) puede afectar cualquier interacción electrostática entre la proteína S y ACE2. Si bien las mutaciones K417N y E484A exclusivas de esta variante redujeron la unión, esta fue compensada con mutaciones compartidas con otras variantes, por ejemplo, N501Y. Sin embargo, otros autores plantean que la presencia de las dos

N501Y/E484K o tres mutaciones N501Y/E484A/K417N puede aumentar la afinidad de unión y aumentar la posibilidad de transmisión (108,109). Por otro lado, hay sustituciones que sólo alberga esta variante como N440K e Y505H, asociadas a una mayor infectividad, otra es S477N que mejora la unión que conlleva a un leve aumento en la infectividad (108–110).

Frente a lo descrito anteriormente y no menos importante es que esta variante posee una mayor tasa de replicación en las células epiteliales nasales con respecto a las otras variantes, lo que conduce a una mayor carga viral en el tracto respiratorio superior y así mismo, una mayor tasa de transmisibilidad. Sin embargo, en células alveolares humanas la replicación es menor respecto de la variante Delta. La variante de *Ómicron* también mostró un deterioro de la escisión S1/S2 y una menor eficiencia en la utilización de la proteína serina tipo 2 de la proteasa transmembrana del huésped, necesaria para la entrada viral en las células huésped. La variante *Ómicron* también indujo una menor activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) que la variante Delta, lo que puede explicar en parte los síntomas más leves asociados con las infecciones *Ómicron*. Estas características únicas de la variante *Ómicron* pueden explicar la menor respuesta inflamatoria y el deterioro de la fusión con las células pulmonares del huésped, lo que da como resultado una epidemiología única de alta transmisibilidad pero enfermedad leve (108).

Actualmente, es la única variante de preocupación (VOC), ya que se evidencia en el impacto sobre el diagnóstico, los tratamientos o las vacunas, evidencia de mayor transmisibilidad y evidencia de mayor gravedad de la enfermedad especialmente en menores de 20 años para ser considerada como una VOC. Es importante destacar que actualmente no hay variantes de interés (VOI), pero todas las otras variantes existentes se categorizan como variantes de bajo monitoreo (VBM). Además, pruebas iniciales indican que el riesgo de reinfección por esta variante es mayor que con las otras (108,111).

### *B.1.1.7 o Alfa*

Inicialmente, linaje identificado en septiembre del 2020 en Reinos Unidos. Esta variante incluye 17 mutaciones en el genoma viral, de las cuales las señaladas a continuación son relevantes en la proteína Spike: N501Y, eliminación 69-70 ( $\Delta$ 69-70), eliminación Y144 ( $\Delta$ Y144), P681H, A540D; Otros mutaciones en la proteína S: D614G, T716I, S982A y D1118H. Otorgándole una transmisibilidad estimada del 50-70%, con datos de aumento en hospitalizaciones como también de ingresos a cuidados intensivos, sin embargo, sin evasión del sistema inmune y tiene efectividad la vacunación (96,112). En particular la mutación N501Y, que consiste en el cambio de asparagina a tirosina en la posición 501 que se ubica en uno de los residuos de contacto de la proteína S con el receptor del virus ACE2, lo que permite una mejor afinidad de la proteína por el receptor generando así una mayor transmisibilidad (96).

Por otro lado, la mutación E484K ha sido identificada en múltiples secuencias de la variante B.1.1.7 en la cual no se han encontrado datos relevantes al respecto, sin embargo, al encontrar esta mutación en otras variantes como se evidencia en la tabla 4 donde se señalan las distintas mutaciones en la proteína S relacionadas por variantes de importancia. Entonces, la mutación E484K se ha relacionado con una menor eficacia de las vacunas y de anticuerpos (mAbs) terapéuticos neutralizantes en otras variantes (113).

### *B.1.351 o Beta*

En diciembre de 2020 en Sudáfrica se anunció el surgimiento de esta variante, la cual tiene las siguientes mutaciones: D80A, D215G, L241-, L242-, A243-, P384L, K417N, E484K, N501Y, E516Q, D614G y A701V. Esta variante se caracteriza por una unión más efectiva a las células humanas debido a cuatro mutaciones en la región RBD, N501Y, E484K, E516Q, K417N (96,101).

Dándose una importante prevalencia en el contexto de VIH y mayor exposición de la población, su extensión alcanzó Sudáfrica en su totalidad, ya que hay pocos casos reportados fuera de este. Se plantea que posee una transmisión de 1,5 veces mayor en esta variante, además, puede establecer infección en ratas. En cuanto, a la inmunidad se establece una disminución de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, los anticuerpos son altamente reactivos de forma cruzada de modo que permiten la neutralización de otras variantes, aunque la eficacia de las vacunas para esta variante ha disminuido (101,113).

#### *B.1.1.28.1/PI o Gamma*

Esta variante detectada por primera vez en Brasil se estima que es 2,6 veces más transmisible y puede establecer infecciones en ratas. Tiene 17 mutaciones no sinónimas: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I y V1176F en la proteína S; S1188L, K1795Q, E5665D en ORF1ab; E92K en ORF8; y P80K en la proteína N. También tiene una delección (SGF3675-3677 en ORF1ab) y 4 mutaciones sinónimas. Esta variante es la con más mutaciones acumuladas en la proteína S (12 mutaciones), algunas de ellas compartidas con otras variantes como con la cepa sudafricana (L18F, K417T, E484K, D614G), que tienen implicaciones importantes para la transmisibilidad, las tasas de reinfección y la evasión de la inmunidad mediada por anticuerpos (96).

En este caso, se ha estimado transmisibilidad entre 1,4-2,2 veces mayor o incluso, alrededor de 2,6 y se asocia con un riesgo de mortalidad de 1,1-1,8 mayor, por otra parte, la eficacia terapéutica como los anticuerpos monoclonales (mAbs) como Bamlanivimab, casirivimab y etesivimab pueden verse reducidos o eliminarse, incluso, datos muestran un escape inmunológico completo por parte de los sueros de CoronaVac, pero esta tuvo bajo título incluso con variantes (VIO) (96,101,113).

### *B.1.617.1 o Delta*

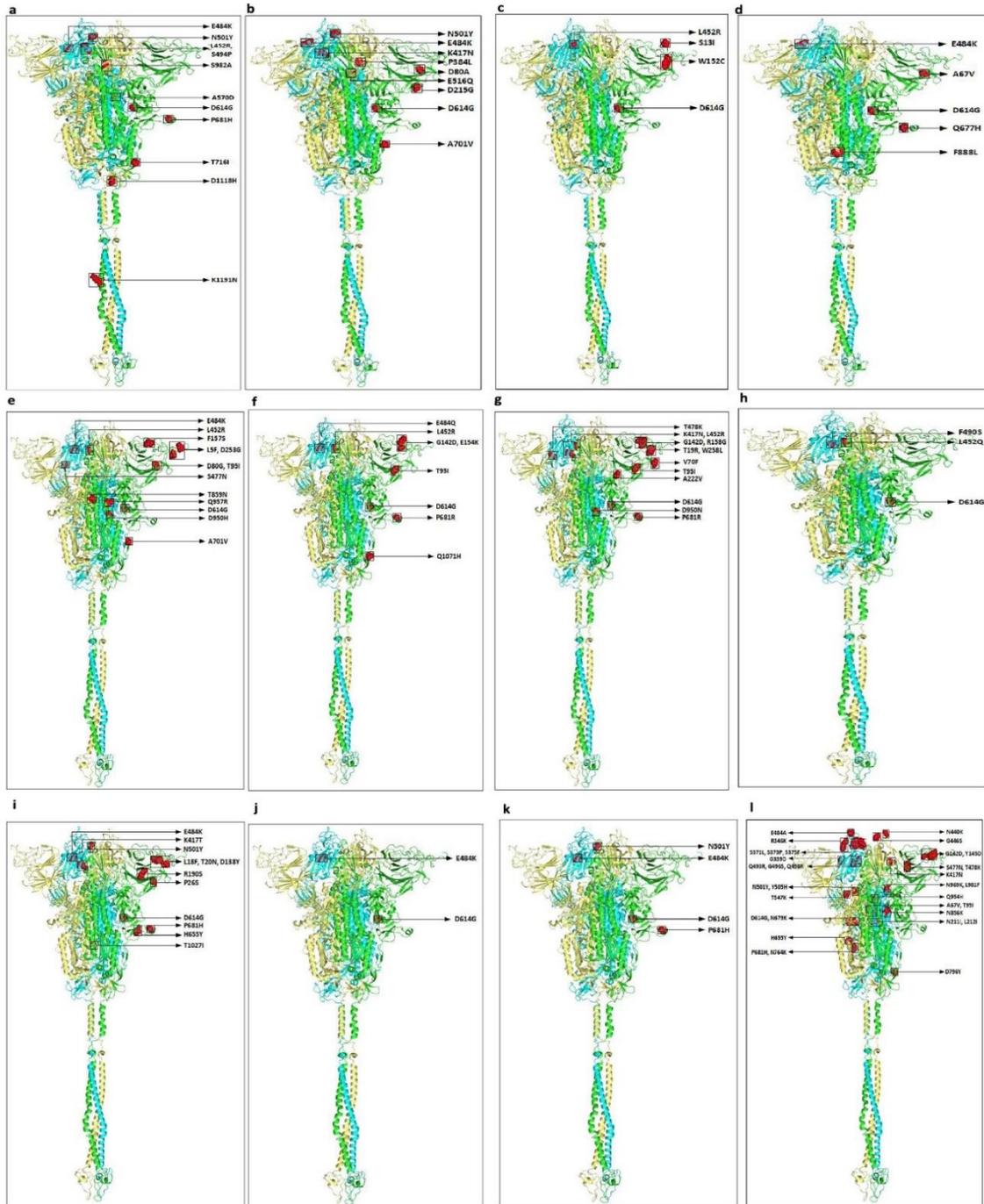
Ha sido descrita inicialmente en octubre de 2020 en India, presenta mutaciones como T19R, V70F, T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, A222V, W258L, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R y D950N. Inicialmente se conocía como “doble mutante” ya que posee 2 mutaciones: E484Q y L452R en la secuencia de la proteína S. Sin embargo, también posee otras 11 mutaciones, siendo una de ellas, la mutación P681R, que le otorgará al igual que las 2 anteriores una mayor capacidad patogénica, ya que afecta a su afinidad por el receptor ACE2, como también la sustitución T478K. Además, tendría una mayor capacidad de invadir el sistema inmunológico que otras variantes (96,101).

### *B.1.526 o Iota*

Presenta una mayor prevalencia en el noroeste de EE.UU. y su tasa de detección se ha incrementado de manera constante. Tiene mutaciones como L5F, D80G, T95I, Y144-, F157S, D253G, L452R, S477N, E484K, D614G, A701V, T859N, D950H y Q957R (101). Es importante destacar que todas aquellas variantes que poseen la mutación E484K representan una preocupación frente al escape inmunitario, al igual que la mutación D253G (109,113).

### *B.1.429/427 o Épsilon*

Encontradas por primera vez en Febrero de 2021 en California, con los puntos de mutación específicas B.1.429: S13I, W152C, L452R y D614G; B.1.427: L452R y D614G) (101,109). Este linaje está relacionado con una alta transmisibilidad e infectividad, de hecho, posee una carga viral 2 veces mayor, aumentan su prevalencia en el sur de California y ahora representan más de la mitad de las secuencias identificadas. La neutralización en suero se ve disminuida y se evidencia la mutación L452R que escapa a la neutralización con Bamlanivimab (96,101,113).



**Figura 11. Cambios significativos en la glicoproteína S de variantes importantes de SARS-CoV-2.** a) Alpha (B.1.1.7), b) Beta (B.1.351), c) Épsilon (B.1.427-B.1.429), d) Eta (B.1.525), e) Iota (B.1.526), f) Kappa (B.1.617.1), g) Delta (B.1.617.2), h) Lambda (C.37), i) Gamma (P.1), j) Zeta (P.2), k) Theta (P.3) y l) Ómicron (B.1.1.529). Tomada de Ghosh N. Nandi S. et al. (2022) (101).

**Tabla 4. Mutaciones en la proteína S de las variantes de importancia del SARS-CoV-2.** Tomada y adaptada de Boehm E. Kroning I. Neher RA. Et al. (2021) (113).

Descripción de las Mutaciones	<i>B.1.1.7</i>	<i>B.1.351</i>	<i>P.1</i>	<i>B.1.617</i>	<i>B.1.526</i>	<i>B.1.429</i>
<b>D614G:</b> Dominante en todo el mundo.	+	+	+	+	+	+
<b>N501Y:</b> Incrementa la afinidad por ACE2.	+	+	+	-	-	-
<b>E484K:</b> K y Q reduce la neutralización e incrementa la afinidad por el receptor.	K	K	K	Q	K	-
<b>L452R:</b> Pérdida de mAb y disminuye la neutralización.	-	-	-	-	-	+
<b>S12I, W152C:</b> Escape de los mAbs dirigidos contra la región N terminal.	-	-	-	-	-	+
<b>L18F:</b> Escapa a la inmunidad mediante Nabs contra la región N terminal	+/-	+/-	+	-	-	-
<b>Δ69, Δ70:</b> Aumenta la infectividad y reduce la neutralización.	+	-	-	-	-	-
<b>Δ141-143:</b> Escape a mAbs.	-	-	-	-	-	-
<b>Δ144:</b> Resistencia al mAb 4A8.	+	-	-	-	-	-
<b>R246I/M:</b> Indeterminado; ¿Ayuda a la Resistencia frente a Nabs?	-	I	-	-	-	-
<b>L249S:</b> ¿Ayuda a la Resistencia frente a Nabs?	-	-	-	-	-	-
<b>D253G:</b> ¿Ayuda a la Resistencia frente a Nabs?	-	-	-	-	+	-
<b>V367F:</b> Ligero incremento en la infectividad y aumento de la afinidad por ACE2.	-	-	-	-	-	-
<b>K417N/T:</b> Cambio conformacional; Escape frente a Nabs.	-	N	T	-	-	-
<b>S477N:</b> Escape frente a mAbs.	-	-	-	-	+/-	-
<b>T478R:</b> Dentro del RBD	-	-	-	K	-	-
<b>V483:</b> Escape de algunos mAbs.	-	-	-	-	-	-
<b>Q613H:</b> Consecuencias similares a D614G.	-	-	-	-	-	-
<b>H655Y:</b> Escape frente a mAbs; Asociado a la propagación en felinos.	-	-	+	-	-	-

<b>Q677H:</b> Cerca al sitio de clivado de la furina; Puede afectar la transmisibilidad	-	-	-	-	-	+/-
<b>P681H/R:</b> Cerca al sitio de clivado de la furina; Puede afectar la transmisibilidad	H	-	-	R	-	-
<b>L5F:</b> Desconocido	-	-	-	-	+	-
<b>T19R, G142D, E154K, E156G, Δ157-158, V382L, N440T, 950N, Q1071H, H1101D, D1153Y:</b> Desconocido	-	-	-	+/-	-	-
<b>T20N, P26S, D138I, R190S, T1027I:</b> Desconocido	-	-	+	-	-	-
<b>S31F, S50L, P384L, A1070S:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>Q52R, F888L:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>H66D, G142V, G669S, Q949R, N1187D:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>D80A, Δ242-244:</b> Desconocido	-	+	-	-	-	-
<b>D80Y, I210N, Δ211, Δ247-249, W258L, R346K, Q957H:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>T95I:</b> Desconocido	-	-	-	+/-	+	-
<b>R102I, F157L:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>D215G:</b> Desconocido	-	+	-	-	-	-
<b>E1092K, H1101Y:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>A570D, T716I, S982A, D1118H:</b> Desconocido	+	-	-	-	-	-
<b>A653V, D796Y, G1219V:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-
<b>A701V:</b> Desconocido	-	+	-	-	+	-
<b>V1176F:</b> Desconocido	-	-	+	-	-	-
<b>F1121L:</b> Desconocido	-	-	-	-	-	-

Anticuerpos monoclonales (mAbs), Anticuerpos neutralizantes (nAbs), Deleciones ( $\Delta$ ), las letras representan el cambio de aminoácido (K: Lisina, Q: Glutamina, H: Histidina, M: Metionina; N: Asparagina T: Treonina, R: Arginina, Y: Tirosina, I: Isoleucina). En verde las mutaciones que están presentes y con signo +, mientras que en tono pastel y signo - indica ausencia de la mutación, tono gris y/o +/- a veces están presentes; y se representan en letras según la opción del cambio de aminoácido.

### 3. Diseño de Vacunas

Es importante destacar que la consecución de vacunas para prevenir la COVID-19 ha mostrado un rapidísimo desarrollo consiguiendo en menos de 2 años una gran cantidad de versiones. Típicamente, el desarrollo de una nueva vacuna desde su concepción teórica hasta que es aprobada y sale al mercado es de aprox. 10-15 años, teniendo en cuenta todo el protocolo a seguir y con los estudios pertinentes para tener una adecuada efectividad y conocimiento de los efectos secundarios que pudiesen desarrollarse.

Entre las vacunas que se han desarrollado existen 2 plataformas: las convencionales y las nuevas, dentro de la primera categoría tenemos las vacunas basadas en el virus inactivado, vivos-atenuados o la proteína recombinante (Subunidad proteica), mientras que en las nuevas se incluyen las vacunas desarrolladas a partir de material genético (RNA o ADN) que codifica el gen del interés como también de vector viral no replicante o replicante (38,114).

En cuanto a las vacunas de virus inactivados tiene la ventaja de que se expone al individuo a variadas proteínas virales y no a una diana. Sin embargo, el modo de inactivación puede afectar la estructura del antígeno y así disminuir la respuesta de las células T. Mientras que, las vacunas atenuadas por medio de varias estrategias se tiene una “infección natural más cercana” donde por este método se tiende a mantener la inmunogenicidad y disminuir la patogenicidad o virulencia, teniendo la ventaja de desarrollar un proceso infectivo notoriamente más bajo y desencadenar una respuesta humoral y celular robusta, de manera de no recurrir a otra dosis o adyuvantes, aunque no se puede aplicar en inmunosuprimidos ni ancianos y requieren de un extenso control de calidad. Por otro lado, una de las nuevas propuestas es a través del vector viral son virus atenuados que codifican un inmunógeno de elección del patógeno de interés estas pueden generar tanto una respuesta de las células T como también la generación de anticuerpos, donde la expresión de antígeno se puede controlar en base al el promotor con el que se clona el gen, lo que permite una mayor potenciación de manera que no se ve limitado por una dosis de entrada, aunque se puede ver influido por una inmunidad existente ante el

vector utilizado o por uso de vectores menos inmunogénicos o derivados de virus animales. Además, su uso no es adecuado en inmunosuprimidos, ya que pueden ser reactogénicas incluso en pacientes sanos, aun no se ha aprobado para el uso en humanos, sin embargo, las vacunas contra el Ébola diseñadas por vector viral se encuentran en fase avanzadas de ensayos clínicos, mientras que, para el SARS-CoV-2 la proteína Spike es el antígeno que más se está probando, siendo importante distinguir la utilización de vectores virales no replicativos donde principalmente tienen la función de entregar la carga transgénica, mientras que los vectores virales replicantes al tener esta capacidad generan una respuesta inmune más fuerte utilizando dosis pequeñas (38,114).

Finalmente, aquellas basadas en material genético tienen la capacidad de codificar un inmunógeno de interés, donde luego de la captación de este material se transcriben y traducen (ADN) o directamente en el caso del RNA a antígenos proteicos que pueden generar una respuesta inmunitaria tanto humoral como mediada por linfocitos T, el RNA es más inmunogénico que el DNA debido a que pueden traducirse en la proteína de interés sin requerir entrar al núcleo para la transcripción como es el caso del DNA. Entonces, el RNA da como producto proteínas procesadas y plegadas de forma nativa, lo que favorece la presentación del antígeno y la activación de células B, sin embargo, se debe tener en cuenta la estabilidad de estas vacunas (38).

La implementación de varias vacunas recientemente formuladas y aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), donde la mayoría de las vacunas contra la COVID-19, como la de RNA mensajero (RNAm; Pfizer-BioNTech Comirnaty- BNT162b2 y Moderna- RNAm-1273), las basadas en proteínas (Novavax- NVX-CoV2373) y las basadas en vectores virales (Johnson & Johnson Las vacunas Janssen- Ad26.COVS.2, Oxford-AstraZeneca-AZD1222/ChAdOx1, Sputnik V- Gam-COVID-Vac-rAd26/rAd5), se dirigen principalmente a la proteína Spike (S), mientras que las vacunas inactivas tradicionales (Sinopharm-BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac, Covaxin-BBV152) apuntan a todo el virus (89,115)

Actualmente, es de crucial importancia la consideración de la alta variabilidad de variantes existentes del SARS-CoV-2, considerando que la gran cantidad de formas terapéuticas desarrolladas están enfocadas en la proteína Spike, sobre todo en el RBD, por lo tanto, las mutaciones son un problema en la eficacia terapéutica de vacunas y anticuerpos neutralizantes (89,115).

### *BNT162b2 (Pfizer)*

Vacuna fabricada por Pfizer-BioNTech, es del tipo RNAm modificado con nucleósidos para codificar la glicoproteína Spike (S) del SARS-CoV-2 estos se encuentran empaquetados en nanopartículas lipídicas (NP) con carga neutra estas evitan su degradación temprana y permiten la entrada a las células. Entre su composición tenemos lípidos como 2-polietilenglicol-2000-N,N-ditetradecilacetamida, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolina, colesterol (origen vegetal) y 4-hidroxitilol (azanedil) bis-(hexano-6,1-diol) bis (2-hexildecanoato) para facilitar la entrada del RNAm a la célula y estabilizadores de azúcares y ácidos como la Sacarosa, Trometamina y Clorhidrato de trometamina que actúan de manera conjunta para mantener estables las moléculas de la vacuna durante la fabricación, congelamiento transporte y almacenamiento donde requiere una cadena de frío a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se puede mantener hasta por 6 meses a esta temperatura, en el momento de ser administradas se deben sacar previamente; puede ser almacenada por 5 días en refrigeradores de  $2-8^{\circ}\text{C}$  y requieren ser mezcladas con un diluyente de solución salina para su administración (114,116,117).

Requiere de mínimo 2 dosis con 21 días como mínimo y puede administrarse una tercera a los 6 meses siguientes, los efectos secundarios como fiebre, cansancio, escalofríos y dolor de cabeza fueron más comunes al recibir la segunda dosis de la vacuna (114,116). En cuanto a la eficacia es importante destacar que hacer referencia a la capacidad de prevenir síntomas no así con la capacidad de prevenir la infección (117). Eminentemente, los anticuerpos IgG inducidos por la vacuna tienen una mayor avidéz por el RBD mutado que los anticuerpos generados por infección natural. Asimismo, la

variante ómicron presenta un escape inmune mayor que otras variantes, lo que explica porque dos dosis de vacuna representan una protección casi inexistente, mientras que una dosis de refuerzo ofrece aprox. un 75% de protección contra la infección por la variante mencionada (118).

#### *CoronaVacOnbv*

Presenta una tecnología más tradicional que se basa en partículas inactivadas del virus para presentar al sistema inmunológico sin riesgo de enfermedad grave; requiere de una segunda dosis 14 días después de la primera, se puede guardar entre 2-8°C y soportar temperaturas de 25°C hasta por 6 semanas. Si bien la vacuna requiere un proceso de cultivos virales, luego la inactivación para posteriormente ser purificado, concentrado y absorbido con hidróxido de aluminio como adyuvante (117,119).

#### *Moderna*

Vacuna basada en un RNAm que codifica una versión estabilizada de la proteína S encapsulada en nanopartículas lipídicas; está también requiere dosis separadas por al menos 28 días, se puede mantener a temperatura de -20°C y guardar en refrigeradoras de 2-8°C por hasta 30 días. No requiere mezclarse con ningún diluyente para su administración. Estudios en personas mayores de 18 años revelaron una eficacia de 93,2% a 94%, mientras que en adolescentes de 12 a 17 años la respuesta inmunitaria después de 14 días de la segunda dosis mostró una eficacia de 93,3% (114,117,120).

#### *Vaxzevria/AstraZeneca*

Vacuna diseñada por la universidad de Oxford en conjunto con AstraZeneca, conocida también como ChAdOx1, nCoV-19 o AZD1222, la cual consiste en una plataforma a

partir de un vector no replicativo (adenovirus humanos o adenovirus animal crecido en células de mamíferos) al que se le inserta el gen que codifica la proteína S en su ADN. Esta se puede almacenar a 2-8°C por hasta 6 meses; y si bien ha sido aplicada en primera instancia como dosis única, sin embargo, se recurrió a una segunda dosis y debe ser administrada entre 4 a 12 semanas posteriores de la primera inoculación. (114,117). A los 15 días posteriores se ha observado una eficacia del 74% y se evidenció una reducción de hospitalizaciones y muerte de COVID-19. Por otro lado, es eficaz frente a variantes como B.1.1.7, B.1.351, P.1 y P.2 (114,121,122)

## CONCLUSIONES

La enorme importancia que ha tenido la aparición del SARS-CoV-2 y su efecto en la humanidad a través de la pandemia que ha ocasionado se ve reflejada en el mundo científico a través de la generación de miles de estudios que han producido una enorme cantidad de información respecto del tema; habiéndose analizado en extensión muy diversas aristas del ente en cuestión desde su biología hasta los efectos ambientales que ha provocado tras los extensos períodos de reclusión humana. Esta ingente cantidad de datos constituye tanto una ventaja como una desventaja al analizar y tratar de describir este fenómeno, pues implica tratar de discriminar la información relevante al evaluar las comparaciones realizadas por distintos autores dentro de una abultada cantidad de datos. Sin embargo, pasados ya más de dos años y medio desde el inicio de la pandemia de COVID-19, es mucho lo que se ha logrado descubrir consistentemente sobre este virus, de su epidemiología, formas de contagio y reproducción en el huésped; también, y concerniente al trabajo realizado, sus mecanismos de patogenia y sus manifestaciones clínicas han sido mejor entendidos. El análisis de los rasgos genético-moleculares del SARS-CoV-2 descritas en la literatura recopilada para la elaboración del presente informe nos permite asumir que el proceso infeccioso que produce el virus del COVID-19 en humanos presenta las siguientes particularidades:

Las características del virión de SARS-CoV-2 son concordantes con las de la familia Coronaviridae, pues consta de una nucleocápside helicoidal y de una envoltura externa compuesta por fosfolípidos y proteínas estructurales donde destaca una que, visto a través de microscopía electrónica, le da aspecto de “corona solar”, detalle que fue causante del nombre del grupo. Su material genético consiste en una cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva, en el que se codifican proteínas importantes para su estructura, transcripción y replicación. También, la secuencia de su genoma lo relaciona filogenéticamente con otros coronavirus que infectan humanos y otros mamíferos y es posible que derive de algún reservorio animal natural, siendo menos probable su origen desde algún laboratorio de investigación.

El principal factor viral que conduce a la infección es la proteína S (Spike o Espiga), encargada del reconocimiento y fusión con la célula hospedera; esta proteína de la envoltura viral tiene como principal blanco de interacción a la proteína de membrana celular ACE2 a través de su región de unión al receptor (RBD), que es bastante similar al de la S de SARS-CoV y quien también utiliza la misma proteína como receptor celular. ACE2 es expresada en numerosos tejidos; sin embargo, por medio de la combinación con otros factores moleculares específicos de tejido (proteasas de membrana o endolisosoma como TMPRSS2, ADAM17 y desintegrina; diversos receptores de membrana tales como lectinas de tipo C, AXL, CD147, NRP1 y TLR; y proteínas de anclaje como integrinas  $\beta$ ) dirigen una infección preponderantemente en células epiteliales alveolares de tipo II o neumocitos granulares.

La evidencia indica que las características de la proteína S del SARS-CoV-2 que lo distinguen de virus homólogos son relevantes para la capacidad infectiva; dentro de estas diferencias se cuenta con la presencia de 2 lugares de corte que corresponden a los sitios S1/S2 (proteínas S de otros coronavirus solo se escinden en este sitio) y S2' lo que favorece una mejor exposición de la región S2 y mejora la fusión de la envoltura con la membrana celular debido que en esta región se encuentra el péptido de fusión hidrofóbico y dos dominios de repetición heptada (HR1 y HR2), quienes participan en la fusión de membrana. Otra diferencia es la ligeramente mejor capacidad de la región RBD del virus del COVID-19 para unirse al receptor ACE2. Estas son dos de las principales particularidades que le otorgan al SARS-CoV-2 una mejor eficacia en el proceso de transmisibilidad entre hospederos.

Dada la naturaleza orgánica de la estructura molecular del SARS-CoV-2, existen agentes físicos del ambiente que influyen en el proceso infeccioso tales como el pH, la temperatura y la humedad relativa. Por otra parte, considerando que como en cualquier proceso fisiopatológico, en el ciclo de infección viral hay participación de diferentes moléculas, como receptores, enzimas y otras proteínas celulares, que son esenciales en el desarrollo de este, se hace fundamental evaluar estos marcadores en las diferencias poblacionales, ya que ciertos grupos poblacionales presentan variaciones que puede

contribuir positiva o negativamente el estado infeccioso. Además, existen factores de riesgo que predisponen en un individuo el desarrollo de una patología más severa frente a la infección por SARS-CoV-2, siendo particularmente más graves los casos de infección en ancianos e individuos que presentan problemas de salud preexistentes tales como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad arterial coronaria, entre otros. Debido a la combinación de factores ambientales y biológicos, el virus SARS-CoV-2 no afecta a todos de la misma manera, siendo algunos grupos más vulnerables a manifestaciones severas de la COVID-19. Sin embargo, hay quienes no parecen pertenecer a ninguna categoría de riesgo en particular, pero que no obstante desarrollan cuadros graves de la enfermedad. Esta observación sugiere que existen aún algunas variables que no han sido correctamente determinadas y hace falta seguir evaluando este fenómeno. Un factor por evaluar y que probablemente podría tener un rol significativo en la susceptibilidad a la infección ha sido el encontrar que para ACE2 se han reportado más de 2 mil polimorfismos en humanos y patrones diferentes de expresión en relación con la edad y sexo, por lo que es relevante continuar estas líneas de investigación.

Otra de las particularidades relevantes que presenta este virus (que es compartida por virus, organismos vivos y en general las entidades que poseen genoma), es son capaces de adquirir variaciones en su secuencia genética, denominadas mutaciones, las que pueden otorgarle rasgos particulares que se manifiestan a nivel estructural favoreciendo ya sea el tropismo celular, la transmisibilidad, la respuesta frente al sistema inmune del hospedero, entre otras; lo que ayuda a explicar la mejor capacidad infectiva de las variantes emergentes. Ha sido clave el ir permanentemente determinando las secuencias genómicas virales con la finalidad de identificar las diferentes mutaciones que han ido apareciendo, para establecer comparaciones entre las distintas variantes de manera que sea factible evaluar tanto las mutaciones conservadas como aquellas específicas que otorgan características que hacen mucho más patogénico al virión y que ponen en riesgo la salud pública. Las miles de variantes identificadas para el SARS-CoV-2 se han ido clasificando de acuerdo con el grado de afectación producido y su análisis ha indicado que las más destacadas son justamente

las que contienen modificaciones que afectan la secuencia de la proteína S, especialmente en la región del RBD, promoviendo cambios aminoacídicos que las hace más eficientes en el reconocimiento del receptor ACE2. A la fecha de presentación del informe actual la OMS sólo se categoriza como variante de preocupación la B.1.1.529, también llamada Ómicron.

Diferentes revisiones nos han permitido esclarecer las ventajas infectivas del SARS-CoV-2 frente a otros virus de su misma familia, lo que a su vez favorece una mejor comprensión del porqué este virus ha logrado desarrollar una pandemia. A pesar de que sus características genómicas y moleculares son bastante similares al SARS-CoV y algo menos al MERS-CoV (virus patógenos humano mucho menos problemáticos), ha desarrollado algunas diferencias que le han otorgado una capacidad de infección abrumadora. Dentro de estas se incluyen una mayor capacidad de fusión con la célula hospedera, una "asombrosa capacidad" para desactivar las advertencias químicas mientras se multiplica en grandes cantidades (lo que genera una gran cantidad de infectados "asintomáticos"), la potencialidad de afectar diversos tejidos, y la hiperreactividad a la que conduce al sistema inmune. Además, el hecho ser lo suficientemente diferente a los otros coronavirus que generan resfriados en humanos, hace que no exista en la humanidad suficiente inmunidad previa por reacción cruzada con otros virus, lo que puede significar un gran shock para el sistema inmunológico.

El desconocimiento de las características epidemiológicas del virus que incluyen un tiempo de incubación relativamente largo (alrededor de una semana) con períodos de producción de nuevos virus sin manifestación de síntomas, fomentaron la generación de un gran grupo de contagio inicial que sumado al poco control del flujo poblacional condujo a transformar rápidamente el brote epidémico en una pandemia de nivel mundial. Si bien esta no ha sido la pandemia con la mayor cantidad de muertes en la historia, ha afectado una parte considerable de la población en este tiempo debido a la falta de tratamientos terapéuticos y preventivos, los cuales se han ido desarrollando en el último período, mucho de los cuales están en etapa de prueba y otros, por ejemplo vacunas, que han sido aplicadas en poblaciones humanas a pesar del incompleto

conocimiento tanto en su capacidad para estimular el desarrollo de células de memoria por parte del sistema inmune como también su eficacia frente a las diferentes variantes. Dada la importancia del fenómeno pandémico, en un lapso de dos años se consiguió desarrollar una multitud de versiones de vacuna usando métodos tradicionales y novedosos que han permitido paliar los efectos sintomáticos en las personas que recibieron una o más dosis. El desarrollo de vacunas a través de sistemas no convencionales que incluyen aplicaciones de biología molecular no había sido aplicado en volúmenes masivos previamente a la pandemia del COVID-19 y su éxito relativo, evaluado como la eficiencia de producción de anticuerpos específicos y pocos efectos secundarios peligrosos, ha venido a representar una victoria para la ciencia biomédica de modo es posible que se apruebe la implementación de estos sistemas en otros casos.

Finalmente es importante recalcar que la pandemia del COVID-19, una de las 10 más grandes de todos los tiempos, ha ocasionado una cicatriz profunda en diferentes “tejidos” de la sociedad humana, afectando con igual fuerza la salud física y emocional, la educación y el comercio, la familia y la gestión pública. Ha desnudado y se ha visto potenciada por otras epidemias concurrentes, tales como la pobreza, la obesidad, la malnutrición o el cambio climático. Pasará mucho tiempo y seguiremos acordándonos de las pérdidas y los miedos; las secuelas serán duraderas y las consecuencias nos seguirán por años. Se hace importante obtener lecciones que permitan una respuesta más rápida y eficiente a otros fenómenos de naturaleza similar. El desafío es para todas las áreas del quehacer humano y como estudiante y futuro miembro del personal de salud considero que se hace indispensable fortalecer la formación especializada y actualizada de manera permanente, de modo que los profesionales tengan la capacidad para generar escenarios, anticipar y gestionar riesgos, así como tomar decisiones y realizar intervenciones de manera pertinente. En otra arista, se ha evidenciado que la mayoría de los sistemas de salud resultan ineficientes al ser presionados y colapsan; renovar e innovar la atención sanitaria es un reto que los dirigentes debieran tener a consideración entre sus planes de gobierno. No es ser alarmista pensar que otros agentes patógenos pueden desarrollar capacidades infectivas para instaurar una nueva pandemia y es una obligación moral el estar mejor preparados para el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ASALE R, RAE. virus | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/virus>
2. Virus | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>
3. Zeddám J-L, Yangari B, Orbe K. Los virus: campeones de la evolución. *Nuestra Ciencia* N°10. 2008;12-15.
4. Ortega S. The origin of viruses. *Encuentros en la biología* Vol. XIII N°173. 2020; 26-30; 173.8\_virus.pdf
5. Van Blerkom LM. Role of viruses in human evolution. *Am J Phys Anthropol.* 2003;122(S37):14-46.
6. Koonin EV, Starokadomskyy P. Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question. *Stud Hist Philos Sci Part C Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* octubre de 2016;59:125-34.
7. Vidal López J. Reflexiones epistemológicas y ontológicas sobre los virus: Hacia una nueva definición de los procesos virales. *SCIO Rev Filos.* 9 de diciembre de 2020;(19):183-208.
8. Harrison SC. Principles of virus structure. *Virology* 2da edición. 1990; 3; 38-43.
9. Sevvana M, Klose T, Rossmann MG. Principles of Virus Structure. En: *Encyclopedia of Virology* [Internet]. Elsevier; 2021 [citado 12 de junio de 2021]. p. 257-77. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145159000333>
10. Simmonds P, Aiewsakun P. Virus classification – where do you draw the line? *Arch Virol.* agosto de 2018;163(8):2037-46.
11. Abergel C, Legendre M, Claverie JM. The rapidly expanding universe of giant viruses: Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus. Filloux A, editor. *FEMS Microbiol Rev.* noviembre de 2015;39(6):779-96.
12. Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H, Pirkl E, Li BC, Herrmann R. Complete Sequence Analysis of the Genome of the Bacterium *Mycoplasma Pneumoniae*. *Nucleic Acids Res.* 1 de noviembre de 1996;24(22):4420-49.
13. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas. *MICROBIOL MOL BIOL REV.* 1998;62:63.

14. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*. mayo de 2015;479-480:2-25.
15. King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier; 2011. 1462 p.
16. Gelderblom HR. *Structure and Classification of Viruses*. En: Baron S, editor. *Medical Microbiology* [Internet]. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [citado 13 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8174/>
17. Buchen-Osmond C. The universal virus database ICTVdB. *Comput Sci Eng*. mayo de 2003;5(3):16-25.
18. Zhang Q, Jun SR, Leuze M, Ussery D, Nookaew I. Viral Phylogenomics Using an Alignment-Free Method: A Three-Step Approach to Determine Optimal Length of k-mer. *Sci Rep*. febrero de 2017;7(1):40712.
19. Louten J. *Virus Structure and Classification*. En: *Essential Human Virology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 13 de junio de 2021]. p. 19-29. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128009475000028>
20. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. diciembre de 2019;16(1):69.
21. Fernández-Camargo DA, Morales-Buenrostro LE. Biología del SARS-CoV-2. *Rev Mex Traspl*. 2020;9(S2):139-48.
22. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta Rev Científica Inst Nac Salud* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 13 de junio de 2021];3(2). Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/9619>
23. Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol*. septiembre de 2020;14(3):331-7.
24. Brouwer MC, Ascione T, Pagliano P. Neurologic aspects of COVID-19: a concise review. :5.
25. AlMalki FA, Albukhaty S, Alyamani AA, Khalaf MN, Thomas S. The relevant information about the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) using the five-question approach (when, where, what, why, and how) and its impact on the environment. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 17 de febrero de 2022 [citado 6 de abril de 2022]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-022-18868-x>
26. Sakr MM, Elsayed NS, El-Housseiny GS. Latest updates on SARS-CoV-2 genomic characterization, drug, and vaccine development; a comprehensive bioinformatics review. *Microb Pathog*. mayo de 2021;154:104809.

27. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-54.
28. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* julio de 2020;81:104260.
29. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells.* 20 de mayo de 2020;9(5):1267.
30. Accinelli RA, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 21 de abril de 2020;37(2):302-11.
31. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* abril de 2020;5(4):536-44.
32. Kashani NR, Azadbakht J, Ehteram H, Kashani HH, Rajabi-Moghadam H, Ahmad E, et al. Molecular and Clinical Investigation of COVID-19: From Pathogenesis and Immune Responses to Novel Diagnosis and Treatment. *Front Mol Biosci.* 19 de mayo de 2022;9:770775.
33. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol.* abril de 2022;40(2):182-6.
34. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 12 de marzo de 2020;579(7798):265-9.
35. Pizzato M, Baraldi C, Boscato Sopetto G, Finozzi D, Gentile C, Gentile MD, et al. SARS-CoV-2 and the Host Cell: A Tale of Interactions. *Front Virol.* 12 de enero de 2022;1:815388.
36. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* octubre de 2020;288:198114.
37. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem.* septiembre de 2020;295(37):12910-34.
38. Chakraborty S, Mallajosyula V, Tato CM, Tan GS, Wang TT. SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? *Adv Drug Deliv Rev.* mayo de 2021;172:314-38.
39. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* agosto de 2020;43(4):328-33.

40. Clayton E, Ackerley J, Aelmans M, Ali N, Ashcroft Z, Ashton C, et al. Structural Bases of Zoonotic and Zoonothroponotic Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 17 de febrero de 2022;14(2):418.
41. Casalino L, Gaieb Z, Goldsmith JA, Hjorth CK, Dommer AC, Harbison AM, et al. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein. *ACS Cent Sci*. 28 de octubre de 2020;6(10):1722-34.
42. J Cellular Molecular Medi - 2021 - Fertig - The atomic portrait of SARS-CoV-2 as captured by cryo-electron microscopy (1).pdf.
43. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 14 de mayo de 2020;581(7807):215-20.
44. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. marzo de 2020;27(3):325-8.
45. Jamison DA, Anand Narayanan S, Trovão NS, GuRNAieri JW, Topper MJ, Moraes-Vieira PM, et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 1: Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 16 de mayo de 2022 [citado 22 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41431-022-01108-8>
46. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect*. 1 de enero de 2020;9(1):1418-28.
47. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. julio de 2020;24:91-8.
48. The origin of COVID: Did people or nature open Pandora's box at Wuhan? [Internet]. *Bulletin of the Atomic Scientists*. 2021 [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <https://thebulletin.org/2021/05/the-origin-of-covid-did-people-or-nature-open-pandoras-box-at-wuhan/>
49. World Health Organization. WHO-convened Global Study of the Origins of SARS-CoV-2 : [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/resrep27828>
50. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. abril de 2020;26(4):450-2.
51. Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2020;20(9):1018-9.

52. Kampmann B. Women and children last? Shaking up exclusion criteria for vaccine trials. *Nat Med.* enero de 2021;27(1):8-8.
53. Martelluccia C, Flacco M.E, Cappadona R, Bravi F, Mantovani L, Manzoli L. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. [Internet] Elsevier, 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212492620300476?via%3Dihub>
54. Asif Z, Chen Z, Stranges S, Zhao X, Sadiq R, Olea-Popelka F, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 spreading under the influence of environmental factors and strategies to tackle the pandemic: A systematic review. *Sustain Cities Soc.* junio de 2022;81:103840.
55. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* julio de 2020;26(7):1017-32.
56. Chandra A, Johri A. A Peek into Pandora's Box: COVID-19 and Neurodegeneration. *Brain Sci.* 30 de enero de 2022;12(2):190.
57. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther.* diciembre de 2021;6(1):233.
58. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* enero de 2022;23(1):3-20.
59. Mederos LEA, Almarales DC, Gotay DA. Rol de los genes ACE2 y TMPRSS2 en la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. 2020;10(2):6.
60. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatría.* 19 de junio de 2020;91(3):330.
61. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* junio de 2020;215:108427.
62. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens Riesgo Vasc.* octubre de 2020;37(4):169-75.
63. Nogrady B. How kids' immune systems can evade COVID. *Nature.* 17 de diciembre de 2020;588(7838):382-382.
64. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 24 de febrero de 2020;6(1):11.
65. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 20 de abril de 2005;24(8):1634-43.

66. Eslami N, Aghbash PS, Shamekh A, Entezari-Maleki T, Nahand JS, Sales AJ, et al. SARS-CoV-2: Receptor and Co-receptor Tropism Probability. *Curr Microbiol.* mayo de 2022;79(5):133.
67. Othman H, Messaoud HB, Khamessi O, Ben-Mabrouk H, Ghedira K, Bharuthram A, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Unlikely to Bind to Integrins via the Arg-Gly-Asp (RGD) Motif of the Receptor Binding Domain: Evidence From Structural Analysis and Microscale Accelerated Molecular Dynamics. *Front Mol Biosci.* 14 de febrero de 2022;9:834857.
68. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics.* diciembre de 2020;14(1):40.
69. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* septiembre de 2020;8(9):782-92.
70. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. :14.
71. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* julio de 2020;92(7):770-5.
72. Kelly MP. The relation between the social and the biological and COVID-19. *Public Health.* julio de 2021;196:18-23.
73. Feketea G, Vlachy V, Bocsan IC, Vassilopoulou E, Stanciu LA, Zdrengea M. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Immunol.* 8 de marzo de 2021;12:648546.
74. Zhou S, Li H, Li S. The Associations of Iron Related Biomarkers with Risk, Clinical Severity and Mortality in SARS-CoV-2 Patients: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 19 de agosto de 2022;14(16):3406.
75. Bechmann N, Barthel A, Schedl A, Herzig S, Varga Z, Gebhard C, et al. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo de 2022;10(3):221-30.
76. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol.* enero de 2022;23(1):21-39.
77. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol [Internet].* 2021 [citado 22 de junio de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.4.01>

78. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):155-70.
79. Kriszta G, Kriszta Z, Váncsa S, Hegyi PJ, Frim L, Eróss B, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Angiotensin-Converting Enzyme 2 Levels: A Comprehensive Analysis Based on Animal Studies. *Front Pharmacol.* 8 de marzo de 2021;12:619524.
80. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther.* octubre de 2010;128(1):119-28.
81. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* julio de 2020;2(7):e437-45.
82. Strawn WB, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1–7) Reduces Smooth Muscle Growth After Vascular Injury. *Hypertension.* enero de 1999;33(1):207-11.
83. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int.* diciembre de 2002;62:S12-22.
84. Liu A, Raja xavier J, Singh Y, Brucker SY, Salker MS. Molecular and Physiological Aspects of SARS-CoV-2 Infection in Women and Pregnancy. *Front Glob Womens Health.* 24 de febrero de 2022;3:756362.
85. Miranda R. Tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Rev Cubana de Medicina intensiva y Emergencias.* Vol. 20. ECIMED; 2021. Obtenido de: Miranda pedroso .pdf.
86. COVID-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Rev. EUGENIO ESPEJO.* 1 de junio de 2021;15(2):98-114.
87. Amador IA, Anzaldo JB, Binaghi LEC, Romero GFP, García AA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. :5.
88. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience.* abril de 2020;42(2):505-14.
89. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol.* 3 de enero de 2022;12:809244.
90. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 22 de agosto de 2022;5(8):e2228008.

91. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. :11.
92. Córdova-Aguilar A, Rossani A. G. COVID-19: Literature review and its impact on the Peruvian health reality. *Rev Fac Med Humana*. 9 de julio de 2020;20(3):467-73.
93. Hernández Ramos FJ, Palomino García A, Jiménez Hernández MD. Neurología ante la pandemia. ¿Está el COVID-19 cambiando la organización de los Servicios de Neurología? *Neurología*. mayo de 2020;35(4):269-71.
94. Explorador de datos COVID-19 - Nuestro mundo en datos [Internet]. [citado 25 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=total\\_cases&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=CHL~OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=total_cases&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=CHL~OWID_WRL)
95. Gob.cl - Cifras Oficiales [Internet]. [citado 25 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>
96. Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González del Castillo J, et al. New variants of SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter*. 25 de octubre de 2021;34(5):419-28.
97. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? *JAMA*. 9 de febrero de 2021;325(6):529.
98. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 14 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
99. Caldera-Crespo LA, Paidas MJ, Roy S, Schulman CI, Kenyon NS, Daunert S, et al. Experimental Models of COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 5 de enero de 2022;11:792584.
100. Gaspersic J, Dolzan V. Viral and Host Genetic and Epigenetic Biomarkers Related to SARS-CoV-2 Cell Entry, Infection Rate, and Disease Severity. *Biology*. 23 de enero de 2022;11(2):178.
101. Ghosh N, Nandi S, Saha I. A review on evolution of emerging SARS-CoV-2 variants based on spike glycoprotein. *Int Immunopharmacol*. abril de 2022;105:108565.
102. Rayati Damavandi A, Dowran R, Al Sharif S, Kashanchi F, Jafari R. Molecular variants of SARS-CoV-2: antigenic properties and current vaccine efficacy. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. junio de 2022;211(2-3):79-103.
103. Papanikolaou V, Chrysovergis A, Ragos V, Tsiambas E, Katsinis S, Manoli A, et al. From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. *Gene*. marzo de 2022;814:146134.

104. Souza PFN, Mesquita FP, Amaral JL, Landim PGC, Lima KRP, Costa MB, et al. The spike glycoprotein of SARS-CoV-2: A review of how mutations of spike glycoproteins have driven the emergence of variants with high transmissibility and immune escape. *Int J Biol Macromol.* mayo de 2022;208:105-25.
105. Informe científico: Variante Omicron (B.1.1.529) | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>
106. Vitiello A, Ferrara F, Auti AM, Di Domenico M, Boccellino M. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med.* 22 de marzo de 2022;joim.13478.
107. Khandia R, Singhal S, Alqahtani T, Kamal MA, El-Shall NA, Nainu F, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. *Environ Res.* junio de 2022;209:112816.
108. Ao D, Lan T, He X, Liu J, Chen L, Baptista-Hon DT, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Immune escape and vaccine development. *MedComm [Internet].* marzo de 2022 [citado 24 de agosto de 2022];3(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mco2.126>
109. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 26 de agosto de 2022].* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
110. Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol.* septiembre de 2020;432(19):5212-26.
111. Clasificación de la variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 como variante preocupante [Internet]. [citado 14 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-SARS-CoV-2-variant-of-concern](https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-SARS-CoV-2-variant-of-concern)
112. Cov-Linaje [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.1.7.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html)
113. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2021;27(8):1109-17.
114. Rueda-Fernández M, Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, González-Acedo A, Ramos-Torrecillas J, Illescas-Montes R. The current status of COVID-19 vaccines. A scoping review. *Drug Discov Today.* noviembre de 2022;27(11):103336.

115. Mellet J, Pepper MS. A COVID-19 Vaccine: Big Strides Come with Big Challenges. *Vaccines*. 11 de enero de 2021;9(1):39.
116. Visión general y seguridad de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech | CDC [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
117. Gaus D. COVID-19. *Práctica Fam Rural* [Internet]. 14 de marzo de 2021 [citado 6 de septiembre de 2022];6(1). Disponible en: <https://practicafamiliarrural.org/index.php/pfr/article/view/196>
118. Gao Y dong, Zhang H ping, Sun Y li, Wang Y fen, Yazici D, Azkur D, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19 [Internet]. Preprints; 2022 ago [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.authorea.com/users/320601/articles/582691-recent-developments-in-the-immunopathology-of-COVID-19?commit=28f505fc5c33ed4db995b66274d6385621e63e9e>
119. Pérez-Conforme HG, Rodríguez-Parrales DH. Eficacia y efectos secundarios de la vacuna Sinovac contra el COVID-19 en el Ecuador. 2021;7:18.
120. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 9 de diciembre de 2021;385(24):2241-51.
121. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 16 de diciembre de 2021;385(25):2348-60.
122. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. enero de 2021;397(10269):99-111.