

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas, los coronavirus (CoV) se han asociado con importantes brotes de enfermedades en el este de Asia y Medio Oriente. El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) comenzaron a surgir en 2002 y 2012, respectivamente. Recientemente, a finales de 2019 surgió un nuevo coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y ha planteado una amenaza para la salud mundial, provocando una pandemia en curso en muchos países y territorios(1). Actualmente, los trabajadores de la salud de todo el mundo están haciendo esfuerzos para controlar nuevos brotes de enfermedades causados por el nuevo CoV (originalmente llamado 2019-nCoV), que se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, el 12 de diciembre de 2019. El 11 de febrero de 2020, el mundo La Organización de la Salud (OMS) anunció la designación oficial de la actual enfermedad asociada al CoV como COVID-19, causada por el SARS-CoV-2. Se descubrió que el grupo principal de pacientes estaba relacionado con el mercado de mariscos del sur de China de Hunan en Wuhan (2). Los CoV pertenecen a la familia Coronaviridae (subfamilia Coronavirinae), cuyos miembros infectan un S1 trimérico ancho que se ubica encima del tallo trimérico S2 (45). Recientemente, los análisis estructurales de las proteínas S de la COVID-19 han revelado 27 sustituciones de aminoácidos, dentro de un tramo de 1273 aminoácidos (16). Seis sustituciones están ubicadas en el RBD (aminoácidos 357 a 528), mientras que cuatro sustituciones están en el RBM en el CTD del dominio S1 (16). Es de destacar que no se observa ningún cambio de aminoácidos en la RBM, que se une directamente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el SARS-CoV (16,46). Actualmente, el énfasis principal es saber cuántas diferencias serían necesarias para cambiar el tropismo del huésped.

La comparación de secuencias reveló 17 cambios no sinónimos entre la secuencia inicial del SARS-CoV-2 y los aislados posteriores del SARS-CoV. Los cambios se encontraron dispersos en ORF1ab, ORF8 (4 situaciones), el gen de la espiga (3 situaciones) y ORF7a (sustitución única) (4). En particular, se encontraron los mismos cambios no sinónimos en un grupo familiar, lo que indica que la evolución viral ocurrió durante la transmisión de persona a persona (4,47). Estos eventos de evolución adaptativa son frecuentes y constituyen un proceso constante una vez que el virus se propaga entre nuevos huéspedes (47). Aunque no se producen cambios funcionales en el virus asociados a esta evolución adaptativa, un seguimiento estrecho de la ausencia viral de esta proteína se relaciona con la virulencia alterada de los coronavirus debido a cambios en la morfología y el tropismo (54). La proteína E consta de tres dominios, a saber, un amino terminal hidrófilo corto, un dominio transmembrana hidrófobo grande y un dominio C-terminal eficiente (51). La proteína E del SARS-CoV-2 revela una constitución de aminoácidos similar sin ninguna sustitución (16).

N Proteína

La proteína N del coronavirus es polivalente. Entre varias funciones, desempeña un papel en la formación de complejos con el genoma viral, facilita la interacción de la proteína M necesaria durante el ensamblaje del virión y mejora la eficiencia de la transcripción del virus (55, 56). Contiene tres dominios distintos y altamente conservados: el nombre, un NTD, un dominio de unión a ARN o una región enlazadora (LKR) y un CTD (57). El NTD se une al extremo 3' del genoma viral, quizás mediante interacciones

electrostáticas, y difiere mucho tanto en longitud como en secuencia (58). El LKR cargado es rico en serina y arginina y también se conoce como dominio SR (serina y arginina) (59).

El LKR es capaz de interactuar directamente con la interacción del ARN in vitro y es responsable de la señalización celular (60, 61). También modula la respuesta antiviral del huésped al actuar como antagonista del interferón.

Nsps y proteínas accesorias

Además de las importantes proteínas estructurales, el genoma del SARS-CoV-2 contiene 15 nsps, de nsp1 a nsp10 y de nsp12 a nsp16, y 8 proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y ORF14) (16). Todas estas proteínas desempeñan un papel específico en la replicación viral (27). A diferencia de las proteínas accesorias del SARS-CoV, el SARS-CoV-2 no contiene la proteína 8a y tiene una proteína 8b más larga y una 3b más corta (16). Las proteínas nsp7, nsp13, envoltura, matriz y accesorias p6 y 8b no han sido detectadas con ninguna sustitución de aminoácidos en comparación con la secuencia de otros coronavirus (16).

La estructura del virus del SARS-CoV-2 se muestra en la Fig.2.

Inicialmente, el epicentro de la pandemia de SARS-CoV-2 fue China, que reportó un número importante de muertes asociadas a la COVID-19, con 84.458 casos confirmados por laboratorio y 4.644 muertes al 13 de mayo de 2020 (Fig.4). Hasta el 13 de mayo de 2020, se han notificado casos confirmados de SARS CoV-2 en más de 210 países, además de China (Fig.3 y 4) (Informe de situación de la OMS 114) (25, 64). Se ha informado de COVID-19 en todos los continentes excepto en la Antártida. Durante muchas semanas, Italia fue el foco de la preocupación por el gran número de casos, 1.322.054, y 79.634 muertes. Ahora, el Reino Unido tiene incluso más casos (226.4671) y muertes (32.692) que Italia. Una plataforma web de la Universidad John Hopkins ha proporcionado actualizaciones diarias sobre la epidemiología básica del brote de COVID-19.

La COVID-19 también ha sido confirmada en un crucero, denominado Diamond Princess, en cuarentena en aguas japonesas (Puerto de Yokohama), así como en otros cruceros alrededor del mundo (239) (Fig.3). Los acontecimientos importantes del brote del virus SARS-CoV-2/COVID-19 ocurridos desde el 8 de diciembre de 2019 se presentan como una línea de tiempo en la figura 5.

FIG 5 Hora que representa los eventos importantes que ocurrieron durante el brote del virus SARS-CoV-2/COVID-19. La cronología describe los acontecimientos importantes durante el actual brote de SARS-CoV-2, del 8 de diciembre de 2019 al 13 de mayo de 2020.

Al principio, China experimentó la mayor parte de la carga asociada con la COVID-19 en forma de morbilidad y mortalidad (65), pero con el tiempo la amenaza de la COVID-19 se trasladó a Europa, particularmente a Italia y España, y ahora a los Estados Unidos. Tiene el mayor número de casos confirmados.

En otro estudio, se encontró que el número reproductivo promedio de COVID-19 era 3,28, lo que es significativamente más alto que la estimación inicial de la OMS de 1,4 a 2,5 (77). Es demasiado pronto para obtener el valor exacto de R_0 , ya que existe la posibilidad de sesgo debido a datos insuficientes. El valor más alto de R_0 es indicativo del potencial más significativo de transmisión del SARS-CoV-2 en una población susceptible. Esta no es la primera vez que se culpa a las prácticas culinarias de China por el origen de la infección por el nuevo coronavirus en humanos. Anteriormente, se había identificado que los animales presentes en el mercado de animales vivos eran los huéspedes intermediarios del brote de SARS en China (78). Se descubrió que varias especies de vida silvestre albergan cepas de coronavirus potencialmente evolutivas que pueden superar la barrera de las especies (79). Uno de los principios fundamentales de la cultura alimentaria china es que los animales sacrificados vivos se consideran más nutritivos (5).

Después de cuatro meses de lucha que duraron desde diciembre de 2019 hasta marzo de 2020, la situación del COVID-19 ahora parece estar bajo control en China. Los mercados húmedos de animales han reabierto y la gente ha empezado a comprar murciélagos, perros, gatos, pájaros, escorpiones, tejones, conejos, pangolines (oso hormiguero escamoso) y visones. Sopa de civetas de palma, avestruces, hámsteres, tortugas mordedoras, patos, peces, cocodrilos siameses y otras criaturas.

Como receptor de entrada y al mismo tiempo exhibe un RBD similar al del SARS-CoV (17, 87, 254, 255). Varios países han brindado recomendaciones a sus habitantes que viajan a China (88, 89). En comparación con los brotes anteriores de coronavirus causados por el SARS-CoV y el MERS-CoV, se pensaba que la eficacia de la transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 era menor. Esta suposición se basó en el hallazgo de que los trabajadores de la salud se vieron menos afectados que en brotes anteriores de coronavirus mortales (2). Los eventos de superpropagación se consideran el principal culpable de la transmisión generalizada del SARS y el MERS (90,91). Casi la mitad de los casos de MERS-CoV notificados en Arabia Saudita son de origen secundario y se produjeron por contacto con personas infectadas, asintomáticas o sintomáticas, mediante transmisión de persona a persona (92). No se puede descartar la ocurrencia de eventos de Superpropagación en el brote de COVID-19 hasta que se evalúe su posibilidad. Al igual que el SARS y el MERS, el COVID-19 también puede infectar el tracto respiratorio inferior, con síntomas más leves (27). Se ha descubierto que el número de reproducción básico de COVID-19 está en el rango de

2,8 a 3,3 según informes en tiempo real y 3,2 a 3,9 según casos infectados previstos (84). La ruta justifica la introducción de resultados negativos de la prueba de ácido nucleico viral en heces como uno de los criterios de alta adicionales en casos de COVID-19 confirmados por laboratorio (326).

La pandemia de COVID-19 no tiene otros factores novedosos, aparte del patógeno genéticamente único y un posible reservorio adicional. La causa y el probable resultado futuro son sólo repeticiones de nuestras interacciones anteriores con coronavirus mortales. La única diferencia es el momento de aparición y la distinción genética del patógeno involucrado. Las mutaciones en el RBD de los CoV facilitaron su capacidad de infectar huéspedes más nuevos, ampliando así su alcance a todos los rincones del mundo (85). Esta es una amenaza potencial para la salud tanto de los animales como de los humanos. Estudios avanzados que utilizaron reconstrucción filogeográfica bayesiana identificaron el origen más probable del SARS-CoV-2 como el coronavirus similar al SARS de murciélago, que circula en la familia de murciélagos *Rhinolophus* (86).

El análisis filogenético de 10 secuencias del genoma completo del SARS-CoV-2 mostró que están relacionadas con dos CoV de origen de murciélagos, a saber, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, que se

informaron durante 2018 en China (17). . Se informó que se había confirmado que el SARS-CoV-2 usaba ACE2 como receptor de entrada mientras mostraba fiebre, tos y esputo similares a RBD (83). Por lo tanto, los médicos deben estar atentos a la posible aparición de manifestaciones clínicas atípicas.

para evitar la posibilidad de un diagnóstico erróneo. Se descubrió que la capacidad de transmisión temprana del SARS-CoV-2 era similar o ligeramente superior a la del SARS-CoV, lo que refleja que podría controlarse a pesar de una transmisibilidad de moderada a alta (84).

Los crecientes informes de SARS-CoV-2 en aguas residuales justifican la necesidad de realizar más investigaciones debido a la posibilidad de transmisión fecal-oral. El SARS-CoV-2 presente en compartimentos medioambientales como el suelo y el agua acabará finalmente en las aguas residuales y lodos de depuradora de las plantas de tratamiento (328). Por tanto, tenemos que reevaluar los procedimientos actuales de tratamiento de aguas residuales y lodos de depuradora e introducir técnicas avanzadas que sean específicas y eficaces contra el SARSCoV-2. Dado que existe una eliminación activa del SARS-CoV-2 en las heces, la prevalencia de infecciones en una población grande se puede estudiar utilizando la epidemiología basada en las aguas residuales. Recientemente, se utilizó la PCR cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR) para enumerar las copias de ARN del SARS-CoV-2 concentradas en aguas residuales recolectadas de una planta de tratamiento de aguas residuales (327). Los números calculados de copias de ARN viral determinan el número de individuos infectados. El mundo entero sufre el nuevo SARS-CoV-2, con más de 4.170.424 casos y 287.399 muertes en todo el mundo. Existe una necesidad urgente de una campaña internacional racional contra las prácticas alimentarias poco saludables de China para alentar a los vendedores a aumentar las prácticas alimentarias higiénicas o cerrar los crudos mercados húmedos de animales vivos y muertos. Es necesario modificar las políticas alimentarias a nivel nacional e internacional para evitar mayores amenazas a la vida y consecuencias económicas de cualquier pandemia emergente o reemergente debido a la estrecha interacción entre animales y humanos (285).

Aunque las personas de todas las edades y sexos son susceptibles a la COVID-19, las personas mayores con una enfermedad crónica subyacente tienen más probabilidades de infectarse gravemente (80). Recientemente, también se descubrió que las personas con infección asintomática actúan como fuente de infección para personas susceptibles (81). Tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos secretan cargas virales similares, lo que indica que la capacidad de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos es muy alta. Por tanto, la transmisión del SARS-CoV2 puede ocurrir en una fase temprana del curso de la infección (82). También se han reportado manifestaciones clínicas atípicas en COVID-19 en las que el único síntoma reportado fue fatiga. Estos pacientes pueden carecer de signos respiratorios, como fiebre, tos y esputo (83). Por lo tanto, los médicos Tortugas, patos, peces, siameses, cocodrilos y otras carnes de animales sin ningún temor al COVID-19. El gobierno chino está animando a la gente a sentir que pueden volver a la normalidad. Sin embargo, esto podría ser un riesgo, ya que en los avisos se menciona que las personas deben evitar el contacto con animales muertos vivos tanto como sea posible, ya que el SARS-CoV-2 ha mostrado un contagio zoonótico. Además, no podemos descartar la posibilidad de que nuevas mutaciones en el mismo virus estén estrechamente relacionadas con el contacto tanto con animales como con humanos en el mercado (284). En enero de 2020, China impuso una prohibición temporal de la venta de animales vivos-muertos en los mercados húmedos. Sin embargo, ahora se han reabierto cientos de estos mercados húmedos sin optimizar las prácticas estándar de seguridad e higiene de los alimentos (286).

Dado que China es el país más poblado del mundo y debido a sus políticas nacionales e internacionales de exportación de alimentos, todo el mundo se enfrenta ahora a la amenaza del COVID-19, incluida la propia China. Los mercados húmedos de animales vivos muertos no mantienen prácticas estrictas de higiene alimentaria. Hay salpicaduras de sangre fresca por todas partes, en el suelo y en las mesas, y esas costumbres alimentarias podrían alentar a muchos patógenos a adaptarse, mutar y saltar la barrera de las especies. Como resultado, el mundo entero está sufriendo el nuevo SARS-CoV-2, y cada vez más.

Según la experiencia con varios brotes asociados con virus emergentes conocidos, una mayor patogenicidad de un virus a menudo se asocia con una menor transmisibilidad. En comparación con virus emergentes como el virus del Ébola, el H7N9 aviar, el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene una patogenicidad relativamente menor y una transmisibilidad moderada (15). El riesgo de muerte entre personas infectadas con COVID-19 se calculó utilizando el riesgo de fatalidad por infección (IFR). Se encontró que la IFR estaba en el rango de 0,3% a 0,6%, que es comparable a la de una pandemia de influenza asiática anterior (1957 a 1958) (73,277).

En particular, el nuevo análisis de la curva pandémica de COVID-19 a partir del grupo inicial de casos apuntó a una transmisión considerable de persona a persona. Se opina que el historial de exposición al SARS-CoV-2 en el mercado de mariscos de Wuhan se originó por transmisión de persona a persona y no por transmisión de animal a humano (74); sin embargo, a la luz del contagio zoonótico de la COVID-19, es demasiado pronto para respaldar plenamente esta idea (1). Después de la infección inicial, se ha observado transmisión de persona a persona con un número de reproducción preliminar (R_0) estimado de 1,4 a 2,5 (70,75) y recientemente se estima entre 2,24 y 3,58 (76). En otro estudio, aún no se han identificado el número reproductivo promedio de los posibles orígenes del SARS-CoV-2 y el primer modelo de transmisión de la enfermedad (70). El análisis del grupo inicial de infecciones sugiere que los individuos infectados tenían un punto de exposición común, un mercado de mariscos en Wuhan, provincia de Hubei, China (Fig.6). Los restaurantes de este mercado son conocidos por ofrecer diferentes tipos de animales silvestres para el consumo humano (71). El mercado de mariscos del sur de China de Hunan también vende animales vivos, como aves de corral, murciélagos, serpientes y marmotas (72). Este podría ser el punto donde se produjo la transmisión zoonótica (de animal a humano) (71). Aunque se supone que el SARS-CoV-2 se originó a partir de un huésped animal (origen zoonótico) con posterior transmisión de persona a persona (Fig. 6), con más investigaciones se debe descartar la probabilidad de transmisión a través de alimentos, ya que se trata de una posibilidad latente (1). Además, otras rutas potenciales y esperadas estarían asociadas con la transmisión, como en otros virus respiratorios, por contacto directo, como estrechar manos contaminadas, o por contacto directo con superficies contaminadas (Fig. 6). Aún así, es necesario determinar si la transfusión de sangre y el trasplante de órganos (276), así como las vías transplacentaria y perinatal, son posibles vías de transmisión del SARS-CoV-2 (Fig.6). La sustancia es completamente diferente de los virus responsables del MERS-CoV y el SARS-CoV (3). El SARS-CoV-2 recién surgido es un coronavirus del grupo 2B (2). Las secuencias del genoma del SARS CoV-2 obtenidas de pacientes comparten un 79,5 % de similitud de secuencia con la secuencia del SARS-CoV (63).

Al 13 de mayo de 2020, se han notificado un total de 4.170.424 casos confirmados de COVID-19 (con 287.399 muertes) en más de 210 países afectados en todo el mundo (Informe de situación de la OMS114).

El brote de COVID-19 también se ha asociado con graves impactos económicos a nivel mundial debido a la interrupción repentina del comercio mundial y de las cadenas de suministro que obligó a las empresas

multinacionales a tomar decisiones que provocaron pérdidas económicas importantes (66). El reciente aumento en el número de pacientes confirmados en estado crítico con COVID-19 ya ha superado los suministros de cuidados intensivos, lo que limita los servicios de casos intensivos a solo una pequeña porción de pacientes en estado crítico (67). Esto también podría haber contribuido al aumento de la tasa de letalidad observada en el brote de COVID-19.

Punto de vista sobre la transmisión, propagación y aparición del SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus se identificó dentro de 1 mes (28 días) del brote. Esto es impresionantemente rápido en comparación con el tiempo necesario para identificar el SARS-CoV notificado en Foshan, provincia de Guangdong, China (125 días) (68). Inmediatamente después de la confirmación de la etiología viral, el virólogo chino publicó rápidamente la secuencia genómica del SARS-CoV-2, que desempeñó un papel crucial en el control de la propagación de este nuevo coronavirus recién surgido a otras partes del mundo (69).

Análisis de filogenia del árbol dividido

En el árbol filogenético desarraigado de diferentes betacoronavirus basados en la proteína S, las secuencias de virus de diferentes subgéneros se agrupan en grupos separados. Las secuencias de SARS-CoV-2 de Wuhan y otros países mostraron una estrecha relación y aparecieron en un solo grupo (Fig.1). Los CoV del subgénero Saebecovirus aparecieron conjuntamente en Splits Tree y se dividieron en tres subgrupos, a saber, SARS-CoV-2, bat-SARS-like-CoV (bat-SL-CoV) y SARS-CoV (Fig.1). En el caso de otros subgéneros, como MERbecovirus, todas las secuencias se agruparon en un solo grupo, mientras que en Embecovirus, diferentes especies, compuestas por CoV respiratorios caninos, CoV bovinos, CoV equinos y cepa de CoV humano (OC43), se agruparon en un grupo común. Se descubrió que los aislados de los subgéneros Nobecovirus e Hibecovirus se colocaron por separado de otros SARS-CoV informados, pero compartían un origen de murciélago.

ESCENARIO MUNDIAL ACTUAL DEL SARS-CoV-2

Este novedoso virus, SARS-CoV-2, llega bajo el subgénero Sarbecovirus de la Subfamilia Orthocoronavirinae y es completamente diferente de los virus.

Evaluamos el porcentaje de nucleótidos de manera similar utilizando el programa de software MeAlign, donde la similitud entre los nuevos aislados de SARS-CoV-2 estuvo en el rango del 99,4% al 100%. Entre las otras secuencias de Serbecovirus CoV, las nuevas secuencias del SARS-CoV-2 revelaron la mayor similitud con bat-SLCoV, con un porcentaje de identidad de nucleótidos que oscila entre el 88,12 y el 89,65%. Mientras tanto, los SARS-CoV informados anteriormente mostraron entre un 70,6 y un 74,9 % de similitud con el SARS-CoV-2 a nivel de nucleótidos. Además, el porcentaje de similitud de nucleótidos fue del 55,4 %, del 45,5 % al 47,9 %, del 46,2 % al 46,6 % y del 45,0 % al 46,3 % con los otros cuatro subgéneros, a saber, Hibecovirus, Nobecovirus, Merbecovirus y Embecovirus, respectivamente. El índice de similitud porcentual de los aislados del brote actual indica una estrecha relación entre los aislados de SARSCoV-2 y bat-SL-CoV, lo que indica un origen común. Sin embargo, se necesitan pruebas particulares basadas en análisis genómicos completos adicionales de los aislados actuales para sacar conclusiones. ,

aunque se determinó que los nuevos aislados actuales de SARS-CoV-2 pertenecen al subgénero Sarbecovirus en la diversa gama de betacoronavirus, se planteó la hipótesis de que su posible ancestro provendría de cepas de CoV de murciélago, en las que los murciélagos han jugado un papel crucial en albergar este clase de virus.

N Proteína

La proteína N del coronavirus es polivalente. Entre varias funciones, desempeña un papel en la formación de complejos con el genoma viral, facilita la interacción de la proteína M necesaria durante el ensamblaje del virión y mejora la eficiencia de la transcripción del virus (55, 56). Contiene tres dominios distintos y altamente conservados, a saber, un NTD, un dominio de unión a ARN o una región enlazadora (LKR) y un CTD (57). El NTD se une al extremo 3' del genoma viral, quizás por vía electrostática.

interacciones, y es muy divergente tanto en longitud como en secuencia (58). El LKR cargado es rico en serina y arginina y también se conoce como dominio SR (serina y arginina) (59).

El LKR es capaz de realizar una interacción directora con la interacción del ARN in vitro y es responsable de la señalización celular (60,61). También modula la respuesta antiviral del huésped al actuar como antagonista del interferón (IFN) y la interferencia del ARN (62). En comparación con la del SARS-CoV, la proteína N del SARS-CoV-2 posee cinco mutaciones de aminoácidos, donde dos están en la región intrínsecamente dispersa (IDR; posiciones 25 y 26), una en cada una de las NTD (posición 103), LKR (posición 217) y CTD (posición 334) (16).

Proteína M

La proteína M es la proteína viral más abundante presente en la partícula del virión, dando una forma definida a la envoltura viral (48). Se une a la nucleocápside y actúa como organizador central del ensamblaje del coronavirus (49). Las proteínas M del coronavirus son muy diversas en cuanto a contenidos de aminoácidos, pero mantienen una similitud estructural general dentro de diferentes géneros (50). La proteína M tiene tres dominios transmembrana, flanqueados por un extremo amino corto fuera del virión y un extremo carboxi largo dentro del virión (50). En general, la estructura viral se mantiene mediante la interacción MM. Es de destacar que la proteína M del SARS-CoV-2 no tiene una sustitución de aminoácidos en comparación con la del SARS-CoV (16).

Proteína E

La proteína E del coronavirus es la más enigmática y la más pequeña de las principales proteínas estructurales (51). Desempeña un papel multifuncional en la patogénesis, ensamblaje y liberación del virus (52). Es un pequeño polipéptido de membrana integral que actúa como viroporina (canal iónico) (53).

Proteína S

La proteína S del coronavirus es una proteína transmembrana viral de clase I grande y multifuncional. El tamaño de esta abundante proteína S varía desde aminoácidos (IBV, virus de la bronquitis infecciosa, en aves de corral) hasta 1.400 aminoácidos (FCoV, coronavirus felino) (43). Se

encuentra en un trímero en la superficie del virión, dándole al virión una apariencia de corona o corona. Funcionalmente es necesario para la entrada de partículas del virión infeccioso en la célula mediante la interacción con varios receptores celulares del huésped (44).

Además, actúa como un factor crítico para el tropismo tisular y la determinación del rango de huéspedes (45). En particular, la proteína S es una de las proteínas inmunodominantes vitales de los CoV capaces de inducir una respuesta inmune del huésped (45). Los ectodominios de todas las proteínas CoV S tienen organizaciones de dominio similares, divididas en dos subunidades, S1 y S2 (43). El primero, S1, ayuda en la unión al receptor del huésped, mientras que el segundo, S2, representa la fusión. El primero (S1) se divide a su vez en dos subdominios, a saber, el dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD). Ambos subdominios actúan como dominios de unión al receptor, interactuando eficientemente con varios receptores del huésped (45). El CTD S1 contiene el motivo de unión al receptor (RBM). En cada proteína de pico de coronavirus, el S1 trimérico se ubica encima del S2 trimérico.

Los genomas y subgenomas del coronavirus codifican ORF (31). La mayor parte del extremo 5' está ocupada por ORF1 a/b, que produce 16 nsps. Las dos poliproteínas, pp 1a y pp 1ab, se producen inicialmente a partir de ORF 1 a/b mediante un cambio de marco de -1 entre ORF 1a y ORF 1b (32). Las proteasas codificadas por virus escinden las poliproteínas en nsps individuales (proteasa principal [Mpro], proteasa similar a quimotripsina [3CLpro] y proteasas similares a papaína [PLP]) (42). El SARS-CoV-2 también codifica estos nsps y sus funciones se han aclarado recientemente (31). Sorprendentemente, una diferencia entre el SARS-CoV-2 y otros CoV es la identificación de una nueva proteína putativa corta dentro de la banda ORF3, una proteína secretada dentro de la banda ORF3, una proteína secretada con una hélice alfa y una hoja beta con seis hebras codificadas por ORF8 (31).

Los coronavirus codifican cuatro proteínas estructurales principales: nombre, espigas (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), que se describen en detalle a continuación.

Glicoproteína S

La proteína S del coronavirus es una proteína transmembrana viral de clase 1 grande y multifuncional. Según la caracterización molecular, el SARS-CoV-2 se considera un nuevo coronavirus Beta perteneciente al subgénero Sarbecovirus (3). Algunos otros virus zoonóticos críticos (CoV relacionado con MERS y CoV relacionado con SARS) pertenecen al mismo género. Sin embargo, el SARS-CoV-2 se identificó como un virus distinto según el porcentaje de identidad con otros coronavirus Beta; lectura abierta conservada Francia 1a/b (ORF 1a/b) está por debajo del 90% de identidad (3). Se observó una identidad general de nucleótidos del 80 % entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV original, junto con una identidad del 89 % con los COV de murciélagos relacionados con el SARS ZC45 y ZXC21 (2,31,36). Además, se ha observado un 82 % de identidad entre el SARS-CoV-2 y el SARS=CoV Tor2 humano y el SARS-CoV BJ01 2003 humano (31). Se observó una identidad de secuencia de solo el 51,8 % entre el CoV relacionado con el MERS y el SARS-CoV-2 recientemente surgido (37). El análisis filogenético de los genes estructurales también reveló que el SARS-CoV-2 está más cerca del CoV relacionado con el SARS en murciélagos. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 podría haberse originado en murciélagos, mientras que otros huéspedes amplificadores podrían haber desempeñado un papel en la transmisión de enfermedades a los humanos (31). Fio Nite, los otros dos CoV zoonóticos (CoV relacionado con MERS y CoV relacionado con SARS) también se originaron en murciélagos (38,39). Sin embargo, en el caso del SARS y el MERS, la civeta está rodeada por una envoltura que contiene nucleocápsides virales. Las nucleocápsides de los CoV están

dispuestas en simetría helicoidal, lo que refleja un atributo atípico en los virus de ARN de sentido positivo (30). Las micrografías electrónicas del SARS-CoV-2 revelaron un contorno esférico divergente con cierto grado de pleomorfismo, diámetros de virión que variaban de 60 a 140 nm y picos distintos de 9 a 12 nm, lo que le daba al virus la apariencia de una corona solar (3). El genoma de CoV está dispuesto linealmente como 5'=*genes estructurales replicados* UTR líder (SEMN)-3' UTR-poli (A) (32). Los genes accesorios, como 3a/b, 4a/b y el gen de la hemaglutinina esterasa (HE), también se ven entremezclados con los genes estructurales (30). También se ha descubierto que el SARS=CoV2 está dispuesto de manera similar y codifica varias proteínas accesorias, aunque carece de HE, que es característico de algunos beta coronavirus (31). El genoma de sentido positivo de los CoV sirve como ARNm y se traduce a poliproteína 1a/1ab (pp1a/1ab) (33). Un complejo de replicación-transcripción (RTC) se forma en vesículas de doble membrana (DMV) mediante proteínas no estructurales (nsps), codificadas por el gen de la poliproteína (34). Posteriormente, el RTC sintetiza un conjunto anidado de ARN subgenómicos (sgRNA) mediante transcripción discontinua (35).

Algunas opciones terapéuticas para el tratamiento de la COVID-19 mostraron eficacia en estudios *in vitro*; sin embargo, hasta la fecha, estos tratamientos no han sido sometidos a ningún ensayo clínico aleatorizado en animales y humanos, lo que limita su aplicabilidad práctica en la actual pandemia (7,9,19-21).

La presente revisión integral describe las diversas características del SARS-CoV-2/COVID-19 que causan los brotes actuales de enfermedades y los avances en el diagnóstico y el desarrollo de vacunas y terapias. También proporciona una breve comparación con los CoV anteriores del SARS y MERS, el perspectiva veterinaria de los CoV y este nuevo patógeno emergente, y una evaluación del potencial zoonótico de CoV similares para proporcionar estrategias viables de One Health para el manejo de este virus fatal (22-367).

EL VIRUS (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo que tienen una gama extensa y promiscua de huéspedes naturales y afectan múltiples sistemas (23,24). Los coronavirus pueden causar enfermedades clínicas en humanos que pueden extenderse desde el resfriado común hasta enfermedades respiratorias más graves como el SARS y el MERS (17,279). El reciente surgimiento del SARS-CoV-2 ha causado estragos en China y provocado una situación pandémica en la población mundial, provocando brotes de enfermedades que hasta la fecha no han sido controladas, aunque se están realizando grandes esfuerzos para contrarrestar este virus (25). . El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) propuso que este virus fuera designado/denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que determinó que el virus pertenece al síndrome respiratorio agudo severo relacionado con los coronavirus. categoría y descubrió que este virus está relacionado con los SARS-CoV (26). El SARS-CoV-2 es miembro del orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, que se subdivide en cuatro géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (3, 27). Los géneros Alphacoronavirus y Betacoronavirus se originan a partir de murciélagos, mientras que Gammacoronavirus y Deltacoronavirus han evolucionado a partir de acervos genéticos de aves y cerdos (24,28,29,275).

Los coronavirus poseen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo no segmentado de alrededor de 30 kb, encerrado por una tapa 5' y una cola poli (A) 3' (30). El genoma del SARS-CoV-2 tiene una longitud de 29.891 pb y un contenido de G+C del 38 % (31). Estos virus están rodeados por una

envoltura que contiene virus. Además, el SARS-CoV-2 es genéticamente distinto del SARS-CoV (79 % de similitud) y del MERS-CoV (casi el 50 %) (17). El COVID-19 se asocia con afectaciones de los pulmones en todos los casos y generó hallazgos característicos en la tomografía computarizada de tórax, como la presencia de múltiples lesiones en los lóbulos pulmonares que aparecen como estructuras densas, opacas y en vidrio esmerilado, que ocasionalmente coexisten con sombras de consolidación (18). Los síntomas más comunes asociados al COVID-19 son fiebre, tos, disnea, expectoración, dolor de cabeza y mialgia o fatiga.

Por el contrario, los signos menos comunes en el momento del ingreso hospitalario incluyen diarrea, hemoptisis y dificultad para respirar (14). Recientemente, también se sospechaba que las personas con infecciones asintomáticas transmitían infecciones, lo que aumenta aún más la complejidad de la dinámica de transmisión de enfermedades en las infecciones por COVID-19 (1). Respuestas tan eficientes requieren un conocimiento profundo del virus, que actualmente es un agente novedoso; en consecuencia, se requieren más estudios.

La comparación del genoma del SARS-CoV-2 con el del CoV similar al SARS/SARS, estrechamente relacionado, reveló que la secuencia que codifica la proteína de pico, con una longitud total de 1273 aminoácidos, mostraba 27 sustituciones de aminoácidos. Seis de estas sustituciones se encuentran en la región del dominio de unión al receptor (RBD) y otras seis sustituciones se encuentran en el subdominio subyacente (SD) (16). El análisis filogenético ha revelado que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado (88 % de similitud) con dos CoV similares al SARS derivados de CoV similares al SARS de murciélago (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) (Fig.1).

Variedad de huéspedes, que producen síntomas y enfermedades que van desde el resfriado común hasta enfermedades graves y, en última instancia, mortales, como el SARS, el MERS y, actualmente, el COVID-19. El SARS-CoV-2 se considera uno de los siete miembros de la familia CoV que infectan a los humanos (3) y pertenece al mismo linaje de CoV que causa el SARS; sin embargo, este nuevo virus es genéticamente distinto. Hasta 2020, se sabía que seis CoV infectaban a humanos, incluido el CoV 229E humano (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARSCoV y MERS-CoV, que han provocado brotes con alta mortalidad; otros siguen asociados con enfermedades leves del tracto respiratorio superior (4).

Los CoV recientemente evolucionados representan una gran amenaza para la salud pública mundial. La aparición actual de COVID-19 es el tercer brote de CoV en humanos en las últimas dos décadas (5). No es coincidencia que todos predijeran posibles brotes de CoV similares al SARS o al MERS en China tras la transmisión de patógenos por murciélagos (6). El COVID-19 surgió en China y se propagó rápidamente

En todo el país y, posteriormente, a otros países. Debido a la gravedad de este brote y al potencial de propagación a escala internacional, la OMS declaró una emergencia sanitaria mundial el 31 de enero; posteriormente, el 11 de marzo de 2020, declararon situación de pandemia. En la actualidad, no estamos en condiciones de tratar eficazmente la COVID-19, ya que no se dispone de vacunas aprobadas ni de medicamentos antivirales específicos para tratar las infecciones humanas por CoV (7-9). Actualmente, la mayoría de las naciones están haciendo esfuerzos para prevenir una mayor propagación de este virus potencialmente mortal mediante la implementación de estrategias preventivas y de control.

En los animales domésticos, las infecciones por CoV se asocian con un amplio espectro de condiciones patológicas. Aparte del virus de la bronquitis infecciosa, el CoV respiratorio canino y el virus de la hepatitis del ratón, los CoV se asocian predominantemente con enfermedades gastrointestinales (10). La aparición de nuevos CoV ha sido posible gracias al mantenimiento de múltiples CoV en su huésped

natural, lo que podría haber favorecido la probabilidad de recombinación genética (10). La alta diversidad genética y la capacidad de infectar múltiples especies hospedadoras son el resultado de mutaciones de alta frecuencia en los CoV, que ocurren debido a la inestabilidad de las ARN polimerasas dependientes de ARN junto con tasas más altas de recombinación de ARN homólogo (10,11). Identificar el origen del SARS-CoV-2 y la evolución del patógeno será útil para la vigilancia de la enfermedad (12).

Coronavirus en humanos: SARS, MERS y COVID-19

La infección por coronavirus en humanos se asocia comúnmente con enfermedades respiratorias de leves a graves, con fiebre alta, inflamación grave, tos y disfunción de órganos internos que pueden incluso provocar la muerte (92). La mayoría de los coronavirus identificados causan el resfriado común en humanos. Sin embargo, esto cambió cuando se identificó el SARS-CoV, allanando el camino para formas graves de la enfermedad en humanos (22). Nuestra experiencia previa con los brotes de otros coronavirus, como el SARS y el MERS, sugiere que el modo de transmisión de la COVID-19 fue principalmente de persona a persona mediante contacto directo, gotitas y fómites (25). Estudios recientes han demostrado que las variedades podrían permanecer viables durante horas en aerosoles y arrancar días en las superficies; por lo tanto, la contaminación por aerosoles y fómites podría desempeñar un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2 (257).

La respuesta inmune contra el coronavirus es viral para controlar y eliminar la infección. Sin embargo, las respuestas inmunitarias desadaptadas pueden contribuir a la inmunopatología de la enfermedad, lo que resulta en un deterioro del intercambio de gases pulmonar. Comprender la interacción entre los CoV y el sistema inmunológico innato del huésped podría ayudar a comprender la inflamación pulmonar asociada con esta infección (24).

El SARS es una enfermedad respiratoria viral causada por un CoV animal anteriormente no reconocido que se originó en los mercados húmedos del sur de China después de adaptarse al huésped humano, permitiendo así la transmisión entre humanos (90). El brote de SARS notificado en 2002 y 2003 tuvo 8.098 casos confirmados y 774 muertes en total (9,6%) (93). El brote afectó gravemente a la región de Asia Pacífico, especialmente a China continental (94). Aunque la tasa de letalidad (CFR) del SARS-CoV-2 (COVID-19) es menor que la del SARS-CoV, existe una grave preocupación relacionada con este brote debido a su similitud epidemiológica con los virus de la influenza (95, 279). Esto puede hacer fallar el sistema de salud pública y provocar una pandemia (96).

MERS es otra enfermedad respiratoria que se informó por primera vez en Arabia Saudita durante el año 2012. Se encontró que la enfermedad tenía una tasa de letalidad de alrededor del 35 % (97). El análisis de los conjuntos de datos disponibles sugiere que el período de inoculación del SARS-CoV-2, el SARS-CoV y el MERS-CoV se encuentra casi en el mismo rango. El tiempo de incubación más largo previsto para el SARS-CoV-2 es de 14 días. Por lo tanto, las personas sospechosas se aíslan durante 14 días para evitar el riesgo de una mayor propagación (98). Aunque se ha informado una gran similitud entre la secuencia del genoma del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y los CoV similares al SARS, el análisis comparativo reconoció un sitio de escisión similar a la furina en la proteína S del SARS-CoV-2 que es faltan en otros COV similares al SARS (99). Se espera que el sitio de escisión similar a la furina desempeñe un papel en el ciclo de vida del virus y la patogenicidad de la enfermedad e incluso podría actuar como un objetivo terapéutico para los inhibidores de la furina. La naturaleza altamente contagiosa del SARS-CoV-2

en comparación con la de sus predecesores podría ser el resultado de una mutación estabilizadora que se produjo en el dominio similar a la proteína asociada al endosoma de la proteína nsp2.

De manera similar, la mutación desestabilizadora cerca del dominio fosfatasa de las proteínas nsp3 en el SARSCoV-2 podría indicar un mecanismo potencial que lo diferencia de otros CoV (100).

Aunque la tasa de letalidad reportada para la COVID-19 es escasa en comparación con la de los brotes anteriores de SARS y MERS, ha causado más muertes que el SARS y el MERS juntos (101). Posiblemente relacionado con la patogénesis viral está el hallazgo reciente de una deleción de 832 nucleótidos (nt) en ORF8, que parece reducir la capacidad replicativa del virus y conduce a fenotipos atenuados del SARS-CoV-2 (256). La transmisión también puede ocurrir directamente desde el huésped reservorio a los humanos sin adaptaciones de RBD. El coronavirus de murciélago que se encuentra actualmente en circulación mantiene proteínas de pico "preparadas" específicas que facilitan la infección humana sin necesidad de mutaciones o adaptaciones (105). En total, diferentes especies de murciélagos son portadoras de una gran cantidad de coronavirus en todo el mundo (106).

La alta plasticidad en el uso de receptores, junto con la viabilidad de la mutación adaptativa y la recombinación, puede resultar en una frecuente transmisión entre especies de coronavirus de murciélagos a animales y humanos (106). Se desconoce la patogénesis de la mayoría de los coronavirus de murciélagos, ya que la mayoría de estos virus no están aislados ni estudiados (4). El coronavirus erizo HKU31, un betacoronavirus, ha sido identificado en los erizos del Amur en China. Los estudios muestran que los erizos son el reservorio del Betacoronavirus y hay evidencia de recombinación (107).

La evidencia científica disponible actualmente sobre la infección por MERS sugiere que el huésped reservorio importante, así como la fuente animal de la infección por MERS en humanos, son los dromedarios (97). Es posible que los dromedarios infectados no muestren ningún signo visible de infección, lo que supone un desafío para las poblaciones.

PATOLOGÍA CLÍNICA DEL SARS-CoV-2 (COVID-19)

Esta enfermedad causada por el SARS-CoV-2 también recibe el nombre de neumonía contagiosa específica grave (SSCP), neumonía de Wuhan y, recientemente, COVID-19 (110). En comparación con el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene una patogénesis menos grave pero tiene una capacidad de transmisión superior, como lo demuestra el rápido aumento del número de casos de COVID-19 (111). Se encontró que el período de incubación del SARS-CoV-2 en grupos familiares era de 3 a 6 días (112). Se encontró que el período medio de incubación de la COVID-19 era de 6,4 días, con un rango de 2,1 a 11,1 días (113). Entre un grupo de 425 pacientes afectados tempranamente, la edad media fue de 59 años, de los cuales se vieron afectados más hombres (114). Al igual que el SARS y el MERS, la gravedad de este nCoV es alta en los grupos de edad mayores de 50 años (2, 115). Los síntomas de la COVID-19 incluyen fiebre, tos, mialgia o fatiga y, con menos frecuencia, dolor de cabeza, hemoptisis y diarrea (116,282). En comparación con los pacientes infectados por SARS-CoV-2 en Wuhan durante las etapas iniciales del brote, solo se observaron síntomas leves en aquellos pacientes infectados por transmisión de persona a persona (14).

Las tendencias iniciales sugirieron que la mortalidad asociada con la COVID-19 fue menor que la de brotes anteriores de SARS (101). Las actualizaciones obtenidas de países como China, Japón, Tailandia y Corea del Sur indicaron que los pacientes con COVID-19 tuvieron manifestaciones relativamente leves en comparación con aquellos con SARS y MERS (4). Independientemente del tipo de coronavirus, las células inmunitarias, como los mastocitos, que están presentes en la submucosa del tracto respiratorio y la cavidad

nasal se consideran la principal barrera contra este virus (92). Un análisis avanzado en profundidad del genoma ha identificado 380 sustituciones de aminoácidos entre las secuencias de aminoácidos del SARS-CoV-2 y los coronavirus similares al SARS/SARS; estas diferencias en las secuencias de aminoácidos podrían haber contribuido a la diferencia en la patogenia. divergencia del SARS-CoV-2 (16). Se requieren más investigaciones para evaluar las posibles diferencias en el tropismo, patogénesis y transmisión de este nuevo agente asociadas con este cambio en la secuencia de aminoácidos. Con el brote actual de COVID-19, se espera un aumento significativo en el número de estudios publicados sobre este coronavirus emergente, como signos visibles de infección, lo que dificulta la identificación de animales que excretan activamente MERS-CoV y que tiene el potencial de infectar a los humanos. Sin embargo, pueden eliminar MERS-CoV a través de la leche, la orina, las heces y las secreciones nasales y oculares, y también pueden encontrarse en los órganos crudos (108). En un estudio realizado para evaluar la susceptibilidad de las especies animales a la infección por MERS-CoV, se encontró que las llamas y los cerdos eran susceptibles, lo que indica la posibilidad de que el MERS-CoV circule en especies animales distintas de los dromedarios (109).

Tras el brote de SARS en China, se aislaron virus similares al SARS-CoV de civetas de palma del Himalaya (*Paguma larvata*) y perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) encontrados en un mercado de animales vivos en Guangdong, China. Los aislados de animales obtenidos del mercado de animales vivos conservaban una secuencia de 29 nucleótidos que no estaba presente en la mayoría de los aislados humanos (78). Estos hallazgos fueron fundamentales para identificar la posibilidad de transmisión entre especies en el SARS-CoV. La mayor diversidad y prevalencia de coronavirus de murciélagos en esta región en comparación con los de informes anteriores indican una coevolución huésped/patógeno. También se han encontrado coronavirus similares al SARS circulando en las poblaciones de murciélagos de herradura chinos (*Rhinolophus sinicus*). Los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados con el virus aislado confirmaron que existe un riesgo potencial de reaparición de la infección por SARS-CoV a partir de los virus que actualmente circulan entre la población de murciélagos (105).

El espectro de huéspedes del coronavirus aumentó cuando se reconoció un nuevo coronavirus, concretamente el SW1, en el tejido hepático de una ballena beluga (*Delphinapterus leucas*) en cautiverio (138). En las últimas décadas, se identificaron varios nuevos coronavirus de diferentes especies animales. Los murciélagos pueden albergar estos virus sin manifestar ninguna enfermedad clínica, pero están infectados de forma persistente (30). Son los únicos mamíferos con capacidad de vuelo autónomo, lo que les permite migrar largas distancias, a diferencia de los mamíferos terrestres. Los murciélagos se distribuyen por todo el mundo y también representan aproximadamente una quinta parte de todas las especies de mamíferos (6). Esto los convierte en el reservorio ideal para muchos agentes virales y también en la fuente de nuevos coronavirus que aún no se han identificado. Se ha convertido en una necesidad estudiar la diversidad del coronavirus en la población de murciélagos para prevenir futuros brotes que podrían poner en peligro el ganado y la salud pública. Los repetidos brotes causados por coronavirus de origen murciélagos exigen el desarrollo de estrategias de vigilancia molecular eficientes para estudiar el Betacoronavirus entre animales (12), especialmente en la familia de murciélagos *Thinolophus* (86). Los murciélagos chinos tienen un alto valor comercial.

Otro estudio realizado en Corea del Sur, relacionado con la carga viral del SARS-CoV-2, opinó que el SARS-La cinética del CoV-2 fue significativamente diferente de la de infecciones por CoV informadas anteriormente, incluido el SARSCoV (253). La transmisión del SARS-CoV-2 puede ocurrir temprano en la fase de infección viral; por lo tanto, el diagnóstico de casos y los intentos de aislamiento de este virus

justifican estrategias diferentes a las necesarias para contrarrestar el SARS-CoV-2. Se requieren estudios para establecer cualquier correlación entre la carga viral del SARS-CoV-2 y el virus cultivable. Reconocer a los pacientes con menos o ningún síntoma, además de tener un ARN viral detectable modesto en la orofaringe durante 5 días, indicó la necesidad de datos para evaluar la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 y actualizar los procedimientos de detección en las clínicas (82).

Es necesario realizar futuras investigaciones exploratorias con respecto a la relación fecal-oral. La transmisión del SARS-CoV-2, además de centrarse en investigaciones ambientales para descubrir si este virus podría seguir siendo viable en situaciones y atmósferas que faciliten rutas de transmisión tan potentes. Es necesario determinar la correlación de las concentraciones fecales de ARN viral con la gravedad de la enfermedad, además de evaluar los síntomas gastrointestinales y la posibilidad de detección de ARN fecal del SARS-CoV-2 durante el período de incubación de la COVID-19 o las fases de convalecencia de la enfermedad (249- 252). Las técnicas de muestreo del tracto respiratorio inferior, como el aspirado de líquido de lavado broncoalveolar, se consideran los materiales clínicos ideales, en lugar del hisopo de garganta, debido a su mayor tasa positiva en la prueba de ácido nucleico (148). El diagnóstico de COVID-19 se puede realizar utilizando muestras del tracto respiratorio superior recolectadas con hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos. Sin embargo, estas técnicas están asociadas con riesgos innecesarios para los trabajadores de la salud durante el contacto cercano con los pacientes (152). De manera similar, se informó que un solo paciente con una carga viral alta contaminó toda una sala de endoscopia al eliminar el virus, que puede permanecer viable durante al menos tres días y se considera un gran riesgo para los pacientes no infectados y los trabajadores de la salud (289). Recientemente, se descubrió que los hisopos anales dieron resultados más positivos que los hisopos orales en las últimas etapas de la infección (153). Por lo tanto, los médicos deben tener cuidado al dar de alta a cualquier paciente infectado con COVID-19 basándose en resultados negativos de la prueba de hisopo oral debido a la posibilidad de transmisión fecal-oral. Aunque se encontró que las cargas virales en las muestras de heces eran menores que las de las muestras respiratorias, se deben seguir medidas de precaución estrictas al manipular muestras de heces de pacientes infectados o sospechosos de COVID-19 (151). Los niños infectados con SARS-CoV-2 solo experimentan formas leves de enfermedad y se recuperan inmediatamente después del tratamiento. Fue encontrado recientemente que las muestras de heces de niños infectados por SARS-CoV-2 que dieron resultados negativos en los hisopos de garganta fueron positivas dentro de los diez días posteriores a los resultados negativos. Esto podría resultar en la transmisión fecal-oral de infecciones por SARS-CoV-2, especialmente en niños (290). Por lo tanto, para prevenir la transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2, los pacientes infectados con COVID-19 solo deben considerarse negativos cuando la prueba de SARS-CoV-2 en la muestra de heces es negativa.

Se dice que un caso sospechoso de infección por COVID-19 se confirma si el aspirado del tracto respiratorio o las muestras de sangre dan positivo para el ácido nucleico del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o mediante la identificación de la secuencia genética del SARS-CoV-2 en el aspirado del tracto respiratorio o muestras de sangre (80). Se confirmará que el paciente está curado cuando dos resultados de hisopos orales posteriores sean negativos (153). Recientemente, se detectó el virus vivo en la saliva recolectada por ellos mismos de pacientes infectados con COVID-19. Estos hallazgos confirmaron el uso de saliva como muestra no invasiva para el diagnóstico de infección por COVID-19 en personas sospechosas (152). También se ha observado que la detección inicial de pacientes con COVID-19 infectados con RT-PCR puede dar resultados negativos incluso si tienen hallazgos en la tomografía computarizada de tórax que sugieren infección. Por lo tanto, para un diagnóstico preciso de la COVID-19, se requiere una combinación de

pruebas repetidas con hisopos mediante RT-PCR y tomografía computarizada para evitar la posibilidad de resultados falsos negativos durante la detección de la enfermedad (154). RT-PCR es la prueba más utilizada para diagnosticar COVID-19. Sin embargo, tiene algunas limitaciones importantes desde la perspectiva clínica, ya que no aportará ninguna claridad sobre la progresión de la enfermedad. La PCR digital en gotas (ddPCR) se puede utilizar para la cuantificación de la carga viral en las muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior.

La presencia de SARS-CoV-2 en muestras fecales ha planteado graves problemas de salud pública. Además de la transmisión directa que se produce principalmente a través de gotitas al estornudar y toser, otras rutas, como la excreción fecal y la contaminación ambiental y por fómites, están contribuyendo a la transmisión y propagación del SARS-CoV-2 (249-252). También se ha documentado la excreción fecal para el SARS-CoV y el MERSCoV, junto con el potencial de permanecer viable en situaciones que ayudan a la transmisión fecal-oral. Por tanto, el SARS-CoV-2 tiene todas las posibilidades de transmitirse a través de este modo. La transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2, particularmente en regiones con bajos estándares de higiene y saneamiento deficiente, puede tener graves consecuencias con respecto a la alta propagación de este virus. El etanol y los desinfectantes que contienen cloro o lejía son eficaces contra los coronavirus (249-252). Es necesario seguir estrictamente las precauciones adecuadas al manipular las herramientas de pacientes infectados con SARS-CoV-2. Los materiales biorresiduos y las aguas residuales de los hospitales deben desinfectarse, tratarse y tratarse adecuadamente.

El resultado de los estudios relacionados con las cargas virales del SARS-CoV-2 refleja la replicación activa del virus tailandés en el tracto respiratorio superior y una eliminación viral prolongada después de que los síntomas desaparecen, incluso a través de las heces. Por lo tanto, es necesario actualizar la definición de caso actual junto con una reevaluación de las estrategias que se adoptarán para frenar la propagación del brote de SARS-CoV-2 (248). En algunos casos, los estudios de carga viral del SARS-CoV-2 también han sido útiles para recomendar medidas de precaución al manipular muestras específicas, por ejemplo, heces. En una encuesta reciente de 17 casos confirmados de infección por SARS-COV_2 con datos disponibles (que representan los días 0 a 13 después del inicio), las muestras de heces de nueve casos (53%; días 0 a 11 después del inicio) fueron positivas en el análisis de RT-PCR. Aunque las cargas virales fueron más bajas que las de los sanokos respiratorios (rango, 550 copias por ml a $1,21 \times 10^5$ copias por ml), esto tiene implicaciones esenciales para la bioseguridad (151).

Las muestras de 18 pacientes positivos para SARS-COV-2 en Singapur que habían viajado de Wuhan a Singapur mostraron la presencia de ARN viral en heces y sangre total, pero no en orina mediante RT-PCR en tiempo real (288). Además, se han detectado nuevas infecciones por SARS-CoV-2 en diversas muestras clínicas, como el líquido de lavado broncoalveolar. Las cargas virales del SARS-CoV-2 se midieron mediante RT-PCR cuantitativa específica de Ngene en hisopos de garganta y muestras de esputo recolectadas de individuos infectados con COVID_19. Los resultados indicaron que la tasa viral alcanzó su punto máximo alrededor de 5 a 6 días después del inicio de los síntomas, y oscila entre 104 y 107 Copias/ml durante este tiempo (151). En otro estudio, se encontró que la carga viral era mayor en los hisopos nasales que en los hisopos de garganta obtenidos de pacientes sintomáticos de COVID-19 (82). Aunque inicialmente se pensó que la carga viral estaría asociada con malos resultados, algunos informes de casos han mostrado individuos asintomáticos con cargas virales altas (247). Recientemente, se determinó la carga viral en hisopos nasales y de garganta de 17 pacientes sintomáticos, y se recuperaron cargas virales más altas poco después de la aparición de los síntomas, particularmente en la nariz en comparación con la garganta. El patrón de eliminación de ácido nucleico viral de los pacientes infectados

con SARS-CoV-2 fue similar al de los pacientes con influenza, pero parecía ser diferente al de los pacientes con SARS-CoV. La carga viral detectada en pacientes asintomáticos se parecía a la de los pacientes sintomáticos estudiada en China, lo que refleja la perspectiva de transmisión de pacientes asintomáticos o sintomáticos que tienen signos y síntomas mínimos (82). Recientemente, 95 secuencias genómicas completas de cepas de SARS-CoV-2 disponibles en el Centro Nacional de Información Biotecnológica y la base de datos GISAID se sometieron a alineación de secuencias múltiples y análisis filogenético para estudiar variaciones en el genoma viral (260). Todas las cepas virales revelaron una alta homología del 99,99% (99,91% a 100%) a nivel de nucleótidos y del 99,99% (99,97% a 100%) a nivel de aminoácidos. Se encontró que la variación general era baja en las regiones ORF, con 13 sitios de variación reconocidos en las regiones 1a, S, 3a, M, 8 y N. Se observaron tasas de mutación del 30,53% (29/95) y del 29,47% (28/95) en las posiciones nt 28144 (ORF8) y nt 8782 (ORF1a), respectivamente. Debido a mutaciones tan selectivas, algunas regiones específicas del SARS-CoV-2 no deberían considerarse para diseñar cebadores y sondas. La secuencia de referencia del SARS-CoV-2 podría allanar el camino para estudiar la biología molecular y la patobiología, además de desarrollar diagnósticos y estrategias adecuadas de prevención y control para contrarrestar el SARS-CoV-2 (260).

Los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 se pueden detectar a partir de muestras (64) como líquido de lavado broncoalveolar, esputo, hisopos nasales, muestras de biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio, hisopos faríngeos, heces, sangre y orina, con diferentes niveles de rendimiento diagnóstico (Tabla 2) (80, 245, 246).

DIAGNÓSTICO DEL SARS-CoV-2 (COVID-19)

Las pruebas de ARN pueden confirmar el diagnóstico de casos de SARS CoV-2 (COVID-19) con RT-PCR en tiempo real o secuenciación de próxima generación (148,149,245,246). En la actualidad, las técnicas de detección de ácidos nucleicos, como la RTPCR, se consideran métodos eficaces para confirmar el diagnóstico en casos clínicos de COVID-19.

(148). Actualmente, varias empresas de todo el mundo se están centrando en desarrollar y comercializar kits de detección de ácido nucleico específicos para el SARSCoV-2. Varios laboratorios también están desarrollando su propia RT-PCR interna. Uno de ellos es el kit de detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 producido por Shuoshi Biotechnology (método de PCR de doble fluorescencia) (150). Hasta el 30 de marzo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

(FDA) había otorgado 22 Autorizaciones de uso de emergencia (EUA) para diagnóstico in vitro, incluidas las RT-

Panel de diagnóstico por PCR para la detección universal de Betacoronavirus similares al SARS y detección específica del SARS-CoV-2, desarrollado por el USCDC (Tabla 1) (258, 259).

De manera similar, los Laboratorios de Servicios Veterinarios Nacionales del USDA han reportado COVID-19 en tigres y leones que presentaban signos respiratorios como tos seca y sibilancias. Se sospecha que los animales del zoológico fueron infectados por un cuidador asintomático (335). El número total de casos positivos de COVID-19 en seres humanos está aumentando a un ritmo elevado, creando así las condiciones ideales para la propagación del virus a otras especies, como los cerdos. La evidencia obtenida

del SARS-CoV-2 sugiere que los cerdos pueden infectarse con el SARS-CoV-2 (336). Sin embargo, la inoculación experimental con SARS-CoV-2 no logró infectar a los cerdos (329).

Se requieren más estudios para identificar los posibles reservorios animales del SARS-CoV-2 y la variación estacional en la circulación de estos virus en la población animal. Colaboración en investigación entre la necesidad de evaluar e identificar los posibles factores de riesgo de transmisión entre animales y humanos. Esta cooperación ayudará a diseñar estrategias eficientes para la gestión de enfermedades zoonóticas emergentes (12).

En lugar de esperar a tener pruebas más firmes sobre la transmisión de animales a humanos, se recomiendan las medidas preventivas necesarias, así como seguir prácticas de distanciamiento social entre animales de compañía de diferentes hogares (331). Una de las principales empresas de diagnóstico veterinario, IDEXX, ha realizado pruebas a gran escala de COVID-19 en muestras recogidas de perros y gatos. Sin embargo, ninguna de las pruebas resultó positiva (334).

En un estudio realizado para investigar el potencial de diferentes especies animales para actuar como huésped intermediario del SARS-CoV-2, se descubrió que tanto los hurones como los gatos pueden infectarse mediante la inoculación experimental del virus. Además, el yeso infectado transmitió eficazmente la enfermedad a gatos no infectados (329). Se descubrió que la infección por SARS-CoV-2 y su posterior transmisión en hurones recapitulan los aspectos clínicos de la COVID-19 en humanos. Los hurones infectados también eliminan el virus a través de múltiples vías, como saliva, lavados nasales, heces y orina, después de la infección, lo que los convierte en un modelo animal ideal para estudiar la transmisión de enfermedades (337). Estos hallazgos no tendrán ninguna importancia hasta que se produzca un brote significativo debido a un virus similar al SARS-CoV-2.

Hay un aumento constante en los informes de COVID-19 en animales salvajes y de compañía en todo el mundo. Se requieren más estudios para evaluar el potencial de los animales (especialmente los animales de compañía) para servir como reservorio eficiente que pueda alterar aún más la dinámica de la transmisión de persona a persona (330). Hasta la fecha, dos perros (de Hong Kong) y cuatro gatos (uno de Bélgica, otro de Hong Kong y dos de Estados Unidos) han dado positivo en la prueba del SARS-CoV-2 (335). La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) ha confirmado el diagnóstico de COVID-19 tanto en perros como en gatos debido a la transmisión de persona a animal (331). La similitud observada en la secuencia genética del SARS-CoV-2 del dueño de una mascota infectada y su perro confirma aún más la ocurrencia de transmisión de persona a animal (333). Aunque son asintomáticas, las especies felinas deben considerarse una posible vía de transmisión de animales a humanos (326). Sin embargo, actualmente no hay informes de transmisión del SARS-CoV-2 de felinos a seres humanos. Según la evidencia actual, podemos concluir que los gatos son susceptibles al SARS-CoV-2 y pueden infectarse por los seres humanos. Una comparación de los genomas sugiere una recombinación entre virus similares al pangolín-CoV con el virus similar al murciélago-CoV-RaTG13. Todo esto sugiere el potencial de los pangolines para actuar como huésped intermediario del SARS-CoV-2 (145).

Las interacciones entre humanos y vida silvestre, que están aumentando en el contexto del cambio climático (142), se consideran además de alto riesgo y responsables de la aparición del SARS-CoV. También se sospecha que el COVID-19 tiene un modo de origen similar. Por lo tanto, para evitar que se produzca otro derrame zoonótico (1), se necesitan esfuerzos coordinados exhaustivos para identificar los patógenos de alto riesgo que albergan las poblaciones de animales salvajes, realizar vigilancia entre las personas que son susceptibles a eventos de derrame zoonótico (12) y mejorar las medidas de bioseguridad asociadas con el comercio de vida silvestre (146). Los estudios de vigilancia serológica realizados en personas que

viven cerca de cuevas de murciélagos habían identificado anteriormente la confirmación serológica de CoV relacionados con el SARS en humanos. Las personas que viven en la interfaz entre la vida silvestre y los seres humanos, principalmente en las zonas rurales de China, están expuestas regularmente a CoV relacionados con el SARS (147).

El análisis exhaustivo de la secuencia del genoma de ARN del SARS-CoV-2 identificó que el CoV de Wuhan es un virus recombinante del coronavirus del murciélago y otro coronavirus de origen desconocido. Se descubrió que la recombinación ocurrió dentro de la glicoproteína de pico viral, que reconoce el receptor de la superficie celular. Un análisis más detallado del genoma basado en el uso de codones identificó a la serpiente como el reservorio animal más probable del SARS-CoV-2 (143). Contrariamente a estos hallazgos, otro análisis del genoma propuso que el genoma del SARS_CoV-2 es 96% idéntico al del coronavirus de murciélago, lo que refleja su origen en los murciélagos (63). No se puede descartar la participación de materiales derivados de murciélagos en la causa del brote actual. La producción de materiales derivados de murciélagos para prácticas de medicina tradicional china que implican el manejo de murciélagos salvajes implica un alto riesgo. El uso de murciélagos para prácticas de medicina tradicional china seguirá siendo un riesgo grave de aparición de epidemias zoonóticas de coronavirus en el futuro (139).

Además, los pangolines son una especie de animales en peligro de extinción que albergan una amplia variedad de virus, incluidos los coronavirus (144). El coronavirus aislado de pangolines malayos (*Manis javanica*) mostró una identidad de aminoácidos muy alta con COVID-19 en los genes E (100%), M (98,2%), N (96,7%) y S (90,4%).

Debido al posible papel que desempeñan los animales de granja y salvajes en la infección por SARS-CoV-2, la OMS, en su informe de situación sobre el nuevo coronavirus (COVID-19), recomendó evitar el contacto sin protección tanto con animales de granja como con animales salvajes (25). Los mercados de animales vivos, como el de Guangdong, China, proporcionan un escenario para que los coronavirus animales se amplifiquen y se transmitan a nuevos huéspedes, como los humanos (78). Dichos mercados pueden considerarse un lugar crítico para el origen de nuevas enfermedades zoonóticas. enfermedad y tienen una enorme importancia para la salud pública en caso de un brote. Los abts son reservorios de varios virus; por lo tanto, no se puede descartar el papel de los murciélagos en el brote actual (140). En un estudio cualitativo realizado para evaluar los factores de riesgo zoonótico entre las comunidades rurales del sur de China, las frecuentes interacciones entre humanos y animales junto con los bajos niveles de bioseguridad ambiental se identificaron como riesgos importantes para la aparición de enfermedades zoonóticas en las comunidades locales (141,142).

El coronavirus del síndrome de diarrea aguda porcina (SADS-CoV) se identificó por primera vez en lechones lactantes con enteritis grave y pertenece al género Alphacoronavirus (106). El brote se asoció con una mortalidad de lechones a escala considerable (24.693 muertes) en cuatro granjas de China (134). El virus aislado de los lechones era casi idéntico y tiene un 95% de similitud genómica con el coronavirus KHU2 del murciélago de herradura (especie *Rhinolophus*), lo que sugiere un origen del virus del cerdo en murciélagos (106, 134, 135). También es imperativo señalar que el brote de SADS-CoV comenzó en la provincia de Guangdong, cerca de la ubicación del

Origen de la pandemia de SARS (134). Antes de este brote, los cerdos no eran

Se sabe que está infectado con coronavirus de origen murciélago. Esto indica que los coronavirus de origen murciélago saltaron al cerdo rompiendo la barrera de las especies. El siguiente paso de este salto podría

no terminar bien, ya que los cerdos son considerados el recipiente de mezcla de los virus de la influenza A debido a su capacidad para ser infectados por los virus de la influenza A tanto humanos como aviares (136).

De manera similar, pueden actuar como recipiente de mezcla para los coronavirus, ya que están en contacto frecuente tanto con humanos como con múltiples especies de vida silvestre. Además, también se ha descubierto que los cerdos son susceptibles a la infección por SARS-CoV y MERS-CoV humanos, lo que convierte esta situación en una pesadilla (109, 137).

Se sabe que los coronavirus bovinos (BoCoV) infectan a varios rumiantes domésticos y salvajes (126). BoCoV causa diarrea neonatal en terneros en bovinos adultos, lo que provoca diarrea con sangre en bovinos adultos, diarrea con sangre (disentería de invierno) y complejo de enfermedades respiratorias (fiebre de transporte) en bovinos de todos los grupos de edad (126). Se han observado virus similares al BoCoV en humanos, lo que sugiere también su potencial zoonótico (127). Los virus entérico felino y de peritonitis infecciosa felina (FIP) son los dos principales CoV felinos (128), donde los CoV felinos que pertenecen a diferentes géneros, a saber, el coronavirus entérico canino en el alfacoronavirus y el coronavirus respiratorio canino en el betacoronavirus, que afectan el tracto entérico y respiratorio, respectivamente (129,130). El IBV, dentro del grupo Gammacoronavirus, causa enfermedades de los sistemas respiratorio, urinario y reproductivo, con importantes pérdidas económicas en los pollos (131,132). En pequeños animales de laboratorio, el virus de la hepatitis del ratón, los coronavirus de la sialodacrioadenitis de la rata y los coronavirus del cobayo y del conejo. Los coronavirus son los principales CoV asociados con manifestaciones de enfermedades como enteritis, hepatitis e infecciones respiratorias (10,133). La infección por coronavirus está relacionada con diferentes tipos de manifestaciones clínicas, que van desde enteritis en vacas y cerdos, enfermedades de las vías respiratorias superiores en pollos e infecciones respiratorias mortales. en humanos (30).

Entre los géneros CoV, el alfacoronavirus y el betacoronavirus infectan a los mamíferos, mientras que El gammacoronavirus y el deltacoronavirus infectan principalmente a aves, peces y, en ocasiones, a mamíferos (27,29,106). En el pasado se han descubierto varios nuevos coronavirus que pertenecen al género Deltacoronavirus en aves, como el coronavirus Wigeon HKU20, el coronavirus Bulbul HKU11, el coronavirus Munia HKU13, el coronavirus de ojos blancos HKU16, el coronavirus de garza nocturna HKU19 y el coronavirus de gallina de agua común HKU21, así como así como de cerdos (coronavirus porcino HKU 15) (6,29). El virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV), el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) y el virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina (PHEV) son algunos de los coronavirus de los cerdos. Entre ellos, TGEV y PEDV son responsables de provocar gastroenteritis severa en lechones jóvenes con notable morbimortalidad. La infección por PHEV también causa infección entérica, pero puede causar encefalitis debido a su capacidad para infectar las aminotransferasas nerviosas, la bilirrubina y, especialmente

, dímero D (244). Se encontró que los pacientes de mediana edad y ancianos con enfermedades crónicas primarias, especialmente presión arterial alta y diabetes, eran más susceptibles a la insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, tenían peor pronóstico. Proporcionar asistencia respiratoria en las primeras etapas mejoró el pronóstico de la enfermedad y facilitó la recuperación (18). El SDRA en COVID-19 se debe a la aparición de tormentas de citoquinas que resultan en una respuesta inmune exagerada, un desequilibrio de la red reguladora inmune y, finalmente, una falla multiorgánica (122). Además de la respuesta inflamatoria exagerada observada en pacientes con neumonía por COVID-19, los hepatocitos derivados de células epiteliales de los conductos biliares regulan positivamente la expresión de ACE2 en el

tejido hepático mediante una proliferación compensatoria que podría provocar una lesión del tejido hepático (123).

CORONAVIRUS EN ANIMALES Y VÍNCULOS ZONÓTICOS – UN BREVE PUNTO DE VISTA

El coronavirus puede causar enfermedades en varias especies de animales domésticos y salvajes, así como en humanos (23). Las diferentes especies animales que están infectadas con CoV incluyen caballos, camellos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, roedores, aves, hurones, visones, murciélagos, conejos, serpientes y otros animales salvajes (20,30,79). Sin embargo, ha habido preocupación con respecto al impacto del SARS-CoV-2/COVID-19 en el embarazo. Los investigadores han mencionado la probabilidad de transmisión intraútero del nuevo SARS-CoV-2 de madres infectadas con COVID-19 a sus recién nacidos en China basándose en el aumento de los niveles de anticuerpos IgM e IgG y los valores de citoquinas en la sangre obtenida de recién nacidos inmediatamente después. nacimiento; sin embargo, la RT-PCR no pudo confirmar la presencia de material genético del SARS-CoV-2 en los bebés (283). Estudios recientes muestran que, al menos en algunos casos, el parto prematuro y sus consecuencias están asociados con el virus. Sin embargo, algunos casos han planteado dudas sobre la probabilidad de transmisión vertical (240 - 243).

La infección por COVID-19 se asoció con neumonía y algunos desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los índices de bioquímica sanguínea, como albúmina, lactato deshidrogenasa, proteína creativa, linfocitos (porcentaje) y neutrófilos (porcentaje) dan una idea sobre la gravedad de la enfermedad en la infección por COVID-19 (121). Durante el COVID-19, los pacientes pueden presentar leucocitosis, leucopenia con linfopenia (244), hipoalbuminemia y aumento de lactato deshidrogenasa, aspartato transaminasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina y, especialmente, dímero D (244).

El SARS-COV-2 invade el parénquima pulmonar y provoca una inflamación intersticial grave de los pulmones. Esto es evidente en las imágenes de tomografía computarizada (TC) como una opacidad en vidrio esmerilado en los pulmones. Esta lesión inicialmente afecta a un solo lóbulo pero luego se expande a múltiples lóbulos pulmonares (118). La evaluación histológica de muestras de biopsia pulmonar obtenidas de pacientes infectados con COVID-19 reveló daño alveolar difuso, exudados fibromixoides celulares, formación de membrana hialina y descamación de neumocitos, indicativos de síndrome de dificultad respiratoria aguda (119). También se descubrió que los pacientes infectados por SARSCoV-2 suelen tener linfocitopenia con o sin anomalías leucocitarias. El grado de linfocitopenia da una idea sobre el pronóstico de la enfermedad, ya que se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad (118). Se considera que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de infectarse por COVID-19. Los coronavirus pueden provocar resultados adversos para el feto, como restricción del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo, parto prematuro y muerte perinatal.

Sin embargo, la posibilidad de transmisión materno-fetal intrauterina (transmisión vertical) de CoV es baja y no se observó ni durante el brote de SARS ni de MERS-CoV (120).

El coronavirus es el ejemplo más destacado de un virus que ha cruzado dos veces la barrera de las especies, desde los animales salvajes hasta los humanos durante los brotes de SARS y MERS (79, 102). También se ha sospechado de la posibilidad de cruzar por tercera vez la barrera de las especies en el caso del SARS-COV-2 (COVID-19). Los murciélagos son reconocidos como un posible reservorio natural de la

infección por SARS-CoV y MERS-CoV. Por el contrario, el posible huésped intermediario es la civeta de las palmeras para el SARS-CoV y

el dromedario para la infección por MERS-CoV (102). Los murciélagos se consideran los huéspedes ancestrales tanto del SARS como del MERS (103). Los murciélagos también se consideran reservorios de coronavirus humanos como HCoV229E y HCoV-NL63 (104). En el caso de la COVID-19, existen dos posibilidades de transmisión primaria: puede transmitirse a través de huéspedes intermedios, similar a los del SARS y el MERS, o directamente de los murciélagos (103). El paradigma de emergencia propuesto en el brote de SARS sugiere que el SARS-CoV se originó en los murciélagos (huésped reservorio) y luego saltó a las civetas (huésped intermedio) e incorporó cambios dentro del dominio de unión al receptor (RBD) para mejorar la unión a la civeta ACE2. Este virus adaptado a la civeta, durante su posterior exposición a humanos en mercados vivos, promovió nuevas adaptaciones que dieron lugar a la cepa epidémica (104).

Por tanto, en función de la carga viral, podemos evaluar rápidamente la progresión de la infección (291). Además de todos los hallazgos anteriores, la secuenciación y la filogenética son fundamentales para la correcta identificación y confirmación del agente viral causante y útiles para establecer relaciones con aislados y secuencias anteriores; así como conocer, especialmente durante una epidemia, las mutaciones de nucleótidos y aminoácidos y la divergencia molecular. El rápido desarrollo y la implementación de pruebas de diagnóstico contra nuevas enfermedades emergentes como la COVID-19 plantean desafíos importantes debido a la falta de recursos y las limitaciones logísticas asociadas con un brote (155).

La infección por SARS-CoV-2 también se puede confirmar mediante aislamiento y cultivo. Se descubrió que el cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas era útil para aislar el SARS-CoV-2 (3). El control eficaz de un brote depende del rápido diagnóstico de la enfermedad. Recientemente, en respuesta al brote de COVID-19, se desarrollaron ensayos de PCR de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real de un paso que detectan las regiones ORF1b y N del genoma del SARS-CoV-2 (156). Se descubrió que ese ensayo logra la detección rápida del SARS-CoV-2.

Vacunas

La proteína S desempeña un papel importante en la inducción de inmunidad protectora contra el SARS-CoV al mediar en las respuestas de las células T y neutralizar la producción de anticuerpos (168). En las últimas décadas, hemos visto varios intentos de desarrollar una vacuna contra los coronavirus humanos utilizando la proteína S como objetivo (168, 169). Sin embargo, las vacunas desarrolladas tienen una aplicación mínima, incluso entre cepas del virus estrechamente relacionadas, debido a la falta de protección cruzada. Esto se debe principalmente a la amplia diversidad que existe entre las diferentes variantes antigénicas del virus (104). Se han evaluado las contribuciones de las proteínas estructurales, como las proteínas de pico (S), matriz (M), envoltura pequeña (E) y nucleocápside (N), del SARSCoV para inducir inmunidad protectora expresándolas en un virus de parainfluenza recombinante tipo 3. vector (BHPIV3). CEPI también ha financiado a Moderna para desarrollar una vacuna contra la COVID-19 en asociación con el Centro de Investigación de Vacunas (VRC) del Instituto Nacional de Salud (NIH) (182). Al emplear la tecnología de plataforma de vacuna de ARNm, es probable que una vacuna candidata que exprese la proteína de pico del SARS-CoV-2 se someta a pruebas clínicas en los próximos meses (180). El 16 de marzo de 2020, Jennifer Haller se convirtió en la primera persona fuera de China en recibir una vacuna experimental, desarrollada por Moderna, contra este virus pandémico. Moderna, junto con la china CanSino Biologics, se convirtió en el primer grupo de investigación en lanzar pequeños ensayos

clínicos de vacunas contra la COVID-19. Su estudio evalúa la seguridad de la vacuna y su capacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria (296).

Científicos de todo el mundo se están esforzando por desarrollar vacunas que funcionen con una sólida inmunidad protectora contra el COVID-19. Las vacunas candidatas, como la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2, la vacuna IN)4800 DNA coronavirus y la vacuna candidata de vector adenovirus tipo 5 (Ad5-nCoV), son algunos ejemplos de los ensayos clínicos de fase 1, mientras que la vacuna de ARN autoamplificada, la vacuna oral recombinante contra la COVID-19 y la vacuna contra la COVID-19 con péptidos similares son provocadas por el MERS-CoV (169). Se descubrió que la administración intranasal de la vacuna basada en adenovirus recombinante en ratones BALB/c induce una inmunidad neutralizante duradera contra el virus pseudotipificado MERS, caracterizado por la inducción de IgG sistémica, IgA secretora y células T de memoria residentes en los pulmones. respuestas (177). Se han empleado métodos inmunoinformáticos para la detección en todo el genoma de posibles objetivos vacunales entre los diferentes inmunógenos del MERS-CoV (178). Se ha sugerido que la proteína N y los posibles epítomos de células B de la proteína MERS-CoV E son objetivos inmunoprotegidos que inducen respuestas tanto de células T como de anticuerpos neutralizantes (178, 179).

El esfuerzo colaborativo de los investigadores de Rocky Mountain Laboratories y Oxford La universidad está diseñando una vacuna vectorizada con adenovirus de chimpancé para contrarrestar la COVID-19 (180). El

La Coalición para Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI) ha iniciado tres programas para diseñar vacunas contra el SARSCOV-2 (181). CEPI tiene un proyecto de colaboración con Inovio para diseñar una vacuna de ADN MERS-CoV que podría potenciar una inmunidad eficaz. CEPI y la Universidad de Queensland están diseñando una plataforma de vacuna de pinza molecular para MERS-CoV y otros patógenos, que podría ayudar a que el sistema inmunológico identifique más fácilmente los antígenos (181). Potencialmente inducen respuestas inmunes (176). La vacuna recombinante se puede diseñar utilizando el virus de la rabia (RV) como vector viral. Se puede hacer que RV exprese la proteína MERS-CoV S1 en su superficie para inducir una respuesta inmune contra MERS-CoV. Las vacunas basadas en vectores RV contra MERS-CoV pueden inducir una respuesta de anticuerpos más rápida, así como un mayor grado de inmunidad celular que la vacuna basada en vectores de partículas de matriz potenciadora grampositiva (GEM). Sin embargo, estos últimos pueden inducir una respuesta de anticuerpos muy elevada en dosis más bajas (167). Por tanto, el grado de respuestas inmunitarias humorales y celulares producidas por dichas vacunas depende del vector utilizado.

Las vacunas duales se han vuelto más populares últimamente. Entre ellas, la plataforma de vacunas vectoriales basadas en el virus de la rabia se utiliza para desarrollar vacunas contra enfermedades infecciosas emergentes. Se descubrió que la vacuna dual desarrollada a partir de partículas inactivadas del virus de la rabia que expresan el dominio S1 de la proteína S del MERS-CoV induce respuestas inmunitarias tanto para el MERS-CoV como para el virus de la rabia. Se encontró que los ratones vacunados estaban completamente protegidos del desafío con MERS-CoV (169). Se requieren más análisis genéticos entre el SARS-CoV-2 y diferentes cepas de SARS-CoV y CoV similares al SARS (SL) para evaluar la posibilidad de vacunas reutilizadas contra el COVID-19. La estrategia tailandesa será útil en el caso de un brote, ya que se puede ahorrar mucho tiempo, porque la evaluación preliminar, incluidos los estudios in vitro, ya se habría completado para dichas vacunas candidatas.

Las vacunas de subunidades multiepítomos pueden considerarse una estrategia preventiva prometedora contra la actual pandemia de COVID-19. Se pueden utilizar herramientas inmunoinformáticas

in silico y avanzadas para desarrollar vacunas de subunidades multiepítopos. Las vacunas diseñadas mediante esta técnica se pueden evaluar más a fondo mediante estudios de acoplamiento y, si se consideran eficaces, se pueden evaluar más a fondo en modelos animales (365). Identificar epítopos que tengan potencial para convertirse en candidatos a vacunas es fundamental para desarrollar una vacuna eficaz contra la COVID-19. El enfoque inmunoinformático ha

Se ha utilizado para reconocer epítopos esenciales de linfocitos T citotóxicos del SARS-CoV-2. Recientemente, se han reconocido algunos epítopos de la glicoproteína de superficie del SARS-CoV-2.

Por lo tanto, el conocimiento y la comprensión del desarrollo de vacunas basadas en la proteína S en el SARS-CoV ayudarán a identificar posibles candidatos a vacunas con proteína S en el SARS-CoV-2. Por lo tanto, las estrategias de vacuna basadas en la proteína S completa, las subunidades de la proteína S o epítopos potenciales específicos de la proteína S parecen ser las vacunas candidatas más prometedoras contra los coronavirus. El RBD de la subunidad S1 de la proteína S tiene una capacidad superior para inducir anticuerpos neutralizantes. Esta propiedad del RBD se puede utilizar para diseñar posibles vacunas contra el SARS-CoV, ya sea mediante el uso de proteínas recombinantes que contienen RBD o vectores recombinantes que codifican RBD (175). Por lo tanto, la similitud genética superior que existe entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV se puede utilizar para reutilizar vacunas que han demostrado su eficacia in vitro contra el SARS-CoV para utilizarlas contra el SARS-CoV-2. La posibilidad de protección cruzada en COVID-19 se evaluó comparando las secuencias de la proteína S del SARS-CoV-2 con la del SARS-CoV. El análisis comparativo confirmó que los residuos variables se encontraron concentrados en la porción S1 de la proteína S, un importante objetivo de la vacuna del virus (150). Por lo tanto, la posibilidad de que los anticuerpos neutralizantes específicos del SARS-CoV proporcionen protección cruzada contra el COVID-19 podría ser menor.

Se pueden emplear medicamentos antivirales de amplio espectro reutilizados que tengan usos probados contra otros patógenos virales para pacientes infectados por SARS-CoV-2. Estos poseen beneficios de fácil accesibilidad y actividades farmacocinéticas y farmacodinámicas reconocidas, estabilidad, dosis y efectos secundarios (9). Se han estudiado medicamentos reutilizados para tratar infecciones por CoV, como lopinavir/ritonavir, y el interferón-1 β reveló una acción anti-MERS-CoV in vitro. El experimento in vivo llevado a cabo en el modelo de primates no humanos de titíes comunes tratados con lopinavir/ritonavir e interferón beta mostró resultados protectores superiores en los animales tratados que en los no tratados (190). Se está evaluando una combinación de estos medicamentos para tratar el MERS en humanos (ensayo MIRACLE) (191). Estos dos inhibidores de la proteasa (lopinavir y ritonavir), en combinación con ribavirina, dieron resultados clínicos alentadores en pacientes con SARS, lo que sugiere sus valores terapéuticos (165). Sin embargo, en el escenario actual, debido a la falta de agentes terapéuticos específicos contra el SARS-CoV-2, los pacientes hospitalizados con confirmación de la enfermedad reciben cuidados de apoyo, como oxigenoterapia y fluidoterapia, junto con terapia antibiótica para el manejo de infecciones bacterianas secundarias (192). Los pacientes con nuevo coronavirus o neumonía por COVID-19 que reciben ventilación mecánica a menudo requieren sedantes, analgésicos e incluso actividad de helicasa muscular.

Entre los compuestos evaluados, 4-(ciclopent-1-en-3-ilamino)-5-[2-(4-yodofenil)hidrazinil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol y 4-(Se encontró que el ciclopent-1-en-3-ilamino)-5-[2-(4-clorofenil)hidrazinil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol era el más potente. Estos compuestos se utilizaron en estudios silico y se logró el acoplamiento molecular en el sitio de unión activo de la helicasa nsp13 de MERS-CoV (21). Se requieren

más estudios para evaluar el potencial terapéutico de estos compuestos recientemente identificados en el tratamiento de la infección por COVID-19.

Inmunización pasiva / Terapia con anticuerpos / MAb

Los anticuerpos monoclonales (MAbs) pueden ser útiles en la intervención de enfermedades en personas expuestas a CoV. Los pacientes que se recuperaban del SARS mostraron anticuerpos neutralizantes potentes contra esta infección por CoV (164). Un conjunto de MAb dirigidos a los dominios específicos de la proteína MERS-CoV S, que comprende seis grupos de epítomos específicos que interactúan con la unión al receptor, la fusión de membranas y la unión al ácido siálico.

sitios, constituyen tareas de entrada cruciales de la proteína S (198,199). La inmunización pasiva que emplea anticuerpos más débiles y fuertemente neutralizantes proporcionó una protección considerable en ratones contra MERS-CoV.

Sin embargo, la ivermectina, al ser un agente dirigido al huésped, exhibe actividad antiviral al atacar un proceso celular crítico de la célula de mamífero. Por tanto, la administración de ivermectina, incluso en dosis más bajas, reducirá la carga real en un nivel menor. Esta ligera disminución proporcionará una gran ventaja al sistema inmunológico para montar una respuesta antiviral a gran escala contra el SARS-CoV-2 (341). Además, una combinación de ivermectina e hidroxicloroquina inhibe la entrada del virus en la célula huésped (339). Además, se requieren estudios in vivo y ensayos clínicos aleatorios de control para comprender el mecanismo y la utilidad clínica de este fármaco prometedor.

Nafamostat es un potente inhibidor del MERS-CoV que actúa impidiendo la fusión de membranas. Sin embargo, no tiene ningún tipo de acción inhibitoria contra la infección por SARS_COV-2 (194). Recientemente, se evaluaron varios compuestos de triazol halogenados recientemente sintetizados, utilizando ensayos de helicasa basados en transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET). Sin embargo, en otro estudio de caso, los autores expresaron su preocupación sobre la eficacia de la hidroxicloroquina-azitromicina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, ya que no se observó ningún efecto observable cuando se usaron. En algunos casos, el tratamiento se suspendió debido a la prolongación del intervalo QT (307). Por lo tanto, se requieren más ensayos clínicos aleatorios antes de concluir este asunto.

Recientemente, se informó que otro fármaco aprobado por la FDA, la ivermectina, inhibe la replicación in vitro del SARS-CoV-2. Los hallazgos de este estudio indican que un solo tratamiento de este fármaco fue capaz de inducir una reducción de 5.000 veces en el ARN viral a las 48 h en cultivo celular (308). Una de las principales desventajas que limitan la utilidad clínica de la ivermectina es su potencial para causar citotoxicidad. Sin embargo, alterando los vehículos utilizados en las formulaciones se pueden modificar las propiedades farmacocinéticas, teniendo un control significativo sobre la concentración sistémica de ivermectina (338). Sobre la base de la simulación farmacocinética, también se descubrió que la ivermectina puede tener una utilidad terapéutica limitada en el manejo de la COVID-19, ya que la concentración inhibitoria que debe alcanzarse para una actividad anti SARSCoV-2 eficaz es mucho mayor. La actividad de amplio espectro exhibida por remdesivir ayudará a controlar la propagación de enfermedades en caso de un nuevo brote de coronavirus.

La cloroquina es un fármaco antipalúdico que se sabe que posee actividad antiviral debido a su capacidad para bloquear la fusión virus-célula elevando el pH endosómico necesario para la fusión. También interfiere con la unión del virus al receptor al interferir con la glicosilación terminal de los

receptores celulares del SARS-CoV, como el ACE2 (196). En un ensayo clínico multicéntrico reciente realizado en China, se descubrió que el fosfato de cloroquina exhibe eficacia y seguridad en el tratamiento terapéutico de la neumonía asociada al SARS-CoV-2 (197). Este fármaco ya está incluido en las pautas de tratamiento emitidas por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China. Los ensayos clínicos preliminares con hidroxicloroquina, otro fármaco aminoquinolina, dieron resultados prometedores. Los pacientes con COVID-19 recibieron 600 mg de hidroxicloroquina al día junto con azitromicina como protocolo de un solo brazo. Se descubrió que este protocolo estaba asociado con una reducción notable de la carga viral. Finalmente, resultó en una curación completa (271); sin embargo, el estudio abarcó una población pequeña. Anteriormente se descubrió que un fármaco antiviral de amplio espectro desarrollado en los Estados Unidos, el diclorhidrato de tilorona (tilorone), posee una potente actividad antiviral contra los virus MERS, Marburg, Ébola y Chikungunya (306). Aunque tenía una actividad de amplio espectro, estuvo descuidada durante un período prolongado. La tilorona es otro fármaco antiviral que podría tener actividad contra el SARS-CoV-2.

Remdesivir, un nuevo profármaco análogo de nucleótidos, se desarrolló para tratar la enfermedad por el virus del Ébola (EVD) y también se descubrió que inhibe la replicación del SARS-CoV y MERS-CoV en sistemas primarios de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas (195). Recientemente, un estudio in vitro ha demostrado que remdesivir tiene mejor actividad antiviral que lopinavir y ritonavir. Además, los estudios in vivo realizados en ratones también identificaron que el tratamiento con remdesivir mejoró la función pulmonar y redujo la carga viral y la patología pulmonar tanto en regímenes profilácticos como terapéuticos en comparación con el tratamiento con lopinavir/ritonavir-IFN- γ en la infección por MERS-CoV (8). Remdesivir también inhibe una amplia gama de coronavirus, incluido el CoV humano circulante, el CoV zoonótico de murciélago y el CoV zoonótico pre-pandémico (195). Remdesivir también se considera el único fármaco terapéutico que reduce significativamente la patología pulmonar (8). Potencial antiviral in vitro de los medicamentos aprobados por la FDA, a saber; ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat y cloroquina, probados en comparación con remdesivir y favipiravir (fármacos antivirales de amplio espectro) revelaron que remdesivir y cloroquina eran muy eficaces contra la infección por SARS-CoV-2 in vitro (194). Es posible que la ribavirina, el penciclovir y el favipiravir no posean acciones antivirales in vivo notables para el SARS-CoV-2, ya que se necesitan concentraciones más altas de estos análogos de nucleósidos in vitro para disminuir la infección viral. Tanto el remdesivir como la cloroquina se están utilizando en humanos para tratar otras enfermedades, y se pueden explorar medicamentos más seguros para evaluar su eficacia en pacientes con COVID-19.

Se han propuesto varios agentes terapéuticos, como lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina, para el tratamiento clínico de la COVID-19 (299). Un estudio de acoplamiento molecular, realizado en la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del SARS-CoV-2 utilizando diferentes fármacos antipolimerasa disponibles comercialmente, identificó que fármacos como ribavirina, remdesivir, galidesivir, tenofovir y sofosbuvir se unen firmemente a RdRp, lo que indica su enorme potencial para ser utilizado contra el COVID-19 (305). El resultado obtenido de un estudio clínico de cuatro pacientes infectados con COVID-19 afirmó que la terapia combinada con lopinavir/ritonavir, arbidol y cápsulas de Shufeng Jiedu (medicina tradicional china) resultó eficaz en el tratamiento de la neumonía por COVID-19 (193). Es difícil evaluar el potencial terapéutico de un fármaco o una combinación de fármacos para el tratamiento de una enfermedad basándose en un tamaño de muestra tan limitado. Antes de elegir el

agente terapéutico ideal para el manejo de la COVID-19, se deben realizar estudios de control clínico aleatorios con una población de estudio suficiente.

Medicamentos antivirales

Varias clases de medicamentos antivirales de uso habitual, como oseltamivir (inhibidor de la neuraminidasa), aciclovir, ganciclovir y ribavirina, no tienen ningún efecto sobre la COVID-19 y, por lo tanto, no se recomiendan (187). El oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa, se ha explorado en hospitales chinos para tratar casos sospechosos de COVID-19, aunque todavía falta la eficacia probada de este fármaco contra el SARS-CoV-2 (7). Por lo tanto, como medida de precaución, es mejor recomendar el uso de AINE como opción de primera línea para controlar los síntomas de COVID-19 (302). El uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 sigue siendo motivo de controversia y requiere más estudios clínicos sistemáticos. Las directrices que se propusieron para el tratamiento de adultos críticamente enfermos sugieren el uso de corticosteroides sistémicos en adultos con SDRA ventilados mecánicamente (303). El uso generalizado de corticosteroides en la neumonía viral. La terapia con células madre mediante células madre mesenquimales (MSC) es otra estrategia esperanzadora que puede utilizarse en casos clínicos de COVID-19 debido a su potencial capacidad inmunomoduladora. Puede tener un papel beneficioso al atenuar la tormenta de citocinas que se produce observado en casos graves de infección por SARS-CoV-2, reduciendo así la mortalidad. Entre los diferentes tipos de MSC, las MSC expandidas del cordón umbilical pueden considerarse un agente terapéutico potencial que requiere mayor validación para el manejo de pacientes críticos con COVID-19 (304).

Los pacientes de COVID-19 que muestran signos graves reciben tratamiento sintomático junto con oxigenoterapia. En los casos en que los pacientes progresan hacia la insuficiencia respiratoria y se vuelven refractarios a la oxigenoterapia, se necesita ventilación mecánica. El shock séptico inducido por la COVID-19 se puede controlar proporcionando un apoyo hemodinámico adecuado (299). Actualmente se están evaluando varias clases de fármacos por su posible acción terapéutica contra el SARS-CoV-2. Los agentes terapéuticos que tienen actividad anti-SARS-CoV-2 se pueden clasificar en términos generales en tres categorías; medicamentos que bloquean la entrada del virus a la célula huésped, medicamentos que bloquean la replicación viral y su supervivencia dentro de la célula huésped, y medicamentos que atenúan la respuesta inmune exagerada del huésped (300). Una tormenta inflamatoria de citoquinas se observa comúnmente en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. De ahí que puedan beneficiarse del uso de un tratamiento antiinflamatorio oportuno. La terapia antiinflamatoria con medicamentos como glucocorticoides, inhibidores de citoquinas, inhibidores de JAK y cloroquina/hidroxicloroquina debe realizarse solo después de analizar la relación riesgo/beneficio en pacientes con COVID-19 (301). No se han realizado estudios sobre la aplicación de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a pacientes infectados por COVID-19.

Actualmente, el principal tratamiento para los pacientes gravemente afectados por SARS-CoV-2 ingresados en hospitales incluye ventilación mecánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y terapias sintomáticas y de apoyo. Además, los inhibidores de la síntesis de ARN (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato), remdesivir, inhibidores de la neuraminidasa, péptidos (EKI), antiinflamatorios, abidol y la medicina tradicional china (cápsulas de Lianhuaqingwen y ShuFengJieDu) podrían ayudar en el tratamiento de la COVID-19. Sin embargo, se están llevando a cabo más ensayos clínicos sobre su seguridad y eficacia (7). Podría llevar de meses a un año(s) diseñar y desarrollar medicamentos, terapias y vacunas

eficaces contra la COVID-19, con una evaluación y aprobación adecuadas por parte de los organismos reguladores y pasar a la producción en masa de muchos millones de dosis a niveles comerciales para cumplir con los requisitos. la demanda oportuna de poblaciones masivas en todo el mundo (9). También se justifican esfuerzos continuos para identificar y evaluar medicamentos viables y regímenes inmunoterapéuticos que hayan revelado una potencia probada para combatir otros agentes virales similares al SARS-CoV-2.

Terapéutica y Medicamentos

Actualmente no existe ningún tratamiento antiviral específico autorizado para las infecciones por MERS y SARS-CoV, y el enfoque principal en los entornos clínicos sigue siendo disminuir los signos clínicos y brindar atención de apoyo (183-186). Los medicamentos eficaces para tratar a los pacientes con COVID-19 incluyen remdesivir, lopinavir/ritonavir solos en una mezcla con interferón beta, plasma de convaleciente y anticuerpos monoclonales (MAb); sin embargo, las cuestiones de eficiencia y seguridad de estos medicamentos requieren ensayos clínicos adicionales (187, 281). Se realizó un ensayo controlado de tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir e interferón alfa 2b en pacientes hospitalizados por COVID-19 (ChiCTR2000029308) (188). Además, en muchos artículos de investigación se ha propuesto y discutido el uso de hidroxicloroquina y tocilizumab por su papel potencial en la modulación de las respuestas inflamatorias en los pulmones y el efecto antiviral. Aún así, no se han publicado ensayos clínicos infalibles (194,196,197,261-272). Recientemente, un ensayo clínico realizado en pacientes adultos que padecen COVID-19 grave reveló los beneficios del tratamiento con lopinavir-ritonavir sobre la atención estándar (273).

Actualmente se han registrado tres nuevos ensayos clínicos para evaluar el papel protector de la vacuna BCG contra el SARS-CoV-2 (363). Recientemente, se realizó un estudio de cohorte para evaluar el impacto de la vacunación infantil con BCG en las tasas de positividad de la PCR de COVID-19. Sin embargo, se descubrió que la vacunación infantil con BCG estaba asociada con una tasa de resultados positivos en las pruebas de COVID-19 similar a la del grupo no vacunado (364). Se requieren más estudios para analizar si la vacunación BCG en la infancia puede inducir efectos protectores contra la COVID-19 en la edad adulta. Los estudios de genética poblacional realizados en 103 genomas identificaron que el virus SARS-CoV-2 ha evolucionado hacia dos tipos principales, L y S. Entre los dos tipos, se espera que el tipo L sea el más prevalente (~70%), seguido del tipo S (~30 %) (366). Este hallazgo tiene un impacto significativo en nuestra carrera por desarrollar una vacuna ideal, ya que la vacuna candidata debe atacar ambas cepas para ser considerada efectiva. En la actualidad, las diferencias genéticas entre los tipos L y S son muy pequeñas y es posible que no afecten la respuesta inmune. Sin embargo, podemos esperar más variaciones genéticas en los próximos días que podrían conducir a la aparición de nuevas cepas (367).

Sin embargo, el éxito de una vacuna de este tipo depende en gran medida de su capacidad para brindar protección no sólo contra las versiones actuales del virus sino también contra las que probablemente surjan en el futuro. Esto se puede lograr identificando anticuerpos que puedan reconocer epítopos relativamente conservados que se mantienen como tales incluso después de que se produzcan variaciones considerables (362). Aunque se están realizando varios ensayos clínicos de vacunas en todo el mundo, las mujeres embarazadas han sido completamente excluidas de estos estudios. Las mujeres embarazadas son altamente vulnerables a enfermedades emergentes como el COVID-19 debido a alteraciones en el sistema inmunológico y otros sistemas fisiológicos que están asociados al embarazo. Por

lo tanto, en caso de que la vacuna se desarrolle con éxito, las mujeres embarazadas no tendrán acceso a las vacunas (361). Por lo tanto, se recomienda incluir a mujeres embarazadas en los ensayos de vacunas en curso, ya que una vacunación exitosa durante el embarazo protegerá a la madre, al feto y al recién nacido. Los efectos inmunes heterólogos inducidos por la vacunación con Bacillus Calmette Guerin (BCG) son una estrategia prometedora para controlar la pandemia de COVID-19 y requieren más investigaciones. Asimismo, la OMS, en su sitio web oficial, ha mencionado una lista detallada de los agentes de la vacuna COVID-19 que están bajo consideración. Se están llevando a cabo diferentes fases de ensayos para vacunas de virus vivos atenuados, vacuna inactivada con alumbre y formaldehído, vacuna de vector de adenovirus tipo 5, vacuna de ARNm encapsulada en LNP, vacuna de plásmido de ADN y proteína S, trímero S y péptido I-Key como proteína de subunidad s. vacuna, entre otros (298). El proceso de desarrollo de vacunas suele tardar aproximadamente diez años, en el caso de vacunas inactivadas o vivas atenuadas, ya que implica la generación de datos de eficacia a largo plazo. Sin embargo, este plazo se redujo a cinco años durante la emergencia del Ébola para las vacunas de vectores virales. Dada la urgencia asociada a los brotes de COVID-19, esperamos una vacuna para finales de este año (343). El desarrollo de una vacuna eficaz contra la COVID-19 con alta velocidad y precisión es el resultado combinado de avances en biología computacional, síntesis genética, ingeniería de proteínas y la invención de plataformas de fabricación avanzadas (342).

La naturaleza recurrente de los brotes de coronavirus exige el desarrollo de una vacuna contra el coronavirus que pueda producir anticuerpos de reacción cruzada.

Los sitios determinantes antigénicos presentes sobre las proteínas estructurales S y N del SARS-CoV-2 pueden explorarse como candidatos vacunales adecuados (294). En la población asiática, las proteínas S, E, M y N del SARS-CoV-2 están siendo el objetivo para desarrollar vacunas subunitarias contra la COVID-19 (295).

La identificación de la región inmunodominante entre las subunidades y dominios de la proteína S es fundamental para desarrollar una vacuna eficaz contra el coronavirus. El dominio C-terminal de la subunidad SI se considera la región inmunodominante de la proteína S del delta coronavirus porcino (171). De manera similar, se necesitan más investigaciones para determinar las regiones inmunodominantes del SARS-CoV-2 para facilitar el desarrollo de vacunas.

Sin embargo, nuestros intentos anteriores de desarrollar una vacuna universal que sea eficaz tanto para el SARSCoV como para el MERS-CoV basándose en la similitud del epítipo de las células T señalaron la posibilidad de reactividad cruzada entre los coronavirus (172). Esto puede ser posible mediante posibles objetivos de vacunas seleccionados que sean comunes a ambos virus. Se ha informado que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con el SARS-CoV (173, 174). Se han aprovechado varias estrategias terapéuticas y preventivas, incluidas vacunas, medicamentos inmunoterapéuticos y antivirales, contra los brotes anteriores de CoV (SARS-CoV y MERS-CoV) (8, 104, 164167). Estas valiosas opciones ya han sido evaluadas por su potencia, eficacia y seguridad, junto con varios otros tipos de investigaciones actuales que impulsarán nuestra búsqueda de agentes terapéuticos ideales contra el COVID-19 (7, 9, 19, 21, 36). La causa principal de la falta de disponibilidad de vacunas, medicamentos y terapias aprobadas y comerciales para contrarrestar los anteriores SARS-CoV y MERS-CoV parece deberse a la menor atención de las compañías biomédicas y farmacéuticas, ya que estos dos COV no causaron muchos estragos. amenaza global y pánico como los que plantea la pandemia de SARS-CoV-2 (19). Además, para tales situaciones de brote, el requisito de vacunas y terapias/fármacos existe sólo durante un período limitado, hasta que se controle el brote. La proporción de población humana infectada con SARS-COV y MERS-CoV también fue mucho menor en todo el mundo, lo que no logró atraer a los fabricantes y productores de medicamentos

y vacunas. Por lo tanto, para cuando se diseñe un fármaco o una vacuna eficaz contra dichos brotes de enfermedades. Se están realizando varios intentos para diseñar y desarrollar vacunas para la infección por CoV, principalmente dirigidas a la glicoproteína de pico. Sin embargo, debido a la gran diversidad de variantes antigénicas, la protección cruzada que brindan las vacunas es significativamente limitada, incluso dentro de las cepas de un subgrupo filogenético (104). Debido a la falta de vacunas y terapias antivirales efectivas en el escenario actual, debemos depender únicamente de la implementación de medidas efectivas de control de infecciones para disminuir el riesgo de una posible transmisión nosocomial (68). Recientemente, el receptor del SARS-CoV-2 se estableció como la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2), y se descubrió que el virus ingresa a la célula huésped principalmente a través de endocitosis. También se descubrió que los componentes principales que tienen un papel crítico en la entrada viral incluyen PIKfyve, TPC2 y cathepsina L. Estos hallazgos son críticos, ya que los componentes descritos anteriormente podrían actuar como candidatos para vacunas o medicamentos terapéuticos contra el SARS-CoV-2. (293).

La mayoría de las opciones y estrategias de tratamiento que se están evaluando para el SARS-CoV-2 (COVID-19) se han tomado de nuestras experiencias previas en el tratamiento del SARS-CoV, MERS-CoV y otras enfermedades virales emergentes. Varias tasas terapéuticas, brotes de enfermedades, propagación comunitaria, eventos de transmisión agrupados, puntos calientes y el potencial de superpropagación del SARS-CoV-2/COVID justifican la plena explotación del mapeo de enfermedades en tiempo real mediante el empleo de sistemas de información geográfica (SIG), como el SIG. software Kosmo 3.1, herramientas y paneles de control en tiempo real basados en web, aplicaciones y avances en tecnología de la información (356-359). Los investigadores también han desarrollado algunas herramientas/modelos de predicción, como la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo del modelo de predicción (PROBAST) y la evaluación crítica y la extracción de datos para revisiones sistemáticas de la predicción.

estudios de modelado (CHARMS), que podrían ayudar a evaluar la posibilidad de contraer infección y estimar el pronóstico de los pacientes; sin embargo, dichos modelos pueden sufrir problemas de sesgo y, por lo tanto, no pueden considerarse completamente confiables, lo que requiere el desarrollo de predictores nuevos y confiables (360).

VACUNAS, TERAPÉUTICAS Y MEDICAMENTOS

Los virus surgidos recientemente, como los virus Zika, Ébola y Nipah, y sus graves amenazas para los humanos, han iniciado una carrera en la exploración del diseño y desarrollo de vacunas, profilácticos, terapias y regímenes farmacológicos avanzados para contrarrestar los desarrollados para una detección rápida y colorimétrica. de este virus (354). RT-LAMP sirve como un método de diagnóstico simple, rápido y sensible que no requiere equipos sofisticados ni personal capacitado (349). Se ha diseñado un panel interactivo basado en la web para rastrear el SARS-CoV-2 en tiempo real (238). Un POCT domiciliario integrado con un teléfono inteligente combinado con LAMP es un diagnóstico útil en el lugar de atención (353). Se ha diseñado una prueba molecular POCT de Abbott ID Now COVID-19, que utiliza tecnología de amplificación de ácido nucleico isotérmica, como una prueba en el lugar de atención para la detección muy rápida del SARS-CoV-2 en solo 5 minutos (344). Se ha informado que un diagnóstico SHERLOCK (desbloqueo de indicador enzimático de alta sensibilidad específico) basado en CRISPR para la detección rápida del SARS-CoV-2 sin necesidad de instrumentación especializada es muy útil en el diagnóstico clínico de la COVID-19 (360). También se ha desarrollado un ensayo de flujo lateral basado en CRISPR-Cas12 para

la detección rápida del SARS-CoV-2 (346). Se ha desarrollado inteligencia artificial, mediante un modelo tridimensional de aprendizaje profundo, para el diagnóstico sensible y específico de COVID-19 mediante imágenes de TC (332).

La TC de tórax es una herramienta de diagnóstico ideal para identificar la neumonía viral. La sensibilidad de la TC de tórax es muy superior a la del cribado con rayos X. Los hallazgos de la TC de tórax asociados con pacientes infectados por COVID-19 incluyen una infiltración en parches característica que luego progresa a opacidades en vidrio esmerilado (158). Es posible que las primeras manifestaciones de la neumonía por COVID-19 no sean evidentes en la radiografía de tórax. En tales situaciones, se puede realizar una tomografía computarizada de tórax, ya que se considera altamente específica para la neumonía por COVID-19 (118). Aquellos pacientes que padecen neumonía por COVID-19 exhibirán la típica opacidad en vidrio esmerilado en sus imágenes de TC de tórax (154). Los pacientes infectados con COVID-19 tenían niveles elevados de angiotensina 2 en plasma. Se encontró que el nivel de angiotensina 2 estaba linealmente asociado con la carga viral y la lesión pulmonar, lo que indica su potencial como biomarcador de diagnóstico (121). Las anomalías en las imágenes por tomografía computarizada de tórax asociadas con la neumonía por COVID-19 también se han observado incluso en pacientes asintomáticos. Esto provocará además una transmisión generalizada de la COVID-19, ya que sólo una parte de los casos sospechosos puede diagnosticarse. En tales situaciones, los ensayos serológicos convencionales, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), que son específicos para los anticuerpos IgM e IgG de COVID-19, se pueden utilizar como una alternativa de alto rendimiento (149). Actualmente, no existe ningún kit de diagnóstico disponible para detectar el anticuerpo contra el SARS-CoV-2 (150). Se analizaron los perfiles de anticuerpos específicos de los pacientes con COVID-19 y se encontró que el nivel de IgM duró más de 1 mes, lo que indica una etapa prolongada de replicación del virus en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Se encontró que los niveles de IgG aumentaban sólo en las últimas etapas de la enfermedad. Estos hallazgos indican que los perfiles de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 y del SARS-CoV eran similares (325). Estos hallazgos pueden utilizarse para el desarrollo de pruebas de diagnóstico específicas contra la COVID-19 y para una detección rápida. Aunque ya existen kits de pruebas de diagnóstico que pueden detectar el

secuencias genéticas del SARS-CoV-2 (95), su disponibilidad es común, ya que el número de casos de COVID-19 se está disparando (155,157). Un problema importante asociado con este kit de diagnóstico es que funciona sólo cuando el sujeto de prueba tiene una infección activa, lo que limita su uso a las primeras etapas de la infección. Actualmente, varios laboratorios de todo el mundo están desarrollando pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (157). Dichos anticuerpos pueden desempeñar un papel crucial en la mejora de las respuestas humorales protectoras contra los COV emergentes al apuntar a los epítopos y funciones apropiados de la proteína S. La capacidad de neutralización cruzada de los MAB neutralizantes específicos de RBD del SARS-CoV depende en gran medida de la semejanza entre sus RBD; por lo tanto, los anticuerpos específicos de RBD del SARS-COV podrían neutralizar de forma cruzada los SL CoV, es decir, la cepa WIVI de bat-SL-CoV (RBD con ocho diferencias de aminoácidos con respecto al SARS-CoV), pero no la cepa SHC014 de bat-SL-CoV (24 aminoácidos). diferencias) (200).

Los MABs específicos de RBD apropiados se pueden reconocer mediante un análisis relativo del RBD del SARS-CoV-2 al del SARS-CoV, y se podría explorar la neutralización cruzada de los MABs específicos de RBD del SARS-COV para determinar su eficacia contra el COVID-19 y más. deben ser evaluados clínicamente. La empresa estadounidense de biotecnología Regeneron está intentando reconocer MABs potentes y específicos para combatir el COVID-19. Una opción terapéutica ideal sugerida para el SARS-CoV-

2 (COVID-19) es la terapia combinada compuesta por MAb y el fármaco remdesivir (COVID-19) (201). Los programas de detección a gran escala podrían ayudarnos a controlar la propagación del virus tailandés. Sin embargo, esto supone un desafío y requiere mucho tiempo debido al alcance actual de la infección (226). El escenario actual exige la implementación efectiva de energéticas estrategias de prevención y control ante la perspectiva de que la COVID-19 se convierta en infecciones nosocomiales (68). Se recomienda realizar un seguimiento telefónico de los pacientes infectados los días 7 y 14 para evitar una mayor propagación no intencional o transmisión nosocomial (312). La disponibilidad de conjuntos de datos públicos proporcionados por equipos analíticos independientes actuará como evidencia sólida que nos guiará en el diseño de intervenciones contra el brote de COVID-19. Se pueden utilizar informes de periódicos y redes sociales para analizar y reconstruir la progresión de un brote. Pueden ayudarnos a obtener datos detallados a nivel de paciente en las primeras etapas de un brote (227). Las restricciones de viaje impuestas inmediatamente por varios países podrían haber contribuido significativamente a prevenir la propagación del SARS-CoV-2 a nivel mundial (89, 228). Tras el brote, se impuso una prohibición temporal al comercio de vida silvestre, teniendo en cuenta el posible papel desempeñado por las especies de animales salvajes en el origen del SARS-CoV-2/COVID-19 (147). Por lo tanto, para controlar los brotes de COVID-19, se deben tomar medidas rápidas para proteger la salud mental de los trabajadores médicos (229).

Dado que se sospecha que los mamíferos vivos vendidos en el mercado húmedo son huéspedes intermediarios del SARS-CoV-2, es necesario fortalecer el mecanismo regulatorio para el comercio de animales salvajes (13). El número total de casos confirmados de COVID-19 está en continuo aumento y la tasa de curación es relativamente baja, lo que hace que sea muy difícil lograr el control de la enfermedad. El gobierno chino está haciendo esfuerzos continuos para contener la enfermedad mediante la adopción de medidas de prevención y control de emergencia. Ya han construido un hospital para pacientes afectados por este virus y actualmente están construyendo varios más para albergar a la población infectada en continuo aumento (230). El control eficaz del SARS-CoV-2/COVID19 requiere intervenciones de alto nivel, como el rastreo intensivo de contactos, así como la cuarentena de personas con sospecha de infección y el aislamiento de personas infectadas. La implementación conjunta de medidas rigurosas de control y prevención podría controlar el número de R_0 y reducir el riesgo de transmisión (228).

Actualmente, medicamentos antivirales autorizados

o faltan vacunas contra el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2. Sin embargo, los avances en el diseño de medicamentos antivirales y vacunas contra otras enfermedades emergentes ayudarán a desarrollar agentes terapéuticos adecuados contra la COVID-19 en poco tiempo. Hasta entonces, debemos confiar exclusivamente en diversas medidas de control y prevención para evitar que esta nueva enfermedad se convierta en pandemia.

4 VIROLOGÍA

Los coronavirus, una familia de virus dentro de la superfamilia de los nidovirus, se clasifican además según sus géneros, coronavirus alfa, beta, gamma y delta (α , β , γ , δ).

Entre ellas, las especies alfa y beta son capaces de contaminar sólo a los mamíferos, mientras que los otros dos géneros pueden infectar a las aves y también a los mamíferos.^{13, 14} Dos de estos géneros pertenecen a los coronavirus humanos (HCoV): coronavirus 229E (hCoV

229E) y el coronavirus humano NL63 (hcovNL63), y los β -coronavirus, que son el coronavirus humano HKU1, el coronavirus humano OC43, el MERS-COV (conocido como coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) y el SARS-CoV (denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo).).

El síndrome respiratorio agudo severo CoV-2 (SARS-CoV-2) ahora se denomina nuevo COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). La secuenciación del genoma y la investigación filogenética revelaron que el coronavirus que causa el COVID-19 es un beta-coronavirus que pertenece a los mismos subtipos que el virus del SARS, pero que aún existe en un grupo variante.

La proteína S de pico, que tiene forma de pico, se somete a un proceso de reordenamiento estructural para que sea más fácil fusionar la membrana externa del virus con la membrana de la célula huésped. Un trabajo reciente con SARSCoV también ha demostrado que la enzima ECA exopeptidasa de membrana (enzima convertidora de angiotensina) funciona como un receptor de COVID-19 para ingresar a la célula humana.

Se observa un aumento de la secreción nasal junto con edema local debido al daño de la célula huésped, lo que estimula aún más la síntesis de mediadores inflamatorios. Además, estas reacciones pueden provocar estornudos, dificultad para respirar al provocar inhibición de las vías respiratorias y elevar la temperatura de las mucosas. Estos virus, cuando se liberan, afectan principalmente al tracto respiratorio inferior, y los signos y síntomas existen clínicamente. Además, el virus afecta aún más a los linfocitos intestinales, las células renales, las células hepáticas y los linfocitos T. Además, el virus induce la apoptosis de las células T, provocando que la reacción de las células T sea errática, provocando el colapso total del sistema inmunológico(24,25).

5.1 Modo de transmisión

De hecho, se aceptó que la transmisión original se originó en un mercado de mariscos, que tenía la tradición de vender animales vivos, donde la mayoría de los pacientes habían trabajado o visitado, aunque hasta ahora no se conocía el riesgo de transmisión de COVID-19. sigue incompleto(16). Además, si bien los pacientes más nuevos no estuvieron expuestos al mercado y aún así contrajeron el virus de los humanos presentes allí, hay un aumento en el brote de este virus a través de la transmisión de persona a persona, con el hecho de que se ha generalizado. Al rededor del mundo. Esto confirma el hecho, similar a las epidemias anteriores, incluidas las del SARS y el MERS, de que este coronavirus exhibía potencial; transmisión de persona a persona, ya que recientemente fue declarada pandemia por la OMS.(26)

Las gotitas respiratorias son el principal vehículo de transmisión del coronavirus. Estas gotas pueden permanecer en la nariz o la boca o ingresar a los pulmones a través del aire inhalado. Actualmente, se sabe que la transmisión del COVID-19 de una persona a otra también se produce al tocar una superficie infectada o incluso un objeto. Sin embargo, con el escaso conocimiento actual de los sistemas de transmisión, en muchos países se han propuesto medidas de seguridad en el aire con un procedimiento de alto riesgo. Los niveles de transmisión, o las tasas de una persona a otra, difieren tanto según la ubicación como según la interacción con la participación en el control de infecciones. Se afirma que incluso los individuos asintomáticos o aquellos que se encuentran en su período de incubación pueden actuar

como portadores del SARS-CoV2. Con los datos y evidencia aportados por el eCDC, el periodo de incubación habitual es probablemente de 3 a 7 días, prolongándose en ocasiones hasta incluso 2 semanas, y la aparición de los síntomas típicos.

Pruebas de laboratorio para detectar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en casos humanos sospechosos

La evaluación de los pacientes con COVID-29 debe basarse en las características clínicas y también en factores epidemiológicos. Los protocolos de detección deben prepararse y seguirse según el contexto nativo. La recolección y análisis de muestras del individuo sospechoso se considera uno de los principios fundamentales para controlar y gestionar el brote de la enfermedad en un país. Los casos sospechosos deben ser examinados minuciosamente para detectar el virus con la ayuda de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Si un país o una región en particular no tiene las instalaciones para analizar las muestras, las muestras del individuo sospechoso deben enviarse a los laboratorios de referencia más cercanos según la lista proporcionada por la OMS.

También se recomienda que a los pacientes sospechosos se les realicen pruebas para detectar otros patógenos respiratorios mediante la realización de investigaciones de laboratorio de rutina según las pautas locales, principalmente para diferenciarlos de otros virus que incluyen el virus de la influenza, el virus de la parainfluenza, el adenovirus, el virus sincitial respiratorio, el rinovirus y las semanas humanas, y la aparición típica de síntomas desde el período de incubación hasta la infección tarda un promedio de 12,5 días.

6 DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Los síntomas de la COVID-19 siguen siendo muy similares a los de otras epidemias respiratorias del pasado, que incluyen el SARS y el MERS, pero en este caso la gama de síntomas abarca desde una rinitis leve hasta un shock séptico. En las otras epidemias se informaron algunos trastornos intestinales. Al examinarlos se observa afectación unilateral o bilateral compatible con neumonía viral en los pacientes, y en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos se observaron múltiples áreas de consolidación lobulares y subsegmentarias bilaterales.

Los pacientes comórbidos mostraron un curso clínico más grave de lo previsto en epidemias anteriores. El diagnóstico de COVID-19 incluye la historia completa del viaje; y el tacto, con pruebas de laboratorio. Es más preferible optar por el cribado serológico, que puede ayudar a analizar incluso las infecciones asintomáticas; Se están realizando varias pruebas serológicas para el SARS-CoV-2.

4.2 Replicación viral

Por lo general, la replicación del coronavirus ocurre dentro del citoplasma y está estrechamente asociada con el retículo endoplasmático y otros orgánulos de la membrana celular. Se cree que los coronavirus humanos invaden las células, principalmente a través de diferentes receptores. Para 229E y OC43, se sabía que la aminopeptidasa-N (AP-N) y un receptor que contiene ácido siálico, respectivamente,

funcionaban en esta función. Después de que el virus ingresa a la célula huésped y se produce un proceso de eliminación de la capa, el genoma se transcribe y luego se traduce. Un rasgo característico de la replicación es que todos los ARNm forman un grupo cerrado de 3 extremos típicos; sólo se traducen las porciones especiales de los 5 extremos. En total se producen unos 7 ARNm. Los códigos de ARNm más cortos y los demás pueden expresar la síntesis de otro segmento del genoma para la nucleoproteína. En la membrana celular, estas proteínas se recolectan y el ARN genómico se inicia como un tipo de partícula madura al brotar de las membranas celulares internas.

5 PATOGENIA

Los coronavirus son tremendamente precisos y maduros en la mayoría de las células epiteliales de las vías respiratorias, como se observa tanto in vivo como in vitro.