



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA.

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

**ASPECTOS CELULARES Y MOLECULARES COMO PREDISPOSICIÓN
EN LAS COMPLICACIONES DE LA COVID-19, PRODUCIDA POR EL
SARS-CoV-2**

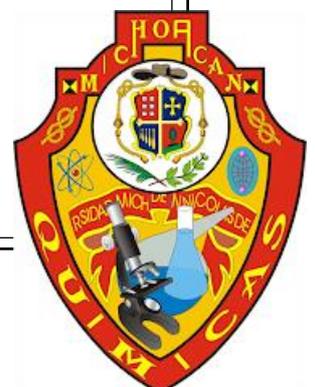
PRESENTA: **CHANTAL CHARLOTTE ROSALES CEJA**

**PROYECTO DE TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICA
FARMACOBIOLOGA**

ASESOR: **Dr. RAFAEL ORTIZ ALVARADO**

CO-ASESOR: **Dr. VÍCTOR MEZA CARMEN**

MORELIA, MICHOACÁN, NOVIEMBRE 2021



ÍNDICE DE FIGURAS.	3
RESUMEN	4
I. Introducción	5
1.2 Patógenos más comunes que causan zoonosis	5
1.3 Relación del coronavirus SARS CoV-2 con los murciélagos y otros animales	5
2. Virus	9
2.1 Concepto de virus y generalidades	9
2.2 Virus SARS CoV-2	10
2.2 Taxonomía del virus SARS- CoV 2 (clasificación y familias)	11
2. 3 Coronavirus (variedades de importancia clínica)	12
2.3.2 Zoonóticos (asociados con enfermedad respiratoria grave)	13
2. 4 Síndromes respiratorios agudos	14
3. Brote de SARS-CoV (año 2003)	14
3.1 Agente infeccioso	14
3.2 Historia natural de la enfermedad	14
3.3 Tratamiento utilizado	15
3.4 Control de la propagación de la infección	15
3.5 Brote del SARS-CoV-2 en Wuhan, República Popular de China	15
3.6. Consideraciones ecológicas y sociales de la república popular de China	16
4. Presencia clínica del SARS-CoV-2	16
4.1 Manejo del SARS-CoV-2 en la república popular de China	17
4.1.1 Vigilancia activa de casos	17
4.2 Cuarentena y diagnóstico rápido de casos	18
5. Relación de COVID-19 y neumonía atípica (consideraciones clínicas y celulares y diagnóstico diferencial)	18
5.1 Diseminación del SARS-CoV-2 en Europa y América	18
5.2 Declaratoria de pandemia de la organización de la salud	19
5.3 Diseminación del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos Mexicanos	19
5.4 Declaratoria de emergencia nacional en los Estados Unidos Mexicanos ante el SARS-CoV-2	20

5.5 Medidas de contención del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos Mexicanos	21
6 Identificación del agente infeccioso, SARS-CoV-2	21
6.1 Herramientas moleculares basadas en detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras clínicas.	21
6.2. Identificación del agente infeccioso, SARS-COV-2, a través de la detección del antígeno en muestras clínicas	24
6.3. Identificación de la respuesta inmunológica, ante el agente infeccioso, SARS-CoV-2, en muestras clínicas	25
6.4 Ensayos de flujo lateral inmunocromatográfico (pruebas rápidas).	26
6.5 Quimioluminiscencia (CLIA).	28
6.6 Valor clínico de las pruebas de laboratorio para el establecimiento de diagnóstico de la covid-19	28
7. Sistemas moleculares implicados en el proceso de infección y replicación del SARS-COV-2 (NRP1 y ECA-2).	29
7.1 Interacción virus-huésped y entrada viral	29
7.1.1 Los receptores CD147 y la neuropilina-1 (NRP1)	30
7.2 Sistema inmunológico, respuestas celulares y moleculares más importantes ante el SARS-CoV-2	31
8. Patologías más comunes relacionadas a complicaciones de la COVID 19	34
8.1 Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.	34
8.1.1 Hipertensión arterial	35
8.1.2 Enfermedades previas a nivel pulmonar	36
8.2 Órganos y sistemas con mayor compromiso en la COVID-19	36
8.2.1 Tejido Pulmonar	36
8.2.2 Daño al tubo digestivo y al hígado	36
8.2.3 Enfermedad cardiovascular	36
8.2.4 Nefropatía por el virus SARS-CoV-2	37
8.2.5 Afectación neurológica	37
9. Estado nutricional de paciente (vitaminas D y C)	37
III. CONCLUSIÓN	38

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Organización del genoma de los coronavirus y filogenia del subgénero	7
Figura 2. Comparación del uso de codones sinónimos relativos (RSCU) entre 2019 - nCoV y sus supuestos reservorios de animales silvestres	9
Figura 3. Micrografía electrónica de una partícula de virus SARS-CoV-2 (variante B.1.1.7 del Reino Unido)	11
Figura 4. Mapa conceptual de la taxonomía del SARS-CoV-2	12
Figura 5. Árbol filogenético de los coronavirus de importancia médica y otros coronavirus animales	13
Figura 6. Curva epidémica de COVID-19 en China continental	16
Figura 7. Diseminación del SARS- CoV-2 en México.	20
Figura 8. Técnica RT-PCR	24
Figura 9. Gráfica sobre la respuesta inmunológica posterior a la infección por SARS-CoV-2	26
Figura 10. Esquematización de prueba rápida de flujo lateral inmunocromatográfico para la detección de anticuerpos IgM e IgG	27
Figura 11. Esquematización de los pasos del ELISA indirecto	28
Figura 12. Replicación del SARS-CoV-2	30
Figura 13. Respuesta inmunitaria ante el SARS-CoV-2. El diagrama indica las principales moléculas y células involucradas en el proceso inmunitario ante el SARS-CoV-2	33
Figura 14. Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina.	35

RESUMEN

Las ciencias químicas y sus especialidades son de suma relevancia en el manejo, control y prevención de ciertas complicaciones ocasionadas por la actual enfermedad denominada COVID-19 producida por el agente patógeno de origen viral SARS-CoV-2. En este trabajo se describen los aspectos biológicos generales de la enfermedad, teniendo como principal objetivo dar una perspectiva más amplia sobre la problemática que se está viviendo por causa de este agente viral. Se menciona desde una perspectiva zoonótica como posible origen de dicha enfermedad, la forma en que se ha manejado esta misma, así como aspectos celulares y moleculares que influyen en la inmunidad contra este agente patógeno SARS- CoV-2. Todo esto con la finalidad de dar un panorama más amplio para el entendimiento de futuras epidemias o pandemias. La información de este trabajo fue con base a una revisión exhaustiva enfocada a los artículos más relevantes de revistas científicas de las cuales se realizó la investigación.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, zoonótica, inmunidad, pandemia

ABSTRACT

Chemical sciences and their specialties are of great relevance in the management, control and prevention of certain complications caused by the current disease called COVID-19 produced by the viral pathogen SARS-CoV-2. In this work, it is described the general biological aspects of the disease, having as main objective to give a wider perspective on the problem that is being experienced due to this viral agent. It is mentioned from a zoonotic perspective as a possible origin of this disease, the way in which this disease has been handled, as well as cellular and molecular aspects that influence immunity against this pathogen SARS-CoV-2. All this in order to provide a broader scope for future epidemics or pandemics. The information of this work was based on an exhaustive review focused on the most relevant articles of scientific journals from which the research was conducted.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, zoonotic, immunity, pandemic

I. Introducción

1.1 Definición de zoonosis

Una zoonosis es una enfermedad infecciosa que ha pasado de un animal a humanos. Los patógenos zoonóticos pueden ser bacterias, virus, parásitos o agentes no convencionales y propagarse a los humanos por contacto directo o a través de los alimentos, el agua o el medio ambiente. Estas infecciones representan un problema importante de salud pública en todo el mundo debido a nuestra estrecha relación con el medio agrícola, la vida cotidiana (animales de compañía) y el entorno natural. Las zoonosis también pueden causar alteraciones en la producción y el comercio de productos de origen animal destinados a la alimentación y otros usos (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Algunos estudios muestran la relevancia de las zoonosis, indicando que más del 70 % de las infecciones emergentes de los últimos cuarenta años han sido zoonosis. Con frecuencia, estos patógenos zoonóticos no afectan a los animales en los que residen, pero pueden representar un riesgo enorme para los humanos que no tienen inmunidad natural contra ellos (Peinado, 2020).

1.2 Patógenos más comunes que causan zoonosis

Entre los agentes infecciosos más frecuentes asociados a zoonosis en el caso de los hongos se encuentran: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagraphytes*. En cuanto a los parásitos: *Cryptosporidium spp.*, *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Taenia*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spirales*. Entre las bacterias se han descrito: *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*, *Ehrlichia canis*, *Leptospira spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*. Además, se han descrito diversos virus pertenecientes a diferentes familias como: *Flavavirus*, *Hantavirus*, *Rhabdovirus* (Dabanch, 2003).

1.3 Relación del coronavirus SARS CoV-2 con los murciélagos y otros animales

Existen diversas teorías relacionadas al origen del SARS-CoV-2. Entre estas destaca dos, en la cual se menciona la teoría por un origen zoonótico, y la teoría por selección natural en personas tras haber cruzado la barrera especie. En esta última teoría se basa en la infección de seis mineros por un agente tipo SARS, con sintomatología muy similar a la provocada por SARS-CoV-2 en el 2012. Esta teoría considera la adaptación del agente al ser humano, considerando a uno de estos pacientes como el paciente cero de la actual pandemia y, a estos mineros se les realizó toma de muestras y por ende la posible infección accidental en 2019, tras la manipulación de estas muestras (Estévez, 2020).

Respecto a la teoría por transmisión por zoonosis, se considera que el origen del SARS-CoV-2 está en ciertos animales ya que el genoma de este virus está muy relacionado genéticamente a los coronavirus de los murciélagos en el caso del virus Bat-SL-CoVZC45 y el Bat-SL-CoVZXC21, estos

últimos están presentes y son característicos de los murciélagos de especie *Rhinolophus sinicus*, de la familia *Rhinolophidae*. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV-2 sería algún murciélago salvaje de la zona de Asia, cercana a la ciudad de Wuhan, China. Este coronavirus SARS-CoV-2 sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago y el virus de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario aún desconocido) (Reina, 2020).

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena de unos 30.000 nucleótidos y posee 6 ORFs (open reading frames, o marcos de lectura abierta en español). La secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la ARN-polimerasa, ARN-dirigida y el gen estructural S el cual codifica para la proteína de la espícula externa, muestran que las cepas humanas constituyen un linaje muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13). La proteína S del nuevo coronavirus presenta alrededor del 75% de identidad con la de los otros coronavirus conocidos, pero posee una identidad del 93% con una proteína homóloga procedente del coronavirus Bat-SL-CoVZXC21, este coronavirus es característico de los murciélagos de especie *Rhinolophus sinicus*. La proteína S de la superficie de los coronavirus es la encargada de su unión al receptor celular del humano y del proceso de fusión con la misma, determinando con ello el tropismo y la capacidad de transmisión en un nuevo huésped, además esta proteína S es el antígeno inmunodominante y es la principal proteína reconocida por el sistema inmune del huésped. Para que la proteína S pueda ejercer su función, está debe ser hidrolizada por las proteasas de las células pulmonares dando lugar al fragmento S1, el cual es responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión (Reina, 2020).

A pesar de la importancia de los murciélagos en la biología evolutiva de los coronavirus, en el caso del nuevo coronavirus no parece que se haya producido el paso directo desde este animal al ser humano. Las principales razones que apoyan este hecho son que: el brote se inició a finales de diciembre de 2019, período en el cual la mayoría de especies de murciélagos de la región de Wuhan están hibernando; según los epidemiólogos Chinos en el mercado de Huanan (Wuhan) no se encontraron ni se vendían murciélagos, ya que era de pescado y mariscos, aunque sí se encontraron otros mamíferos convencionales como roedores, cerdos; la identidad de la secuencia genética del SARS-CoV-2 y de su homólogo el Bat-SL-CoVZC45 es inferior al 95%, lo cual indica que forma una rama filogenética distinta del humano, por lo que este virus del murciélago y su semejante (Bat-SL-CoVZXC21) no se pueden considerar como los ancestros directos del SARS-CoV-2 de humano; y en otros coronavirus previos causantes de epidemias humanas siempre se pudo encontrar un huésped intermedio, por lo tanto en este caso en principio también debe de existir, aunque aun son se ha demostrado su existencia (Reina, 2020).

Se cree que los pangolines pudieron ser un animal que fue el origen de la transmisión a los humanos. Los pangolines (orden de mamíferos *Pholidota*) son una de las especies de mamíferos más traficadas ilegalmente. Debido a esto, esta especie se ubica en especie de peligro de extinción,

ya que se utiliza como fuente de alimento y sus escamas se emplean en la medicina tradicional China (Tsan y col. 2020).

Por otro lado, mediante análisis metagenómicos de muestras de tejidos pulmonares sanguíneas e intestinales, reveló la presencia en el 15% (6 de 43) de las muestras de secuencias de coronavirus, relacionadas con el SARS-CoV-2 en el pangolín de Malasia (*Manis javanica*). Todos estos coronavirus tienen organizaciones genómicas similares a las del SARS-CoV-2, con once marcos de lectura abierta pronosticados (ORFs). (**Figura 1A**) (Tsan-Yuk, y otros, 2020). Especialmente son similares en la secuencia genética que codifica la proteína S de unión al receptor ACE2 celular. Algunos autores consideran que este mamífero debería ser considerado como el huésped intermediario y retirarlo de los mercados para prevenir nuevas transmisiones zoonóticas (Reina, 2020).

Por otra parte, la información a partir de las secuencias de los nuevos genomas confirmaron una vez más la ubicación de los virus de pangolín en relación directa con el SARS-CoV-2 en el árbol filogenético (**Figura 1B**), más lejos que del virus del murciélago de herradura RaTG13, pero más cerca que todo lo demás. De manera similar se confirmó que el sitio de unión al receptor ACE2 en los virus de pangolín es muy similar al correspondiente del SARS-CoV-2.

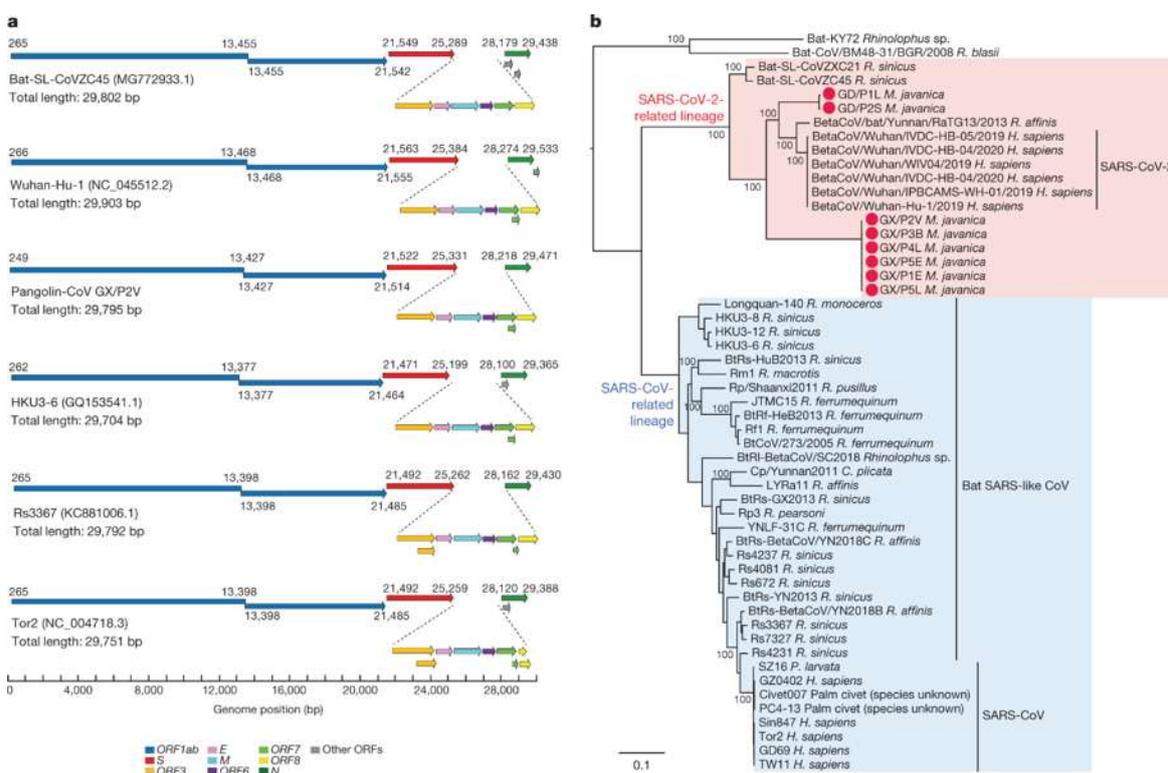


Figura 1. Organización del genoma de los coronavirus y filogenia del subgénero Sarbecovirus, género *Betacoronavirus*. La figura 1A muestra la organización del genoma de los coronavirus, incluidos los coronavirus pangolín obtenidos en este estudio, con los ORF predichos que se muestran en diferentes colores (ORF1a se omite para mayor claridad). La cepa de coronavirus de pangolín GX / P2V se muestra con su longitud de secuencia. A modo de comparación, se incluyen

las secuencias humanas NC_045512.2 y NC_004718.3, y las secuencias de murciélagos MG772933.1, GQ153541.1 y KC881006. La figura 1B indica la relación filogenética del subgénero *Sarbecovirus* (género *Betacoronavirus*; n = 53) estimada a partir de los genes concatenados ORF1ab, S, E, M y N. Los círculos rojos indican las secuencias del coronavirus del pangolín. GD / P1L es la secuencia de consenso reensamblada a partir de datos brutos publicados anteriormente. Las filogenias se estimaron utilizando un enfoque de máxima verosimilitud que utilizó el modelo de sustitución de nucleótidos GTRGAMMA y 1.000 réplicas de arranque. Los nombres científicos de los murciélagos hospedadores se indican al final de los nombres de las secuencias y se abrevian como sigue: *C. plicata*, *Chaerephon plicata*; *R. affinis*, *Rhinolophus affinis*; *R. blasii*, *Rhinolophus blasii*; *R. ferrumequinum*, *Rhinolophus ferrumequinum*; *R. monoceros*, *Rhinolophus monoceros*; *R. macrotis*, *Rhinolophus macrotis*; *R. pearsoni*, *Rhinolophus pearsoni*; *R. pusillus*, *Rhinolophus pusillus*; *R. sinicus*, *Rhinolophus sinicus*. También se muestran las secuencias de civeta de palma (*P. larvata*, *Paguma larvata*; especies no especificadas para las secuencias de Civet007 y PC4-13) y humanas (*H. sapiens*, *Homo sapiens*) (Tsan-Yuk y col. 2020).

1.4 Relación de serpientes y otras especies con el SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus además también tendría similitud con virus endémicos de especies de serpientes. Se considera que la secuencia genética de coronavirus de ciertas serpientes le habría permitido al nuevo virus adquirir la capacidad para infectar al ser humano. Sin embargo, es la primera vez que se describen a las serpientes como huésped de coronavirus (Reina, 2020).

Hay que destacar que hay mayor similitud entre las secuencias de los coronavirus del murciélago y las serpientes en cuanto a la similitud en el uso de codones sinónimos, el cual se refiere a la aparición de codones sinónimos en el ADN codificante. En comparación con los de murciélago, pájaro, marmota, humano, manis y erizo. Ya que tienen mayor relación usando un comparativo entre la distancia euclidiana del uso de codones sinónimos relativos (**Figura 2**).

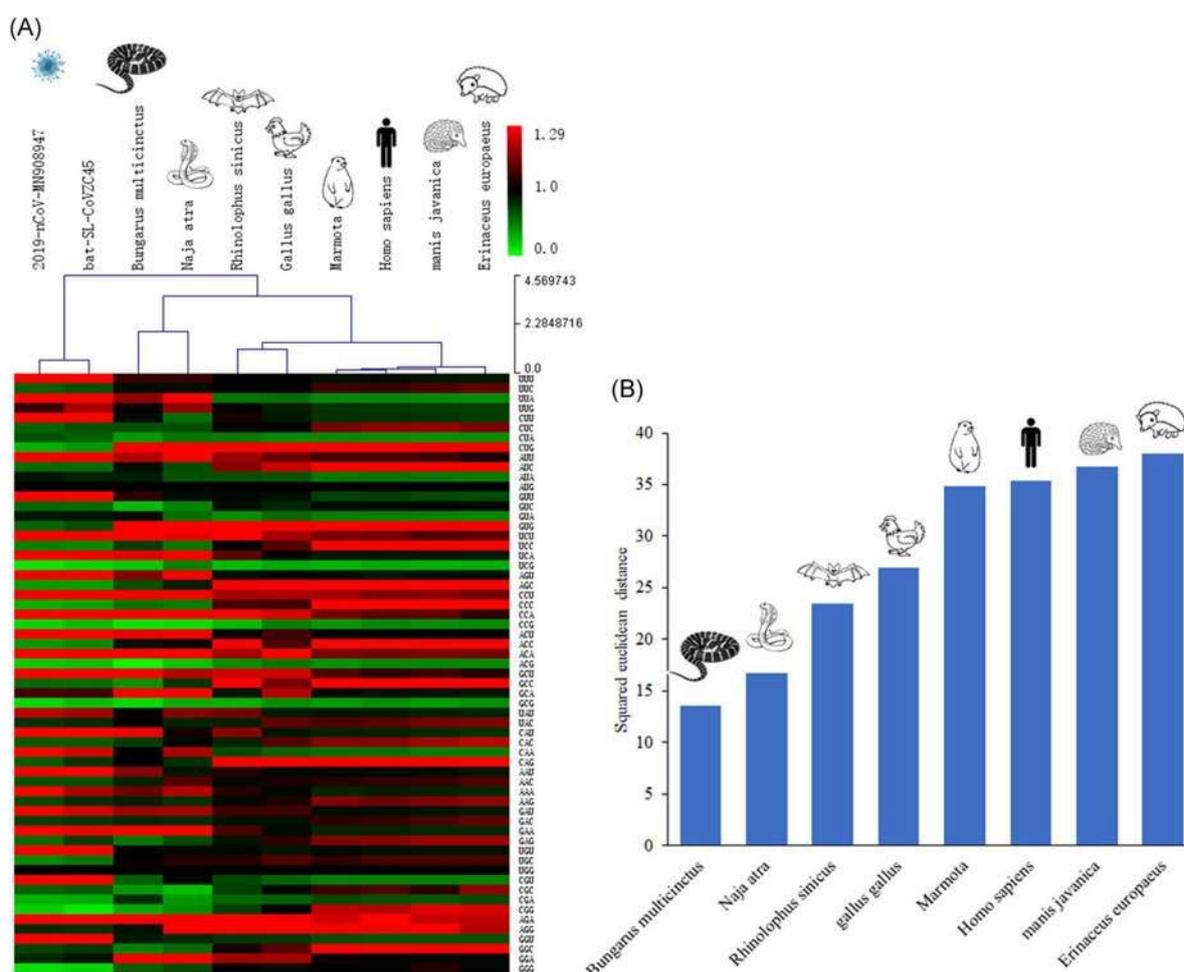


Figura 2. Comparación del uso de codones sinónimos relativos (RSCU) entre 2019 - nCoV y sus supuestos reservorios de animales silvestres. Estos animales silvestres pueden ser: *Bungarus multicinctus*, *Naja atra*, *Rhinolophus sinicus*, *Gallus gallus*, *Marmota*, *Homo sapiens*, *Manis javanica* y *Erinaceus europaeus*. Mapa de calor resultante del análisis de conglomerados de la RSCU entre diferentes especies animales (Figura 2 A). En cuanto a la (Figura 2 B). Hay una comparación de la distancia euclidiana al cuadrado entre 2019 - nCoV y diferentes especies animales. La distancia euclidiana al cuadrado se calculó sobre la base de la RSCU Comparación del uso de codones sinónimos relativos (RSCU) entre 2019 - nCoV y sus supuestos reservorios de animales silvestres (Wei y col. 2020).

2. Virus

2.1 Concepto de virus y generalidades

Un virus es un conjunto de genes que están formados por DNA o RNA estos están empaquetados con un recubrimiento que contiene proteínas llamado cápside. Algunos virus también tienen una bicapa lipídica en su envoltura. La partícula viral completa resultante se denomina virión. Los virus

son parásitos intracelulares obligados estos tienen una fuerte dependencia de los componentes estructurales y metabólicos de la célula hospedadora. Los virus no tienen organelos celulares como son: el núcleo, citoplasma, mitocondrias u otros organelos celulares. Son denominados virus humanos aquellos que infectan a los humanos. La reproducción viral requiere de una célula hospedadora ya que la partícula viral la infectará, programará a la maquinaria celular para que sintetice los componentes virales y ensamblará los nuevos viriones, estos son llamados viriones progenie o virus hijos. La célula hospedadora infectada puede producir cientos de miles de nuevos viriones, de esta manera se ocasiona la muerte celular y por consiguiente daño a los tejidos. Se puede ocasionar también una infección viral aguda, seguida de una depuración viral. En algunas ocasiones esta célula infectada sobrevive, lo que da como resultado una producción viral persistente y una infección crónica esta puede permanecer asintomática, y producir un estado patológico crónico o conducir a una reincidencia de la infección. Algunas ocasiones, después de una infección aguda, se puede causar una infección crónica con pocos síntomas o ninguno, pero se acumula el daño. Algunas veces, un virus no logra reproducirse y, en vez de ello, ingresa en un estado latente del cual puede reactivarse más adelante (Kenneth, 2017).

2.2 Virus SARS CoV-2

En el mes de febrero del año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombra como: COVID-19 a la nueva enfermedad, más tarde el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) le da el nombre de SARS-CoV-2 al virus que la causa (Bevova y col. 2020).

En el caso de los coronavirus son virus de ARN sentido positivo, presentan una membrana lipídica, la cadena de ARN contiene entre 27 y 32 kb, tiene viriones esféricos y su particular característica son las proyecciones superficiales en forma de espículas que simulan una corona solar. Tienen de 6 a 11 marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés). El primer ORF representa aproximadamente 67% del genoma y codifica 16 proteínas no estructurales (nsp), los otros ORF codifican a proteínas accesorias y estructurales. El número de proteínas accesorias varía dependiendo la especie y las proteínas estructurales son la glicoproteína de superficie, conocida como espícula o "Spike" (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N) (**Figura 3**) (Palacios, 2020).

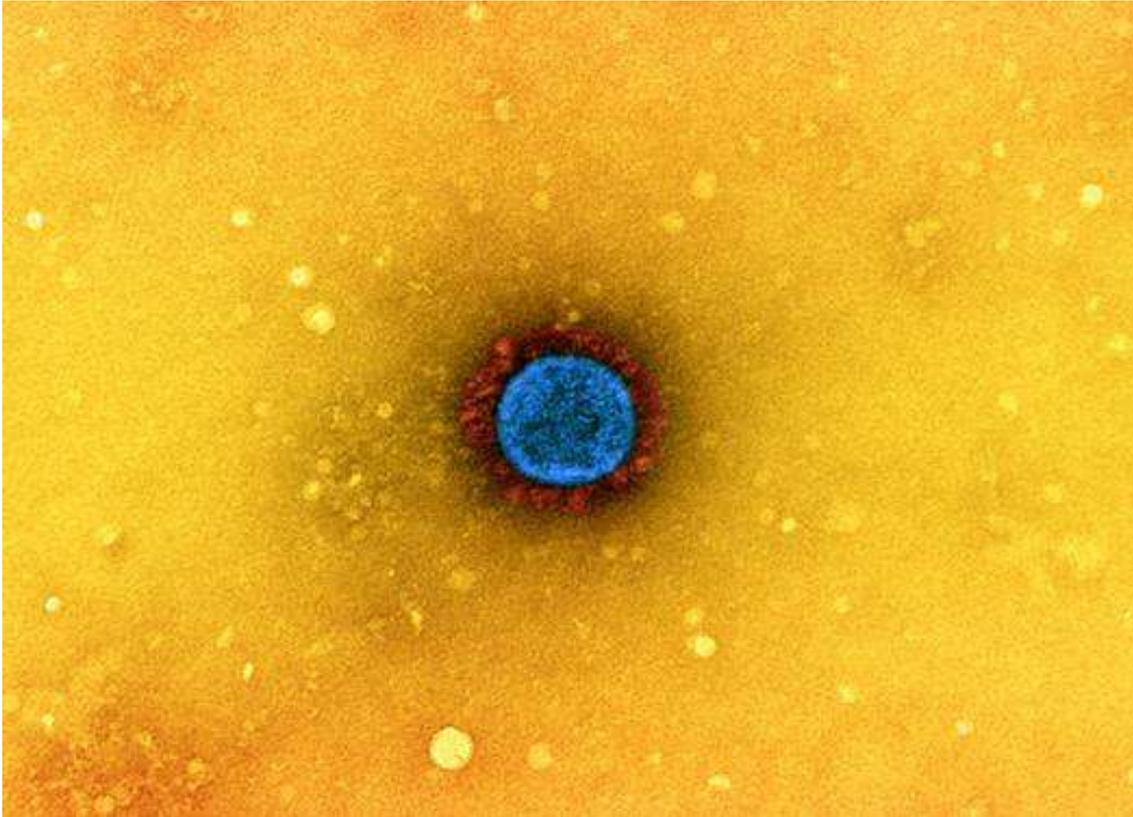


Figura 3. Micrografía electrónica de una partícula de virus SARS-CoV-2 (variante B.1.1.7 del Reino Unido), esta es una imagen tomada de una muestra de un paciente y cultivada en cultivo celular. Las proyecciones prominentes (rojo) que se ven en el exterior de la partícula del virus (azul) son proteínas de pico permiten que el virus se adhiera e infecte a las células huésped y luego se replique (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, 2020).

2.2 Taxonomía del virus SARS- CoV 2 (clasificación y familias)

El virus SARS-CoV-2 se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae* (Aguilar, y otros, 2020). Es un nuevo virus que pertenece a la subfamilia *Coronavirinae* género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) orden *Nidovirales*, y dentro de ellos al clado o linaje 2 (Reina, 2029). En la (**Figura 4**) se ilustra un mapa conceptual de la clasificación y familia del SARS-CoV-2.

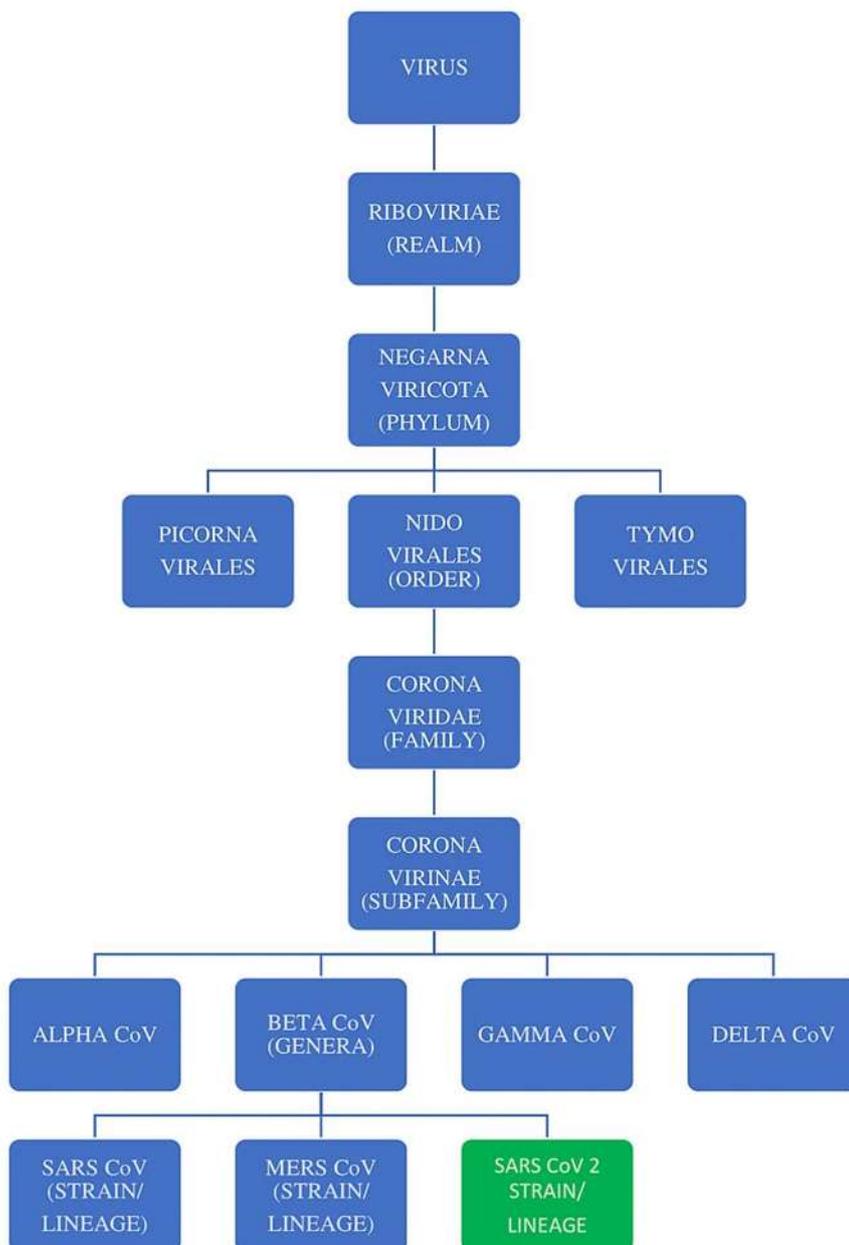


Figura 4. Mapa conceptual de la taxonomía del SARS-CoV-2. En este mapa se muestra la clasificación y familia del SARS-CoV-2 (Mahendra y col. 2020).

2. 3 Coronavirus (variedades de importancia clínica)

Los virus incluidos en el grupo de los alfa-coronavirus producen infecciones respiratorias leves o moderadas, mientras que algunos de los miembros del grupo beta-coronavirus también producen este tipo de infecciones. Mientras que el resto de este subgrupo, como el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 y el MERS-CoV son causantes de epidemias e infecciones respiratorias graves (Reina, 2020).

Son siete los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy (**Figura 5**). Desde un punto de vista epidemiológico existen dos clasificaciones: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (Díaz y col. 2020).

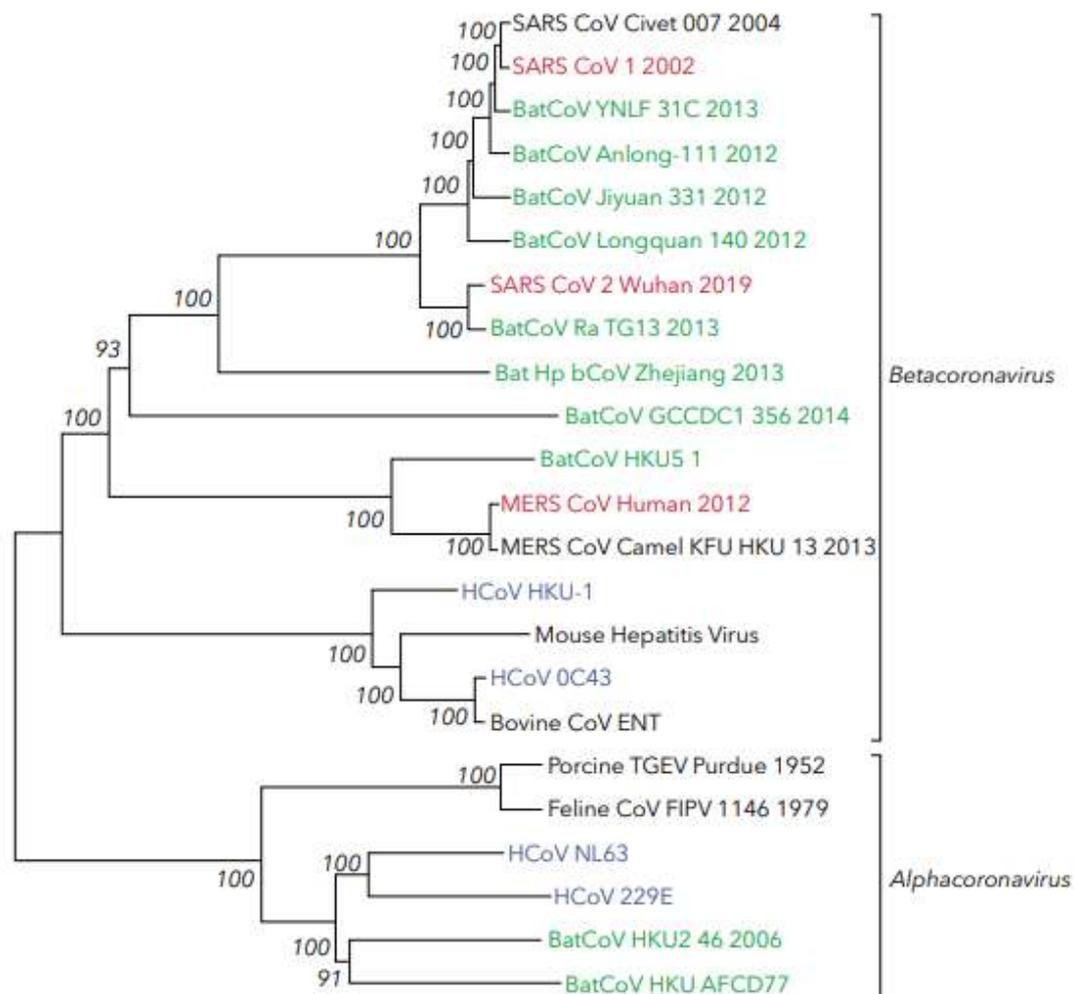


Figura 5. Árbol filogenético de los coronavirus de importancia médica y otros coronavirus animales. Los coronavirus humanos (HCoV) adquiridos en la comunidad se muestran en azul, los coronavirus zoonóticos en rojo, los encontrados en murciélagos en verde, y otros coronavirus de animales en negro. Los números cerca a los nodos de árbol corresponden al soporte estadístico o valor de “bootstrap” (Díaz y col. 2020).

2.3.1 Virus adquiridos en la comunidad (asociados con enfermedad respiratoria leve).

Son de gran relevancia a nivel mundial, llamados HCoV comunes estos normalmente causan una enfermedad leve del tracto respiratorio superior y contribuyen al 15%- 30% de los casos de resfriado común en humanos adultos, aunque en bebés, personas mayores o pacientes inmunodeprimidos pueden ser mortales. Estos coronavirus son: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1.

2.3.2 Zoonóticos (asociados con enfermedad respiratoria grave)

No suelen ser comunes, pero han ocasionado gran impacto en la población a su llegada estos son: SARS-CoV. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). MERS-CoV, Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), SARS-CoV-2. Coronavirus de COVID-19 (Ding y col. 2021).

2. 4 Síndromes respiratorios agudos

El síndrome agudo respiratorio severo o *severe acute respiratory syndrome* (SARS), por sus siglas en inglés, se define como una enfermedad aguda, febril, infecto-contagiosa que en los casos graves produce falla pulmonar severa. Se caracteriza por poseer síntomas como fiebre elevada, tos seca, disnea y frecuentemente infiltrados pulmonares e hipoxemia (Cruz y col. 2003).

3. Brote de SARS-CoV (año 2003)

En este siglo surgió una nueva enfermedad infecciosa de origen viral denominada SARS-CoV. Todo comenzó en noviembre del 2002 cuando falleció un hombre debido a una misteriosa enfermedad respiratoria aguda en la provincia de Guangdong (China Popular). Posteriormente fue propagada sin notificación científica, hasta que en febrero del 2003 se difunde la existencia de esta enfermedad, y el 12 de marzo del 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la alerta mundial bautizando a esta nueva enfermedad con el nombre de Síndrome Respiratorio Agudo Severo ("SARS"). Se reportaron casos en Europa, América del Norte y del Sur (Brasil y Colombia), Asia (92% de estos casos en China), África.

Ha sido la primera enfermedad viral de tipo epidémico que en un tiempo récord ha sido diagnosticada, controlada evitando su diseminación (García y col. 2003).

3.1 Agente infeccioso

En cuanto al agente infeccioso "SARS" es un virus perteneciente al género Coronavirus, es un virus de tipo RNA cadena sencilla con polaridad positiva, y familia Coronaviridae. A temperaturas mayores de 56 °C el virus se inactiva rápidamente ante desinfectantes y fijadores comunes (Castro, 2003).

3.2 Historia natural de la enfermedad

La principal forma de transmisión reportada, involucraba la vía aérea permaneciendo en el ambiente alrededor de 3 horas. En cuanto a los síntomas destacaban: fiebre, tos, dolor muscular, dificultad para respirar, dolor de cabeza intenso, malestar general, escalofríos y diarrea. El período de incubación que se reportó inicialmente comprendía de 2-7 días. En un 10 %-20 % de los casos, se requirió intubación y ventilación mecánica. No se vieron afectadas las funciones renales. En los exámenes de laboratorio se presentó principalmente: linfopenia, trombocitopenia, proteína C reactiva alta, elevación de las transaminasas, elevación de la deshidrogenasa láctica, así como

trastornos electrolíticos. Entre los pacientes los casos graves predominaron en adultos entre 25 y 70 años con una media de 54 años. La mortalidad reportada fue entre 4 y 6% (García y col. 2003).

3.3 Tratamiento utilizado

Los tratamientos utilizados principalmente se basaron en antibióticos (cefalosporinas de tercera generación y un macrólido, entre otros). Combinación del antiviral ribavirina con corticoides a dosis altas, e inmunización pasiva con plasma de pacientes en estado de convalecencia.

3.4 Control de la propagación de la infección

Se basó en la detección temprana de casos, aislamiento y el manejo de los contactos. En caso de personas sospechosas debían de ser hospitalizadas y aisladas hasta la etapa de convalecencia. Todo el personal del hospital involucrado, usaban un equipo de protección que incluía el uso de mascarilla, lentes protectores, guantes y mandil. Además de estar entrenado para mantener las medidas de control de infección en el cuidado del paciente con SARS (García y col. 2003).

3.5 Brote del SARS-CoV-2 en Wuhan, República Popular de China

El 31 de diciembre del 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida que fue rápidamente comunicado a la OMS. El 7 de enero de 2020 se aisló a los pacientes por un posible nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV. Posteriormente el 30 de enero del 2020 la OMS declara que esta enfermedad era una emergencia internacional de salud. Ya para el 11 de febrero de 2020 la OMS estableció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (coronavirus disease-2019) y se designó provisionalmente al coronavirus causante como SARS-CoV-2 (Reina, 2020).

A partir del surgimiento del brote el número de casos creció rápidamente (**Figura 6**), y alcanzó su pico máximo posterior a 49 días. Después de que las autoridades Chinas realizaron medidas de control ya para el 23 de enero de 2020, el brote mostró una disminución en cuanto al número de casos. Posteriormente, a mediados de marzo, la mayoría de los casos fueron importados o relacionados con importaciones.

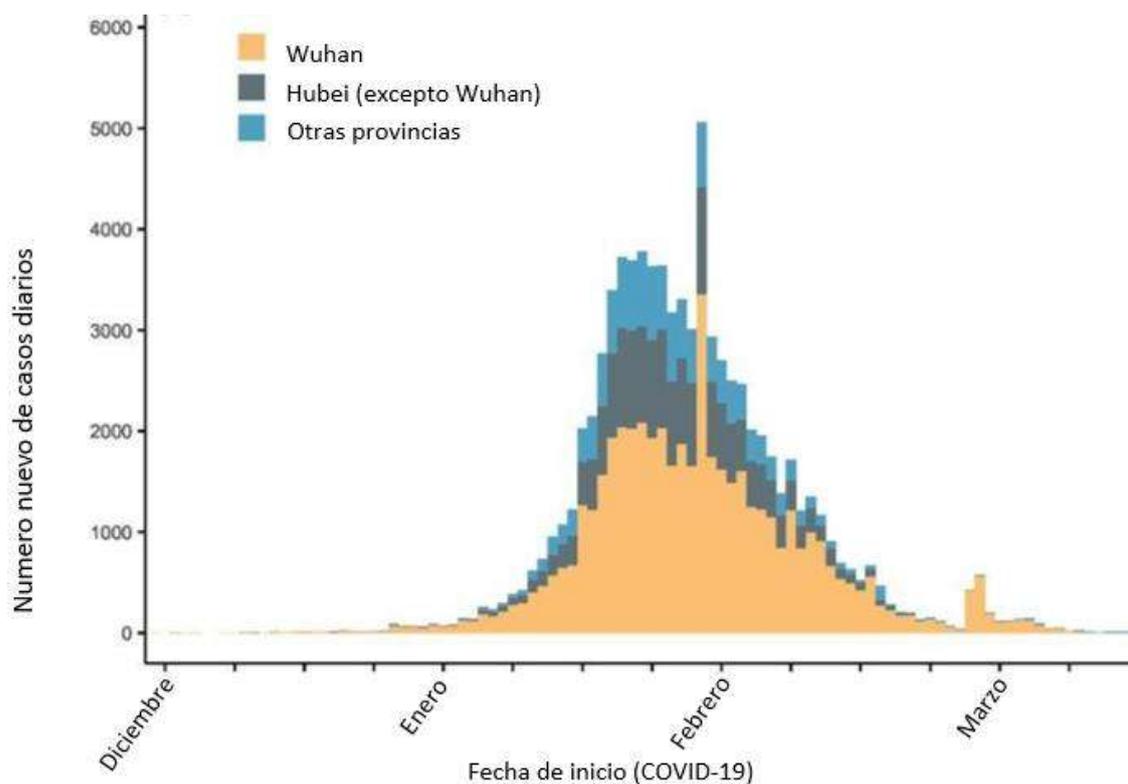


Figura 6. Curva epidémica de COVID-19 en China continental. Se ilustra la evolución de COVID-19 por fecha de inicio desde el primer caso del 8 de diciembre y la posterior descendencia del mismo, esto en relación de Wuhan, provincia de Hubei excepto Wuhan y otras provincias (Zhao, y otros, 2020).

El SARS-CoV-2 tendió a infectar a personas de 50 años o más, en la cual la mediana de edad fue de 52 años, predominando los casos de hombres y con más riesgo de sufrir COVID-19 grave y a la muerte. El 26 de abril de 2020 llegó a su fin el primer brote de COVID-19, en China continental (Zhao y col. 2020).

3.6. Consideraciones ecológicas y sociales de la república popular de China

El incremento del producto interno bruto ha dejado a China en crisis ecológicas como resultado de la extracción de recursos, su procesamiento, el consumo y la eliminación de residuos. Estos problemas medioambientales son temas de gran relevancia en China porque indican la urgente necesidad de encontrar un nuevo paradigma de desarrollo con la finalidad de mejorar las condiciones ecológicas y sociales (Martínez y col. 2018).

4. Presencia clínica del SARS-CoV-2

En cuanto a las características clínicas, se encontró la presencia de SARS-CoV-2 principalmente en las personas con una edad promedio de 49 años, con una prevalencia masculina. Se reportó que las personas infectadas pudieron ser asintomáticas o presentaron diversos signos y síntomas que oscilaron desde leves a muy graves. Los más comunes incluyeron: fiebre, dificultad respiratoria, tos seca, fatiga, diarreas, expectoración, odinofagia, cefalea, dolores musculares, náuseas o vómitos y congestión nasal. También se observó que algunos afectados perdieron el sentido del olfato y del gusto durante varios días. En los casos de infección cuyo cuadro clínico no complicaba las vías respiratorias bajas o con neumonía ligera, poseían también algunos de los síntomas anteriores (no posee signos ni síntomas de gravedad). En estos casos leves, no existen signos de insuficiencia respiratoria de gravedad y los pacientes suelen presentar una saturación de oxígeno (SpO₂) mayor de 90 %. En el caso de neumonía grave: presenta signos de gravedad con una saturación de oxígeno (SpO₂) menor a 90 % y en ocasiones dolor pleurítico.

se reportó inicialmente que el 80 % de los casos por la enfermedad COVID-19 era leve, un 15 % de los pacientes mostró sintomatología grave que requieren hospitalización y un 5 % desarrolló síntomas muy graves que debían tratarse en unidades de cuidados intensivos. Fue de vital importancia la detección temprana ya que algunos de los infectados pueden ser asintomáticos, pero seguir transmitiendo la infección.

En cuanto a los resultados de laboratorio se ha observado en pacientes con casos con menor gravedad: leucopenia y linfopenia. En pacientes con mayor gravedad: alteraciones en la coagulación, especialmente del Dímero D elevado tiempo de protrombina, citólisis hepática productos nitrogenados elevados. Estas complicaciones se sugiere están dadas debido a la tormenta de citocinas se asocia con la gravedad de la enfermedad. Estas complicaciones pueden ser: fallo renal, daño pulmonar agudo, shock séptico y neumonía asociada a ventilación mecánica. El fallo multiorgánico en ocasiones provocan la muerte (Pérez y col. 2020).

4.1 Manejo del SARS-CoV-2 en la república popular de China

Las principales medidas de salud pública implementadas en la República Popular de China fueron: Informar al público sobre el brote inexplicable de neumonía viral, vigilancia intensiva e investigaciones epidemiológicas, búsqueda de casos, cuarentena y manejo, saneamiento y desinfección ambiental y cierre del mercado de mariscos de Huanan el 1 de enero del 2020, observación médica de contactos cercanos para obtener evidencia de transmisión de persona a persona, comunicación pública de riesgos, esfuerzos para mejorar la conciencia pública y adopción de medidas de autoprotección, comunicación con la OMS y otros países, aislamiento de virus y secuenciación de ARN, establecimiento y uso compartido de kits de detección de PCR (Notificación de la Comisión de Salud Municipal de Wuhan sobre neumonía viral inexplicable, 2020).

4.1.1 Vigilancia activa de casos

Se identificaron los posibles casos positivos para SARS-CoV-2, y posteriormente a contactos cercanos. El gobierno designó instituciones médicas en cada ciudad, estas atendieron a pacientes

con síntomas febriles, sospechosos o confirmados para SARS- CoV-2. Estos fueron puestos en cuarentena para realizar su diagnóstico. En todos los centros de tráfico intenso de personas (aeropuerto, estación, muelle, entrada del metro etc.) se instalaron estaciones de monitoreo de temperatura corporal. Además, se indicó a empresas, y otras instituciones tomar medidas precisas como vigilancia de síntomas e identificación de casos sospechosos (Tie-Long y col. 2020).

4.2 Cuarentena y diagnóstico rápido de casos

Se hizo una clasificación la cual se basaba en la guía para el diagnóstico y manejo de COVID-19 estas clasificaciones fueron: casos sospechosos, confirmados por laboratorio, diagnosticados clínicamente, casos de muerte, casos de recuperación, casos de tipo leve, general, grave y crítico, infección asintomática y contacto cercano. Se indicó a la población cuarentena a los posibles casos positivos para SARS-CoV-2, y posteriormente a contactos cercanos. Sin embargo, debido al aumento de casos se indicó cuarentena a toda la población (Tie-Long y col. 2020).

5. Relación de COVID-19 y neumonía atípica (consideraciones clínicas y celulares y diagnóstico diferencial)

Las neumonías atípicas anteriormente se relacionaban a neumonías víricas adquiridas en la comunidad, estas eran clínica y radiológicamente distintas de las neumonías bacterianas. Actualmente son referidas a infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por patógenos como son: *Chlamydia psittaci* (psitacosis), *Francisella tularensis* (tularemia), *Coxiella burnetii* (fiebre Q), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella* especies. Las causas recientemente reconocidas de NAC, son: síndrome respiratorio agudo severo (SARS), hantavirus e influenza aviar. Estas no se consideran "neumonías atípicas", pero deben considerarse NAC virales.

No queda claro la forma de diferenciar las neumonías típicas de las atípicas. Se han comparado los hallazgos clínicos y de laboratorio individuales de patógenos típicos y atípicos, sin embargo, hay pocas diferencias en hallazgos aislados (Cunhaa, 2006).

En el caso del SARS-CoV-2, es un tema muy controversial y se debate si la neumonía COVID-19 grave debe clasificarse como otra causa del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), o como un subtipo particular de SARS con características fisiopatológicas muy distintas en las cuales se necesita un enfoque diferente para el manejo ventilatorio.

Mediante diversos estudios e investigaciones concluyen que el SARS por COVID-19 debe considerarse como un subconjunto atípico de SARS debido a que los pacientes con SARS por COVID-19 tenían una hipoxemia más grave (Goligher y col. 2020).

5.1 Diseminación del SARS-CoV-2 en Europa y América

En cuanto a la diseminación del SARS- CoV-2, los primeros casos se detectaron en Europa fueron en Francia el 24 de enero de 2020 y en Alemania el 28 de enero de 2020. Posteriormente se

detectaron otros casos al 21 de febrero de 2020, de los cuales otros 14 casos relacionados a los casos iniciales en Alemania, 7 casos estaban vinculados a los casos iniciales en Francia y 12 casos eran de origen desconocido. Sin embargo, es difícil sacar conclusiones firmes sobre la fuente, el número y el momento de la introducción del SARS-CoV-2 en Europa (Nadeau y col. 2020).

Los primeros reportes que indican los primeros casos de pacientes con SARS-CoV-2 en las Américas fueron entre el 21 de enero y el 28 de febrero del 2020, siendo notificados 33 casos confirmados de COVID-19 en cuatro (4) países: los Estados Unidos de América 15 casos, Canadá 15 casos, Brasil 1 caso y México 2 casos. En los casos de América del sur siendo Brasil y México los 3 casos tenían antecedente de viaje a Lombardía, Italia, antes de la aparición de los síntomas (Organización Mundial de la Salud, 2020).

5.2 Declaratoria de pandemia de la organización de la salud

El día 11 de marzo del año 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró inicio de la pandemia de COVID-19, indicó a todos los países a tomar medidas y unir esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos (Organización Mundial de la Salud, 2020).

5.3 Diseminación del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos Mexicanos

El caso inicial en México se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano con síntomas leves, y tenía antecedentes de viaje a Italia. El 28 de febrero se confirmaron dos casos más se trataba de un italiano de 35 años, residente de la Ciudad de México, y un ciudadano Mexicano del estado de Hidalgo que se encontraba en el estado de Sinaloa. Ambos habían viajado recientemente a Italia. La fase 1 de COVID-19 comenzó ese día. En esta fase, los casos de infección son importados del extranjero y no hay casos de contagio local; el número de personas infectadas con el virus es limitado y no hay medidas estrictas de salud, pero si acciones preventivas. El cuarto caso se confirmó el 29 de febrero de 2020 se trataba de una joven del estado de Coahuila con antecedente de viaje a Milán (Italia). El 1 de marzo, una joven estudiante de Italia fue confirmada en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. El 6 de marzo se confirmó un hombre del Estado de México de 71 años que viajó a Italia, el 7 de marzo, un hombre de 46 años de la Ciudad de México. El 11 de marzo cuatro casos: dos en la Ciudad de México y uno más en Querétaro, todos ellos pacientes que habían regresado de un viaje a España y cuyas edades oscilaban entre 30 y 41 años. También ese día se registró el caso de una mujer de 64 años del estado de México, que había viajado a Estados Unidos recientemente. En esa fecha se tenía el reporte de once casos en México. El 14 de marzo de 2020, la Secretaria de Educación Pública (SEP) adelantó el período de vacaciones de Semana Santa, extendiéndolo a un mes. El 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19, un aumento de 26% en comparación con el resultado del día anterior

(93 casos). Ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México.

Se decretó el inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19 en el país el 24 de marzo, tras registrar las primeras infecciones locales. El 26 de marzo se suspendieron las actividades no esenciales del gobierno federal, exceptuando las relacionadas con los servicios de seguridad, salud, energía y limpieza. El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad.

El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos. Las medidas tomadas en esta fase fueron la suspensión de actividades no esenciales del sector público, privado y social, así como la extensión de la Jornada Nacional de Sana Distancia hasta el 30 de mayo del 2020 (**Figura 7**).

Se concluyó una transmisión temprana de COVID-19 en México. Se observaron similitudes entre los casos de COVID-19 de México y China, además de una mayor tasa de mortalidad en comparación con China (Suárez, 2020).

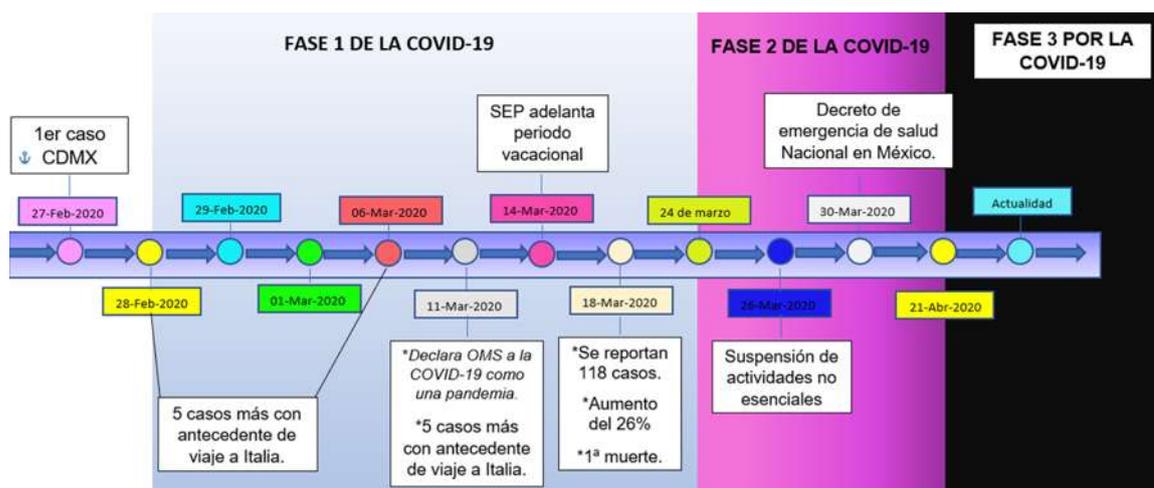


Figura 7. Diseminación del SARS- CoV-2 en México. En esta figura se indica la continuidad de casos detectados en México conforme la trascendencia de los días. Además de cada fase respectiva con una breve descripción.

5.4 Declaratoria de emergencia nacional en los Estados Unidos Mexicanos ante el SARS-CoV-2

El 30 de marzo, se decretó la emergencia de salud nacional en México, debido a la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad. A Partir de aquí se establecieron medidas adicionales para su prevención y control, incluyendo suspensión inmediata de actividades no esenciales en todos los sectores económicos del país (Suárez, 2020).

También se dictó el acuerdo por el que se declaró como emergencia sanitaria por causa de fuerza, en el que se declaran acciones extraordinarias en las regiones afectadas de todo el territorio nacional en materia de salubridad general para combatir la enfermedad grave de atención prioritaria generada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19). Esta información se encuentra en el siguiente link: <https://www.gob.mx/cjef/documentos/se-declara-como-emergencia-sanitaria-la-epidemia-generada-por-covid-19> (López, 2020).

5.5 Medidas de contención del SARS-CoV-2 en los Estados Unidos Mexicanos

En cuanto a las medidas de contención en los Estados Unidos Mexicanos se realizó un manual en concordancia con las publicaciones y las recomendaciones internacionales de preparación y respuesta ante la emergencia de salud pública de importancia internacional por SARS-CoV-2, esto con el objetivo de dar a conocer las medidas de prevención y control de infecciones para disminuir el riesgo de transmisión de virus respiratorios emergentes tanto a nivel comunitario como en los centros de atención a la salud de todos los niveles, este manual es llamado: "Proceso de prevención de infecciones para las personas con COVID-19 (enfermedad por SARS-CoV-2) contactos y personal de salud".

Este manual posee una breve introducción sobre la ruta de transmisión de persona a persona de SARS-CoV-2 indicando que es a través de gotas o por contacto. Habla sobre la correcta higiene de manos, así como sus adecuadas especificaciones, los cuidados que debe tener un paciente en casa, el correcto uso de cubrebocas, recomendaciones para contactos con personas infectadas por SARS-CoV-2, indicaciones para personal en el ámbito hospitalario, estrategias de prevención y control durante la atención de los pacientes con síntomas respiratorios.

Este manual se puede consultar en el siguiente link: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso_De_Prevenio%CC%81n_COVID-19.pdf (Proceso de prevención de infecciones para las personas con covid-19. contactos y personal de salud, 2020).

6 Identificación del agente infeccioso, SARS-CoV-2

6.1 Herramientas moleculares basadas en detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras clínicas.

Una de las principales técnicas de referencia y de elección para el diagnóstico microbiológico de COVID-19 es la detección de ARN de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos sugirieron varias recomendaciones para estas pruebas de diagnóstico molecular, recomendando coleccionar y analizar muestras del tracto respiratorio superior principalmente el hisopado nasofaríngeo ya que presenta mejor sensibilidad entre otras muestras importantes destacan: esputo, aspirado traqueal y líquido de lavado broncoalveolar (López y col. 2020).

Un requisito principal en la valoración de las muestras del tracto respiratorio es que estas contengan el mayor número posible de células epiteliales, por lo que también resultan útiles los aspirados nasales y lavados bronquiales (Jayamohan y col. 2020).

Entre estas recomendaciones también destaca:

A. Recolección de muestra

Su realización debe cumplir los mejores estándares de calidad.

a. Realizar en el tiempo adecuado.

El virus del SARS-CoV-2 se puede detectar en muestras de uno a dos días antes de que se inicien los síntomas, y sigue siete a doce días en casos moderados. Hay que destacar que dependerá de la evolución de la enfermedad, en algunos casos aún se ha detectado presencia de ARN de SARS-CoV-2 después de veinte días. En pacientes graves con resultado negativo se recomienda toma de muestra del tracto respiratorio profundo.

b. Calidad de la muestra.

Se debe contar con un protocolo de recolección bien establecido. El hisopo adecuado para utilizar debe ser flexible y su punta debe ser de poliéster con eje de material plástico específicamente, debido a que otros materiales pueden contener sustancias que inactivan virus o inhiben las pruebas moleculares.

c. Transporte y almacenamiento.

El hisopo obtenido con la respectiva muestra debe colocarse en un tubo, de preferencia, con medio de transporte viral. que puede ser: tampón fosfato salino o buffer fosfato salino (PBS), también se puede usar suero fisiológico (SF).

El aspirado nasofaríngeo (ANF) está especialmente indicado en niños menores de 2 años.

Una vez que se tenga la muestra en el tubo, rotular adecuadamente.

En el caso del transporte interno, el tubo se debe colocar en doble embolsado, mediando antisepsia de manos entre embolsado primario y secundario. Se debe transportar en un recipiente rígido, cerrado con tapa, manteniendo el tubo de forma vertical.

En muestras externas de la institución se recomienda el triple envase, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, y se deberá procesar la muestra antes de las 72 horas desde la recolección, si se utiliza medio de transporte viral y dentro de las 24 horas de recolectada utilizando SF o PBS.

Al llegar la muestra al laboratorio, se realizan los controles habituales preanalíticos de la muestra. Se deberá mantener una temperatura entre 2 °C y 8 °C en el laboratorio hasta poder iniciar el procesamiento. El procesamiento inicial (antes de la inactivación) de las muestras debe realizarse en la cabina de bioseguridad.

B. Procedimiento analítico.

El procedimiento analítico dependerá del laboratorio, personal y equipamiento existente. La detección molecular consta de dos procedimientos: la extracción del ARN y posteriormente RT-PCR.

a. Extracción de ARN.

Se clasifica a los equipos automatizados en: equipos de baja, mediana y alta capacidad de procesamiento en función de la cantidad de muestras capaz de procesar. Ante la carencia de equipos de extracción de ARN automatizados, existen procedimientos de extracción manual, aunque para este tipo de metodología debe tenerse un riguroso sistema de trazabilidad, capacitación del personal técnico, así como la utilización de kits comerciales validados para este fin.

b. RT-PCR

La RT-PCR crea una copia de ADN complementario (ADNc) de un segmento específico del ARN viral, que se convierte en ADN doble cadena que se amplifica exponencialmente. Se forman filamentos de recombinación entre las proteínas recombinantes y los cebadores, y son insertados en sitios complementarios en la doble hélice ADN por medio de la creación de un bucle de desplazamiento o bucle D. Las proteínas de unión a ADN monocatenario (SSB) estabilizan la apertura de la doble hélice y el bucle D. El desmontaje de la recombinasa permite el acceso a la polimerasa de desplazamiento de hebra para extender el extremo 3' de los cebadores a lo largo de la secuencia objetivo. Cuando esta secuencia se repite para cebadores opuestos, la amplificación exponencial se produce sin la necesidad de la desnaturalización (**Figura 8**).

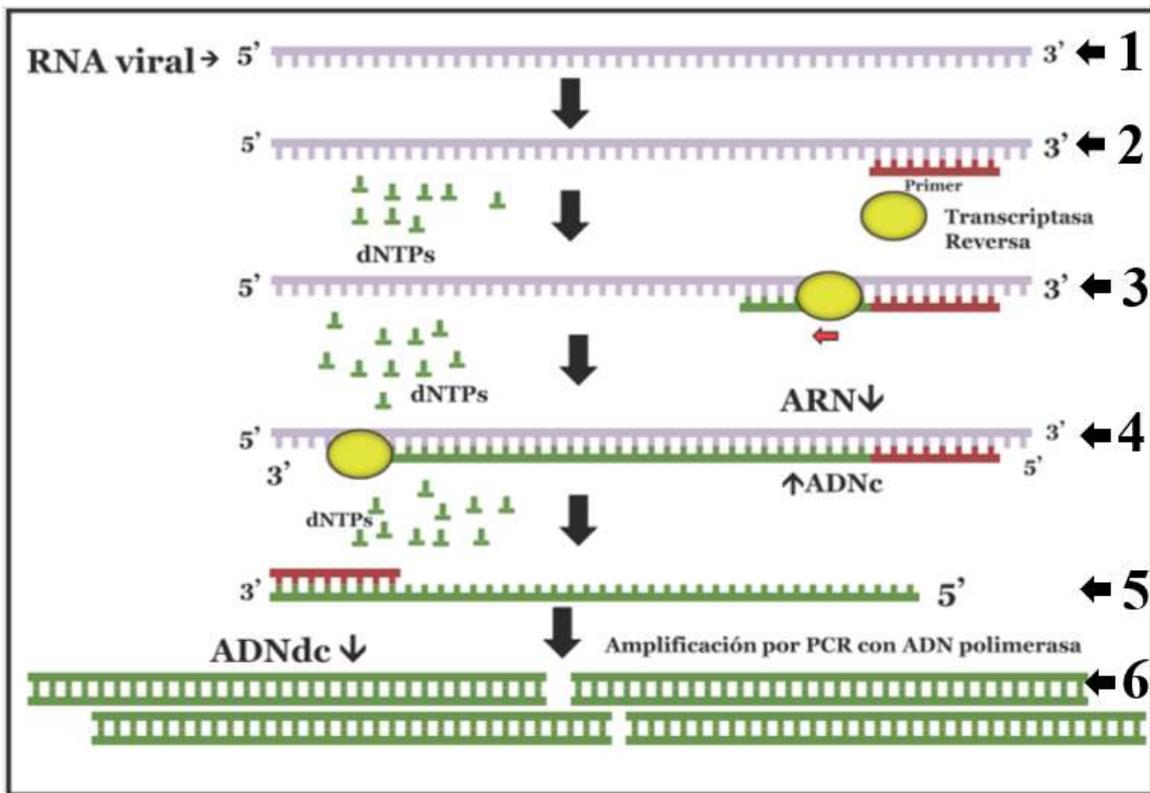


Figura 8. Técnica RT-PCR. 1. Secuencia de ARN viral dirección 3',5'. 2. En presencia de ATP, se forman los complejos Primers- Recombinasa y se unen al ADN complementario. 3. Se unen las proteínas SSB a la hebra desplazada, estabilizando el bucle que se forma. 4. La Polimerasa que desplaza la cadena, inicia la síntesis de una hebra complementaria. 5. Las cadenas se separan y la síntesis continúa. 6. Se forman dos dúplices (Rojas, 2020).

Se han desarrollado diversos ensayos de RT-PCR que utilizan diferentes conjuntos de cebadores y sondas que van dirigidos a diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2 (Jayamohan y col. 2020).

En el siguiente link se muestra el listado de Pruebas Moleculares por RT-PCR, útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México, en el cual indica el nombre de la prueba, nombre del catálogo, fabricante, sensibilidad analítica, especificidad analítica, genes detectados y número de reacciones necesarias para cada muestra. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647733/Listado_de_pruebas_moleculares__tiles_por_RT-PCR_evaluadas_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf (Martínez, 2021).

6.2. Identificación del agente infeccioso, SARS-COV-2, a través de la detección del antígeno en muestras clínicas

La detección de antígenos en muestras clínicas es una prueba de diagnóstico rápido se requiere principalmente una muestra del tracto respiratorio, se basa en la detección de la presencia de proteínas virales (antígenos) expresadas por el virus de la COVID-19, principalmente proteínas

estructurales como la S, en ocasiones detección completa del virus, o la proteína N para detección de fragmentos del virus. Estas proteínas (antígenos) deberán estar presentes en concentraciones suficientes en el paciente. Y posteriormente se hará uso de anticuerpos específicos, que las detectan cuando generando una señal visiblemente detectable dentro de 10 a 30 minutos.

Se usa en pacientes asintomáticos y con infección temprana ya que solo se detecta positiva cuando el virus se replica. El desempeño depende de la calidad de toma de muestra y la precisión del kit diagnóstico utilizado (Hart, 2020).

La mayoría de las pruebas de antígeno de la COVID-19, están basadas en un método de inmunodetección de tipo sándwich en la cual se utiliza la inmunocromatografía de flujo lateral. Son fácil de usar, consisten en un cartucho de plástico con pocillos en los cuales se coloca la muestra (normalmente son tomadas por hisopado nasofaríngeo o nasal), y el tampón, una tira de nitrocelulosa con una línea de prueba en la que se han inmovilizado anticuerpos específicos que actuaran contra los complejos antígeno y una fila de control en la que se han inmovilizado anticuerpos específicos contra los anticuerpos conjugados. El analito que se desea detectar es la proteína de la nucleocápside del virus (Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2020).

El uso de un lector interpreta los resultados de las pruebas, el procedimiento sólo podrá ser realizado por personal de salud entrenado y certificado por un laboratorio clínico habilitado (Ortiz, 2020).

Las pruebas de antígeno para la COVID-19, son recomendables en cuanto a su uso antes de la aparición de los síntomas (del día uno y tres) y en presencia de síntomas iniciales de la enfermedad (en los primeros cinco a siete días de esta). Tienen una sensibilidad mayor al 80% y una especificidad de aproximadamente 97-100% si son realizadas de forma adecuada desde la toma de muestra (Carmona, 2020).

6.3. Identificación de la respuesta inmunológica, ante el agente infeccioso, SARS-CoV-2, en muestras clínicas

Es detectable en la mayoría de los casos la producción de anticuerpos después del día 11 posterior de aparición de síntomas. Los primeros anticuerpos detectables son la inmunoglobulina M (IgM), posteriormente como una respuesta adaptativa (IgG) esta última es importante para la memoria inmunológica y la inmunidad a largo plazo.

En la **Figura 9** se muestra una estimación de los niveles de anticuerpos respectivos a IgM e IgG posterior al inicio de los síntomas

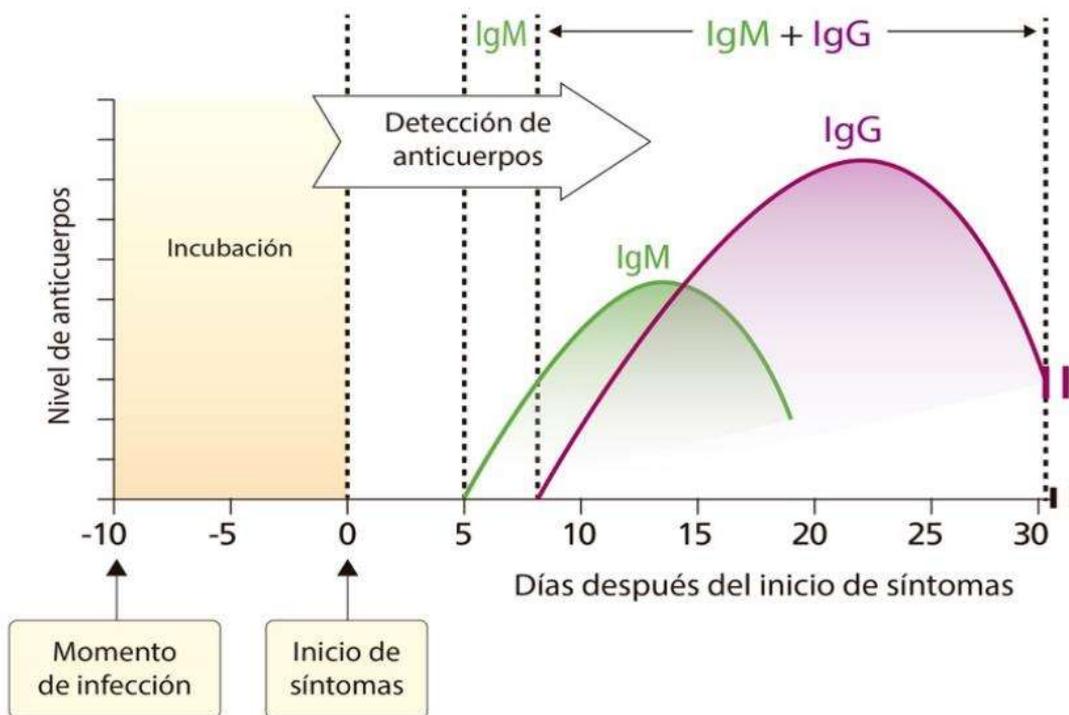


Figura 9. Gráfica sobre la respuesta inmunológica posterior a la infección por SARS-CoV-2. En la gráfica se indica la detección de Inmunoglobulina M posterior a los 5 días de la aparición de los síntomas esta descende hasta ya no ser detectable en el día 20. En el caso de la IgM aparece después del día 7 una vez iniciados los síntomas y esta irá descendiendo a un nivel gradual, no se conoce hasta que día pueda ser detectable (Gallegos y col.2020).

Entre las metodologías utilizadas para la detección de anticuerpos en sangre por SARS-CoV-2 se encuentran: Inmuncromatografía (pruebas rápidas), Inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), Quimioluminiscencia (CLIA) (Gallegos y col. 2020).

6.4 Ensayos de flujo lateral inmunocromatográfico (pruebas rápidas).

Es un ensayo cualitativo. Consta de dispositivo portátil el cual se le coloca en una almohadilla un volumen de muestra entre $10 \pm 5 \mu\text{L}$, esta será absorbida y posteriormente transportada a través de una tira de nitrocelulosa con ayuda de buffer tampón. En el extremo principal de la tira se encuentra un conjugado formado por un reactivo colorimétrico (usualmente oro coloidal) que se conjuga con antígenos, la muestra contenida con anticuerpos IgM, IgG serán reconocidos por estos antígenos que al retenerlos forman una banda de color.

Las partículas restantes siguen transportándose por la tira hasta la zona de control (en borde inferior de la membrana), será visible una tira de color indicando que la prueba es válida, si esta banda no es visible no será invalidada (**Figuras 10A y 10B**). Algunos resultados pueden dar falsos negativos y falsos positivos, esto debido a diferentes factores.

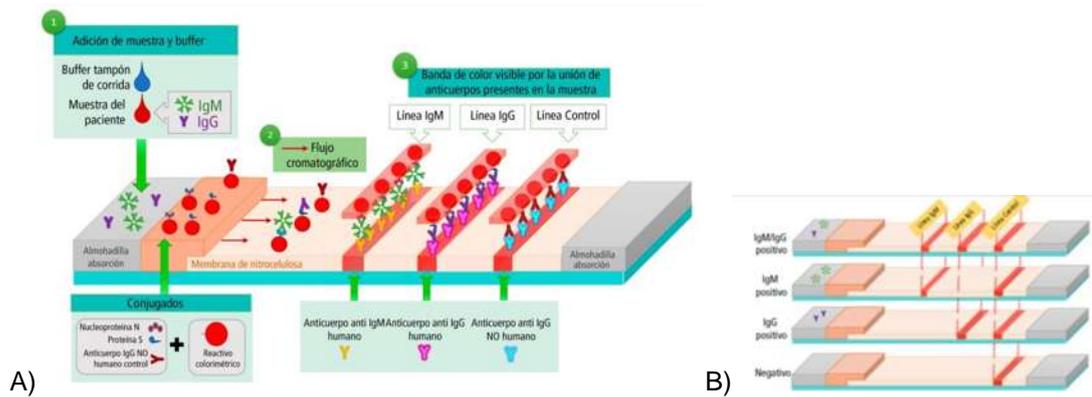


Figura 10. Esquematización de prueba rápida de flujo lateral inmunocromatográfica para la detección de anticuerpos IgM e IgG. El panel A muestra el fundamento del método, 1 indica la adición de la muestra y buffer, 2 ilustra el flujo cromatográfico en la membrana de nitrocelulosa. 3 se muestra la banda de color visible por la unión de anticuerpos presentes en la muestra. En el caso del panel B, se indica las diferentes lecturas de resultados prueba rápida (Gallegos y col. 2020).

B. Inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Es una prueba cuantitativa que permite la identificación de anticuerpos mediante dilución de la muestra (titulación de anticuerpos).

Para la detección de anticuerpos se utiliza ELISA indirecto y tipo sándwich, en ambas pruebas se usan placas de microtitulación. En el caso de ELISA indirecto los pozos de la placa se recubren con antígeno del virus y se adiciona la muestra del paciente, la cual contiene anticuerpos que se unirán a los antígenos. Posteriormente se agrega un conjugado de anticuerpos y una enzima (Ej. peroxidasa), este conjugado reconoce la inmunoglobulina y se une, y finalmente se adiciona al pozo un cromógeno el cual reacciona con la enzima del conjugado y produce un cambio de color (figura 11). En el caso de ELISA tipo sándwich es una variación del ELISA directo, los antígenos del virus y anticuerpos específicos del virus se encuentran unidos y fijados a la placa. Se permite dar un resultado relativo de la concentración de anticuerpos por medio de dilución de la muestra dando un resultado de titulación. Para validar que el montaje fue adecuado se colocan controles positivos y negativos.

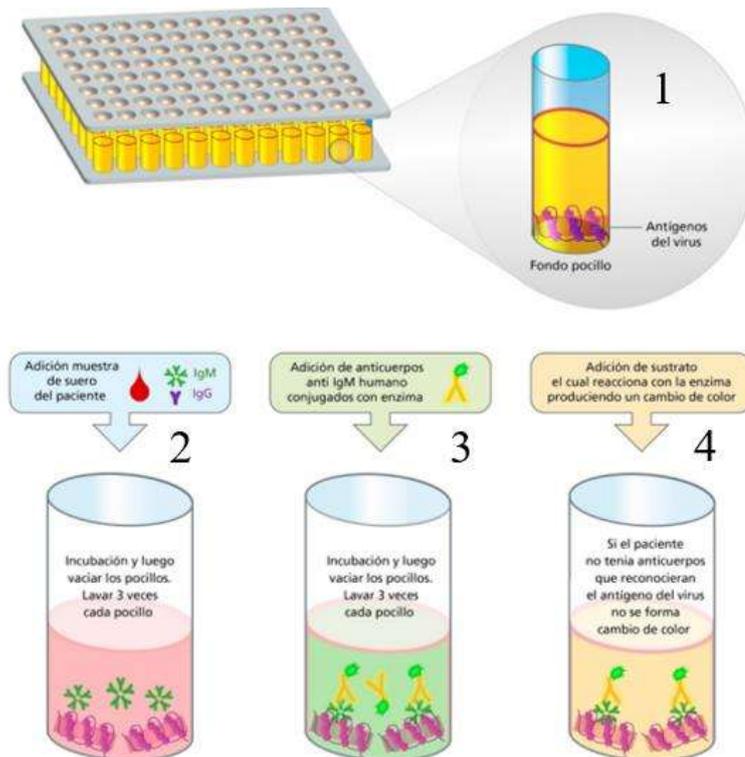


Figura 11. Esquematación de los pasos del ELISA indirecto. Se muestra el procedimiento que se realiza en la técnica ELISA indirecto. 1. Los pozos de la placa se recubren con antígeno del virus. 2. Se adiciona la muestra del paciente, la cual contiene anticuerpos que se unirán a los antígenos. 3. Se agrega un conjugado de anticuerpos y una enzima, el conjugado reconoce la inmunoglobulina y se une. 4. Se adiciona al pozo un cromógeno el cual reacciona con la enzima del conjugado y produce un cambio de color (Gallegos y col. 2020).

6.5 Quimioluminiscencia (CLIA).

Este ensayo tiene como base el fundamento de la prueba ELISA indirecto, a diferencia de la reacción final, la enzima usada en el ELISA produce una reacción de quimioluminiscencia es decir produce luz (emitiendo fotones) en vez de un cambio de color.

Esta técnica es mucho más sensible y los sustratos utilizados tienen una vida útil mayor y los tiempos de incubación son más reducidos que en los métodos de ELISA (Mercado y col. 2020).

6.6 Valor clínico de las pruebas de laboratorio para el establecimiento de diagnóstico de la covid-19

Una de las principales recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido la realización de pruebas de laboratorio. Diversos test o pruebas diagnósticas se están comercializando en el mercado mundial y muchas otras se encuentran en avanzada fase de desarrollo. Hay que destacar que es de vital importancia cuidar la calidad de la muestra y verificar el tipo de prueba a realizar conforme la evolución del paciente. Esto con la finalidad de hacer un correcto diagnóstico de la presencia de SARS-CoV-2, desde un inicio de la enfermedad para

identificar su presencia, y orientar la gestión de los pacientes. Además, también es muy importante para la toma de decisiones de salud pública y la vigilancia de la COVID-19.

Hasta el momento el diagnóstico de laboratorio de COVID-19 se puede realizar mediante tres métodos los cuales fueron anteriormente descritos. Estos son: la detección molecular de ARN viral en muestras respiratorias, detección de antígeno del virus y los métodos serológicos que buscan la respuesta de anticuerpos de tipo IgM, IgA, IgG o totales. Cada método presenta diferente sensibilidad y especificidad clínica.

Es de vital importancia la realización de un correcto diagnóstico de la presencia de SARS-CoV-2 en cuanto al inicio de la enfermedad para identificar la presencia, orientar la gestión de los pacientes. Además, también es muy importante para la toma de decisiones de salud pública y la vigilancia de la COVID-19

La evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o en casos donde las pruebas moleculares fueran negativas y existe un fuerte vínculo epidemiológico y alta sospecha clínica y de laboratorio (López y col. 2020).

7. Sistemas moleculares implicados en el proceso de infección y replicación del SARS-CoV-2 (NRP1 y ECA-2).

7.1 Interacción virus-huésped y entrada viral

El SARS-CoV-2 utiliza como sitio de unión su proteína viral (S), esta proteína presenta gran afinidad con ECA2 enzima convertidora de la proteína de membrana, (**Figura 12**). La ECA2 se expresa en gran medida en los tejidos nasales, colónicos, pulmonares, renales, de corazón, intestinos, entre otros. La función principal de la ECA2 es la ruptura de la angiotensina II del huésped, que regula la presión arterial normal, específicamente la vasoconstricción. Por tanto, la unión y la fusión de la membrana celular del SARS-CoV-2 regulan negativamente el receptor ACE2, lo que produce la pérdida de catálisis de este receptor en la membrana, y por tanto ocasiona un aumento de la inflamación y la coagulación pulmonar.

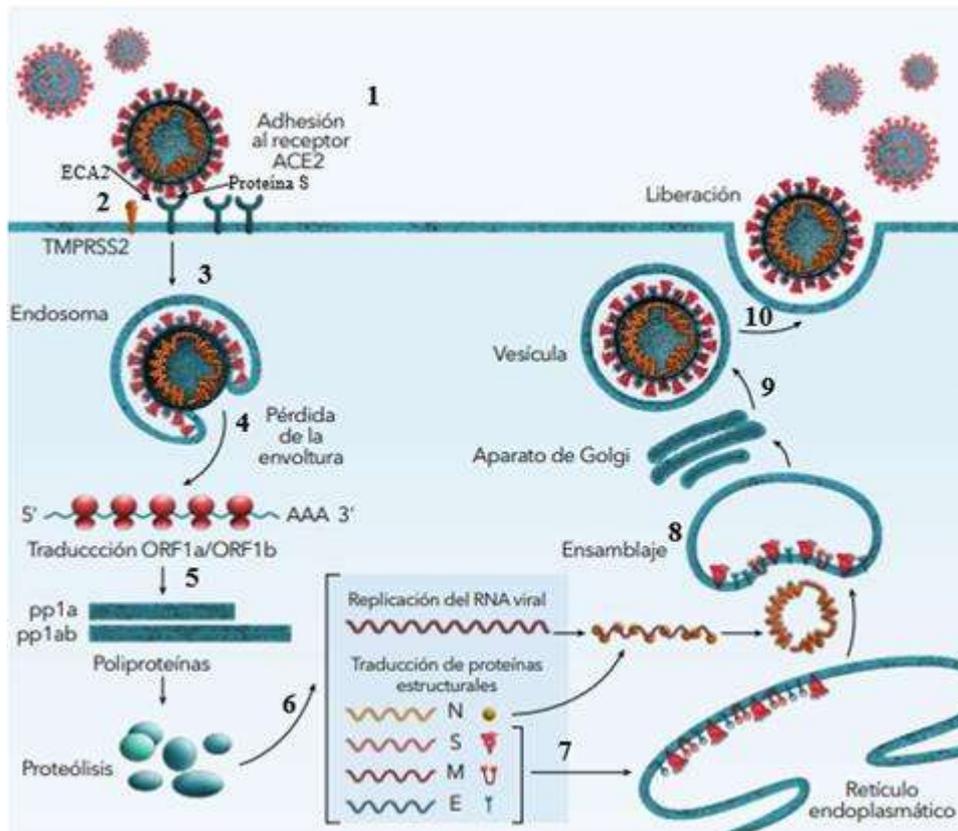


Figura 12. Replicación del SARS-CoV-2. 1. La proteína (S) del SARS-CoV-2 se une al receptor del huésped (ECA2) a través del dominio S1. 2. Se fusiona con la célula huésped a través del dominio S2. Serina 2 de proteasa transmembrana del huésped (TMPRSS2). 3. Entrada a la célula mediante la formación de un endosoma. 4. El virus se desenvuelve y su RNA viral es liberado al citoplasma. 5. Traducción de los genes ORF 1a y 1ab en sus proteínas. 6. Replicación del genoma viral. 7. Traducción a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa. 8. Ensamblaje con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi. 9. Formación de las nuevas partículas virales. 10. Liberación de los nuevos viriones por exocitosis (Díaz y col. 2020).

7.1.1 Los receptores CD147 y la neuropilina-1 (NRP1)

Los receptores como el CD147 y la neuropilina-1 (NRP1) también se encuentran bajo investigación activa como receptores potenciales para el SARS-CoV-2. Se ha demostrado la co-localización de CD147 y S del SARS-CoV-2. En un ensayo clínico se usó un anticuerpo anti-CD147, (Meplazumab), el cual condujo al bloqueo del receptor CD147 y a la inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 de una manera dependiente de la dosis. En el caso de la neuropilina (NRP1) es una proteína transmembrana de tipo I que se ha descrito como un receptor del huésped para la unión y entrada posterior del SARS-CoV-2. También se le atribuyen las complicaciones neurológicas durante el COVID-19 sugiriendo que NRP1 puede contribuir al daño directo a los tejidos del sistema nervioso al actuar como receptor para el SARS-CoV-2 (Shyam y col. 2021).

7.2 Sistema inmunológico, respuestas celulares y moleculares más importantes ante el SARS-CoV-2

La respuesta inmune al SARS-CoV-2 aún no se ha dilucidado. Sin embargo, se pueden hacer predicciones utilizando estudios sobre SARS-CoV y MERS-CoV.

Sin embargo, la respuesta inmune innata es la primera línea de defensa, siendo parte de la barrera constructiva del sistema respiratorio. Está formado por factores solubles y células. En la infección por SARS-CoV, las proteínas surfactantes D se unen a la proteína viral S para detener la infección (con acción microbicida), e impiden que se propague la infección a nivel alveolar. El virus puede evadir estas barreras y penetrar las células diana, en estos casos por medio de unos receptores asociados al virus reconocerán y activarán la cascada de señalización de cinasas JAK, del NF- κ B e IRF3, activando de esta manera los mecanismos de expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias (Suárez y col. 2020).

De un principio surge la detección de los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés). Los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), estos están presentes en diversas células del sistema inmune innato, en el caso de los TLR3 y los TLR7 debido a su dependencia por los PAMPs, detectara los ácidos nucleicos de origen viral y de esta manera va a activar estos receptores conduciendo a la estimulación de la respuesta inmune inflamatoria. Esta respuesta inmune inflamatoria está regulada por citocinas como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , de sus siglas en inglés). Estos receptores también interfieren en la transcripción, traducción y secreción de IFNs tipo I, Los IFNs inducen un estado antiviral bloqueando la replicación viral, pero si no se logra en los primeros 7 días, estos mismos mecanismos contribuyen a la inflamación y que haya daño pulmonar. En este sentido se ensaya el baricitinib, que es un inhibidor de JAK, útil como antiinflamatorio y que reduce la entrada viral a la célula. las cuales son muy importantes en la inhibición de la replicación viral. Mediante macrófagos contribuye a la activación de la fagocitosis, y a la activación de la actividad citotóxica de las células NK (**Figura 13**) (León, 2020).

Otros receptores del sistema innato también contribuyen a activar la respuesta inmune antiviral, como los receptores tipo-NOD (RIG y lectinas C). Las células dendríticas (CD) juegan un papel muy importante en el sistema inmune innato, Detectan señales de peligro en los tejidos periféricos en este caso presencia de PAMPs virales, informando a los órganos linfoides secundarios para estimular la respuesta.

Las CD inmaduras tienen una gran capacidad de migración y las CD maduras pueden activar eficazmente los linfocitos T vírgenes auxiliares CD4+ y citotóxicos CD8+. Además de la regulación y mantenimiento de las respuestas inmunitarias como: intervención de la presentación de antígenos de histocompatibilidad (HLA I y II) en el complejo principal, expresión de moléculas de coestimulación y secreción de citocinas. Por lo tanto, una vez que se bloquea el proceso de maduración de las CD, afecta directamente el inicio de respuestas inmunes adaptativas posteriores (**Figura 13**) (León, 2020).

Este último proceso ha sido fijado por la evolución como estrategia para activar la respuesta citotóxica de linfocitos T CD8+ contra células infectadas con el virus y también células neoplásicas. De hecho, los IFNs tipo I promueven la presentación cruzada de antígenos mediada por células dendríticas.

Los macrófagos son una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias, que junto con las secretadas por las células epiteliales pulmonares, contribuyen a la lesión pulmonar aguda. Los macrófagos son susceptibles a la infección por SARS-CoV, como resultado de un fenómeno de amplificación mediado por IgG y formación de células gigantes multinucleadas. Produciendo expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8+. Como resultado se produce gran cantidad de citocinas proinflamatorias y se genera la tormenta de citocinas.

En pacientes con COVID-19 de forma severa, se asocia la tormenta de citocinas dada por el aumento de número y concentración de citocinas en sangre. Además, se elevan algunas prostaglandinas y sustancias vasoactivas que influyen aún más en la inflamación.

La producción prolongada de TNF da como resultado alteraciones metabólicas graves, disminuye la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, baja la presión arterial pudiendo llevar al choque, también puede producir trombosis intravascular. El SARS-CoV induce la producción de IL-6 (genera amplificación de la respuesta inflamatoria) y de IL-12 (actúa sobre linfocitos T y células NK). La citocina que aumenta más rápidamente es la CXCL10 en pacientes con SARS-CoV.

Los linfocitos TCD4+ y los TCD8+ son importantes en la eliminación de las células infectadas por el virus. Los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan mediante moléculas del MHC-I a algunos linfocitos TCD8+. La respuesta tipo Th1 produce linfocitos T citotóxicos y anticuerpos neutralizantes. Esta respuesta es de suma relevancia para el control exitoso del SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente igual para el SARS-CoV-2.

La relación de los linfocitos TCD4+ vírgenes y de memoria es fundamental para una buena respuesta inmune.

Un índice neutrófilo-linfocito elevado es un marcador inflamatorio de mal pronóstico.

Se cree que la infección del linfocito por el SARS-CoV-2 puede ocurrir ya que presenta el receptor ACE2, lo que pudiera llevar a la muerte del mismo. El estrés y la activación del receptor NKG2A puede inducir la apoptosis de los linfocitos, esto como resultado de la producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, la respuesta exuberante de IFN tipo I y altos niveles de glucocorticoides. Además del agotamiento linfocítico resultado de: altos niveles de ácido láctico y otros metabolitos en sangre, la tormenta de citocinas que suprime la proliferación linfocitaria, atrofia del bazo y del tejido linfoide.

Algunas células T específicas de virus proliferan y migran al sitio de infección. En el caso de los linfocitos citolíticos contribuyen a la eliminación de las células epiteliales infectadas y ayudan a eliminar la fuente que produce al patógeno y sus reservorios. La evasión viral de la RI adaptativa

surge por las deficiencias en la presentación antigénica y coestimulación, posibles efectos citopáticos directos, alteraciones estructurales en los sitios inductores y efectores de la RI, que da como resultado disminución de las células T específicas de virus en los pulmones, y por tanto producción de severidad.

En la respuesta inmune humoral ante SARS-CoV requiere la producción de anticuerpos (Ac) neutralizantes (IgM e IgG) que eliminen la diseminación viral e infección de nuevas células. Las IgM desaparecen al final de la semana 12 y las IgG persisten más tiempo. En los pacientes con COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal. Sin embargo, disminuye ligeramente la IgM en pacientes críticos. La respuesta tardía y débil de los Ac se asocian con un resultado desfavorable.

El SARS-CoV puede dejar inmunidad celular hasta 2 años después de la infección y en ausencia de antígeno demostrable en el individuo. Se estima que la del SARS-CoV-2 sea muy parecida (Suárez, 2020).

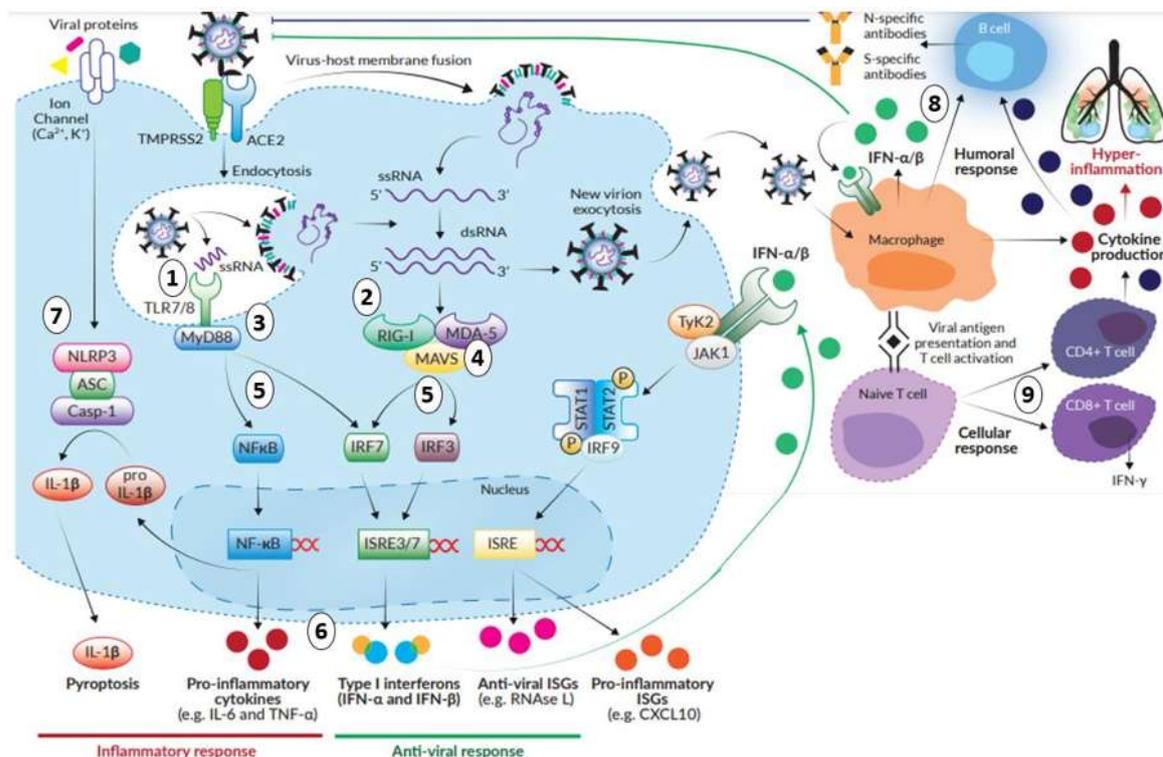


Figura 13. Respuesta inmunitaria ante el SARS-CoV-2. El diagrama indica las principales moléculas y células involucradas en el proceso inmunitario ante el SARS-CoV-2. 1. Al entrar en el epitelio alveolar, el virus es detectado por el sensor de ARN endosómico monocatenario (ss), TLR7 / 8. **2.** También es detectado el virus por el sensor citosólico sensor de ARN de doble hebra (ds), RIG-I / MDA-5. **3.** Tras el reconocimiento, en el caso de las TLR7 / 8 estos sensores reclutan las proteínas. MyD88. **4.** En el caso de las RIG-I / MDA-5. Estos sensores reclutan las proteínas adaptadoras MAVS. **5.** Se induce la señalización conduciendo la activación de los factores de transcripción, IRF3 / 7 NF-κB. **6.** Para finalmente la posterior producción de interferones de tipo I (IFN-α e IFN-β) y citoquinas proinflamatorias como la: IL-6 y TNFα respectivamente. **7.** Además, se

cree que el virus activa el sensor del inflamasoma, NLRP3, lo que resulta en la secreción de sustancias altamente inflamatorias. citocina IL-1 β y la inducción de piroptosis. **8.** Macrófago secreta IFN- α e IFN- β , una célula va a las células de linfocito B, presentan antígenos a la célula para que produzca anticuerpos que irán dirigidos contra el virus. **9.** El macrófago presenta el antígeno al linfocito T virgen, produce dos tipos de respuesta expresar TCD8+ encargado de producir IFN- γ , y expresar TCD4+ que va a interferir en la producción de citocinas pro inflamatorias (Review Invivo Gen, 2020).

8. Patologías más comunes relacionadas a complicaciones de la COVID 19

8.1 Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un elevado nivel de glucemia en la sangre. En el caso de la diabetes tipo 2 el paciente puede sintetizar la insulina en forma normal, pero no puede utilizarla para la regulación del metabolismo. Esto es originado debido a: defectos en la estructura de la insulina, disminución en el número de receptores de la insulina y producción insuficiente de insulina por las células β . (García, 2020).

Se ha relacionado a la diabetes mellitus como una de las comorbilidades más frecuentes presentes en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía grave o fallecieron a causa de la enfermedad. En cortes histológicos pancreáticos, se ha visto expresada la proteína ECA2 en la microvasculatura de tejido exocrino e islotes y en un subconjunto de conductos pancreáticos, y la proteína TMPRSS2 se ha identificado en células ductales. De esta forma SARS-CoV-2 podría afectar (De la Barra y col. 2021).

Investigaciones apoyan la influencia de las células del sistema inmune en la resistencia a la insulina y DM2 a través de la inflamación del tejido adiposo.

En cuanto a la obesidad se relaciona la hipoxia del tejido adiposo y estrés oxidativo, produciendo disfunción o muerte de los adipocitos e inflamación. El estrés oxidativo interviene en múltiples vías de señalización, principalmente en NF- κ B y que influye en la regulación o disfunción del metabolismo y la inflamación.

Por otra parte, en situaciones extremas de obesidad puede ocurrir muerte de adipocitos. Los macrófagos se activan por interacción de ácidos grasos y restos apoptóticos a través de las vías de señalización principalmente de los receptores tipo Toll. La vía de señalización a través del TLR4 promueve la diferenciación hacia M1, y produce citocinas proinflamatorias como: TNF- α , IL-6, IL-12 y algunas moléculas quimioatrayentes como MCP-1. Los linfocitos T CD8+ son activados, debido a la interacción con macrófagos, produciendo y secretando citocinas proinflamatorias e incrementando la estimulación, reclutamiento y diferenciación de macrófagos M135. Por otra parte, también los mastocitos secretan citocinas proinflamatorias que promueven el reclutamiento de otras células proinflamatorias como los neutrófilos. Las células B dejan de secretar IL-10 y cambian su fenotipo

de IgM a IgG para activar a los macrófagos a través de los receptores FcγR (**Figura 14**).

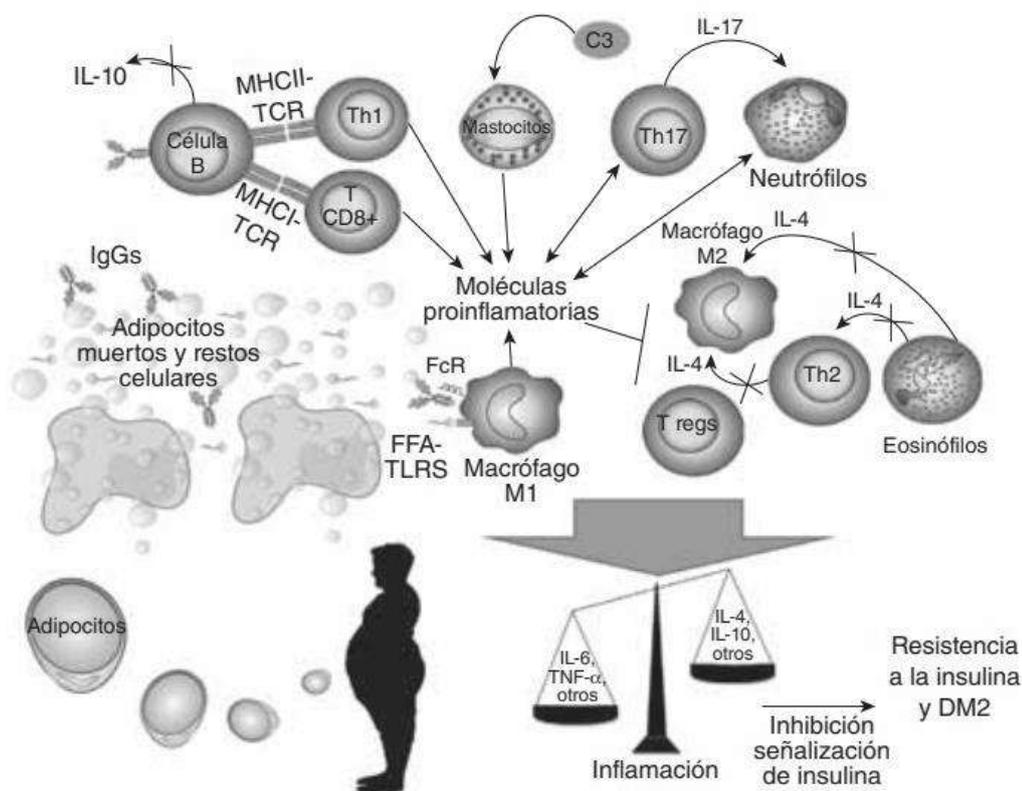


Figura 14. Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. En la obesidad los adipocitos aumentan de tamaño y mueren, produciendo liberación de restos celulares. Los cuales a través de los receptores tipo Toll (TLR) van a activar a los macrófagos y los restos celulares activan a las células B y estas secretan IgG, las cuales inducen la diferenciación de macrófagos hacia M1 a través de los FcR. Las células B, dendríticas o macrófagos activan a las Th1 y a las T CD8+, produciendo una liberación de citocinas proinflamatorias. Los mastocitos son activados por la vía del complemento y liberan más citocinas diferenciando a las Th en Th17 e induciendo la liberación de IL-17 y reclutamiento de neutrófilo. Las citocinas proinflamatorias inhiben la activación y diferenciación de las Tregs, Th2 y macrófagos M2. Los eosinófilos secretan menos IL-4, provocando que no se diferencien las Th2 ni los macrófagos M2. Todo esto da como resultado una inflamación produciendo inhibición de la señalización de la insulina, lo que dará como resultado resistencia a la insulina y DM2 (Guzmán, 2012).

8.1.1 Hipertensión arterial

Los vasos capilares tienen un tipo celular endotelial responsables de diversas funciones entre ellas previene la inflamación y evita formación de coágulos sanguíneos. El endotelio está implicado en diversas patologías. Con el SARS-CoV-2 se altera la funcionalidad vascular de las células endoteliales lo que puede ocasionar un edema tisular, inflamación del endotelio, activación de las vías de coagulación e infiltración de células inflamatorias (macrófagos). Conocer la relación entre las células endoteliales, la infección viral y los cambios en la respuesta inflamatoria que favorecen

los eventos pro trombóticos asociados a la COVID-19 es importante para desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas (Ortiz, 2020).

Otro estudio indica la producción prolongada de TNF que da lugar a alteraciones graves en el metabolismo, disminuye la contractilidad del miocardio y el tono del músculo liso vascular, disminuyendo así la presión arterial que puede llevar al choque, o puede ocasionar una trombosis intravascular (Ramírez, 2020).

8.1.2 Enfermedades previas a nivel pulmonar

Las personas con cualquier enfermedad previa a nivel pulmonar, se estima que tendrán un peor curso clínico y una mayor mortalidad por COVID-19. Esto debido a las complicaciones pulmonares ya existentes, y a otra serie de anormalidades asociadas a estas mismas patologías, como pueden ser presión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar), insuficiencia respiratoria, entre otras (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021).

8.2 Órganos y sistemas con mayor compromiso en la COVID-19

8.2.1 Tejido Pulmonar

Los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias. Los neumocitos alveolares de tipo II41 muestran una respuesta inflamatoria inespecífica contribuyendo al curso de la enfermedad produciendo edema e infiltración celular; también exfoliación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, infiltración e hiperplasia, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares, daño a tabiques alveolares e infiltración organizada del espacio alveolar, formación de membrana hialina y finalmente necrosis.

8.2.2 Daño al tubo digestivo y al hígado

La ACE2 también se expresa en células epiteliales superiores del esófago, enterocitos absorbentes del íleon y el colon. Con el aumento de la permeabilidad de la pared gastrointestinal a los patógenos extraños, una vez infectados por el virus, la malabsorción de enterocitos invadidos produce síntomas entéricos como diarrea, lo que en teoría indica que el sistema digestivo podría ser vulnerable a la infección por COVID-19

8.2.3 Enfermedad cardiovascular

Alrededor del 7.5% de las células miocárdicas tienen una expresión de la ACE, receptor objetivo del SARS-CoV-2 pudiendo ocasionar lesión cardíaca principalmente por: síndrome coronario agudo debido a rotura de placa o trombosis (infarto de miocardio tipo I (IM)) o desajuste de la oferta y la demanda IM tipo II), lesión miocárdica debida a coagulación intravascular diseminada y lesión no isquémica (miocarditis, miocardiopatía inducida por estrés o síndrome de liberación de citocinas).

8.2.4 Nefropatía por el virus SARS-CoV-2

La lesión renal aguda se origina por una sobreproducción de citocinas, rabdomiolisis, sepsis y el daño directo del virus a las células de los túbulos renales. Mismas que se originan por la expresión de ACE2 de Los podocitos y túbulos proximales renales. El daño renal se caracteriza por proteinuria (63%), en ocasiones en el rango nefrótico (34%), hematuria (20%) e incremento de los productos nitrogenados (27%) y la creatinina (19%) y se consideran factor de riesgo y alta mortalidad.

8.2.5 Afectación neurológica

El SARS-CoV-2 es capaz de propagarse al sistema nervioso central por diferentes vías como son la hematogena o linfática, y por diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas. En caso de infectar las células gliales estas serán capaces de secretar factores proinflamatorios. En cuanto a las manifestaciones clínicas se relacionan con el sistema nervioso, que van desde la cefalea, desmayo, pérdida temporal y súbita de la conciencia, crisis anóxicas y derrame cerebral. Esto ocasionado principalmente por la hipoxia (ausencia de oxígeno en los tejidos), por un metabolismo anaeróbico en las células del sistema nervioso central, así como la formación de edema celular e intersticial, isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral. La respuesta inmunitaria por parte del huésped también puede tener algún papel (López y col. 2020).

9. Estado nutricional de paciente (vitaminas D y C)

La deficiencia de vitamina D está asociada a un incremento de infecciones respiratorias, distrés respiratorio y fibrosis pulmonar (Rubio y col. 2020).

Se considera que la vitamina D es necesaria para el mantenimiento de la función inmunológica normal, además también podría desempeñar un papel doble en el control de la replicación viral inicialmente. El receptor de vitamina D (VDR) es expresado por la mayoría de las células inmunes, incluidos linfocitos (B y T), monocitos, macrófagos y las células dendríticas. Y en cuanto al acompañamiento del receptor de vitamina D con la señalización de la misma tienen un efecto antiinflamatorio, promoviendo la diferenciación de las células dendríticas y las células T reguladoras, reduciendo la respuesta de las células T y la secreción de citocinas inflamatorias. Por tal motivo la importancia ya que evitaría de esta manera la sobreproducción no antagonizada de citocinas proinflamatorias, principal causa que lleva al aumento de la tasa de mortalidad en personas con COVID-19. La vitamina D puede elevarse mediante la dieta o los suplementos, la mayor parte de la vitamina D en el cuerpo es el resultado de la síntesis dérmica de la radiación ultravioleta (Tarazona y col. 2021).

En el caso de la vitamina C también se ha utilizado como terapia efectiva en el tratamiento del SARS-CoV-2 debido a su capacidad antioxidante, sus propiedades antivirales, la mejora del sistema inmunológico y sus propiedades antiinflamatorias. Además, la vitamina C puede ayudar a eliminar el líquido alveolar acumulado en el distress al prevenir la activación y la acumulación de neutrófilos al reducir el daño causado a nivel del epitelio alveolar. Se puede utilizar Vitamina C (ácido ascórbico

o ascorbato), de forma natural o bien a través de suplementos. En el caso de la administración intravenosa de vitamina C pueda ser efectiva dada su potente actividad antiinflamatoria, su administración es segura por infusión i.v. a dosis máximas de 100 g, siempre que se tomen las precauciones descritas (Hernández, 2020).

III. CONCLUSIÓN

Esta recopilación de la información pone de manifiesto los aspectos biológicos generales del agente infeccioso de origen viral SARS-CoV-2, que produce la enfermedad denominada COVID-19. Este trabajo menciona principalmente origen, diseminación y control de la actual pandemia, lo cual es de suma relevancia para futuras epidemias o pandemias ya que teniendo en cuenta estos antecedentes se podrán tener una mejor perspectiva y por ende un mejor control. Se da a conocer el papel inmunológico ante el virus SARS-CoV-2 todo esto enfocado a las investigaciones referentes a SARS-CoV y MERS-CoV, describiendo como actúa a nivel celular y molecular. Además, como las citocinas proinflamatorias contribuyen a la gravedad de la enfermedad y como es que interfiere el SARS-CoV-2 en algunas patologías a tal grado de complicar aún más la enfermedad. Tal es el caso de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad que da como resultado una inflamación a nivel celular y molecular, produciendo inhibición de la señalización de la insulina, generando como resultado resistencia a la insulina y a todo esto sumando el proceso de inflamación derivado de la infección por SARS-CoV-2 puede tener grandes estragos e incluso la muerte.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bevova, M., Netesov, S., y Aulchenko, Y. (2020,). Infección del nuevo coronavirus COVID-19. *Clinicalkey*, 35, 1-2. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-3292930>
2. Carlos J. Castro-Sansores y Renán A. Góngora-Biachi. (2003). Síndrome Respiratorio Agudo Severo: la primera epidemia del siglo XXI. *Rev Biomed*. 14(2), 89-100 Recuperado de: [https://doi.org/10.32776/revbiomed.v14i2.346.\(https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/346\)](https://doi.org/10.32776/revbiomed.v14i2.346.(https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/346))
3. Cruz E., Borja B., Hernández E., y Velázquez C. (2003). Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS). *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 17(2), 56-59. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri-2003/ti032d.pdf>
4. Cunha. (2006). Las neumonías atípicas: diagnóstico clínico e importancia. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(3). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128183/pdf/main.pdf>
5. Dabanch P. (2003). Zoonoses. *Revista chilena de infectología*, 20(1), 47-51. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003020100008> (https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. De la Barra, S., Rivacoba G., Román C., y Piñera C. (2021). Pancreatitis aguda asociada a infección por SARS-CoV-2 en un paciente pediátrico. *Andes pediátrica*. Recuperado de: 2021.<https://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i6.3360> (https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S2452-60532021005000821&script=sci_arttext)
7. De León J., Pareja A., Aguilar P., Valencia E., y Valencia E. (2020). SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2). Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12> (http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200012)
8. Díaz F. y Toro A. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio.*, 23(3), 184-186. Recuperado de: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
9. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública. (2020). COVID-19, Lineamientos Generales de Pruebas Rápidas de Detección de Antígenos. (1). Recuperado de: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/Lineamientos-Pruebas-Antigenos-COVID-19-version-1-dic-2020.pdf>
10. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. (2021). Enfermedad por coronavirus, COVID-19. (1). España. Recuperado de: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
11. Estévez R. (2020). Teorías del origen del sars-cov-2, claves e incógnitas de una enfermedad emergente. *Rev Esp Salud Pública.*, 94(30), 4-7. Recuperado de https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/C_ESPECIALES/RS94C_202009116.pdf
12. Gallegos S., Mojica A., Meza P., Cielo Y., Álvarez V., Fuentes S., y Cuellar S. (2020). Lineamientos para el uso de pruebas moleculares rt-pcr y pruebas de antígeno y serológicas para SARS-CoV-2 (COVID-19). (5). Colombia: La Salud de todos. Recuperado de: https://acin.org/images/guias/coronavirus/GIPS21_LINEAMIENTO_DE-PRUEBAS_22_07_2020.pdf
13. García A., Maguiña V., y Gutierrez R. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo (SARS). *Rev Med Hered.*, 14(2), 89-90. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2tr1>
14. García D., Sánchez M., Sánchez P., Naranjo- L. (2020). Bases moleculares de la diabetes mellitus y su relación con la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo. *Revista Finlay*. 10(3), Recuperado de: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/764>

15. Goligher, E., Ranieri, V., y Slutsky, A. (2021). ¿Es la neumonía grave por COVID-19 una forma típica o atípica de SDRA? ¿Y eso importa?. *Intensive care medicine.*, 47(1), 83–85. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06320-y>
16. Guzmán, M. (2012). Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, Gto., México., 148:381-9. Recuperado de: http://anmm.org.mx/GMM/2012/n4/GMM_148_2012_4_381-389.pdf
17. Hart Casares, Marcia. (2020). Diagnóstico microbiológico de SARS-COV 2. *Revista Cubana de Medicina*, 59(2), e1344. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000200006&lng=es&tlng=es
18. Hernández, A., Papadacos, P. J., Torres, A., González, D., Vives M., Ferrando C., y Baeza, J. (2020). Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Revista española de anestesiología y reanimación.*, 67(5), 245–252. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156242/>)
19. J. Reina. (2020). El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas.*, 21(1). 17-22. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988720300042>)
20. Jayamohan H., Lambert C., y Sant J. (2021). SARS-CoV-2 pandemia: una revisión de las herramientas de diagnóstico molecular que incluyen la recolección de muestras y la respuesta comercial con las ventajas y limitaciones asociadas. *Química anual y bioanual.*, 413, 49–71. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02958-1>
21. Guzmán J., y López S. (2012). Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gaceta Médica de México.*, 148, 381-9. Recuperado de: http://anmm.org.mx/GMM/2012/n4/GMM_148_2012_4_381-389.pdf
22. Kenneth J.R. (2017). *Sherris Microbiología médica* España: McGraw-Hill.
23. Lam, T., Jia, N., Zhang Y.(2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583, 282–285. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0> (<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0.pdf>)
24. Li G., Fan Y., Lai H., Li Z., Zhou P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., y Wu J. (2020). Infecciones por coronavirus y respuestas inmunes. Recuperado de: <https://7zzagfixqakrye5qahphga27e-ac4c6men2g7xr2a-www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/pmc/articles/PMC7166547/figure/jmv25685-fig-0002/>
25. Listado de Pruebas Moleculares por RT-PCR, útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México. (2020). Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, México. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647733/Listado_de_pruebas_moleculares__tiles_por_RT-PCR_evaluadas_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf
26. López G. (2020). Acuerdo por el que se declara como emergencia sanitaria por causa de fuerza. (1). México: Consejería Jurídica del Ejecutivo Federal. Obtenido de <https://www.gob.mx/cjef/documentos/se-declara-como-emergencia-sanitaria-la-epidemia-generada-por-covid-19>
27. López G., Ramírez S., y Torres M. (2020). Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex.*, 41, 36-38. Recuperado de 2021, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>
28. López P., Ballesté R., y Seija V. (2020). Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. *Rev Méd Urug*, 36(4), 395-398. Recuperado de: doi:10.29193/RMU.36.4.7
29. López P., Ballesté R., y Seija V. (2020). Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. *Rev Méd Urug*, 36(4), 395-398. Recuperado de: doi:10.29193/RMU.36.4.7
30. López P., Ballesté R., y Seija V. (2020). Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. *Revista Médica del Uruguay*, 36(4), 131-155. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.29193/rmu.36.4.7>
31. Mahendra, y otros, (2020). Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.
32. Martínez B. (2021). Listado de Pruebas Moleculares por RT-PCR, útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 durante la contingencia de COVID-19 en México. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Subsecretaría de Prevención y Promoción de

- la Salud: México. Recuperado de:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647733/Listado_de_pruebas_moleculares__tiles_por_RT-PCR_evaluadas_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf
33. Nadeau y otros. (2020). El origen y la propagación temprana del SARS-CoV-2 en Europa. científico, Department of Biosystems Science and Engineering, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich. Recuperado de: doi:10.1073/pnas.2012008118
 34. Organización Mundial de la Salud. (2020). Palabras de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa. Organización mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director->
 35. Organización Mundial de la Salud. (2020). Zoonosis. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>
 36. Ortiz A. (07 de octubre de 2020). El papel del endotelio capilar en la COVID-19, SARS-CoV-2. Tiempos de pandemia reflexiones nicolaitas desde la ciencia, la tecnología y las humanidades. Recuperado el 02 de junio de 2021, de <https://www.cic.umich.mx/coronavirus/121-el-papel-del-endotelio-capilar-en-la-covid-19-sars-cov-2.html>
 37. Pal M., Berhanu G., Desalegn C., y otros. (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus* 12(3): e7423. Recuperado de: doi:10.7759/cureus.7423
 38. Palacios C., Santos E., Velázquez C., y Juárez L. (2020). COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista clínica Española*, 221(1), 55–61. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
 39. Peinado M. (2020). Murciélagos y pangolines: el coronavirus es una zoonosis, no un producto de laboratorio. *The Conversation*. Recuperado de: <https://theconversation.com/murcielagos-y-pangolines-el-coronavirus-es-una-zoonosis-no-un-producto-de-laboratorio-135753>
 40. Pérez A., Gómez J., y Dieguez G., (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2).
 41. Proceso de prevención de infecciones para las personas con covid-19. contactos y personal de salud. (2020). Secretaria de salud. recuperado de: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Proceso_De_Prevenio%CC%81n_COVID-19.pdf
 42. Ramírez M., y Sánchez C. (2012). El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1751-1757. Recuperado de: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6004>
 43. Reina (2020). El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo, *Vacun*, 21 (1). 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988720300042>)
 44. Review Invivo Gen. (2020). Spotlight on COVID-19 Predicted immune responses Recuperado de: <https://www.ibiantech.com/catalogos/Invivogen/review-covid19-predicted-immune-responses-invivogen.pdf>
 45. Rubio M., y Bretón L. (2020). Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. *Endrociología diabetes y nutrición*, 124-127. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-avance-resumen-obesidad-tiempos-covid-19-un-desafio-S2530016420302123>
 46. Suárez A. y Villegas V., y Agustín C. (2020). Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 63(4), 7-18. Recuperado de: 2021. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
 47. Suárez A., y Villegas V., (2020). Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 63(4), 7-18. Recuperado de: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02> (http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000400007#B36)
 48. Suárez, V. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México. *Revista Clínica Española*, 220(8), 463-471. Recuperado de: doi:10.1016/j.rce.2020.05.007
 49. Tie-Long X., Mei-Ying A., Xu Z., Wei-Feng Z., He-Yun N., Jian-He F., y Xiao-Fan, C. (2020). La práctica de China para prevenir y controlar COVID-19. *Infectious Diseases of Poverty* , 2-3. Recuperado de: doi:10.1186/s40249-020-00716-0

50. Varón F., Accini J., Aroca G., González N., y Alvarez, C. (2020). Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por nuevo coronavirus covid-19.
51. Wei W., Xiaofang Z., Wei J., Junjie Z., y Xingguang , L. (2020). Transmisión entre especies del coronavirus SARS . *Medical virology*, 435-436. Recuperado de: doi:10.1002/jmv.25682
52. Zhao L., Feng D., Run-Ze Y., Hai-Tao W., Yu-Hao Z., Jia-Te W., Wu-Chun C. (2020). Brote de COVID-19 y SARS en China continental. *BMJ*, 10(10) 1-9. Recuperado de: doi:10.1136/bmjopen-2020-043411