



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN C-1

LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

TÍTULO:

ASPECTOS VIROLÓGICOS, CLÍNICOS,
DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE LOS
CORONAVIRUS CAUSANTES DE ENFERMEDADES
GRAVES EN HUMANOS; SARS-COV-1, MERS-COV,
SARS-COV-2

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN
BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

AMERICA DENISSE ROSAS MORENO

ASESORA: M EN C. ANA LAURA VÁZQUEZ MARTÍNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Aspectos virológicos, Clínicos, Diagnósticos y Terapéuticos de los diversos Coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Que presenta la pasante: **América Denisse Rosas Moreno**
Con número de cuenta: **314199249** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	
VOCAL	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
SECRETARIO	Q.F.B. Nydia Berenice González Ángeles	
1er. SUPLENTE	M. en C. Erik González Ballesteros	
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional
MCVB/cga*



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de tesis y examen profesional.

Aspectos virológicos, Clínicos, Diagnósticos y Terapéuticos de los diversos Coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Que presenta la pasante: América Denisse Rosas Moreno
Con número de cuenta: 314199249 para obtener el título de: Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez</u>	<u>Ana Laura Vázquez Mdz.</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Nydia Berenice González Ángeles</u>	
1er. SUPLENTE	<u>M. en C. Erik González Ballesteros</u>	
2do. SUPLENTE	<u>M. en C. Paola Edith Briseño Lugo</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional
MCVB/cga*



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Aspectos virológicos, Clínicos, Diagnósticos y Terapéuticos de los diversos Coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Que presenta la pasante: **América Denisse Rosas Moreno**
Con número de cuenta: **314199249** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	_____
VOCAL	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	_____
SECRETARIO	Q.F.B. Nydia Berenice González Ángeles	_____
1er. SUPLENTE	M. en C. Erik González Ballesteros	_____
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Aspectos virológicos, Clínicos, Diagnósticos y Terapéuticos de los diversos Coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Que presenta la pasante: **América Denisse Rosas Moreno**
Con número de cuenta: **314199249** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	_____
VOCAL	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	_____
SECRETARIO	Q.F.B. Nydia Berenice González Ángeles	_____
1er. SUPLENTE	M. en C. Erik González Ballesteros	<i>Erik Gonzalez Ballesteros</i>
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional
MCVB/cga*



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**


Aspectos virológicos, Clínicos, Diagnósticos y Terapéuticos de los diversos Coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Que presenta la pasante: **América Denisse Rosas Moreno**
 Con número de cuenta: **314199249** para obtener el título de: **Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira</u>	_____
VOCAL	<u>M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez</u>	_____
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Nydia Berenice González Ángeles</u>	_____
1er. SUPLENTE	<u>M. en C. Erik González Ballesteros</u>	_____
2do. SUPLENTE	<u>M. en C. Paola Edith Briseño Lugo</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional
 MCVB/cga*

A lo largo de mi vida he conocido diferentes personas, todas y cada una de ellas ha jugado un rol específico en mi vida, algunas me han inspirado, otras me han enseñado y otras tantas me han motivado, en parte somos el resultado de lo que nos rodea.

Quiero agradecer primero a dios, porque no solo me permitió concluir esta etapa de mi vida, sino que también ha puesto en mi camino a todas esas personas que me han enseñado, motivado e inspirado de alguna manera.

Tengo mucho que agradecer a mis padres Andres y Rosario, por no solo jugar los tres roles anteriormente mencionados en mi vida, sino también por siempre sacar lo mejor de mí, amarme aún más allá de todos mis defectos, apoyarme y permitirme seguir mi propio camino.

Quiero agradecer a mi hermano y sobrinos, por siempre echarme porras.

De igual manera, quiero agradecer a todas esas amistades que han estado a lo largo de este camino animando, aconsejando e inspirando. Especialmente;

A la niña que me invitaba a jugar y comer pizza los viernes a su casa en la primaria.

A las dos niñas que conocí en el salón de corte y confección en la secundaria.

A la señorita que conocí en tercer semestre de la preparatoria y me acompañaba a vender dulces a todos los salones.

A la señorita que conocí en el primer semestre de universidad y me ofreció su departamento para estudiar, dormir y reír.

Finalmente quiero agradecer a la profesora Ana Laura por ser parte de esta idea, por motivarme en ir hacia adelante, siempre brindando su ayuda incondicional.

“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”

-Isaac Newton

Indice

Indice	8
Índice de abreviaturas	11
Objetivo	15
Objetivo particular	15
Introducción	16
Antecedentes históricos	18
Morfología	20
SARS-COV-1	22
Biología molecular	22
Transmisión	23
Receptores y tropismo	23
Replicación viral	24
Signos y síntomas	25
Diagnóstico	26
Tratamiento y prevención	28
MERS- CoV	29
Biología molecular	29
Transmisión	30
Receptores y tropismo	30
Replicación viral	31
Signos y síntomas	33
Diagnóstico	34
Tratamiento y prevención	35
SARS-CoV-2	37
Biología molecular	37
Mutaciones	37
• Mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína de pico	38
• Mutaciones del sitio de glicosilación	40
Transmisión	44
Receptores y tropismo	45

Replicación viral	47
Sistema inmune frente a SARS-CoV-2	49
• Respuesta inmune innata	49
• Inmunidad adaptativa	51
<i>Inmunidad adaptativa celular</i>	51
<i>Inmunidad adaptativa humoral</i>	53
Progresión y presentación clínica	54
• Fase 1.- incubación	54
• Fase 2.- Afectación respiratoria progresiva	54
• Fase 3.- Inflamación focal y sistémica	54
• Fase 4.- Trombosis microvascular y macrovascular	56
Signos y síntomas	57
Diagnóstico	60
• Técnicas moleculares	61
• Pruebas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos	62
• Serología	63
• Algoritmos nacionales de diagnóstico para SARS-COV-2	65
Tratamiento	68
• Tratamiento sintomático	68
• Antivirales	69
• Plasma de convalecencia	71
• Anticuerpos monoclonales	71
• Corticoides	72
• Inhibidores de la vía de la interleucina	73
• Interferón beta	74
• Profilaxis antitrombótica	74
• Oxigenoterapia	76
• Tratamiento sin evidencia científica	78
Profilaxis	81
• Vacunas	88
<i>Vacunas de virus</i>	90
<i>Vectores virales</i>	90
<i>Vacuna de ácido nucleico</i>	90

<i>Vacunas basadas en proteínas</i>	91
Epidemiología	94
• Resumen a nivel global	94
• Resumen epidemiológico en el área de las Américas	96
• Epidemiología en México	101
Consecuencias económicas	107
• Efecto en América Latina y el Caribe	109
• <i>Impactos económicos</i>	109
• <i>Impacto en el comercio internacional</i>	110
• Impacto económico en México	111
• <i>Impacto sobre la actividad económica</i>	111
• <i>Impacto sobre el gasto y el consumo</i>	112
• <i>Impacto sobre el Empleo</i>	113
• <i>Impacto sobre la Pobreza</i>	115
Consecuencias sociales en américa latina y el caribe	116
• Sistemas de salud	116
• <i>En México</i>	118
• Educación	120
• <i>En México</i>	121
Conclusiones	123
Bibliografía	124

Índice de abreviaturas

AAN:	Amplificación de Ácidos Nucleicos
Ac:	Anticuerpos
ACE2:	Enzima convertidora de angiotensina 2
ADAM:	Metaloproteinasas de dominio
ADAM 17:	Metaloproteinasas de dominio 17
ALT:	Alanina aminotransferasa
RNA:	Ácido ribonucleico
RNAm:	Ácido ribonucleico mensajero
AST:	Aspartato aminotransferasa
AU:	Uridilato de adenilato
AZT:	Azitromicina
CDC:	Centros de control y prevención de enfermedades
CD209L:	Lecitina del tipo C
CEPAL:	Comisión económica para América latina y el Caribe
CHMP1A:	Proteína 1A del cuerpo multivesicular cargada
CHMP3:	Proteína 3 del cuerpo multivesicular cargada
CHMP5:	Proteína 5 del cuerpo multivesicular cargada
CK-MB:	Creatinina quinasa-MB
CoV:	Coronavirus
CPK:	Creatina cinasa, creatina quinasa fósforo, creatina quinasa o creatina fósfoquinasasa
CRP:	Proteína C reactiva
CXCL10:	Ligando de quimiocina ele motivo CXC
DAMP:	Patrones moleculares asociados al daño
DC-SIGN:	Lecitina del tipo C
DDP4:	Dipeptidil peptidasa-4
DHL:	Lactato deshidrogenasa
DMV:	Vesícula de doble membrana
dsRNA:	Ácido ribonucleico bicatenario
E:	Proteína de envoltura
ETOE:	Encuesta telefónica de ocupación y empleo
ENOE:	Encuesta Nacional de Ocupación y empleo
ELISA:	Enzimoinmunoanálisis de adsorción
ERGIC:	Compartimento intermedio del retículo endoplasmático-Golgi
ESCRT:	Complejo de clasificación endosomal requerido para la maquinaria de transporte
EVE:	Enfermedad Viral de Ébola
ECMO:	Oxigenación por membrana extracorpórea
EPP:	Equipo de protección personal
EPI:	Equipo de protección individual o integral
FA:	Fosfatasa alcalina
FDA:	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

FFP3:Mascarillas con filtro de clase 3
 G-CSF:Factor estimulante de colonias de granulocitos
 GISAIID:Iniciativa mundial para compartir datos sobre la influenza aviar
 HBPM:Heparinas de bajo peso molecular
 HCQ:Hidroxicloroquina
 HCoV-NL63:Coronavirus humano N.L. 63
 HCoV-229E:Coronavirus humano 229 E
 HCoV-OC43:Coronavirus humano OC 43
 HFNOT:Oxígeno nasal de alto flujo
 HKU1:Coronavirus Humano HKU1
 HLA:Sistema de antígeno leucocitario humano
 HR:Repeticiones de heptadas
 IC:Intervalo de confianza
 ICTV:Comité Internacional de Taxonomía de Virus
 IFI:Inmunofluorescencia indirecta
 IFN:Interferón
 IFN β :Interferón beta
 IL-10:Interleucina 10
 IL-6:Interleucina 6
 IL-12:Interleucina 12
 IL-1b:Interleucina 1 b
 INEGI:Instituto nacional de estadística y geografía
 IP10:Ligando de quimiocina ele motivo CXC
 IRA:Infección respiratoria aguda
 IRF-3/7:Factor regulador de interferón 3/7
 ISRE:Elemento de respuesta estimulando por interferón
 JAK:Quinasa Janus
 Kb:Kilobase
 KNT respiratoria:Kinesiterapia respiratoria
 LLC-MK2 Line:Células epiteliales de riñón de mono Rhesus
 L-SIGN:Lecitina del tipo C
 M o M':Proteína de membrana
 MCP1:Proteína quimioatrayente de monocitos 1
 MDA5:Proteína cinco asociada a la diferenciación de melanoma
 MERS-COV:Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
 MERS:Síndrome respiratorio de Oriente Medio
 MIP3A:Ligando 20 de quimiocina
 MIP-1a:Proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa
 NC:Núcleo cápside
 N:Proteína de nucleocápside
 NF-kB:Factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas
 NIPPV:Respiración mecánica no invasiva con presión positiva
 NK:Natural killer

NS:Nucleoproteínas
 NSPS:Proteínas no estructurales maduras
 NSP1:Proteína no estructural 1
 NSP2:Proteínas no estructural 2
 NSP9:Proteína no estructural 9
 NSP10:Proteína no estructural 10
 NT:N- terminal
 NT-proBNP:N-terminal- Pro hormona BNP
 OIT:Organización Internacional del Trabajo
 OLS:Órganos linfoides secundarios
 OMS:Organización mundial de la salud
 OPS:Organización panamericana de la salud
 ORFs:Marcos de lectura abiertos
 ORF1a:Marco de lectura abierto 1a
 ORF1b:Marco de lectura abierto 1b
 O2:Oxígeno
 PAMP:Patrón molecular asociado a patógenos
 PCR:Reacción en cadena de la polimerasa
 PDE:Es una enzima con actividad fosfodiesterasa
 PIB:Producto interno bruto
 PLP:Proteasa símil- papaína
 PLpro:Proteasa similar a la papaína
 Pp1a:Poli proteín fosfatasa 1 alfa
 Pp1ab:Poliproteína 1ab
 RBD:Dominio de unión al receptor
 RER:Retículo endoplasmático rugoso
 RE:Retículo endoplásmico
 RIG-I:Gen 1 inducible por ácido retinoico
 RNasa:Ribonucleasa
 RTC:Complejos de replicación-transcripción
 RT-PCR:Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
 S:Proteína/glicoproteína spike o de pico
 SAM:Síndrome de activación de macrófagos
 SARS-COV:Coronavirus causante de síndrome respiratorio agudo severo
 SARS:Síndrome respiratorio agudo severo
 SDRA:Síndrome de dificultad respiratoria aguda
 SE:Semana epidemiológica
 sgRNAs:Ácido ribonucleico sub genómico
 sg:Sub genómico
 SIDA:Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 SP:Surfactante pulmonar
 ssRNA:Ácido desoxirribonucleico de cadena sencilla
 S1:Subunidad de la glicoproteína/ proteína de pico o spike 1
 S2:Subunidad de la glicoproteína/ proteína de pico o spike 2

TEPT:Trastorno de estrés postraumático
TGF-B:Factor de crecimiento transformante beta
TLR:Receptor tipo Toll
TLR3:Receptor tipo Toll 3
TMPRSS2:Proteasa transmembrana serina 2
TNF α :Factor de necrosis tumoral alfa
TOC:Transtorno obsesivo-compulsivo
TRS:Secuencias de regulación de la transcripción
TTP:Tiempo de tromboplastina parcial
UCI:Unidades de cuidados intensivos
UTR:Regiones no traducidas
VOC:Variantes de preocupación
VOI:Variantes de interés
VPS37B:Proteína asociada a la clasificación de proteínas vacuolares 37 B
3CLpro:Proteasa similar a 3 C
 β CoVs:Beta coronavirus

Objetivo

Recopilar información indispensable y actualizada de las enfermedades virales causadas por SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2, realizando una investigación bibliográfica de estos agentes, para de esta manera proporcionar material de referencia actualizado al personal y estudiantes del área de la salud

Objetivo particular

- Evaluar y seleccionar la información bibliográfica relevante y actualizada referente a los agentes SARS-CoV-1, 2 y MERS-CoV que permita congregarse el material de referencia adecuado a las necesidades de personal y estudiantes del área de la salud.
- Proveer a estudiantes del área de la salud información actualizada sobre los aspectos virológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, referentes a las enfermedades SARS, MERS y COVID-19, enfatizando la información en este último.
- Ordenar y esquematizar el compendio de acuerdo a los diferentes virus de la familia *coronaviridae* que causan enfermedades graves en humanos.

Introducción

En el siglo XVIII la palabra latina virus que significa, toxina o veneno, se utilizaba para referirse a sustancias con poder patógeno, después se le llamó virus filtrables. Los virus son complejos macromoleculares, cuyo genoma es un elemento de ácido nucleico. (López & Zavala Manjarrez, 2015). Carecen de los sistemas enzimáticos productores de energía necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas, indispensables para el crecimiento y multiplicación como los que poseen las células procariotas o eucarióticas. (Carballal & Oubiña, 2014)

Por esta razón, deben necesariamente utilizar la maquinaria biosintética de las células que parasitan para dirigir la síntesis de partículas especializadas, los viriones, los cuales contienen el material genético y lo transfieren a otras células. En este sentido, a un virus no se le consideran organismos vivos. (Carballal & Oubiña, 2014; Guzman, 2012)

Las características de los virus son: pequeño tamaño, 20 a 250 nanómetros; ser parásitos genéticos intracelulares obligados; poseer (casi siempre) un solo tipo de ácido nucleico en la partícula viral completa o virión, una estructura elemental y un mecanismo complejo de replicación. (Carballal & Oubiña, 2014)

Para la clasificación de los virus se deben considerar, las propiedades del virión, las propiedades antigénicas y las propiedades biológicas y es por lo que hay diferentes criterios para la agrupación de las partículas virales. Por las características estructurales o funcionales y considerando el grado de homología de los diferentes virus se agrupan en clase, familia, orden, género, especie y serotipos. (Lefkowitz, y otros, 2018)

Aquí mencionaremos algunos de los criterios considerados. Sin embargo, es importante mencionar que el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) se basa en el tipo de ácido nucleico y sus características como veremos más adelante. (Hull & Rima, 2020)

- A. De acuerdo al tipo de ácido nucleico: virus DNA y virus RNA.
- B. Presencia o ausencia de una membrana viral que cubre a la nucleocápside: virus envueltos y virus desnudos.
- C. Tipos de hospedero que parasitan: virus animales, virus vegetales y virus bacterianos (bacteriófago).
- D. Por la presencia de un organismo transmisor (arbovirus).
- E. Por el tamaño de la partícula viral (picornaviridae).

- F. Por la simetría de la cápside: Virus e icosaédricos, virus helicoidales y virus de simetría mixta.
- G. Por el mecanismo de expresión de su material genético evidenciado por el modelo de la transcripción del genoma viral (Clasificación de Baltimore)

La mayoría de los sistemas de clasificación viral son fenotípicos y algunos proporcionan una idea de la biología del virión a diferencia de ellos los esquemas de clasificación basados en criterios que no típicos permiten establecer un acercamiento conceptual de la biología del virus y de su relación con la célula infectada. (López & Zavala Manjarrez, 2015)

Los coronavirus son miembros del suborden *Coronavirinae* de la familia *Coronaviridae* y del orden *Nidovirales* (Comité Internacional de Taxonomía de Virus). Este suborden consta de cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, sobre la base de sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas. (ICTV,2022)

Los *alfacoronavirus* y *betacoronavirus* infectan solo a los mamíferos. Los *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* infectan a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos. Los *alfacoronavirus* y *betacoronavirus* generalmente causan enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Los dos virus altamente patógenos, SARS-CoV y MERS-CoV, causan síndrome respiratorio severo en humanos, y los otros cuatro coronavirus humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) inducen solo enfermedades leves de las vías respiratorias superiores en personas inmunocompetentes, aunque algunos de ellos pueden causar infecciones graves en lactantes, niños pequeños y ancianos. (Masters & Perlman, 2013; Su, y otros, 2016; Forni, Cagliani, Clerici, & Sironi, 2017)

Sobre la base de las bases de datos de secuencias actuales, todos los coronavirus humanos tienen origen animal: se considera que el SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E se originaron en murciélagos; HCoV-OC43 y HKU1 probablemente se originaron en roedores. Los animales domésticos pueden tener funciones importantes como hospedadores intermediarios que permiten la transmisión del virus de hospedadores naturales a humanos. (Su, y otros, 2016; Forni, Cagliani, Clerici, & Sironi, 2017) En 2012, 7 de 11 especies de *Alphacoronavirus* y 4 de 9 especies de *Betacoronavirus* se identificaron sólo en murciélagos. Así, los murciélagos son probablemente los principales reservorios naturales de *alfacoronavirus* y *betacoronavirus*. (Cui, Li, & Li-Shi, 2018; Woo, y otros, 2012)

Antecedentes históricos

En 1965 Tyrrell y Bynoe descubrieron en cultivos de órganos traqueales embrionarios humanos obtenidos del tracto respiratorio de un adulto con un resfriado común un virus al cual designaron B814. Para demostrar la presencia de dicho agente, Tyrrell y Bynoe inocularon por vía intranasal en voluntarios humanos dicho virus; generando resfriados en una proporción significativa de sujetos, sin embargo, no lograron hacer crecer el agente de manera *in vitro*.

Al mismo tiempo, Hamre y Procknow a partir de muestras obtenidas de estudiantes de medicina con resfriado, lograron aislar un virus con propiedades inusuales en cultivo de tejidos. Tanto el virus B814 como el de Hamre, al que llamó 229E, eran sensibles al éter y, por lo tanto, presumiblemente requerían una capa que contenía lípidos para la infectividad, ambos virus no estaban relacionados con ningún mixo o paramixovirus conocido. (Kahn & McIntosh, 2005)

McIntosh, mientras trabajaba en el laboratorio de Robert Chanock en los Institutos Nacionales de Salud, informó sobre la recuperación de múltiples cepas de agentes sensibles al éter del tracto respiratorio humano utilizando una técnica similar a la de Tyrrell y Bynoe. Estos virus se denominaron "OC" debido a que se desarrollaron en cultivos de órganos. (Kahn & McIntosh, 2005)

Dentro del mismo período de tiempo, Almeida y Tyrrell realizaron microscopía electrónica en fluidos de cultivos de órganos infectados con B814, en estas encontraron partículas que se parecían al virus de la bronquitis infecciosa de pollos. Las partículas eran de tamaño mediano (80-150 nm), pleomórficas, recubiertas de membrana y cubiertas con proyecciones superficiales en forma de maza muy espaciadas. El agente 229E identificado por Hamre y Procknow y los virus OC previos identificados por McIntosh, tenían una morfología similar. (Kahn & McIntosh, 2005)

A finales de la década de 1960, Tyrrell dirigía un grupo de virólogos que trabajaban con cepas virales humanas y diferentes virus animales. Estos incluían el virus de la bronquitis infecciosa, el virus de la hepatitis del ratón y el virus de la gastroenteritis transmisible porcina, todos los cuales habían demostrado ser morfológicamente iguales a los observados con microscopía electrónica. Este nuevo grupo de virus se denominó coronavirus (corona *que* denota la apariencia de corona de las proyecciones superficiales) el cual más tarde fue aceptado oficialmente como un nuevo género de virus. (Kahn & McIntosh, 2005)

En las 3 décadas posteriores al descubrimiento, se estudiaron exclusivamente las cepas humanas OC43 y 229E. Ambos virus demostraron periodicidad, con grandes epidemias que ocurren en adultos y niños, siendo más frecuente en estos últimos. La cepa 229E tendía a ser epidémica en todo Estados Unidos, mientras que la cepa OC43 estaba más predispuesta a brotes localizados. *(Kahn & McIntosh, 2005)*

Antes de 2003, se sabía que solo 2 CoV, el CoV 229E humano (HCoV-229E) y el HCoV-OC43, causaban enfermedades en humanos. En noviembre de 2002, se produjeron casos inusuales de "neumonía atípica" de causa desconocida en la ciudad de Foshan, provincia de Guangdong, en China, donde muchos trabajadores sanitarios se infectaron. *(Hui & Zumla, 2019)*

Este virus creció con bastante facilidad en cultivos de tejidos, lo que permitió una secuenciación rápida del genoma. La secuenciación difería lo suficiente de cualquiera de los coronavirus humanos o animales conocidos como para colocar este virus en un nuevo grupo, junto con un virus que posteriormente se cultivó a partir de civetas de palma del Himalaya, de las que presumiblemente había surgido. Un nuevo β CoV (SARS-CoV) de linaje B se confirmó como la causa de los casos de neumonía atípica el 22 de marzo de 2003. *(Hui & Zumla, 2019)* La historia de la epidemia de SARS fue breve y la OMS declaró el fin de esta en julio de 2003. Dando una cifra total de 8096 casos de SARS (que incluyeron 774 muertes) informó de 29 países y regiones. *(Hui & Zumla, 2019)*

El 13 de junio del 2012 se registraron los primeros casos de infección por un virus corona en Arabia Saudita, específicamente en Jeddah; después de este brote, el virus continuó propagándose al extranjero a muchos países de Asia, África, Europa y América, la mayoría de los casos ocurrieron en países del Medio Oriente, incluidos los de la región del Golfo (Arabia Saudita, Qatar, Emiratos Árabes Unidos, Omán, Bahrein, Kuwait e Irak), así como en Jordania, Siria, Líbano, Palestina y Egipto. El virus corona responsable de este brote fue llamado virus corona del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). *(Al-Osail & Marwan J., 2017)*

Del 18 al 29 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. Se reportaron los primeros casos de infección por un nuevo coronavirus. En dicha infección los pacientes presentaban un cuadro clínico de tos seca, fiebre, disnea e infiltrados pulmonares bilaterales en la imagen. Para febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). El Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) reconoció y designó

este virus como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). (Lauxmann, Santucci, & Autrán-Gómez, 2020)

El 11 de marzo, con 118.000 casos reportados en 114 países y 4.291 personas fallecidas, la Organización Mundial de la Salud declara que el brote de la enfermedad del Coronavirus 19 causada por el SARS-CoV2, es considerada una pandemia. (Koury & Hirschhaut, 2020)

Morfología

Los coronavirus son virus esféricos envueltos, de 60 a 220 nm de diámetro, cuya estructura, todavía en parte hipotética, incluiría una nucleocápside helicoidal, a su vez rodeada por una envoltura de membrana. La envoltura está formada por las proteínas S (*pico*), M y M' (membrana) y E (envoltura). La nucleocápside (NC), formada por el RNA genómico asociado con la proteína N, está contenida en la cápside, a su vez rodeada por la envoltura.

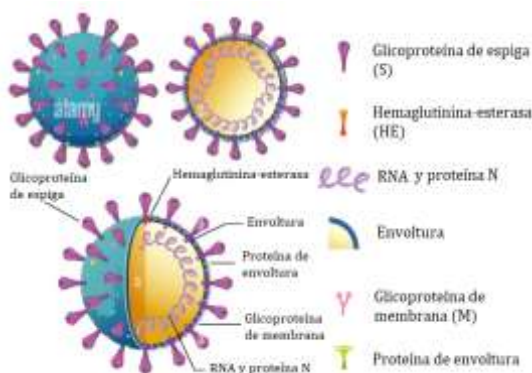


Figura 1.- Estructura de los coronavirus recuperado y modificado el 10/03/2022 de <https://www.alamy.es/diagrama-de-la-estructura-de-particulas-del-virus-corona-image446534977.html>

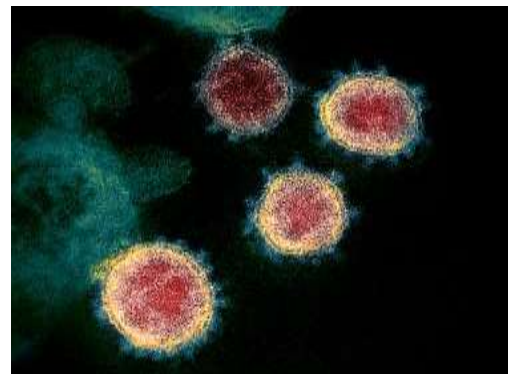


Figura 2.- Foto de microscopía electrónica del coronavirus COVID-19 recuperadas el 11/03/2021 de SARS-CoV-2 Images and B-roll related to the novel coronavirus (SARS-CoV-2, also known as 2019-nCoV) that causes COVID-19. NIAID-RML (13/02/2020)

Su genoma consiste en un RNA lineal monocatenario no segmentado de polaridad positiva, de aproximadamente 30 kb y codifica de 7 a 10 proteínas. Algunas de estas proteínas están bien caracterizadas como la replicasa y las proteínas estructurales N (nucleocápside), S (*pico*), E (envoltura, también llamada sM) y M y M' (membrana), así como la proteína de superficie HE

(hemaglutinina esterasa) que solo está presente en ciertos coronavirus. La proteína N es una nucleoproteína que se combina con el RNA para formar la nucleocápside. La proteína S, como la proteína E, es una proteína de envoltura. Glicoproteína grande (1.100 a 1.450 aminoácidos), forma extensiones (espículas) en la superficie de la partícula viral y es responsable de la unión a la célula hospedadora y la fusión de la membrana durante la infección, así como de la inducción de anticuerpos neutralizantes. La proteína M es la proteína principal de la cápside, pero también se inserta en la envoltura donde interactúa con la proteína S, y está presente al nivel de la nucleocápside donde interactúa con la proteína N. Se dice que la proteína M' es una proteína M modificada. (Tratner, 2003)

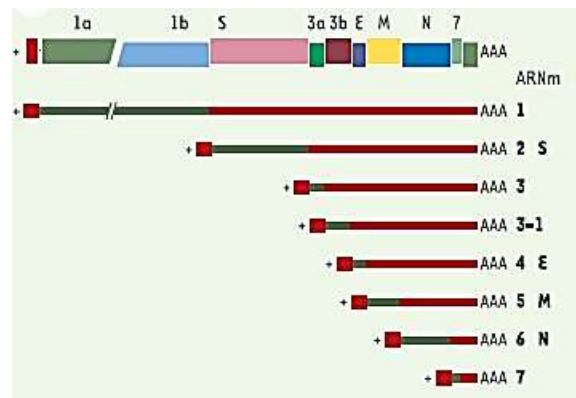


Figura 3.- Estructura esquemática del RNA genómico y el RNA subgenómico de un coronavirus prototipo de https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/07/medsci2003198-9p885/medsci2003198-9p885-fig1.jpg [Consultado el 11/03/2020]

SARS-COV-1

Biología molecular

Al llevar a cabo la secuenciación completa del genoma de coronavirus aislados de muestras tomadas de pacientes que padecían SARS. Se identificó que ambas secuencias varían sólo en diez bases de 29 000. La secuencia confirma que el virus pertenece al grupo de los coronavirus, pero difiere de la de los dos coronavirus humanos conocidos. (Tratner, 2003)

A partir del análisis de genomas completos de diversos aislamientos se postula que el SARS-CoV-1 se encuentra organizado en 9 genes, con 14 marcos de lectura abiertos (ORFs) algunos de estos genes codifican para proteínas comunes a todos los coronavirus conocidos. (figura 4), de naturaleza no estructural (poliproteína de la replicasa) o estructural (de nucleocápside [N], de espícula [S], pequeña de envoltura [E], o glicoproteína de membrana [M]). (Carballal & Oubiña, 2014)

Los primeros $\frac{2}{3}$ del genoma están comprendidos por el gen de la replicasa (ORFs 1a y 1b), que codifican para dos poliproteínas (pp1a y pp1ab). El procesamiento proteolítico de las mismas, mediado por proteasa virales (PLP [proteasa simil- papaína] y 3CLpro [proteasa simil- 3C]) genera proteínas no estructurales, como proteasas (NSP1 Y NSP2), polimerasa (NSP9), helicasa/NTPasa (NSP10), responsables de la replicación del genoma viral y/o de la generación de RNA mensajero subgenómico que facilitan la expresión de los restantes ORFs del genoma. Todo el proceso de replicación viral ocurre en el citoplasma de la célula infectada. (Carballal & Oubiña, 2014)

Los ORFs de las proteínas estructurales (S, E, M y N) se localizan en la porción restante del genoma, ubicándose entre estos genes, los ORFs de las proteínas accesorias. El número de proteínas accesorias (así como la secuencia nucleotídica de las mismas) presenta variaciones en cada coronavirus. En el caso de SARS-CoV-1, su genoma codifica para 8 proteínas accesorias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b y 9) .(Carballal & Oubiña, 2014)

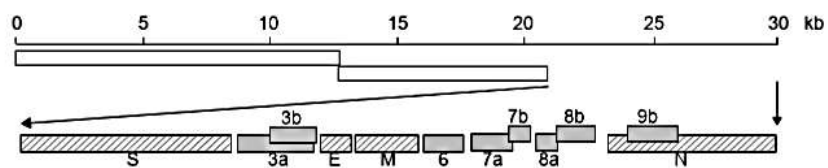


Figura 4.-Estructura del genoma de SARS-CoV-1

Los $\frac{2}{3}$ iniciales del genoma codifica para dos poliproteínas a partir del gen de la replicasa (rectángulos blancos). Los

marcos de lectura abiertos en el tercio restante del genoma dan origen a 8 RNAm subgenómico. Cuatro de ellos codifican las proteínas estructurales (rectángulos con rayas diagonales). Los rectángulos de color gris representan a los 8 marcos de lectura abiertos de las proteínas accesorias propias de SARS-CoV-1. (Carballal & Oubiña, 2014)

Transmisión

El SARS-CoV-1 es un virus el cual se transmite por contacto estrecho, en el caso del SARS, el contacto estrecho se define como personas que cuidan o conviven con un enfermo o que han tenido contacto con secreciones de un enfermo. (Hernández, 2003)

La transmisión de SARS también se relaciona a la exposición a fluidos infectados y “droplets” (partículas de relativo gran tamaño expulsadas por los enfermos al toser o estornudar). Estas partículas entran en contacto con mucosas del hospedero susceptible o bien se pueden depositar en fómites. Por lo anterior el SARS también se puede transmitir indirectamente a través de superficies contaminadas con el virus. (Hernández, 2003)

La mayoría de los pacientes identificados con SARS eran adultos previamente sanos de entre 25 y 70 años. Se han notificado algunos casos sospechosos de SARS entre niños menores de 15 años. (Hernández, 2003)

Receptores y tropismo

A nivel celular, el SARS-CoV-1 emplea una metalopeptidasa, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la lectina de tipo C (CD209L también conocida como L - SIGN y DC - SIGN) se unen al SARS - CoV. (SATIJA & K. LAL, 2007)

La ACE2 parece ser el receptor funcional clave del virus. la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) como receptor de superficie para obtener acceso a las células humanas y posteriormente replicar. Estos virus se adhieren a las células a través de su glicoproteína S en forma de espiga de superficie que consta de dos subunidades, S 1 y S 2, que son responsables de unirse a los receptores de las células hospedadoras y fusionarse con su membrana, respectivamente. La expresión celular de ACE2 contribuye al tropismo de la línea celular viral. Las células epiteliales alveolares, bronquiales y traqueales expresan ACE2; por lo tanto, estos virus tienden a perturbar el sistema respiratorio. Estos receptores celulares también se expresan en otros órganos como el riñón, corazón, intestino, hígado, tracto intestinal, linfocitos T y otros. Esto podría explicar la amplia gama de manifestaciones que acompañan a estas infecciones. (Al-Sharif, y otros, 2020)

Replicación viral

Todo el proceso de replicación viral tiene lugar en el citoplasma. Tras la interacción de las proteínas S con los receptores celulares y la fusión de membranas, el RNA genómico viral introducido en el citoplasma da lugar, por traducción, a la replicasa que porta la actividad polimerasa. La polimerasa permite la producción de RNA genómico y RNAm que codifica las diversas proteínas estructurales del coronavirus. El RNA genómico se combina con la proteína N para formar la nucleocápside. Las partículas virales se ensamblan y excretan de la célula a través del retículo endoplásmico rugoso (RER) y hacia el aparato de Golgi. La secuencia líder 5' en el extremo 5' de los RNA se muestra en rojo. AAA: poliadenilación. (Tratner, 2003)

La proteína del núcleo del SARS-CoV N contiene una secuencia rica en aminoácidos básicos que está ausente de todos los demás coronavirus conocidos y que podría ser una señal para la translocación nuclear. Es posible que esta proteína haya adquirido una nueva función nuclear que podría explicar la patogenicidad de este virus. (Tratner, 2003)

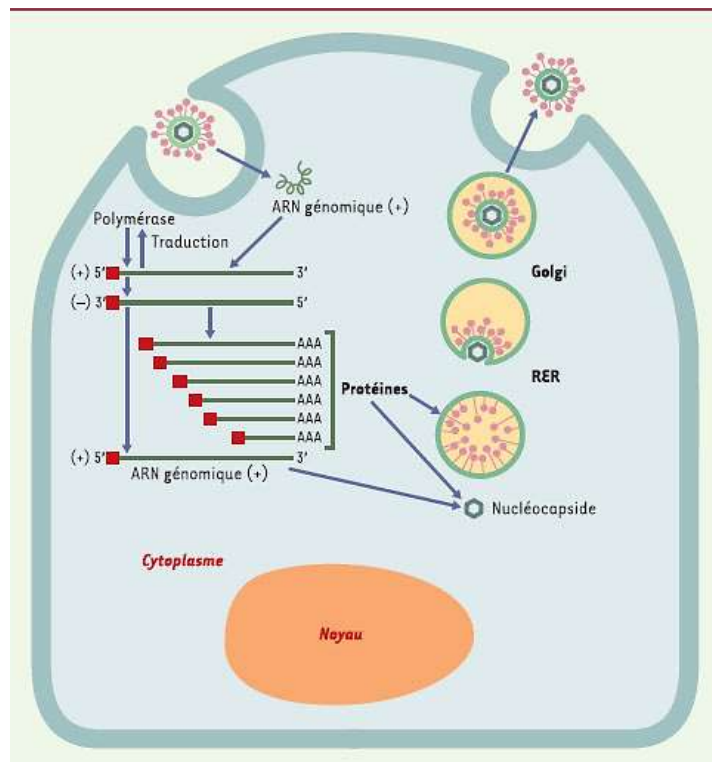


Figura 5.- Ciclo infeccioso del SARS-CoV-1, recuperado de

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/07/medsci2003198-9p885/medsci2003198-9p885-fig4.jpg

Signos y síntomas

El período de incubación es de 2-7 días. La enfermedad comienza con un pico de fiebre (> 38 °C), a veces asociado con escalofríos, espasmos musculares, cefalea, malestar general y mialgias. Algunos pacientes presentan síntomas respiratorios leves, así como diarrea mientras tienen fiebre, náuseas, vómito, dolor torácico y sudoración nocturna. En esta etapa es habitual que el recuento de glóbulos blancos sea normal mientras que el recuento de linfocitos disminuye, hasta el momento se ven afectadas las funciones renales. (Bosch, 2004)

Después, empieza una fase que afecta a las vías respiratorias con tos seca y disnea no productiva. En un 10%-20% de los casos, la enfermedad respiratoria es tan grave que requiere intubación y ventilación mecánica. En muchos pacientes la fase respiratoria se caracteriza por presentar infiltrados focales tempranos en las radiografías del tórax que evolucionan a generales, irregulares e intersticiales. (Bosch, 2004)

A continuación (tabla 1) se muestran los signos y síntomas comunes detectados en pacientes con SARS- CoV-1.

Tabla 1. Signos y síntomas comunes detectados en pacientes con SARS-CoV-1.

Síntomas	Signos
Fiebre	Leucopenia
Tos	Linfopenia
Disnea	Plaquetas disminuidas
Calosfríos	DHL elevada
Mialgia	CPK elevada
Malestar	ALT elevada
Cefalea	TTP prolongado >36 segundos
Diarrea	Hipocalemia
Anorexia	Hiponatremia
Mareos	
Nauseas/vómitos	

<p>Odinofagia Dolor torácico Sudoración nocturna</p>	
Examen físico	
<p>Hipoxia Ruidos/Roncus Respiración acortada</p>	

Recuperado de H, E. W. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo. *Revista chilena de pediatría*, 355-365.

Diagnóstico

Para el diagnóstico específico del SARS-CoV-1, se cuenta actualmente con detección de anticuerpos específicos, mediante las técnicas de ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI), detección del ácido nucleico del virus mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y detección del virus mediante su visualización por microscopia electrónica o aislándolo en cultivo de células Vero, pero para el estudio en clínica basta el examen serológico y la PCR.

A continuación (tabla 2) se muestran los métodos de laboratorio de diagnóstico específico para SARS- CoV- 2, se debe recordar que las muestras de los pacientes deben ser manejadas con extremas medidas de bioseguridad.

Tabla 2. Método de laboratorio para diagnósticos específicos de SARS

Tipo de examen	Tipo de muestra	Tiempo de recolección de muestra	Interpretación de resultados
Detección de RNA de SARS-Cov-1 mediante RT-PCR	Secreción respiratoria	Lo antes posible	Un resultado positivo en la prueba molecular significa que la persona que se sometió a la prueba tiene una infección activa de SARS Un resultado negativo en la prueba molecular significa que la persona probablemente no estaba infectada en el momento en que se tomó la muestra. Sin embargo, no significa que no se enfermara, solo que no tenía SARS en el momento de someterse a la prueba.
Detección de anticuerpos específicos IgM IgA Mediante IFI o ELISA	Suero	1° Toma se realiza en la fase aguda 2° Fase de convalecencia	Un resultado reactivo en la prueba de anticuerpos significa que la persona que se sometió a la prueba estuvo infectada en el pasado y su sistema inmunitario desarrolló anticuerpos para tratar de combatir el virus. Un resultado no reactivo en la prueba de anticuerpos significa que la persona puede no haber tenido SARS en el pasado. Sin embargo, si la prueba de anticuerpos se hizo demasiado pronto para dar un resultado positivo, sigue siendo posible que la persona tenga una infección activa.
Detección de virus mediante aislamiento viral, en células vero, seguido de RT-PCR o visualizándolo a ME	Muestras de tejidos (biopsias, autopsias)	Lo antes posible	Un resultado positivo en la prueba molecular, o bien al ver al ME significa que la persona que se sometió a la prueba tiene una infección activa de SARS Un resultado negativo en la prueba molecular o al ver al ME significa que la persona probablemente no estaba infectada en el momento en que se tomó la muestra. Sin embargo, no significa que no se enfermará, solo que no tenía SARS en el momento de someterse a la prueba.

Recuperado de H, E. W. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo. *Revista chilena de pediatría*, 355-365.

Tratamiento y prevención

En el manejo de los casos de SARS- CoV- 1, se deben optimizar las medidas de soporte (aporte de O₂ si hay hipoxemia, ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria severa, etc), tratar otras causas de posibles neumonías adquiridas en la comunidad de etiología desconocida (uso de antibióticos) y aplicar otras posibles terapias que pudieran ser útiles como lo son: el uso de humidificadores, el aumento de la ingestión de líquidos, así como el uso de KNT respiratorio. (Wu, 2003)

En varios países la terapia ha incluido agentes antivirales, como los utilizados en el tratamiento del SIDA. (Bosch, 2004). Y esteroides orales o intravenosos, en altas dosis, indicados al inicio del cuadro en los pacientes más enfermos. Con esta terapia se ha visto disminución de la fiebre y mejoría de otros parámetros clínicos y de laboratorio. (Wu, 2003) Sin embargo en la actualidad no hay ningún tratamiento eficaz y, aunque se ha descubierto una vacuna, no ha llegado a aprobarse. (Bosch, 2004)

De acuerdo con la OMS las medidas para prevenir la transmisión/diseminación del SARS a nivel hospitalario y su diseminación, contempla: aislamiento del paciente en instalaciones adecuadas para ello (en lo posible con presión negativa y evitando o limitando sus traslados), cuarentena de sus contactos, limpieza y desinfección estricta de superficies, adecuada disposición de los desechos y de la ropa, y evitar o limitar visitas. Los pacientes deben ser atendidos por un número limitado de personas de la salud y al atenderlos se debe aplicar las precauciones estándar (lavado de manos), respiratorias (uso de respiradores N-95, que evitan transmisión por aerosoles) y de contacto (bata, guantes zapatones) y, hasta que se conozca más acerca de su transmisión, protección ocular. Debido al SARS-CoV-1 se ha debido implementar nuevamente la medida de cuarentena en su sentido más estricto, y, toda persona que atienda a un paciente con SARS debe ser monitoreada acerca de la posible aparición de síntomas de este. (Wu, 2003)

MERS- CoV

Biología molecular

MERS-CoV, un linaje C Betacoronavirus (β CoV), tiene un genoma de sentido positivo de RNA de cadena sencilla (ssRNA) aproximadamente 30 kb en tamaño. Los genomas de MERS-CoV se dividen aproximadamente en dos clados: el clado A, que contiene sólo unas pocas cepas, y el clado B, al que pertenecen la mayoría de las cepas. (*Chafekar & Fielding, 2018*)

Al igual que con otros genomas de CoV, los primeros 5 'dos tercios del genoma de MERS-CoV consisten en el complejo de replicasa (ORF1a y ORF1b). El tercio restante de 3 ' codifica el pico de proteínas estructurales (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N), así como cinco proteínas accesorias (ORF3, ORF4a, ORF4b, ORF5 y ORF8b) que no son necesarios para la replicación del genoma, pero probablemente estén implicados en la patogenicia. Las regiones flanqueantes del genoma contienen las regiones no traducidas (UTR) 5 'y 3'. Las proteínas accesorias de MERS-CoV no comparten homología con ninguna proteína de virus o huésped conocida, salvo las de su linaje C β CoV estrechamente relacionado. (*Chafekar & Fielding, 2018*)

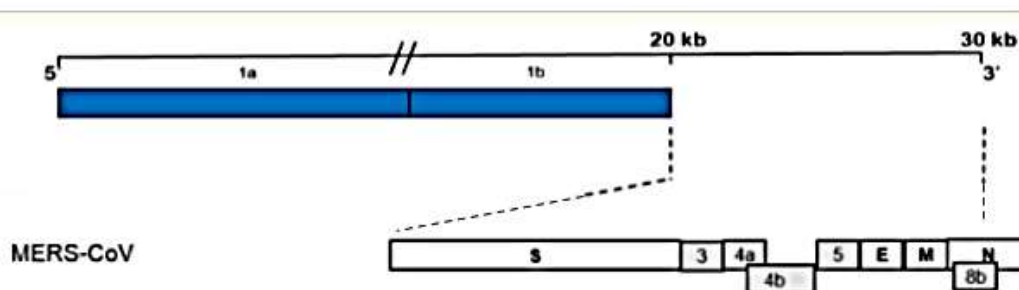


Figura 6.- Organización esquemática del genoma de MERS- CoV; el extremo 5 ', los marcos de lectura superpuestos 1a y 1b (azul) constituyen dos tercios del genoma. El tercio restante del genoma (región expandida) codifica las proteínas estructurales (blanco) y accesorias (gris).

La evidencia de que el MERS-CoV induce el IFN tipo I sólo de manera débil y tardía en la infección (9-15) sugiere que el MERS-CoV ha desarrollado mecanismos para evadir el sistema inmunológico del hospedador. Las proteínas MERS-CoV, ORF4a, ORF4b y ORF5 son fuertes antagonistas de IFN. ORF4a, una proteína de unión de RNA bicatenario (dsRNA), actúa potencialmente como un antagonista de la actividad antiviral del IFN mediante la inhibición tanto de la producción de interferón (actividad del promotor IFN- β , activación de IRF-3/7 y NF- κ B) como de las vías de señalización del elemento promotor ISRE. (*Chafekar & Fielding, 2018*)

ORF4b, por otro lado, es una enzima con actividad fosfodiesterasa (PDE). Los niveles de expresión ORF4b citoplasmático siguen siendo suficientes para inhibir la activación de RNasa L,

una potente actividad antiviral inducido por interferón, lo anterior proporciona un posible mecanismo MERS-CoV para la evasión de la inmunidad innata mediante la inhibición de las vías de señalización de IFN tipo I y NF-kapaB. (*Chafekar & Fielding, 2018*)

Transmisión

Los murciélagos albergan una amplia gama de coronavirus, incluidos los virus similares al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). MERS-CoV cruzó la barrera de las especies en camellos dromedarios; La evidencia serológica sugiere que esto sucedió hace más de 30 años. La circulación abundante de MERS-CoV en dromedarios da como resultado una transmisión zoonótica frecuente de este virus. La transmisión de persona a persona del MERS-CoV se produce principalmente a través de la transmisión nosocomial. (*Munster, Falzarano, van Doremalen, & de Wit, 2016*)

MERS-CoV al igual que otros coronavirus se transmite por contacto estrecho, el contacto estrecho se define como personas que cuidan o conviven con un enfermo o que han tenido contacto con secreciones de un enfermo. También se relaciona a la exposición a fluidos infectados y “*droplets*” (partículas de relativo gran tamaño expulsadas por los enfermos al toser o estornudar). Estas partículas entran en contacto con mucosas del hospedero susceptible o bien se pueden depositar en fomites. Por lo anterior el MERS al igual que SARS también se puede transmitir indirectamente a través de superficies contaminadas con el virus. (*CDC, 2018*)

Todos los casos notificados se han relacionado con países de la Península Arábiga y sus alrededores. La mayoría de las personas infectadas vivían en la Península Arábiga o habían viajado recientemente desde la Península Arábiga antes de enfermarse. (*CDC, 2018*)

Receptores y tropismo

En la envoltura del virus se expresan tres proteínas MERS-CoV: la proteína de punta de superficie (S), la glicoproteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E). La proteína S es responsable de la entrada viral a través de la unión y fusión con la membrana de las células hospedadoras. Los receptores de células hospedadoras MERS-CoV se identificaron como un

grupo de diferenciación 26, también conocido como dipeptidil peptidasa-4. La interacción de las proteínas MERS-CoV S con el receptor DPP4 no solo facilita el acceso viral a la célula hospedadora, sino que también desencadena señales que inducen la inmunosupresión de los pacientes infectados, lo que permite la replicación y propagación viral. (*Mubarak, Alturaiki, & Goma Hemida, 2019*)

La DPP 4 es una glicoproteína transmembrana de tipo II que se expresa ampliamente en el epitelio bronquial no ciliado y en las células epiteliales del riñón, el intestino delgado, el hígado, la glándula parótida, incluso en los testículos y la próstata. (*Xia, y otros, 2014*)

Replicación viral

La proteína S del MERS-CoV, consta de un dominio S1 globular en la región N-terminal; un dominio S2 con dos repeticiones de heptada (HR), HR1 y HR2, dentro de este dominio se han identificado mediadores de fusión de membrana; también la proteína S cuenta con un dominio transmembrana. (*Durai, Batool, Shah, & Choi, 2015*)

MERS-CoV se une al receptor dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) a través de un dominio de unión al receptor (RBD) ubicado en la subunidad S1. Posteriormente, la escisión por proteasa de la proteína S conduce a la fusión de células de virus y la liberación de RNA genómico viral en el citoplasma del hospedador. La traducción inicial comienza en ORF1a y continúa en ORF1b después de un cambio de marco, se generan la poliproteína 1a (pp1a) y pp1ab, respectivamente, que son escindidas por las proteasas codificadas por virus proteasa similar a papaína (PLpro) y proteasa similar a 3C (3CLpro) en 16 proteínas no estructurales maduras (nsps). (*Durai, Batool, Shah, & Choi, 2015*)

Las proteínas involucradas en la replicación y transcripción se agrupan en complejos de replicación-transcripción (RTC) que se asocian con vesículas de doble membrana (DMV) derivadas del retículo endoplásmico (RE). El RNA genómico contiene secuencias ricas en uridilato de adenilato (AU) llamadas secuencias de regulación de la transcripción (TRS). Si los TRS son reconocidos por los RTC, entonces se generará RNA de longitud subgenómica para la transcripción; de lo contrario, se sintetiza un RNA molde de longitud completa de longitud genómica para la replicación. (*Durai, Batool, Shah, & Choi, 2015*)

Los RNA genómicos recién producidos se encapsulan en las proteínas de la nucleocápside (N) en el citoplasma y luego se transportan al compartimento intermedio RE-Golgi (ERGIC) para su posterior ensamblaje. Las proteínas S, de membrana (M) y de envoltura (E) se insertan en la membrana del retículo endoplásmico rugoso (RER), desde donde se transportan al ERGIC para interactuar con las proteínas N encapsuladas en RNA y ensamblarse en partículas virales. Las vesículas con brotes que contienen partículas virales maduras se transportan luego a la superficie celular para su liberación después de la maduración en los cuerpos de Golgi. Los RNA bicatenarios (dsRNA) se generan parcialmente durante la replicación viral. (Durai, Batool, Shah, & Choi, 2015)

El 4a compete con el receptor 3 tipo Toll (TLR3) y las helicasas similares al producto del gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (RIG-I y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5)) para unirse a los dsRNA y evade la respuesta inmune del huésped. (Durai, Batool, Shah, & Choi, 2015)

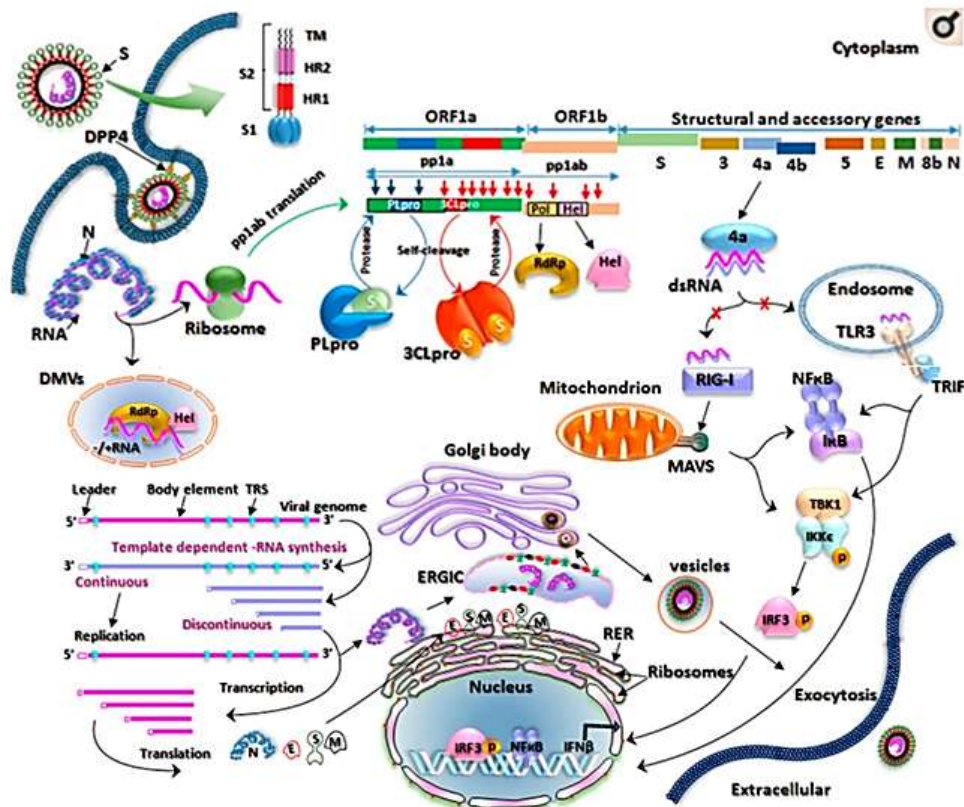


Figura 7.- Esquema del ciclo de replicación del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) Recuperado de: Durai, P., Batool, M., Shah, M., & Choi, S. (2015). Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Experimental & molecular medicine*.

Signos y síntomas

El espectro clínico de la infección por MERS-CoV varía desde la infección asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda rápidamente progresiva, el choque séptico y la insuficiencia multiorgánica y la muerte. Los hallazgos de la radiografía de tórax y la tomografía computarizada son generalmente compatibles con neumonitis viral y síndrome de dificultad respiratoria aguda (*Chafekar & Fielding, 2018*)

A continuación (tabla 3.) se muestran los signos y síntomas comunes detectados en pacientes con MERS

Tabla 3. Signos y síntomas comunes detectados en pacientes con MERS

Síntomas	Signos
Tos Dificultad para respirar Rinorrea Dolor de garganta Hemoptisis Fiebre Escalofríos Dolor muscular Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea Sarpullido Fatiga Dolor de pecho Dolor de cabeza Sudores nocturnos	Linfopenia Trombocitopenia DHL elevada En algunas ocasiones Creatinina elevada Enzimas hepáticas elevadas (FA, ALT, AST)
Examen físico	
Hipoxia Ruidos/Roncus Respiración acortada	

Dentro del cuadro clínico puede haber ciertas complicaciones como lo son las complicaciones neuromusculares no son raras durante el tratamiento con MERS y podrían haber sido infra diagnosticadas previamente. Los primeros casos de síndrome neurológico severo, caracterizado por diversos grados de alteración de la conciencia, ataxia, déficit motor focal y lesiones bilaterales hiperintensas se notificaron a partir de un estudio retrospectivo de pacientes en UCI. Otro pequeño estudio retrospectivo posterior en Arabia Saudita informó que el 25,7% de los pacientes con MERS desarrollaron confusión y el 8,6% experimentó algún tipo de convulsión. (Chafekar & Fielding, 2018)

Diagnóstico

Sin ningún medicamento o vacuna antiviral confiable y específico aprobado para uso clínico en infecciones por MERS-CoV, se requieren pruebas de diagnóstico rápido para manejar los brotes de este virus.

La detección y confirmación de laboratorio de infecciones por MERS-CoV ha incluido:

- 1) la detección molecular de RNA de MERS-CoV
- 2) Detección de anticuerpo MERS-CoV

Anteriormente se incluyó el cultivo de virus en células Vero y LLCMK2, pero el aislamiento y la identificación de virus en cultivo celular es un método lento, especializado e insensible. (Chafekar & Fielding, 2018)

Tabla 4. Método de laboratorio para diagnósticos específicos de SARS

Tipo de examen	Tipo de muestra	Tiempo de recolección de muestra	Interpretación de resultados
Detección de RNA de SARS-Cov-1 mediante rtRT-PCR	Vías respiratorias inferiores - esputo - aspirado - lavado Vías respiratorias superiores - frotis nasofaríngeos y orofaríngeos -	Lo antes posible	Un resultado positivo en la prueba molecular significa que la persona que se sometió a la prueba tiene una infección activa de MERS Un resultado negativo en

	lavado/aspirado nasofaríngeo Suero para detectar el virus (sobre todo si no se dispone de muestras de las vías respiratorias inferiores) Para estudiar la distribución del virus en el organismo: otros tipos de muestras (heces, orina)		la prueba molecular significa que la persona probablemente no estaba infectada en el momento en que se tomó la muestra. Sin embargo, no significa que no se enfermara, solo que no tenía MERS en el momento de someterse a la prueba.
Detección de anticuerpos específicos mediante ELISA	suero	1° Toma se realiza en la fase aguda 2° toma se realiza en fase de convalecencia	Un resultado reactivo en la prueba de anticuerpos significa que la persona está infectada Un resultado no reactivo en la prueba de anticuerpos significa que la persona puede no haber tenido MERS en el pasado. Sin embargo, si la prueba de se hizo demasiado pronto para dar un resultado positivo, sigue siendo posible que la persona tenga una infección activa.

Recuperado de H, E. W. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo. *Revista chilena de pediatría*, 355-365.

Actualmente, de acuerdo con la definición de caso de la OMS, se utiliza un ensayo de RT-PCR en tiempo real positivo, dirigido al menos a dos regiones genómicas diferentes, para confirmar la infección por MERS-CoV. De las diferentes sondas de ensayo y conjuntos de cebadores utilizados, los que se dirigen a ORF1a y corriente arriba del gen E muestran la mayor sensibilidad y siguen siendo los objetivos más utilizados para la detección de MERS-CoV. (Chafekar & Fielding, 2018)

Tratamiento y prevención

En ausencia de terapias antivirales probadas y efectivas contra MERS, los pacientes infectados deben recibir terapia de apoyo y combinaciones de fármacos, incluso mediante el uso de la reutilización de fármacos. Actualmente, los regímenes antivirales recetados con mayor frecuencia en el entorno clínico son ribavirina, IFN y lopinavir / ritonavir. (Yin & Wunderink, 2018)

Al igual que en el SARS, en MERS hay que optimizar las medidas de soporte (aporte de O₂ si hay hipoxemia, ventilación mecánica en caso de insuficiencia respiratoria severa, etc).

Las medidas para prevenir la transmisión/diseminación del MERS, contempla: El lavado frecuente de manos con agua y jabón, si no se dispone de jabón la solución hidroalcohólica, no tocar la nariz, los ojos ni la boca con las manos, pues son localización del virus, utilizar siempre pañuelos desechables, en el primer momento de notar fiebre, tos, dificultad respiratoria o cualquier síntoma respiratorio de gravedad consultar con los servicios sanitarios quienes valoran el uso de mascarilla. *(MaE, Cique Moya, Cascante Burgos, & Méndez Montesinos, 2015)*

Los casos en investigación y confirmados que requieran tratamiento deberían ser ubicados directamente en habitaciones individuales con baño incluido, restringiendo al máximo el acceso a esta zona, tanto para el personal sanitario como no sanitario. El personal sanitario que atiende a personas en investigación para la posible infección por nuevo coronavirus o las personas que entren en la habitación de aislamiento deben utilizar equipos de protección individual corporal y respiratoria. *(MaE, Cique Moya, Cascante Burgos, & Méndez Montesinos, 2015)*

A nivel intrahospitalario, es importante tener un listado de todo el personal que atiende y ha estado en contacto con casos sospechosos o confirmados de infección por MERS. Este personal sanitario debe autovigilar cualquier síntoma respiratorio en los 14 días posteriores a la última exposición a un caso confirmado para informar inmediatamente al personal sanitario y poder realizar el diagnóstico oportuno y proceder a su aislamiento si enfermara. Además, se debe realizar la limpieza y desinfección de las superficies con las que ha estado en contacto el enfermo. La limpieza y desinfección se realizará con un desinfectante eficaz (tipo alcohol, amonio cuaternario o con una solución de hipoclorito sódico (dilución 1:50 de una lejía con concentración 40-50 gr/litro preparado recientemente). Este virus se inactiva tras el contacto 5 minutos con desinfectantes normales como la lejía doméstica. El personal de limpieza utilizará equipo de protección individual adecuado. Siempre que exista riesgo de crear aerosoles, se usará mascarilla FFP3. *(MaE, Cique Moya, Cascante Burgos, & Méndez Montesinos, 2015)*

SARS-CoV-2

Biología molecular

Como nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia genómica del 79% con el SARS-CoV y el 50% con MERS-CoV. (Hu, Guo, Zhou, & Shi, 2020) Su organización del genoma se comparte con otros betacoronavirus. El genoma de SARS-CoV-2 se puede dividir en tres tercios. Los dos primeros tercios (más cerca del extremo 5') codifican para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b), los que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm subgenómicos (sgRNAs). El último tercio del genoma (más cerca del extremo 3') codifica los genes de las 4 proteínas estructurales principales (proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N)) y los genes de las proteínas accesorias (proteína (HE), 3, 7a, entre otras). (Pastrian-Soto, 2020)



Figura 8.- Organización genética de SARS-CoV-2. Esquema del genoma RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de SARS-CoV-2. Hacia el extremo 5', se codifica el gen de la replicasa viral por medio de ORF 1a y ORF 1b para la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab. Hacia el extremo 3', se codifican los genes de las 4 proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N) (en verde) y las de las proteínas accesorias (en azul).

Recuperado de: Pastrian-Soto, G. (2020). Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *International journal of odontostomatology*.

Mutaciones

El SARS-CoV-2 ha sufrido más de 10.000 mutaciones únicas registradas en comparación con el genoma de referencia recogido el 5 de enero de 2020 esto ha suscitado serias preocupaciones sobre los cambios en la infectividad. Cualitativamente, tal infectividad es proporcional a la

afinidad de unión entre la glicoproteína (proteína S) del pico del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2 del huésped. (Chen, Wang, Wang, & Wei Wei, 2020)

- Mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína de pico

El primer genoma del SARS-CoV-2 informado el 5 de enero de 2020, tiene aproximadamente un 80% de identidad de secuencia con el del SARS-CoV. Sin embargo, en comparación con el SARS-CoV, la proteína S del SARS-CoV-2 tiene 725 mutaciones sobre sus 1255 residuos. Su identidad de secuencia es solo del 76%. Entre las 725 mutaciones en la proteína S del SARS-CoV-2, 89 estaban en el RBD, que tiene un total de 194 residuos, lo que sugiere que el RBD está sujeto a más mutaciones. (Guruprasad,2021)

El RBD en la proteína de pico interactúa con el receptor ACE-2 de la célula hospedadora para causar la nueva infección por coronavirus que conduce a la enfermedad COVID-19. En un ensayo realizado por Guruprasad la estructura cristalina tridimensional del RBD del SARS - CoV - 2 humano (entre los residuos 333 y 527) complejo con el receptor ACE - 2 se utilizó para mapear los sitios de mutación. Encontrando que el RBD de las proteínas de pico COV-2 del SARS humano de diferentes continentes se asocia con 44 sitios de mutación distintos. Las mutaciones están ubicadas en posiciones; 337, **344**, 345, 348, 354, 357, 367, 368, 379, 382, 384, 393, 395, 403, 407, 408, 411, 413, 441, 453, 457, 458, 468, 471, 476, **477**, 479, **483**, 484, 485, 486, 491, 493, 494, 498, 500, **501**, 506, 507, 508, 518, 519, 520, 522. Los números marcados en negrita indican casos de más de 10 ocurrencias de las mutaciones observadas en la posición particular. Los números subrayados indican casos de más de cinco ocurrencias de las mutaciones observadas en la posición particular. (Guruprasad,2021)

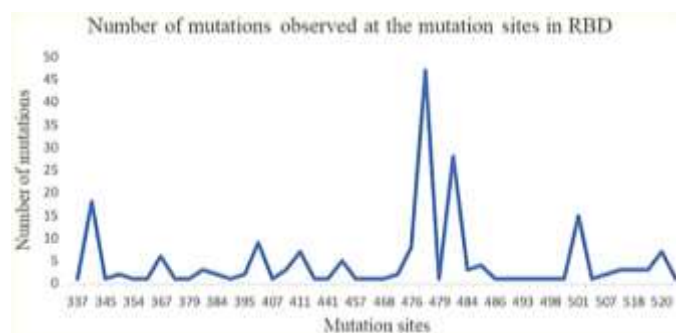


Figura 9.- Distribución del número de mutaciones en RBD observadas en las 44 posiciones diferentes
Recuperado de: Guruprasad, L. (2021). Human SARS CoV-2 spike protein mutations. *Wiley public health emergency collection*.

En la tabla 5 se incluyen los sitios de mutación y los tipos de mutación de la proteína de pico del SARS - CoV - 2 humano en el RBD de acuerdo con la distribución geográfica por ubicación.

Por consiguiente, el número total de sitios de mutación distintos en RBD observados fue; América del Norte (27), América del Sur (0), Europa (7), África (1), Asia (15) y Oceanía (9) y el número total de tipos de mutación distintos observados fueron; América del Norte (28), América del Sur (0), Europa (7), África (1), Asia (16) y Oceanía (9). Se examinaron las mutaciones que se producían en cantidades relativamente grandes en RBD. Se observó un máximo de 47 mutaciones en la posición 477 en el RBD de la proteína de pico. La mutación S477N estaba presente en 45 proteínas de pico de Oceanía, una de Asia y una de América del Norte. La mutación V483A se observó en 27 proteínas de pico representativas de América del Norte y una proteína de pico de Oceanía contenía una mutación en la misma posición, pero con el tipo de mutación V483F. La mutación A344S se observó 18 veces y todas las proteínas de pico asociadas eran representativas de América del Norte. (Guruprasad,2021)

Tabla 5.- Sitios de mutación y tipos de mutación observados en proteínas de pico del SARS - CoV - 2 humano según las ubicaciones geográficas.

Continentes	Sitios y tipos de mutación
América del norte	F2L, L5F, L5I, V6F, L7V, P9L, S12C, Q14H, C15F, N17K, L18F, T20I, T22N, T22A, T22I, Q23K, P25S, A27S, A27V, T29I, F32L, R34C, H49Y, S50L, T51I, Q52L, Q52H, L54F, L54W, F55I, P57L, H69Y, S71F, G72V, T73I, G75V, T76I, F79L, D80N, D80Y, N87Y, D88N, D88E, D88Y, D88A, V90F, T95A, T95I, E96D, K97T, S98F, R102I, I105L, D111N, K113R, L118F, V130A, E132D, C136R, D138H, L141-, L141F, G142V, G142-, V143F, V143-, Y144-, Y144V, Y145H, H146Y, K147E, N148S, S151I, M153T, M153V, M153I, E154V, F157L, R158S, L176F, M177I, D178N, G181V, L189F, R190K, I203M, I210-, R214L, D215Y, D215G, L216F, Q218L, F220L, S221L, A222V, A222P, D228H, L229F, Q239R, T240I, L242F, A243S, A243V, H245R, H245Y, R246K, D253Y, D253G, S254F, S256L, W258L, G261V, G261R, A262S, Y265C, V267L, R273S, E281Q, A288S, L293V, D294E, P295S, E298G, T307I, V308L, E309Q, Q314K, Q314L, Q314H, T315I, Q321L, T323I, P330S, A344S, T345S, A348T, A348S, N354K, R357K, V367F, V382L, P384L, V395I, R403K, V407I, A411S, G413R, L441I, R457K, K458Q, G476S, S477N, P479L, V483A, E484Q, Q493L, S494P, Y508H, H519Q, A520S, A522V, K529E, G545S, T547I, L552F, T553I, E554D, K558N, A570V, T572I, D574Y, E583D, I584V, S596I, I598V, N603H, Q613H, D614G, V615F, T618A, P621S, V622F, V622I, V622A, A623S, H625Y, A626V, P631S, W633R, G639V, S640F, A647S, A647V, E654Z, E654K, H655Y, N658Y, A668S, A672V, Q675R, Q675H, T676S, T676I, Q677H, Q677R, T678I, P681L, P681H, R682W, A684S, A684T, V687L, A688V, A688S, S689I, S691F, S698L, N703D, S704L, V705F, A706V, I714M, T716I, I720V, T724A, M731I, T732A, T732I, G744V, D745G, N751D, L754F, R765S, R765H, T768I, G769A, A771S, T778I, Q779H, E780Q, A783S, D808V, D808G, P809S, I818V, L822F, D830H, D830Y, Q836P, Q836L, G838D, A845S, A845D, A845V, A845D, A845S, A846V, R847I, K854R, N856S, T859I, D867N, A879V, A879S, A893E, A893V, E918V, L922F, A924S, A924V, S929I, D936H, D936Y, L938F, S939F, T941I, G946V, A958S, N969S, L981F, T1006I, V1008T, T1009I, A1016S, A1020V, F1052L, P1053T, L1063F, V1065L, A1070V, Q1071H, E1072V, K1073N, A1078V, A1078S, G1085R, K1086N, R1091L, H1101Y, V1104L, P1112L, D1118Y, T1120I, V1122L, S1123P, G1124V, G1124C, V1129A, I1130M, T1136I, D1139H, L1141F, D1146H, S1147L, D1153Y, P1162Q, P1162S, P1162Q, P1162S, D1163Y, G1167V, D1168H, V1176F, N1187Y, K1191N, N1192T, E1195Q, L1203F, K1205N, E1207A, 1219V, G1219S, I1221T, V1228L, M1229I, V1230L, T1231I, T1231A, C1235F, M1237I, M1237V, M1237T, T1238I, K1245N, C1247F, K1251R, D1259H, S1261F, P1263L, V1264L
Sudamérica	N74K, I197V, D614G, V1176F
Europa	L5F, T22I, H49Y, Q115R, M153I, L176I, L176F, F186S, N188D, I197V, V213L, T240I, S254F, G261D, V367F, C379F, V382E, T393P, Y453F, L115F, T393P, Y453F, L115F, T393P, Y453F, L1486L, T1486L, D614G, T676I, S686G, M740I, G769V, Y789D, F797C, D839Y, A845S, A1020V, H1101Y, V1122L, P1162L, K1191N, M1229I, D1260N, D1260H, P1263L
África	L5F, S12F, T29I, H49Y, V70F, Y144-, L242F, A288T, Q314R, R408I, A570S, D614G, S640A,

	A653V, Q677H, P812L
Asia	F2L, L5F, L8V, S12F, S13I, Q14H, T22I, P25L, Y28H, Y28N, T29A, G35V, Y38C, H49Y, S50L, L54F, A67V, A67S, I68-, I68R, H69-, V70-, S71-, G72-, T73-, N74-, N74K, G75V, G75-, T76I, T76-, R78M, F86S, T95I, E96G, K97Q, S98F, V127F, D138Y, D138H, F140L, L141-, G142-, V143-, Y144-, H146Y, H146R, N148Y, S151G, W152L, M153I, S155I, E156D, S162I, Q173H, M177I, G181A, N185K, R190S, N211Y, V213L, S221W, Y226S, W25725L, G181A, V213L, S221W A , G268D, Q271R, A292V, L293M, D294I, P295H, L296F, S297W, C301F, P337R, V367F, L368P, V382L, R408I, A411D, E471Q, S477N, E484Q, P49H50I, P750S, Q195H , A520S, A570V, T572I, D574Y, E583D, G594S, Q607L, Q613H, D614G, V622F, A653V, E654Q, H655Y, Y660F, A672D, Q675-, Q675H, Q675R, T676, T867, Q677-7 -, S680-, P681-, R682Q, R682W, R682-, A684V, A684-, R685-, S686-, V687-, A688V, A688-, Q690H, A701V, A706S, M731I, L754F, R765L, A771S, V772I, Q774R, E780D, A783S, K786N, T791I, K795Q, G798A, P809S, T827F, A800I, SV4 A8309 , D936Y, L938F, S939F, S939Y, S974P, Q1002E, L1063F, T1077I, H1083Q, D1084Y, H1088R, F1089V, V1104L, F1109L, D1139Y, S1147L, D1153Y, G1167N, R1E85, K1181K , C1243F, G1246A, D1259Y
Oceanía	L5F, T22I, T29I, H49Y, S50L, T76I, S98F, I128F, D138H, M153I, L176F, D178N, E180K, I210-, S221L, S247R, D253G, W258L, A262T, G283F47, I468, V148, Q498Z, T500I, N501Y, H519Q, P561L, E583D, D614G, P621S, A626V, Q675K, Q675H, S704L, M731I, T791I, D808B, P812S, D839N, A846V, I936Y4V, D973, D1260N

Recuperado de: Guruprasad, L. (2021). Human SARS CoV-2 spike protein mutations. *Wiley public health emergency collection*.

Algunos de los residuos en la proteína de pico RBD que están involucrados en las interacciones con el receptor ACE-2 están mutados. Algunos de los residuos en la proteína de pico RBD que tienen una distancia interatómica $\leq 3,2 \text{ \AA}$ del receptor ACE-2 son; K417, Y449, Y453, A475, N487, T500, N501 y G502. Pocos residuos cercanos a residuos $\leq 3,2 \text{ \AA}$ del receptor ACE-2 también están asociados a mutaciones, dichos residuos son G476 (junto a A475), F486 (junto a N487) y G502 (junto a N501). (Guruprasad,2021)

Por tanto, residuos en posiciones; 453, 476, 486, 500, 501 que están asociados con las mutaciones RBD y que están cerca del receptor ACE-2 afectarían la forma y la carga de la proteína cerca de la interfaz de interacción proteína-receptor. (Guruprasad,2021)

- Mutaciones del sitio de glicosilación

Los NxT / S representan motivos de secuencia de sitios de glicosilación. Las deleciones en los sitios de glicosilación; Se sabe que N331 y N343 en las proteínas de pico han causado infecciones menores, lo que revela la importancia de la glicosilación para la infectividad viral. El examen de la estructura de microscopía electrónica tridimensional de la proteína de pico del SARS - CoV - 2 humano en los gráficos mostró varios sitios de glicosilación en la proteína de pico del SARS - CoV - 2 humano. Observé casos de proteínas de pico de SARS - CoV - 2 en las que se habían mutado los motivos de la secuencia N o S / T en los motivos de la secuencia NxT, NxS. Las proteínas de pico de América del Norte; está asociado con la mutación N17K y las proteínas pico de USA está asociado con la mutación T1136I que está glicosilada en N1134. Las

proteínas de pico de Asia; está asociado con la mutación S151I y el aislado en corea del sur con la mutación S151G y estas proteínas de punta están glicosiladas en N149. (Guruprasad,2021)

Los virus como el SARS-CoV-2 evolucionan constantemente a medida que se producen cambios en el código genético (mutaciones genéticas) durante la replicación del genoma. (CDC,2021) Cuando estas variantes tienen un potencial impacto o riesgo para la salud pública, se consideran variantes de preocupación (VOC, del inglés Variant of Concern). Si la variante cambia fenotípicamente en comparación con un aislado de referencia, o tiene un genoma con mutaciones que conducen a cambios de aminoácidos asociados con implicaciones fenotípicas establecidas o sospechosas, se considera que es una variante de interés (VOI) (OPS,2021)

En la tabla 6 se muestran las variantes de preocupación de SARS- CoV- 2 de acuerdo a los datos obtenidos a través del banco de datos de secuencia GISAID (del inglés, Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) y CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Tabla 6.- Características de Variantes de preocupación del virus de SARS- COV-2

Linaje pango	Sustitución de la proteína S espiga	Primera detección	Nomenclatura OMS	Atributos
B.1.1.7	Δ69/70, Δ144, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)	Reino unido	α	50% de aumento de transmisión Aumento en la gravedad en hospitalización y muerte Mínimo impacto en la neutralización por suero de convalecencia y post-vacunación
P.1	K417N/T E484K	Japón/ Brasil	γ	Menor neutralización por sueros de convalecencia y post-vacunación
B.1.351	E484K	Sudáfrica	β	50% de aumento de transmisión Reducción moderada en la neutralización por suero de convalecencia y post vacunación
B.1.617.2	T19R, (V70F*) T95I G142D E156- F157-	India	δ	Hasta ahora se sabe poco sobre los efectos de las mutaciones en esta nueva variante, si las

	R158G (A222V*) (W258L*), (K417N*) L452R T478K D614G P681R D950N			hay, sobre la gravedad de la enfermedad o la capacidad del virus para evadir la inmunidad obtenida a través de infecciones o vacunas.
B1.1.529	A67V, del69-70, T95I, del142-144, Y145D, del211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	Sudáfrica	O	Posible mayor transmisibilidad. Posible reducción en la neutralización con algunos tratamientos de anticuerpos monoclonales con EUA. Posible reducción en la neutralización por sueros postvacunación.

En la tabla 7 se muestran las variantes de preocupación de SARS- CoV- 2 de acuerdo a los datos obtenidos a través del banco de datos de secuencia GISAID (del inglés, Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) y CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Tabla 7.- Características de Variantes de interés del virus de SARS- COV-2

Nombre linaje	Sustitución de la proteína S espiga	Primera detección	Nomenclatura OMS	Atributos
B.1.43	L452R D614C S13I W152C L452R D614G	EE. UU California	Ninguna	20% de aumento de transmisibilidad Reducción moderada en la neutralización al utilizar sueros de convalecencia y post- vacunación
B.1.617.1	(T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H	India- diciembre 2020	K	Hasta ahora se sabe poco sobre los efectos de las mutaciones en esta nueva variante, si las hay, sobre la gravedad de la enfermedad o la capacidad del virus para evadir la inmunidad obtenida a través de infecciones o

				vacunas.
B.1.53	(L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (D950H*), (Q957R*)	Estados Unidos (Nueva York)	I (iota)	Sensibilidad reducida a la combinación de tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab; sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de esto. 7 se encuentran disponibles tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales. Neutralización reducida por sueros convalecientes y post-vacunación
B.1.617.3	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N	India - octubre del 2020	Ninguna	Reducción en la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA Posible reducción en la neutralización por sueros de postvacunación
B.1.52	A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L	Reino Unido/Nigeria	η (eta)	Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA Posible reducción en la neutralización por sueros de convaleciente y postvacunación
B.1.621 B.1.621.1	T95I, Y144S, Y145N, R346K, E484K, N501Y, D614G, P681H, D950N	Estados Unidos	μ (mu)	Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA Posible reducción en la neutralización por sueros de convaleciente y postvacunación

Transmisión

El SARS-CoV-2 puede transmitirse por contacto directo, indirecto o estrecho con personas infectadas a través de las secreciones contaminadas como: saliva, secreciones respiratorias o gotículas respiratorias. Dichas secreciones son expulsadas cuando una persona infectada tose, estornuda, habla o canta. La transmisión por gotículas respiratorias puede producirse cuando una persona está en contacto estrecho (en un espacio no mayor a un metro) con una persona infectada que presenta síntomas respiratorios (tos o estornudos) o que está hablando o cantando; en estas circunstancias, las gotículas respiratorias que contienen el virus pueden llegar a la boca, la nariz o los ojos de una persona expuesta y esto podría causar una infección.

Las secreciones respiratorias o las gotículas que las personas infectadas expulsan pueden contaminar las superficies y los objetos, lo que produce fómites (superficies contaminadas). Por consiguiente, también es posible que el SARS-CoV-2 se transmita indirectamente al tocar objetos contaminados con viriones procedentes de una persona infectada (por ejemplo, los estetoscopios o los termómetros) o superficies en el entorno adyacente, y, posteriormente, tocarse la boca, la nariz o los ojos.

La OMS, junto con la comunidad científica, ha analizado y valorado activamente la cuestión de si el SARS-CoV-2 también puede propagarse a través de aerosoles en los casos en los que no se realicen técnicas en las que se produzcan aerosoles, especialmente en entornos cerrados con mala ventilación.

También se ha detectado RNA del SARS-CoV-2 en otro tipo de muestras biológicas, por ejemplo, en la orina y las heces de determinados pacientes. En un estudio se observó que existían viriones del SARS-CoV-2 viables en la orina de un paciente y en tres estudios se logró cultivar el SARS-CoV-2 a partir de muestras de heces. Sin embargo, a la fecha no se han publicado informes relativos a la transmisión del SARS-CoV-2 por medio de heces u orina (*Organización mundial de la salud, 2020*)

De los estudios observacionales realizados con el SARS y el MERS se ha podido establecer una clara asociación entre la infección materna por coronavirus y la aparición de complicaciones (*Schwartz & Graham, 2020*): enfermedad materna severa, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro, aborto espontáneo, mayor tasa de ingresos neonatales en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) así como muerte materna y neonatal. Todas estas complicaciones perinatales parecen secundarias a la infección postparto, pues al contrario de lo que ocurre con

otros virus como el Zika y el ébola, la tasa de transmisión materno-fetal de los coronavirus es presumiblemente muy baja. (Schwartz & Graham; Favre & Pomar; Wang, y otros, 2020)

Aunque aún resta mucho por saber acerca de los riesgos del COVID-19 para los recién nacidos, si bien algunos recién nacidos han dado positivo para el COVID-19 poco después de nacer. No sabemos si estos recién nacidos contrajeron el virus antes, durante o después del nacimiento. (CDC,2021)

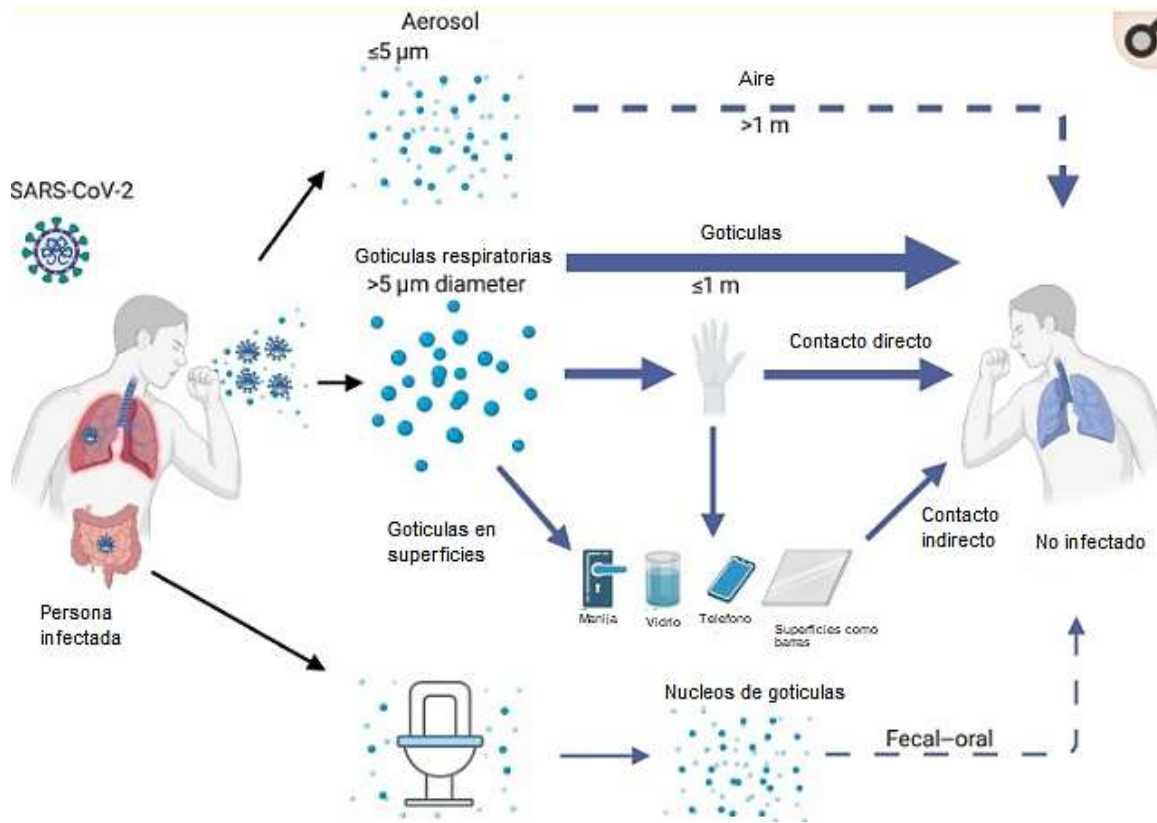


Figura 10.- Vías de transmisión propuestas para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Modificado de: Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Elsevier Public Health Emergency Collection.

Receptores y tropismo

Los receptores de entrada celular son, sin duda, los factores clave que determinan el tropismo e influyen en la gravedad de la infección de un virus específico. Además, la alta tasa de mutaciones a las que están sujetos estos virus puede permitirles cambiar su especificidad o afinidad de unión por un receptor específico. (Filippo, y otros, 2020)

El establecimiento del tropismo viral depende de la susceptibilidad y permisividad de una célula hospedadora específica. Durante la epidemia de SARS, los pacientes a menudo presentaban enfermedades de tipo respiratorio que progresaban a una neumonía grave, observaciones que reflejan el curso de la enfermedad de COVID-19, lo que sugiere que el pulmón es el tropismo primario del SARS-CoV-2. Se descubrió que ambos CoV se unían al mismo receptor de entrada, ACE2. *(Andrew, Lin, & Wang, 2020)*

La liberación de citocinas inflamatorias, como los interferones (IFN) causados por el SARS-CoV-2, puede aumentar la expresión de ACE2 y potenciar la infección. Sin embargo, Onabajo y sus colegas demostraron recientemente que la estimulación de los IFN tras el tratamiento viral indujo la expresión de una isoforma ACE2 truncada designada como δ ACE2, que carece de 356 aminoácidos N-terminales, no es capaz de unirse al SARS-CoV-2 y, por lo tanto, no contribuir a la potenciación de la infección. *(Filippo, y otros, 2020)*

Además, el análisis del RNAm de ACE2 y la expresión de proteínas en modelos experimentales y la evaluación de tres bases de datos diferentes han demostrado que el intestino delgado, los testículos, el riñón, el músculo cardíaco, el colon y la glándula tiroides son los tejidos superpuestos con el nivel más alto de expresión de ACE2. sin expresión detectada en las células sanguíneas. Estos datos explican por qué las personas afectadas por COVID-19 experimentan problemas gastrointestinales y disfunción renal. *(Filippo, y otros, 2020)*

La ACE2 normalmente se localiza en la membrana plasmática (mACE2) con el N-terminal que contiene el sitio catalítico que sobresale en el espacio extracelular utilizando como sustrato diferentes péptidos activos presentes en el intersticio. La ACE2 puede sufrir desprendimiento proteolítico por diferentes proteasas tales como una proteína que contiene el dominio desintegrina y metaloproteínasa (ADAM) 10, ADAM17 y la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2). Una vez que el SARS-CoV ingresa al huésped a través del tracto respiratorio, las vías respiratorias y las células epiteliales alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos alveolares se encuentran entre sus primeros objetivos de entrada viral. Aunque el RNAm de ACE2 se detecta en biopsias pulmonares de humanos y de muchos mamíferos (murciélago, hurón, gato, perro, etc.), su expresión es bastante baja en comparación con los tejidos extrapulmonares. Por tanto, la permisividad de estas células con el SARS-CoV puede depender de factores intrínsecos celulares adicionales que no se aprecian y que ayudan a una infección eficaz. *(Filippo, y otros, 2020)*

Con respecto al tropismo de este la entrada de virus puede depender en gran medida de la expresión de TMPRSS2, porque cantidades casi indetectables de ACE2 todavía apoyan la entrada de SARS-CoV siempre que TMPRSS2 esté presente. Además, la expresión de RNAm de genes celulares, como el complejo de clasificación endosomal requerido para los miembros del gen de la maquinaria de transporte (ESCRT) (incluidos *CHMP3*, *CHMP5*, *CHMP1A* y *VPS37B*) relacionados con un ciclo de vida pro-SARS-CoV-2 es mayor en un ciclo de vida pequeño población de células alveolares humanas de tipo II con abundante ACE2, en relación con las células deficientes en ACE2. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 secuestra una pequeña población de células alveolares de tipo II con alta expresión de ACE2 y otros genes provirales para su replicación productiva. Finalmente, el pulmón, como principal tropismo de los SARS-CoV, puede depender de la regulación de la ECA2 en los niveles transcripcional y proteico. Por ejemplo, en las células epiteliales de las vías respiratorias humanas, la expresión del gen ACE2 está regulada positivamente por los interferones de tipo I y II (IFN) durante la infección viral. Por último, en comparación con otros SARS-CoV, SARS-CoV-2 Spike contiene una inserción única de RRAR en el sitio de escisión S1 / S2. Este sitio puede ser prescindido por furina, reduciendo así la dependencia del SARS-CoV-2 de las proteasas de las células diana (TMPRSS2 / cathepsina L) para la entrada y potencialmente extendiendo su tropismo celular, dado que la furina proteolíticamente activa se expresa abundantemente en las células epiteliales bronquiales humanas. (Andrew, Lin, & Wang, 2020)

Replicación viral

El ciclo de replicación del coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV y SARS-CoV-2) comienza por la unión de la proteína Spike (proteína S) de la envoltura a su receptor afín, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La entrada eficaz de la célula hospedadora depende entonces de: la escisión del sitio S1 / S2 por la proteasa transmembrana de superficie serina 2 (TMPRSS2); y / o cathepsina L endolisosómica, que median la fusión virus-membrana celular en la superficie celular y los compartimentos endosomales, respectivamente. A través de cualquiera de los mecanismos de entrada, el genoma de RNA se libera en el citosol, donde se traduce a las proteínas replicasa (marco de lectura abierto 1a / b: ORF1a / b). Las poliproteínas (pp1a y pp1b) son escindidas por una proteasa codificada por virus en proteínas no estructurales del complejo de replicasa individual (nsps) (incluida la RNA polimerasa dependiente de RNA: RdRp). La replicación comienza en vesículas de doble membrana inducidas por virus (DMV) derivadas del retículo endoplásmico (RE), que finalmente se integran para formar redes elaboradas de membranas contorneadas. Aquí, el genoma de cadena positiva entrante sirve

como plantilla para el RNA de cadena negativa de longitud completa y el RNA subgenómico. La traducción del sgRNA da como resultado proteínas estructurales y proteínas accesorias (simplificadas aquí como N, S, M y E) que se insertan en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) para el ensamblaje del virión. Finalmente, los siguientes genomas de RNA de sentido positivo se incorporan en viriones recién sintetizados, que se secretan a partir de la membrana plasmática [el genoma entrante de cadena positiva sirve entonces como plantilla para el RNA de cadena negativa de longitud completa y el RNA subgenómico (sg). La traducción del sgRNA da como resultado proteínas estructurales y proteínas accesorias (simplificadas aquí como N, S, M y E) que se insertan en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) para el ensamblaje del virión. Finalmente, los siguientes genomas de RNA de sentido positivo se incorporan en viriones recién sintetizados, que se secretan a partir de la membrana plasmática [el genoma entrante de cadena positiva sirve entonces como plantilla para el RNA de cadena negativa de longitud completa y el RNA subgenómico (sg). La traducción del sgRNA da como resultado proteínas estructurales y proteínas accesorias (simplificadas aquí como N, S, M y E) que se insertan en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) para el ensamblaje del virión. Finalmente, los siguientes genomas de RNA de sentido positivo se incorporan en viriones recién sintetizados, que se secretan a partir de la membrana plasmática. (Harris, Lin, & Wang, 2020)

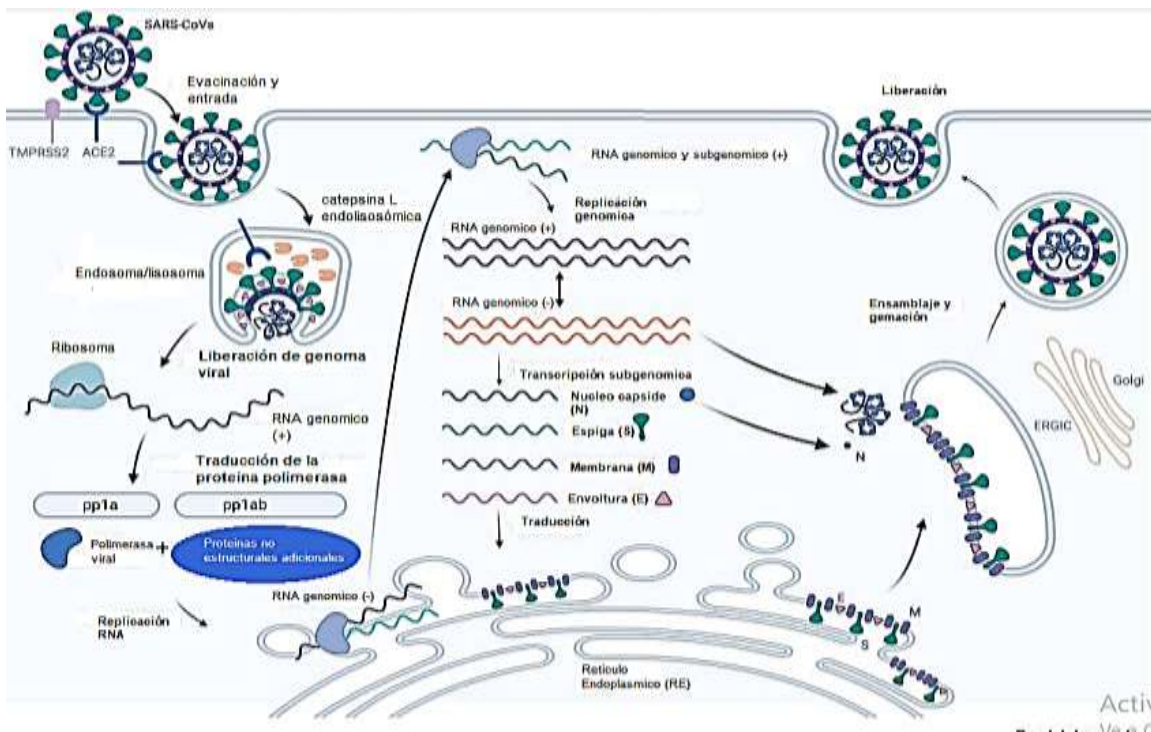


Figura 11.- Ciclo de vida de SARS-Cov-2 Modificado de: Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Elsevier Public Health Emergency Collection*.

Sistema inmune frente a SARS-CoV-2

- Respuesta inmune innata

En la primera línea de defensa están las barreras constitutivas del sistema respiratorio. Aunque menos estudiadas son altamente efectivas para conferir resistencia natural contra las infecciones, aun cuando se afectan por enfermedades locales crónicas u otras como la diabetes mellitus. Entre ellas se encuentran: la tos, el estornudo, la integridad del epitelio, el mucus, sustancias microbidas y el surfactante pulmonar (SP). En la infección por SARS-CoV, proteínas del SP se unen a la proteína viral S para detener la infección, con acción microbida. De forma general estas proteínas impiden la propagación de la infección a nivel alveolar. Lo cual sugiere que sería útil emplear surfactante pulmonar exógeno como terapia. (Reyes & Villegas Valverde, 2020)

El virus puede evadir las barreras y acceder a las células dianas, las cuales reconocen patrones moleculares asociados al virus, mediante receptores reconocedores de patrones. De esta forma se activa la cascada de señalización de cinasas JAK, del NF- κ B e IRF3, que inducen los mecanismos de expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias. Los coronavirus poseen mecanismos de evasión que evitan la producción de IFN por las células epiteliales infectadas. En esta etapa sería oportuno la administración terapéutica de IFN o de agonistas de los TLR. Los INF 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 el daño pulmonar. (Reyes & Villegas Valverde, 2020)

De forma general, los casos severos de COVID-19 han presentaron niveles altos de neutrófilos, disminución de monocitos, eosinófilos y basófilos, y concentraciones normales de las proteínas del complemento C3 y C4. Las células NK están disminuidas, lo que se atribuye a la expansión incontrolada de neutrófilos y macrófagos. La replicación viral activa resulta en hiperproducción de IFN tipo I, responsable de la afluencia de macrófagos.

En esta infección los macrófagos tienen un papel determinante por ser una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias, que unidas a 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 del fenómeno de amplificación mediado por IgG y formar células gigantes multinucleadas. Esto provoca respuestas excesivas o desreguladas como el síndrome de activación de macrófagos (SAM), que es una complicación grave y

potencialmente mortal. Consiste en la expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8+, que exhiben actividad hemofagocítica. Esto conlleva a la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y genera una tormenta de citocinas.

La tormenta de citocinas puede ser consecuencia del SAM o de un Síndrome de liberación de citocinas, provocado entre otras causas por sepsis virales. En pacientes con COVID-19 se asocia a formas severas de la enfermedad. Se caracteriza por el aumento, en sangre, de citocinas en número y concentración, y es potencialmente mortal. Sobresalen el sinergismo y la actividad en cascada de las citocinas que dan lugar a retroalimentación positiva entre ellas. Además, se elevan algunas prostaglandinas y sustancias vasoactivas que contribuyen a la inflamación. Los pacientes que presentan un SAM fulminante pueden representar aquellos donde las vías reguladoras como la IL-10 están comprometidas, lo que conduce a una inflamación incontrolada y daño pulmonar extenso. Una estrategia de intervención que proponga administrar más IL-10, no es recomendado, pues en muchos casos ya está elevada. En su lugar se debe administrar medicamentos bloqueadores de las citocinas proinflamatorias (figura 12). La producción prolongada de TNF da lugar a alteraciones metabólicas graves, disminuye la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, con descenso de la presión arterial que puede llevar al choque, además produce trombosis intravascular. El SARS-CoV induce la producción de IL-6 que amplifica la respuesta inflamatoria y de IL-12 que actúa sobre linfocitos T y células NK, induce el desarrollo de subconjuntos Th1, y amplifica la inflamación pulmonar. Las citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α causan síntomas inflamatorios sistémicos y las quimiocinas, MIP2A, IL-8, IP10, MIP3A atraen y reclutan más células inmunitarias. En los sueros de los pacientes con SARS, la citosina que aumenta más rápidamente es la CXCL10 (IP10). (*Reyes & Villegas Valverde, 2020*)

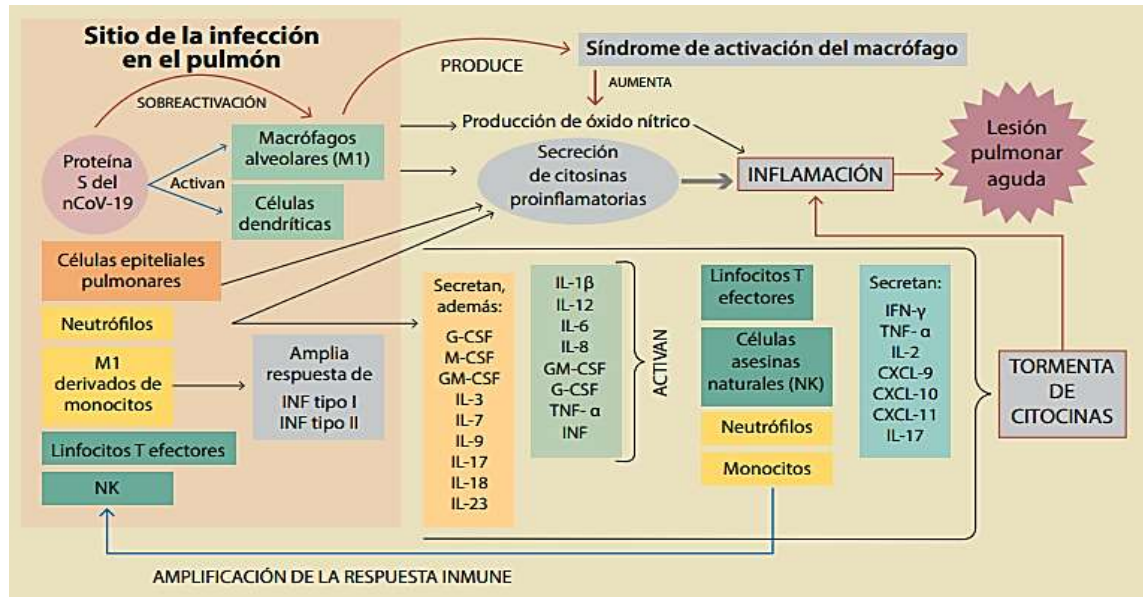


Figura 12.- Interacción de la respuesta inmune en la producción de la tormenta de citocinas.

El nCoV-19 activa en un primer momento los macrófagos alveolares y las células epiteliales pulmonares que comienzan a orquestar la respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción de citocinas proinflamatorias. Estas modulan la respuesta inmunitaria adaptativa. Pero si la activación de los macrófagos persiste o es exagerada se produce el síndrome de activación del macrófago que concluye en una tormenta de citocinas. Que a la vez puede interactuar con la cascada de la coagulación produciendo fenómenos tromboembólicos o una coagulación vascular diseminada.

Recuperado de: Reyes, A. S., & Villegas Valverde, C. A. (2020). Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina*.

- Inmunidad adaptativa

El microambiente de citocinas generado por las células que iniciaron la RI innata, modula la dirección de las respuestas adaptativas, que tiene un desarrollo tardío en pacientes con SARS-CoV. Los estudios realizados para la COVID-19 muestran que existe marcada linfopenia a predominio de los linfocitos T, con valores de linfocitos B en el rango normal. En la infección por SARS-CoV-2 existen afectaciones de la RI adaptativa en sus etapas tempranas. (Reyes & Villegas Valverde, 2020)

Inmunidad adaptativa celular

Los linfocitos TCD4+ y los TCD8+ juegan un papel importante en la eliminación de las células infectadas por el virus y en el control de la respuesta innata. Los antígenos del SARS-CoV-2 se

presentan mediante moléculas del MHC-I a linfocitos TCD8+ específicos. Al igual que en otras infecciones virales, la activación temprana de la RI adaptativa es beneficiosa y evita los casos severos. La ausencia de una potente respuesta de las células T antivirales en pacientes de edad avanzada, podría dar lugar a respuestas innatas desreguladas. Quizás esto se deba a falta de clones vírgenes específicos, como expresión de la inmunosenescencia. Medicamentos inmunorestauradores de la función tímica pudieran ser de utilidad en este sentido. La respuesta tipo Th1 desempeña un papel dominante en la inmunidad adaptativa en las infecciones virales, ya que producen linfocitos T citotóxicos y anticuerpos neutralizantes. Las pruebas actuales indicaron fuertemente que este tipo de respuesta es clave para el control exitoso del SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente igual para el SARS-CoV-2. *(Reyes & Villegas Valverde, 2020)*

En la COVID-19, el grado de linfopenia es un predictor de mal pronóstico. Los estudios inmunofenotípicos iniciales de linfocitos T por citometría de flujo, evidencian que, dentro de la linfopenia, los fenotipos T cooperadores vírgenes (CD3+ CD4+ CD45RA+) aumentan, mientras que los de memoria (CD3+ CD4+ CD45RO+), los citolíticos (CD3+ CD8+ CD28+) y los reguladores (CD3+ CD4+ CD25+ CD127bajo) disminuyen, fundamentalmente en casos graves. El equilibrio entre los TCD4+ vírgenes y de memoria es crucial para mantener una respuesta inmune eficiente. No se encuentran diferencias en los linfocitos T activos (CD3+ CD8+ HLA-DR+), entre pacientes estables y críticos. Sin embargo, tienen un estado hiperactivado, como lo demuestran las altas expresiones de HLA-DR+, CD38+. Otro hallazgo es el aumento del patrón Th17 en algunos estudios, sobre todo del subtipo CCR6+ que es altamente proinflamatorio. Se encontró que niveles más altos de IL-6 e IL-10, coinciden con niveles más bajos de TCD4+ y TCD8+. Los TCD8+ contienen mayor cantidad de gránulos citotóxicos que los presentes en otras infecciones. *(Reyes & Villegas Valverde, 2020)*

En la COVID-19, la combinación de neutrofilia con linfopenia provoca un índice neutrófilo-linfocito considerablemente elevado, el cual es un marcador inflamatorio de mal pronóstico.

En el agotamiento linfocitario en el SARS-CoV-2 juega un papel importante la sobreexpresión del receptor inhibitorio NKG2A, en las células NK y TCD8+. Esto deviene en disminución de las moléculas CD107a, IFN, IL-2, granzima B y TNF α , lo cual define al linfocito como exhausto. NKG2A constituye otro punto de control negativo de la RI, junto con las moléculas CTLA-4, PD-1 y TIGIT. Esto sugiere que la alta expresión de NKG2A, puede asociarse con el avance de la enfermedad y el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en la etapa temprana.

Estudios plantean que la infección directa del linfocito por el virus puede ocurrir ya que presenta el receptor ACE2, lo que pudiera llevar a la muerte del mismo. La producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, la respuesta exuberante de IFN tipo I, altos niveles de glucocorticoides como resultado de una respuesta de estrés y la activación del receptor NKG2A puede inducir la apoptosis de los linfocitos. Mientras que los desórdenes metabólicos que produce los niveles elevados de ácido láctico y otros metabolitos en sangre, resultado de la tormenta de citocinas, suprime la proliferación linfocitaria. Además, se puede encontrar atrofia del bazo y del tejido linfoide. Todo lo anterior contribuye al agotamiento linfocítico. *(Reyes & Villegas Valverde, 2020)*

Las células T efectoras específicas de virus activadas proliferan y migran al sitio de infección. Las quimiocinas y citocinas producidas por estas reclutan más células innatas y adaptativas para controlar la carga viral amplificando la respuesta. La actividad de linfocitos citolíticos elimina directamente las células epiteliales infectadas y ayudan a eliminar la fuente productora del patógeno y sus reservorios. La evasión viral de la RI adaptativa está dada 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 conlleva a la disminución de las células T específicas de virus en los pulmones. *(Reyes & Villegas Valverde, 2020)*

Inmunidad adaptativa humoral

La RI humoral efectiva prevé la producción de anticuerpos (Ac) neutralizantes que eliminen la diseminación viral e infección de nuevas células y prevenir las reinfecciones futuras. El perfil de Ac contra el virus SARS-CoV tiene un patrón típico de producción de IgM e IgG. Esta última específica de las proteínas S y N. Las IgM desaparecen al final de la semana 12 y las IgG persisten más tiempo, indicando que pueden desempeñar un papel protector. En los pacientes con COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal. Solo en los pacientes críticos disminuye ligeramente la IgM. La respuesta tardía y débil de los Ac se asocian con un resultado desfavorable.

En los modelos SARS-CoV, se determinó que la IgG anti-S (S-IgG), en los pulmones infectados, causa lesiones pulmonares agudas graves al sesgar la respuesta de resolución de la inflamación. La presencia de S-IgG antes del aclaramiento viral, abrogó las respuestas de cicatrización de heridas y promovió la producción de MCP1 e IL-8 y el reclutamiento y acumulación de monocitos/macrófago proinflamatorios. Las respuestas de Ac neutralizantes anti-S de SARS-CoV, se desarrolla significativamente más rápido en pacientes críticos. *(Reyes & Villegas Valverde, 2020)*

La S-IgG promueve, además, la producción de citocinas proinflamatoria a través de la unión a receptores de su porción constante gamma (Fcγ-R). Los Fcγ-R activadores desencadenan la producción de quimiocinas y citocinas proinflamatorias por diversas células. Mientras que los Fcγ-RIIB inhibitorios contrarrestan de forma limitada las señales inflamatorias, ya que solo se encuentran en linfocitos B activados, monocitos y macrófago. (Reyes & Villegas Valverde, 2020)

Progresión y presentación clínica

- Fase 1.- incubación

La primera fase de COVID-19 se produce con la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Por lo general, esta fase va desde los 2 a los 11 días post exposición; el tiempo medio de incubación es de 6 días. En este tiempo, las personas contagiadas empiezan a incubar la enfermedad y a presentar los primeros síntomas leves. (K, Siddiqi, & Mandep, 2020)

- Fase 2.- Afectación respiratoria progresiva

Esta fase se caracteriza por la aparición de los síntomas típicos de COVID-19. Estos síntomas incluyen básicamente, pero no se limitan a, fiebre, disnea, tos, disfunción olfativa y gustativa, mialgia, síntomas gastrointestinales. Los síntomas típicos de infecciones respiratorias superiores, tales como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea sólo están presentes en una minoría de pacientes. La alta prevalencia de disnea en estos pacientes refleja la afectación respiratoria progresivamente grave, que se asocia de forma variable con la imagen de tomografía computarizada de tórax con opacidades en vidrio deslustrado y consolidación mixta, engrosamiento pleural y del tabique interlobulillar y broncogramas aéreos. Puede ocurrir hipoxemia silenciosa, especialmente en los ancianos, caracterizada por hipoxemia significativa e insuficiencia respiratoria sin signos evidentes de dificultad respiratoria. (Lippi, Sanchis-Gomar, & Henry, 2020)

Cabe destacar que los pacientes pueden ser infecciosos de 1 a 3 días antes de la aparición de los síntomas.

- Fase 3.- Inflamación focal y sistémica

La tercera fase, que se desarrolla en torno al 15% de todos los sujetos SARS-CoV-2 infectados, es quizás la más desafiante e intrigante desde una perspectiva fisiopatológica. De hecho, mientras que la fase respiratoria se atribuye principalmente a la lesión pulmonar citopática directa

causada por la replicación viral en el parénquima pulmonar, la fase proinflamatoria se caracteriza por una reacción anormal, casi exagerada, del huésped contra el patógeno, ya sea localmente (en pulmón) o sistémicamente, imitando así la patogenia de la sepsis grave y el síndrome de respuesta inflamatoria grave. En particular, en esta etapa de la enfermedad, se pueden encontrar algunos signos citopáticos típicos atribuibles a lesiones virales directas e infiltrados inflamatorios en muchos otros órganos y tejidos, como el corazón, el riñón, el hígado y el intestino. (*Lippi, Sanchis-Gomar, & Henry, 2020*)

Se informó que los pacientes presentan disminución del número de glóbulos blancos o linfocitos y aumento de ALT, AST, LDH, CK-MB, CRP en esta etapa de infección. (Elahe, y otros, 2020)

Como se sabe, la tormenta de citocinas es el resultado de una fuerte activación de muchas células del sistema inmune que provoca la liberación descontrolada de grandes cantidades de citocinas, se inicia localmente pero rápidamente se refleja en la circulación sanguínea. Son muchas las citocinas elevadas en esta, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , TGF- β , G-CSF, MCP1, IP10, MIP-1 α , entre muchas otras. La citocina más crítica identificada es la IL-6, que se incrementa desmesuradamente en función de la gravedad de los pacientes, e incluso diferencia a pacientes que sobreviven al virus de los que no lo hacen. La elevación de citocinas como la IL-1 β y la IL-6, entre otras, señala a los macrófagos como principales contribuyentes a este estado hiperinflamatorio, aunque no son las únicas células responsables. (Sanz, Gómez Lahoz, & Oliva Martínez, 2021)

Distintos estudios en pacientes fallecidos demuestran la presencia de macrófagos que expresan ACE2 y contienen nucleoproteína (NS) del SARS-CoV-2 en las zonas marginales del bazo y en linfonodos, indicando una migración de macrófagos desde el pulmón a los OLS, provocando la diseminación del virus y ayudando a la amplificación sistemática de la respuesta inflamatoria. Es cierto que no se ha observado la expresión de ACE2 en todos los macrófagos estudiados, sino en una parte de ellos; sin embargo, aquellos que sí lo expresaban se asocian con una fuerte liberación de IL-6 con consecuencias patogénicas en los OLS (Órganos Linfoides Secundarios), ya que la liberación de IL-6 en los mismos podría señalar apoptosis en linfocitos adyacentes vía FAS, provocando parte de la severa linfopenia T observada en los pacientes de COVID-19. (Merad & Martin, 2020)

- Fase 4.- Trombosis microvascular y macrovascular

La cuarta etapa progresiva de COVID-19, que aparece de forma acumulativa la más grave, tiende a desarrollarse en torno al 5% de todos los sujetos SARS-CoV-2 infectados. Se caracteriza por la aparición de trombosis microvascular y macrovascular fomentado por una inflamación focal y / o sistémica exagerada. Por lo tanto, SARS-CoV- 2 induce un estado de hipercoagulabilidad que conduce a trombos micro y macrovasculares que contribuyen significativamente a la lesión pulmonar y la disfunción multiorgánica en pacientes con COVID-19. (*Lippi, Sanchis-Gomar, & Henry, 2020*) Por ello en esta etapa, los pacientes presentan valores elevados de dímero D, proteína C y tiempo de protrombina.

Esto sucede debido a que el SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 en los neumocitos tipo II y en las células endoteliales vasculares, y provocando la lisis de las células que conduce inmediatamente a la activación directa del endotelio, lo que provoca la actividad procoagulante y activa la acumulación de depósitos de fibrina en los vasos venosos microcapilares pulmonares. El mecanismo posible es que los estímulos circulatorios proinflamatorios, como los PAMP virales, los DAMP y las citocinas desencadenan la activación de los monocitos sanguíneos que, aunado al daño endotelial inducido por el virus, activan la expresión en la membrana del factor tisular y la vía extrínseca de la coagulación, lo que conduce al depósito de fibrina y la coagulación sanguínea. (*Zhang, y otros, 2020*) Los neutrófilos son reclutados por las células endoteliales activadas y liberan trampas extracelulares de neutrófilos, que activan la vía de intrínseca de la coagulación y las plaquetas para amplificar la señal procoagulante. Las principales vías anticoagulantes endógenas, que incluyen el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina y la PCR, se reducen aún más, promoviendo la actividad procoagulante. (*Merad & Martin, 2020*) Los depósitos de fibrina causan un mecanismo compensatorio de aumento de plasminógeno al principio, pero a medida que avanza la enfermedad no se descomponen los depósitos de fibrina reflejados en niveles aumentados de dímero-D. (*Thachil, 2020*)

En caso de disfunciones del sistema extrapulmonar, como alteraciones en el sistema hematológico y digestivo, el riesgo de sepsis y choque séptico será grave, lo que provocará un aumento considerable de la tasa de mortalidad. (*Elahe, y otros, 2020*)

Signos y síntomas

Se ha descrito que las manifestaciones de COVID-19 en humanos incorporan múltiples sistemas corporales con diversos grados de aparición y gravedad. Tanto las manifestaciones del tracto respiratorio superior como del tracto respiratorio inferior suelen ser las más notorias si el paciente no está asintomático, además de los síntomas sistémicos que son los más frecuentes independientemente de la gravedad de la enfermedad. Los signos / síntomas resaltados en rojo tienden a estar sobrerrepresentados en pacientes graves, pero los síntomas comunes también están presentes en COVID-19 más avanzado. El símbolo del virus del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo indica dónde se ha aislado un virus vivo y / o RNA viral. Abreviatura: SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

Tabla 8.- Signos y síntomas comunes detectados en pacientes con SARS-CoV-2 Recuperado de Harrison, A. G.,

Síntomas	Signos	Valor normal en adultos
Dificultad para respirar Rinitis Dolor de garganta Anosmia Rinorea Sinusitis Ageusia (perdida de sabor) Fiebre Escalofríos Dolor muscular Dolor abdominal Náuseas Vómitos Diarrea Fatiga Dolor de pecho Dolor de cabeza Sudores nocturnos Dolor abdominal Dolor de cuello Mialgia	Linfopenia	18-45%
	Trombocitopenia	150.00-450.00x 10 ³
	Neutrofilia	40-85%
	Leucopenia	4.50-11.00x10 ³ /μl
	↑ Proteína C	< 10 mg/L
	↑ Alanina aminotransferasa	7-56 U / L.
	↑↑↑ Dímero D	100 ng/ml

	↑ Tiempo de protrombina	11-15 seg
	↑AST	AST: 0 a 35 U / L.
	↑LDH	LDH: 120 – 240 U/L
	↑CK-MB	CK-MB: 0 – 10 U/L
Examen físico		
Hipoxia Ruidos/Roncus Respiración acortada		

Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Elsevier Public Health

Los síntomas, signos o parámetros clínicos anormales que persisten más de tres meses después del inicio del COVID-19 y que no regresan a un valor inicial saludable se consideran efectos a largo plazo de la enfermedad, como tal se les ha denominado COVID prolongado o en inglés Long COVID o Post-COVID-19. (López-León, y otros, 2021; Young, 2021)

En la figura 13 se muestran los diferentes síntomas, signos o parámetros clínicos a largo plazo de acuerdo a un metaanálisis realizado por Lopez. Et.al. se sabe que a largo plazo las 5 manifestaciones más comunes en pacientes con COVID-19 son: fatiga (58%, IC del 95%: 42-73), dolor de cabeza (44%, IC del 95%: 13-78), trastorno de atención (27%, IC del 95%: 19-36), caída del cabello (25%), IC 95% 17-34), disnea (24%, IC 95% 14-36). Además, se observa una radiografía / TC de tórax anormal en el 34% (IC del 95%: 27-42) de los pacientes. Los marcadores más frecuentes reportados como elevados fueron dímero D (20%, IC del 95%: 6-39), NT-proBNP (11%, IC del 95%: 6-17) proteína C reactiva (8%, IC del 95%: 5-12), ferritina sérica (8% 95% CI 4-14), procalcitonina (4% 95% CI 2-9) e IL-6 (3% 95% CI% 1-7).

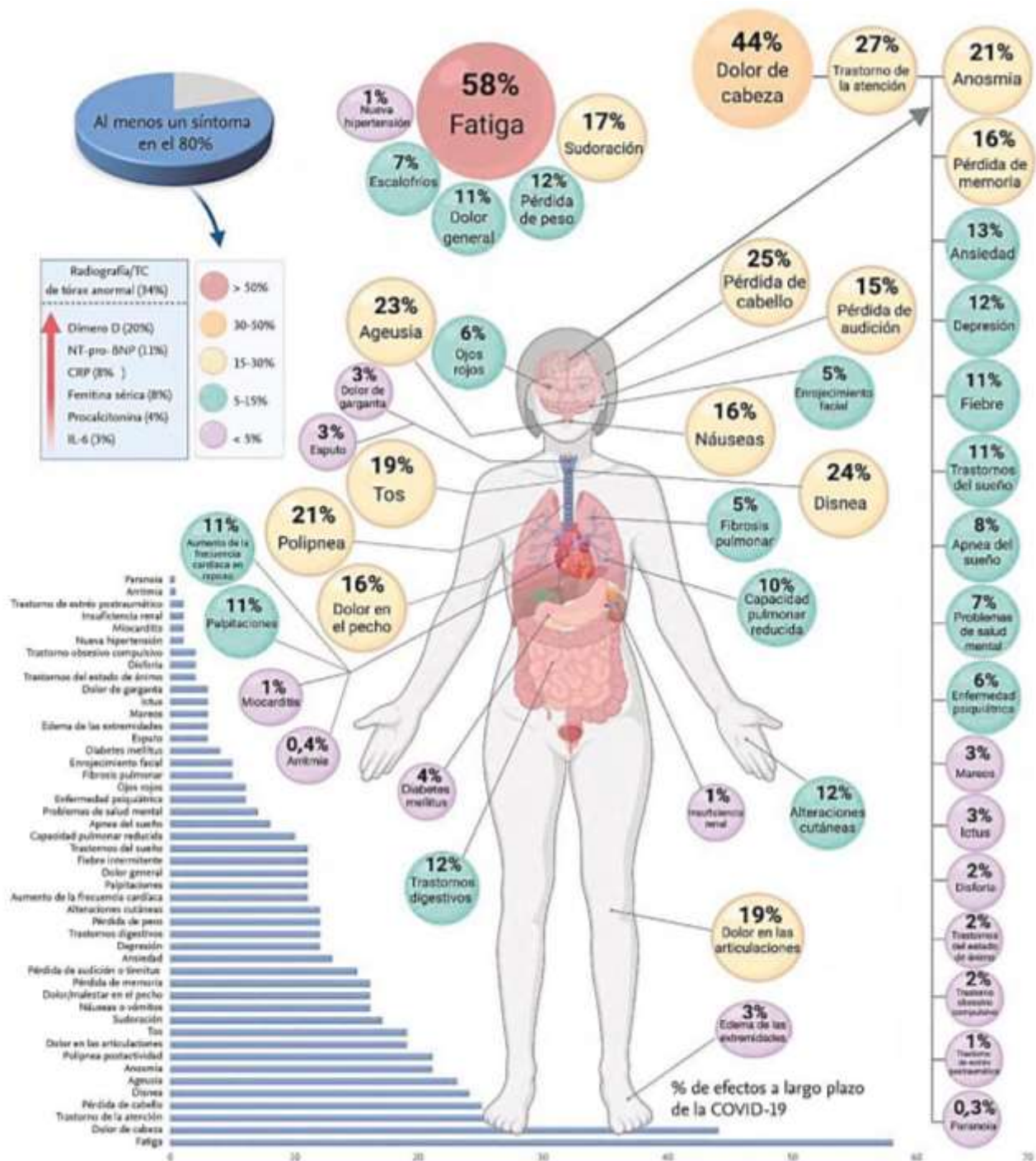


Figura 13.-Efectos a largo plazo de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Modificado de: López-León, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepúlveda, R., Rebolledo, P., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nature*.

Los estudios han descubierto que el COVID prolongado afecta desde los casos leves hasta los moderados, así como a los adultos más jóvenes que no requirieron asistencia respiratoria, hospitalización o cuidados intensivos. (Dennis, Wamil, Alberts, et al.,2021; Lu, Li, Geng, et al.,2020; Miyazato, Morioka, Tsuzuki, et al, 2020; van den Borst, 2020; Townsend, Dowds, O'Brien, et al., 2021) Es importante destacar que el COVID prolongado, también se dirige a los niños, incluidos aquellos que tenían COVID-19 asintomático, lo que provocando síntomas como disnea, fatiga, mialgia, deterioro cognitivo, dolor de cabeza, palpitaciones y dolor en el pecho que duran al menos 6 meses. (Buonsenso, Espuny, Munblit, et al.,2021; Buonsenso, Munblit, De Rose, et al., 2021; Ludvigsson, 2021)

Se descubrió que los niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de dímero D son factores de riesgo de disfunción pulmonar entre los sobrevivientes de COVID-19 tres meses después del alta hospitalaria. (Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al., 2020) Otros estudios han demostrado que las lesiones pulmonares de COVID-19 dos meses después de la admisión se asociaron con biomarcadores inflamatorios sistémicos elevados, como el dímero D, la interleucina-6 y la proteína C reactiva. (Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, et al. 2020; Liao B, Liu Z, Tang L, et al.2021) Los biomarcadores inflamatorios sistémicos (p. ej., proteína c reactiva, procalcitonina y recuento de neutrófilos) también se correlacionaron con anomalías radiológicas del corazón, el hígado y los riñones en un estudio de seguimiento de 2 a 3 meses de pacientes con COVID-19 dados de alta (Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al., 2021). Otro informe también encontró que la linfopenia se correlacionó con la opresión en el pecho y las palpitaciones del corazón, mientras que la troponina-1 elevada se correlacionó con la fatiga, entre los pacientes de COVID prolongado (Liang L, Yang B, Jiang N, et al.,2020).

Diagnóstico

Dado que la presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 puede variar desde una infección asintomática hasta una enfermedad de carácter grave (Ni, W., et al.,2020; Richardson, S., et al.,2020). Las tasas de mortalidad varían de unos países a otros (Wyllie, A.L., et al.,2020). El diagnóstico precoz en el laboratorio de una infección por SARS-CoV-2 puede ser útil para la gestión clínica y el control de brotes. Las pruebas diagnósticas pueden entorpecer la detección del

virus propiamente dicho (detección del RNA viral o de antígenos virales) o la detección de la respuesta inmunitaria humana a la infección (anticuerpos u otros biomarcadores) (OMS,2020)

- Técnicas moleculares

Siempre que sea posible, las presuntas infecciones activas por SARS-CoV-2 deben analizarse mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN), como la rRT-PCR. Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos deben tener como diana el genoma del SARS-CoV-2. (OMS,2021)

Según la OMS, en el caso del SARS-CoV-2, la detección del gen de la proteína E se emplea como primera prueba confirmatoria, seguida de la expresión del gen RdRp. La expresión del gen N solo se usa si se requiriese un ensayo confirmatorio adicional. Para los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), la primera prueba confirmatoria sería la expresión y secuenciamiento del gen N diseñado para la detección universal de los coronavirus SARS y del SARS-CoV-2, para lo cual se utilizan dos cebadores diferentes. (Lippi, Simundic, & Plebani, 2020)

Tabla 9.- Comparación del ensayo de diagnóstico molecular por RT-PCR realizado por la OMS y por los CDC para diagnosticar el SARS-CoV-2.

Ensayo	Gen	Límite inferior detectable	Muestra	Condiciones de almacenamiento
OMS	E RdRp N	3,9 copias por reacción 3,6 copias por reacción N/A	Hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo o muestras de tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado endotraqueal y/o lavado broncoalveolar)	≤5 días (2 a 8 o C) >5 días (≤70 o C; hielo seco)
CDC	N1/2/3 RNase P	1,0-3,2 copias/μL N/A	Hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, esputo, aspirados del tracto respiratorio inferior, lavado broncoalveolar y lavado nasofaríngeo o aspirado nasal	≤4 días (4 o C) >4 días (≤70 o C)

Modificado de Ramírez, P. A. (2020). Diagnostic tests for COVID-19: the importance of the before and the after.

Horiz. Med.

Es relevante mencionar que las muestras de hisopado nasofaríngeo deben obtenerse utilizando un hisopo flocado, si está disponible, para mejorar la recolección y liberación de material celular. Se prefieren los hisopos con eje de aluminio o plástico. Se deben evitar los hisopos que contienen alginato de calcio, madera o algodón, porque pueden contener sustancias que inhiben las pruebas de PCR. Idealmente, los hisopos deben transferirse al medio de transporte universal inmediatamente después de la recolección de la muestra para preservar el ácido nucleico viral.

Las muestras tomadas de esputo, aspirados endotraqueales y lavado broncoalveolar también pueden enviarse directamente al laboratorio de microbiología para su procesamiento y pueden tener mayor sensibilidad que las muestras de las vías respiratorias superiores (*Wang, y otros, 2020*). La recolección inadecuada de muestras puede resultar en una prueba falsamente negativa. (*Cheng, y otros, 2020*)

Los diagnósticos muchas veces no son certeros y no es a causa del protocolo de ensayo o por el personal técnico, sino porque dependen de la carga viral y de si el paciente ha recibido o no tratamiento. (*Ramírez, 2020*)

Es importante mencionar que la sensibilidad analítica de la RT-PCR se ve influida por la baja carga viral en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, lo que ocurre, fundamentalmente, en dos momentos: 1) la fase inicial de la infección, cuando el paciente todavía es completamente asintomático o solo levemente sintomático, y 2) cuando la infección por SARS-CoV-2 es controlada por el sistema inmune, y los síntomas se alivian, con la consecuente eliminación de virus aún persistentes. Otro problema es la aparición de mutaciones que son atribuibles a las RNA polimerasas dependientes de RNA propensas a errores de coronavirus. (*Shen, y otros, 2020*)

- Pruebas de diagnóstico rápido basadas en la detección de antígenos

Durante los primeros días tras el inicio de los síntomas (de 1 a 5 días aproximadamente), se generan proteínas virales (antígenos) que pueden ser detectadas mediante diferentes ensayos (ELISA, inmunofluorescencia, o incluso pruebas rápidas). De esta manera, la muestra de saliva o bien el hisopado nasal se agrega a una superficie cubierta con anticuerpos que se unen a las proteínas virales específicas (antígenos); generando así una señal que ayuda a la detección del virus. Sin embargo, no se ha caracterizado totalmente la dinámica de producción y excreción de estas proteínas. (*OPS,2020; Thermo Fisher Scientific Inc,2021*)

En general, la detección de antígenos presenta una especificidad aceptable, por lo cual su detección puede ser usada como criterio de confirmación (en conjunto con la definición de caso, la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos) y para tomar decisiones en el ámbito de la salud pública. Sin embargo, un resultado negativo (en cualquier estadio de la infección) no debe ser usado como criterio para descartar un caso, y por lo tanto se recomiendan pruebas adicionales con ensayos moleculares (*OPS,2020*)

Tomando en cuenta que estas pruebas de antígeno detectan cargas virales altas, no deberán aplicarse como tamizaje en aquellas personas sin síntomas de enfermedad respiratoria, ya que esto puede incrementar los resultados falsos negativos. *(Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología Mexica, 2020)*

- Serología

Los ensayos serológicos son aquellos que permiten detectar los anticuerpos (IgM, IgG o IgA) generados como parte de la respuesta inmunitaria del individuo contra el virus de la COVID-19. En general, la mayor proporción de anticuerpos son producidos contra la proteína más abundante del virus, que es la de la nucleocápside (N). Por ello, los ensayos que detectan anticuerpos contra esta proteína podrían ser más sensibles. Sin embargo, los anticuerpos dirigidos contra la proteína de unión a los receptores celulares (proteína S) suelen ser más específicos. Por esto, utilizar ensayos que detecten anticuerpos IgG o IgM dirigidos contra los dos antígenos pueden tener un mejor desempeño. En cualquier caso, estos anticuerpos pueden presentar reactividad cruzada con SARS-CoV e incluso con otros coronavirus humanos. *(Meyer, Drosten, & Muller, 2014)*

Dado que los anticuerpos (IgM/IgG) contra el virus son detectables solo alrededor del día 7 desde el inicio de los síntomas (en aproximadamente 50% de los casos), un resultado de serología negativo durante los primeros siete días de enfermedad no puede ser usado como criterio para descartar un caso *(Sethuraman, Jeremiah , & Ryo , 2020)*. La sensibilidad en la detección de anticuerpos totales incrementa a partir de la segunda semana tras el inicio de los síntomas; y para el día 14 más de 90% de pacientes ya han desarrollado anticuerpos (detectables por ELISA). Sin embargo, la detección de anticuerpos solo indica que hubo un contacto previo con el virus, pero no permite definir el momento en que ocurrió el contacto. Por ejemplo, un paciente que haya tenido contacto previo con el virus (no necesariamente enfermo), pero que posteriormente se infecte con otro patógeno circulante (influenza u otro agente etiológico) que también genere síntomas respiratorios, va a resultar positivo para anticuerpos de COVID-19 llevando a un diagnóstico errado; por esta razón, el uso de la serología por sí sola para confirmar un caso, debe ser cuidadosamente evaluado. *(OPS,2020)*

Por otro lado, es importante tener en cuenta que la presencia de anticuerpos no necesariamente indica protección. La única manera de inferir la capacidad de neutralización de los anticuerpos será mediante una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT); aun así, la duración

de estos anticuerpos en el tiempo y su capacidad de protección no se han esclarecido completamente. (OPS,2020)

Con todo esto, los ensayos serológicos (tanto pruebas de ELISA como pruebas rápidas) no son considerados pruebas diagnósticas y los resultados deben ser evaluados cuidadosamente a la luz de la información clínica, el resultado de otros ensayos y el contexto epidemiológico. Así, su implementación debe estar enfocada principalmente a investigaciones epidemiológicas y estudios de seroprevalencia. (OPS,2020)

En la tabla 10 se muestra a manera de resumen una comparación de los tres tipos de pruebas utilizadas para el diagnóstico de la COVID-19.

Tabla 10.- Tipos de pruebas para covid 19. Colorado Department of Public Health & Environment. (2020)
Recuperado y modificado de: <https://covid19.colorado.gov/testing> [Consultado el 30/08/2021]

Tipo de prueba	Prueba que detecta virus		Prueba que detecta anticuerpos
	Molecular (PCR)	Antígeno	Serológica (Anticuerpo)
¿Cómo funciona?	Detecta material genético del virus	Detecta proteínas que están sobre el virus	Detecta anticuerpos en la sangre y la respuesta inmune del cuerpo a la infección causada por el virus, en lugar de detectar el virus
Muestras usadas	Hisopado nasal o de faringe	Hisopado nasal o de faringe	Extracción de sangre
¿Qué señala?	Infección actual o reciente	Infección actual o reciente	Infección pasada
Ventajas	Exacto: Es la prueba más exacta para detectar la COVID-19	Es menos costosa y ofrece resultados rápidos (2 hora)	Pistas de inmunidad: identifica a las personas que podrían tener inmunidad (si esta existe) y de quienes podrían obtener anticuerpos para tratar a la COVID-19

Desventajas	No se utiliza para detectar infecciones pasadas en pacientes totalmente recuperados	Menos precisa que la PCR, la PCR podría ser necesaria para confirmar una prueba de antígeno negativa	Esta prueba puede no determinar si un paciente está actualmente infectado y es capaz de transmitir el virus a otros. Hay posibilidad de generar falsos positivos. Porque es mucho lo desconocido referente a la inmunidad. Esta prueba puede dar una falsa sensación de seguridad para los pacientes
--------------------	---	--	--

Recuperado y modificado de : <https://covid19.colorado.gov/testing> [Consultado el 30/08/2021]

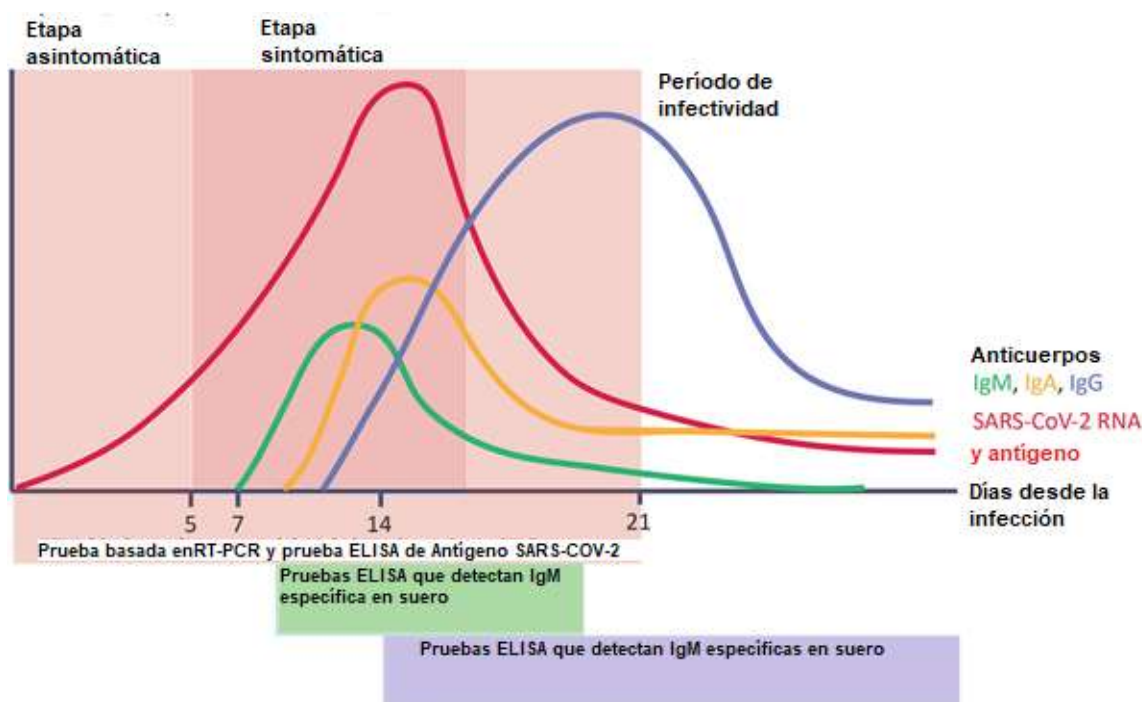
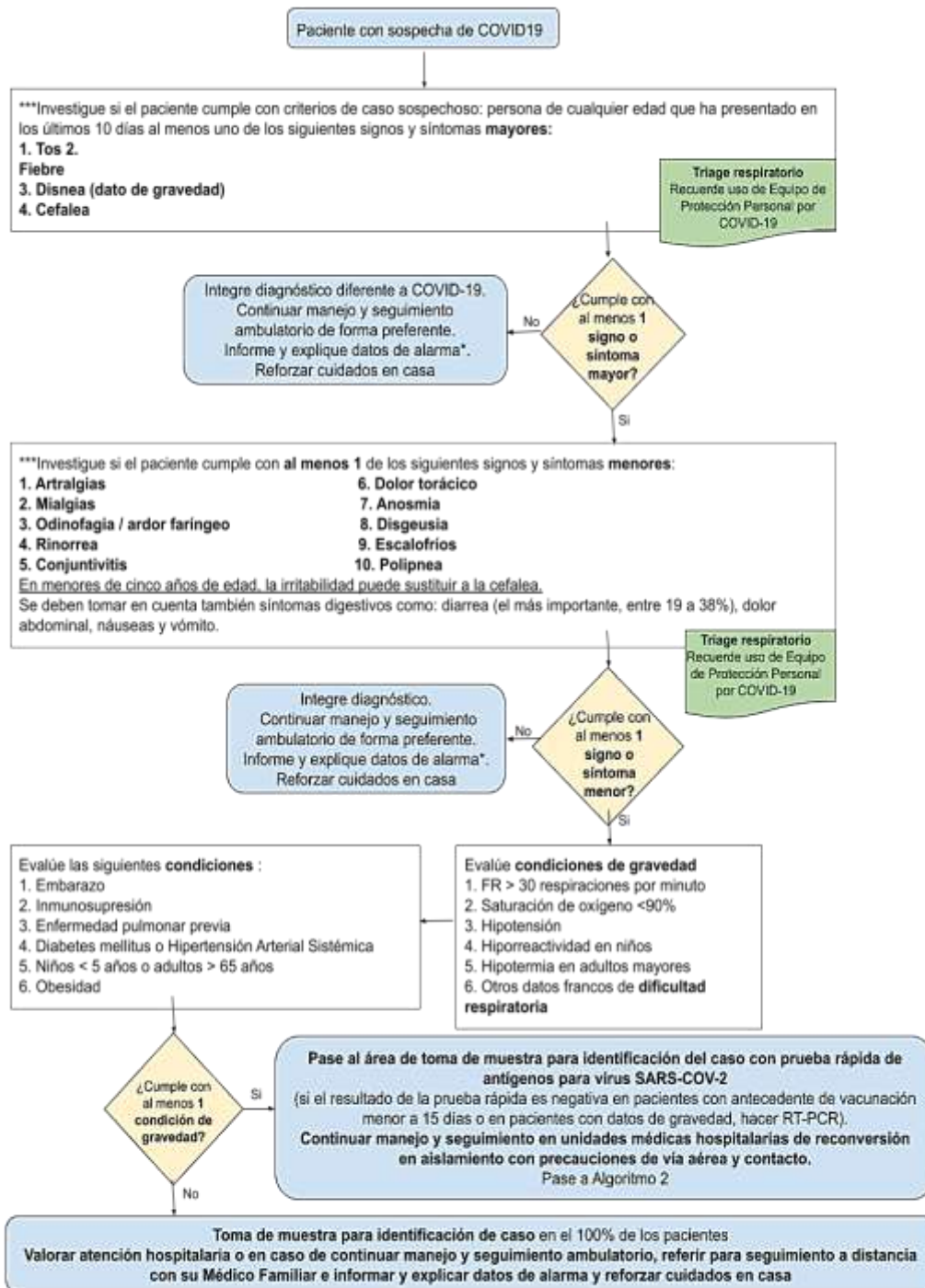


Figura 14.- Estadios clínicos de COVID-19 y su virología y evaluación inmunológico. Recuperado de: Sokolowska, M., Lukasik, Z., Agache, I., Akdis, C., Akdis, D., Akdis, M., . . . Eiwegger, T. (2020). Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *European Journal of Allergy and clinical Immunology*.

- Algoritmos nacionales de diagnóstico para SARS-COV-2

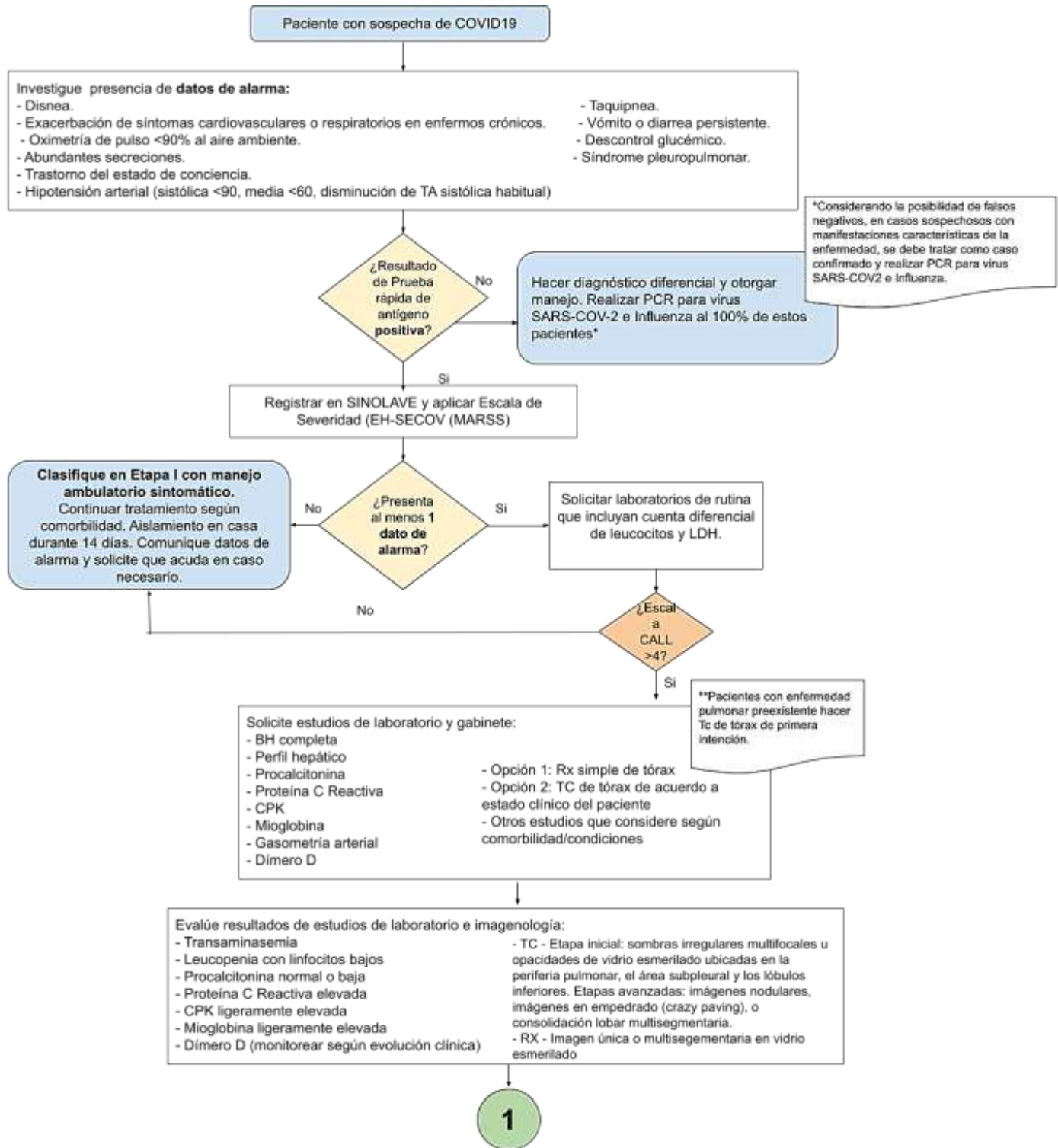
La información contenida en los algoritmos subsecuentes, representan un ejercicio que compila de una forma simplificada la evidencia que está emergiendo sobre la pandemia del COVID-19. Considerando que esta información está evolucionando rápidamente, consideramos que las decisiones que se sugieren están sujetas al juicio clínico de los profesionales de la salud y las características individuales de los pacientes. (IMSS,2021)

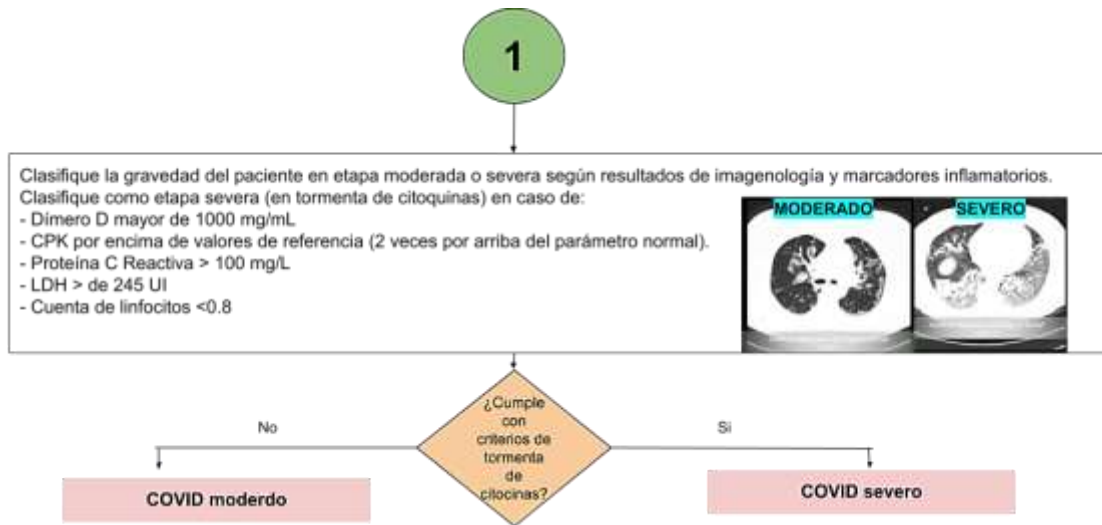
Figura 15. Procedimiento para la atención médica de primer contacto en servicios de salud; Definición de caso sospechoso.



***Datos de alarma** (mencione los siguientes datos de alarma expresados en lenguaje sencillo): dificultad para respirar, dolor o presión persistente en el pecho, confusión, incapacidad de despertarse o permanecer despierto, coloración azulada en los labios o el rostro
 ***Definición operacional de acuerdo a CONAVE (Comité Nacional para la vigilancia Epidemiológica) 21/08/2020.

Figura 16.- Diagnóstico de pacientes con COVID-19. IMSS. (2021)





Algoritmos interinos para la atención del COVID 19. Modificado de:
http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf [Consultado el 31/08/2021]

Tratamiento

Se han dedicado esfuerzos sin precedentes al desarrollo de intervenciones terapéuticas para mitigar la pandemia actual. Sobre la base de la investigación sobre el SARS-CoV y el MERS-CoV, los investigadores y los médicos podrían aprender lecciones para ayudar al desarrollo de terapias contra el SARS-CoV-2, desde la reutilización de fármacos hasta la búsqueda de nuevas terapias. (Mei, Jin, Wang, Hao, & Yang, 2021)

- Tratamiento sintomático

Los síntomas de COVID-19 pueden superponerse con los de muchas afecciones comunes, por lo que es importante considerar otras posibles etiologías de los síntomas, incluidas otras infecciones respiratorias (p. ej., gripe, faringitis estreptocócica, neumonía adquirida en la comunidad), insuficiencia cardíaca congestiva, asma o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o incluso ansiedad.

En pacientes con infección o sospecha de infección por SARS-CoV-2, hay que hacer tratamiento sintomático, asociado a la intensificación de las medidas de higiene e hidratación. El tratamiento sintomático incluye antipiréticos y analgésicos para la fiebre, mialgias y los dolores de cabeza. Es de uso preferente el *paracetamol*, ya que presenta un perfil de seguridad mejor que los

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en cuanto a riesgo cardiovascular, hemorrágico y renal, especialmente en personas de edad avanzada o multimorbilidad. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

Con respecto al uso de AINES, existen informes en los cuales en algunos pacientes jóvenes que recibieron AINE al principio del curso de la infección experimentaron una enfermedad grave que causó preocupación atribuible a posibles efectos negativos generados por los AINE. Sin embargo, aunque los datos clínicos o poblacionales sobre el riesgo de los AINE son limitados. Las agencias reguladoras de medicamentos (p. ej., la European Medicines Agency (EMA) y la AEMPS), así como otros organismos como la OMS o los United States National Institutes of Health (NIH), no recomiendan que se eviten los AINE siempre y cuando estén debidamente indicados de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica, a las dosis recomendadas y durante periodos breves.

La tos persistente, que interfiere en el sueño o causa malestar, puede tratarse con un antitusígeno de venta libre en farmacias tipo dextrometorfano. Cabe mencionar que se están evaluando varias terapias, pero ninguna tiene una función comprobada para la enfermedad no grave. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

- Antivirales

Los medicamentos antivirales se usan para tratar infecciones virales. En general, se están explorando dos enfoques distintos para la reutilización de fármacos convencionales y el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos: prevención de la entrada del virus en las células hospedadoras y supresión de varios pasos en la replicación del virus dentro de las células. *(Majumder & Minko, 2021)*

La mayor parte de los fármacos anti-COVID-19 reutilizados no interactúan con la entrada viral a las células hospedadoras, ya que estos bloquean uno o varios pasos de la replicación del virus dentro de la célula. Los fármacos pueden prevenir la endocitosis (p. Ej., Cloroquina, nafamostat, griffithsin), inhibir la maduración del endosoma (p. Ej., Hidroxicloroquina, apilimod, colchicina, vinorelbina) y la liberación del genoma viral (p. Ej., Cinanserina, disulfiram) y la replicación, transcripción y traducción de proteínas virales (p. ej., bananina, 5-hidroxicromona, remdesivir, favipiravir, ribavirina). También se pueden emplear agentes terapéuticos basados en RNAi y algunos fármacos de reutilización para prevenir la formación del virión hijo y su liberación de la célula hospedadora por exocitosis. *(Majumder & Minko, 2021)*

En la tabla 11 se muestra una breve información de varios medicamentos antivirales, anticuerpos y vacunas originales y reutilizados propuestos y probados para el tratamiento de la infección por COVID-19.

Tabla 11.- Lista de medicamentos reutilizados en ensayos clínicos para COVID-19 modificado de: Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*.

Fármaco	Aplicación	Objetivo	Mecanismo de acción contra el ciclo de vida de SARS-CoV-2
Remdesivir	Enfermedad por virus de ÉBOLA	Proteasas virales RdRp	Interfiere con la actividad de la RNA polimerasa viral y reduce la síntesis de RNA viral para detener la replicación viral
Favipiravir	Enfermedades virales	RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp)	Inhibe la actividad de la RNA polimerasa y de la RNA replicasa viral
Lopinavir	Infecciones por VIH	Proteasas virales	Inhibe la actividad de las proteasas virales
Ritonavir	Infección por VIH	Proteasas virales	Inhibe la actividad de las proteasas virales
Cloroquina	Paludico	Enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2)	Interfiere con la glicosilación de la ACE2
Ribavirina	Infección por virus respiratorio sincial	RdRp	Inhibe la actividad de la RNA polimerasa viral
Umifenovir (Arbidol)	Influenza	Glicoproteína S- spike	Inhibe la fusión de membranas y previene la entrada del virus en la célula hospedadoras

El 1 de mayo del 2020, VEKLURY (remdesivir) fue el primer antiviral aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para uso de emergencia como tratamiento para COVID-19. VEKLURY está indicado para el tratamiento de COVID-19 en pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años y con un peso ≥ 40 kg con resultados positivos en la prueba viral de SARS-CoV-2, que sean: hospitalizado, o no hospitalizado, tiene COVID-19 de leve a moderado y tiene un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, incluida la hospitalización o la muerte. Sin embargo, no todos los ensayos clínicos demostraron que el remdesivir sea eficaz. Actualmente, remdesivir se encuentra en ensayo clínico a nivel de fase III para el tratamiento de COVID-19. (Majumder & Minko, 2021) Este uso de emergencia sólo se autoriza mientras dure la declaración de que concurren circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia, salvo que la autorización se extinga o revoque antes. (Gilead,2022)

Hasta ahora, dada la falta de evidencia de eficacia y su perfil de seguridad, actualmente no se recomienda la utilización de los otros antivirales anteriormente mostrados en la tabla 11 en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. (Majumder & Minko, 2021)

- Plasma de convalecencia

La terapia con plasma de convalecencia, en la que los anticuerpos antivirales producidos en el plasma del paciente recuperado se inyectan en el paciente, ha mostrado resultados prometedores en diversas enfermedades virales como la influenza H5N1 y la enfermedad viral del Ébola (EVE). El plasma de convalecencia que contiene anticuerpos neutralizantes contra el virus SARS-CoV-2 se extrae del paciente recuperado y se administra a los pacientes con COVID-19 para aumentar el poder del sistema inmunológico o para estimular la respuesta inmunitaria del paciente al virus inmediatamente después de la infección. (Majumder & Minko, 2021)

De acuerdo con las pautas dadas por la FDA de EE. UU. (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos), solo los sobrevivientes de COVID-19 que dieron negativo en la prueba de frotis nasofaríngeo o en la prueba de diagnóstico molecular dos veces sin síntomas clínicos al menos 28 días después del alta pueden donar plasma convaleciente a los pacientes con COVID-19. Sin embargo, se debe enfatizar que, según la naturaleza del tratamiento convaleciente, debe ser más efectivo en la etapa temprana de la infección antes de un daño significativo de los órganos. (Majumder & Minko, 2021)

- Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales específicos de una proteína viral son opciones de tratamiento alternativas para la enfermedad viral. Durante la última década, se desarrollaron varios anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína espiga del SARS-CoV para inhibir la fusión viral dentro de las células hospedadoras. (Majumder & Minko, 2021)

La globulina hiperinmune es un producto concentrado fabricado a partir de miles de unidades de plasma de convaleciente. Esto confiere inmunidad pasiva a personas expuestas al SARS-CoV-2 o a las que se encuentran al principio del curso de la enfermedad.

Las ventajas potenciales de la globulina hiperinmune, respecto al plasma, incluyen: un menor riesgo (aunque no nulo) de reacciones a la transfusión y otros efectos adversos como la reducción de patógenos durante la fabricación, potencial de administración intramuscular,

volumen menor, etc. Sin embargo, las posibles desventajas incluyen el coste de preparación y la gran cantidad de unidades de plasma necesarias para la fabricación. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

La FDA ha autorizado bamlanivimab y la combinación casirivimab-imdevimab en pacientes con COVID-19 no hospitalizados con enfermedad leve a moderada (p. ej., que no requieren oxígeno suplementario o, si reciben oxígeno suplementario crónico, sin aumento de la necesidad de oxígeno) que tienen ciertos factores de riesgo de enfermedad grave. Si se usa cualquiera de estos anticuerpos monoclonales, deben administrarse en una sola dosis intravenosa tan pronto como sea posible después de una prueba de SARS-CoV-2 positiva, dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. En informes preliminares de ensayos clínicos, estos tratamientos redujeron los niveles virales en ciertas dosis. También parecían estar asociados con reducciones en la hospitalización posterior, que es el resultado clínicamente más importante, pero no se informaron análisis estadísticos detallados de este resultado. Son necesarios la publicación de los resultados completos de los ensayos y los ensayos adicionales para evaluar aún más la eficacia y seguridad de cualquier tratamiento con anticuerpos monoclonales. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

- Corticoides

En la COVID-19 se ha descrito un incremento de los marcadores de inflamación, que se han relacionado con un peor pronóstico y algunos pacientes evolucionan con un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Junto con los hallazgos radiológicos, histológicos y exudados inflamatorios compatibles con enfermedad inflamatoria pulmonar se propuso que los corticoides podrían tener un beneficio en la infección por SARS-CoV-2. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

En la infección por SARS-CoV-2, la evidencia sobre la efectividad del uso de corticoides es limitada. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

En marzo del 2020, Reino Unido realizó un ensayo RECOVERY para evaluar varios medicamentos en pacientes hospitalizados por COVID-19. Aunque este ensayo presenta algunas limitaciones metodológicas, es la primera evidencia proveniente de un ensayo clínico de un tratamiento en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 que demuestra una reducción de la mortalidad al utilizar corticosteroides (dexametasona). (Llover & Cols Jiménez, 2021)

Un metaanálisis coordinado por la OMS ha analizado datos del subgrupo de pacientes con ventilación mecánica del ensayo RECOVERY junto con los datos de otros seis ensayos clínicos que han incluido pacientes críticos de COVID-19. Ha concluido que la administración de corticoides sistémicos, en comparación con la atención habitual o el placebo, se asocia a una mortalidad menor a los 28 días. Los científicos que diseñaron el ensayo eligieron la dexametasona porque conlleva un riesgo menor de retención de sodio y agua que otros corticoides, sin embargo, se han propuesto como alternativa a dosis equivalentes en caso de que la dexametasona no esté disponible (p. ej., hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg o prednisona 40 mg). *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

En resumen, los datos actuales indican que no se debe utilizar la dexametasona ni otros corticoides sistémicos para la prevención o el tratamiento de la COVID-19 en pacientes que no requieren oxigenoterapia ni durante los primeros 7 días desde el inicio de la sintomatología. Para pacientes graves con oxígeno suplementario, ventilación mecánica o ECMO y más de 7 días de evolución clínica, se recomienda considerar el uso de dexametasona. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

- Inhibidores de la vía de la interleucina

Los marcadores inflamatorios marcadamente elevados (p. ej., dímero D, ferritina) y las citocinas proinflamatorias elevadas [incluidas interleucinas (IL) 6 e IL-1] se asocian con COVID-19 crítica y mortal, y el bloqueo de la vía inflamatoria ha planteado la hipótesis de que previene la progresión de la enfermedad. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

La regulación al alza incontrolada de las células inmunes conduce a un aumento de citocinas proinflamatorias. Esto, a su vez, aumenta la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias en el parénquima pulmonar, lo que provoca una lesión pulmonar aguda y la consiguiente insuficiencia respiratoria. Sabiendo esto, se infiere que el reconocimiento temprano y el inicio rápido de la inmunosupresión pueden beneficiar a los pacientes con COVID-19. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

Se han publicado múltiples estudios observacionales y actualmente hay ensayos clínicos en curso referente a la eficacia de tocilizumab en pacientes con COVID-19. Este es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citocinas. Sin embargo, tocilizumab no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país. Debido a que se identificaron reacciones adversas graves en los pacientes tratados con tocilizumab; infecciones graves, complicaciones

de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo de sangrado y daño hepático. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

En general se aconseja que el acceso a estos tratamientos se realice principalmente a través de ensayo clínico. Esto debido a que no ha demostrado efecto terapéutico beneficioso en pacientes con COVID-19.

- Interferón beta

Los interferones modulan las respuestas inmunitarias y pueden tener efectos antivirales.

El interferón (IFN - β), específicamente, inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. Algunos ensayos han sugerido un beneficio clínico del IFN - β para los pacientes con COVID-19, aunque las limitaciones metodológicas reducen la confianza en los hallazgos. (Kim & Gandhi T, 2020)

Se necesitan más estudios para aclarar el papel del IFN - β en la terapia COVID-19. Por ello, se recomienda priorizar la utilización de estos medicamentos en el contexto de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

- Profilaxis antitrombótica

En el curso de las infecciones víricas por COVID-19 se ha observado un incremento en el desarrollo de coagulopatías y de eventos tromboticos en diferentes territorios vasculares. La hipercoagulabilidad parece tener un impacto adverso en el pronóstico, pero no hay estudios de alta calidad que respaldan intervenciones que vayan más allá de las indicaciones estándar y las terapias antitrombóticas conllevan riesgos de aumento de la hemorragia.

A pesar de que actualmente no se dispone de ensayos clínicos que permitan extraer conclusiones sobre el mejor manejo antitrombótico de pacientes con COVID-19, diferentes sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), recomiendan realizar profilaxis antitrombótica de forma precoz en los pacientes ingresados con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), siempre que no haya contraindicación.

En concreto, se recomienda emplear HBPM en dosis profiláctica baja en todos los pacientes sin factores de mayor riesgo antitrombótico, HBPM en dosis profiláctica intermedia en pacientes con factores de mayor riesgo trombotico y HBPM en dosis terapéutica en pacientes con enfermedad tromboembólica. (Llover & Cols Jiménez, 2021)

Para la decisión de la pauta de tratamiento profiláctico, se recomienda considerar la gravedad del cuadro clínico de COVID-19 y los factores de riesgo individuales que favorezcan la aparición de complicaciones tromboticas.

El tratamiento profiláctico se mantendrá hasta el alta hospitalaria. Posteriormente, en aquellos pacientes en los que se identifique que persisten factores de riesgo o se mantengan restricciones de deambulación por motivos físicos o de confinamiento, se recomienda mantener la pauta de profilaxis antitrombótica durante un mínimo de una semana y hasta que se alcance un adecuado grado de movilidad. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

En aquellos pacientes con COVID-19 que no requieren de ingreso hospitalario, es muy importante promover medidas que favorezcan la circulación venosa. Los pacientes asintomáticos o con sintomatología leve no precisan en general profilaxis antitrombótica con HBPM. En los pacientes con sintomatología moderada o neumonía, debe considerarse la profilaxis con HBPM en función de la valoración individual del paciente siguiendo criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes tromboticos personales y familiares, al igual que en otras situaciones clínicas. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

En pacientes institucionalizados, en la medida en que sea posible se deben promover medidas que favorezcan la circulación venosa. Se recomienda utilizar HBPM a dosis profiláctica en todos los pacientes con neumonía por COVID-19, siempre que no exista contraindicación. Se debe mantener al menos 7 días tras la resolución de la neumonía, aunque puede ser necesario prolongarla según factores de riesgo trombotico, hemorrágico y recuperación de la movilidad. En caso de sintomatología sin diagnóstico de neumonía, se debe valorar la profilaxis según las características individuales y la situación clínica de cada paciente. Para pacientes que llevaban tratamiento anticoagulante por otras indicaciones previamente a la infección por SARS-CoV-2, en general se puede mantener su tratamiento anticoagulante habitual siempre que no existan contraindicaciones o interacciones con el tratamiento agudo. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

Como medida de precaución, se aconseja revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que no se consideren necesarios en estos momentos, especialmente los que puedan producir reacciones adversas del aparato respiratorio o presenten interacciones con medicamentos para el tratamiento de la infección SARS-CoV-2. *(Llover & Cols Jiménez, 2021)*

- Oxigenoterapia

En COVID-19 se debe evaluar el estado de oxigenación del paciente por medio de la saturación de oxígeno, con gases venosos o arteriales cuando están indicados; así como también la clínica del paciente con la frecuencia respiratoria y la presencia de signos de dificultad respiratoria. Con base en esto se define el tratamiento con oxígeno suplementario.

De acuerdo al IMSS el suministro de oxígeno suplementario tiene como objetivo prevenir hipoxemia (hipoxia hipóxica: $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), además de: Prevenir el incremento del trabajo respiratorio, disminuir la sobrecarga cardiaca, evitar acidosis metabólica, evitar irritabilidad y depresión del SNC, así como la cianosis.

Todas las áreas donde se atiende a pacientes con Infección Respiratoria Aguda (IRA) grave, deben estar equipadas con oxímetros de pulso, fuentes de oxígeno que funcionen e interfaces desechables, de un solo uso y suministro de oxígeno (cánula nasal o puntas nasales, máscara facial simple y máscara con bolsa de reserva). (Mejía-Zuluaga, Duque-González, Orrego-Garay, Escobar Franco, & Duque-Ramírez, 2020)

Tabla 12.- Dispositivos y métodos utilizados en oxigenoterapia.

Método	Algunas ventajas y desventajas
Posición prono en del paciente	Es un método de ventilación espontánea sin sedación. No se tiene suficiente evidencia para generar una recomendación a favor o en contra. Pudiera considerarse como otra herramienta, en caso de que el paciente lo tolera
Cánula nasal (4,10)	Es el sistema más común y disponible. Útil en caso de hipoxia leve. 1-2 Lt/min ofrecen una FiO_2 de 24 – 28 % (cuadro 1). Es preferible evitar flujos por encima de 5 Lt/min debido a intolerancia, irritación y riesgo de epistaxis. La dispersión de aerosoles varía según los litros/min a los que se use, es así como un flujo de 1 Lt/min genera dispersión entre 0,2 y 0,3 m, pudiendo aumentar hasta 1 m de distancia con flujos de 5 Lt/min.
Sistema Venturi	Provee fracciones inspiratorias de oxígeno precisas, ajustables con distintos flujos de oxígeno. A medida que se aumenta la FiO_2 disminuye el flujo total de aire administrado. Adaptable a máscaras simples, mascarillas de traqueotomía o tubo en T. En cuanto a la dispersión de aerosoles, ésta ha sido estudiada con FiO_2 entre 24% y 40%, documentando una distancia de dispersión entre 0,33 y 0,4 m Poca utilidad en COVID-19 debido al riesgo de aerosolizar y porque generalmente se necesita una FiO_2 mayor a la entregada por el Venturi; sin embargo, no está contraindicado y pudiera usarse en casos seleccionados.
Máscara de no re-inhalación	Pudiera ser útil ante la necesidad de lograr la meta de SaO_2 y la falta de respuesta con los dispositivos anteriores. Es uno de los mecanismos menos generadores de dispersión de aerosoles, independiente de usarla a 6, 8, 10 o 12 Lt/min, la dispersión será $< 0,1 \text{ m}$. Reportes de caso usan esta modalidad con pronación ante ausencia de ventilación mecánica invasiva.
Cánula de alto flujo	Herramienta indispensable para tratar pacientes con disnea, falla respiratoria hipoxémica aguda y para prevenir la intubación. Es fácil de aplicar, bien tolerada, cómoda y reduce el trabajo respiratorio. Ideal en caso de no tener ventiladores disponibles y los métodos de oxígeno suplementario

	<p>mencionados anteriormente sean insuficientes para lograr las metas de SaO₂ (90-96 %) . Puede retrasar y hasta prevenir la necesidad de intubación orotraqueal y uso de ventilación mecánica invasiva.</p> <p>Se sugiere el uso de cánula de alto flujo por encima de la ventilación mecánica no invasiva. Tiene efecto profiláctico en la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (ideal en pandemias).</p> <p>Debe ser evitada en pacientes con falla multiorgánica, hipercapnia, acidosis moderadas a severas, en estado de choque o con alteraciones del estado de conciencia.</p> <p>La generación de aerosoles con este tipo de dispositivo ha generado preocupación y ha sido estudiada, encontrando una distancia de dispersión del aerosol de 17,3 ± 3,3 cm a un flujo de 60 L/min. En otro estudio se encontró una máxima distancia de dispersión de gotas mientras el paciente tose con cánula de alto flujo de 2,91 ± 1,09 m en comparación con 2,48 ± 1,03 sin cánula de alto flujo.</p> <p>Se plantea la posibilidad de usar máscaras quirúrgicas cubriendo nariz y boca en los pacientes o idealmente en habitaciones con presión negativa.</p> <p>El flujo de inicio de la terapia sugerido en el paciente adulto es de 60 Lt/min.</p> <p>Evaluar la respuesta en la primera hora de uso, si no hay mejoría, no retrasar la intubación orotraqueal.</p> <p>Un índice de ROX (SaO₂ /FiO₂ /FR) ≥4,88 a las 2, 6 y 12 horas es un buen predictor de que el paciente no necesitará intubación orotraqueal, entre 3,85-4,87 requiere monitoreo estrecho y <3,85 predice un alto riesgo de necesidad de intubación.</p>
Ventilación mecánica no invasiva	<p>Tiene riesgo de dispersión de aerosoles y transmisión difícil de cuantificar. Estos valores varían principalmente por el tipo de máscara usada y en menor proporción, según la presión positiva inspiratoria/espírotoria en cmH₂ O (IPAP/ EPAP, por sus siglas en inglés) utilizada</p> <p>La evidencia actual no la recomienda como primera línea en pacientes con falla respiratoria por COVID-19</p> <p>Si bien, existen series de casos y reportes de su uso durante la infección por COVID-19 en China, se considera que, en vista de la limitación en el número de ventiladores, cualquier paciente que falle a los tratamientos anteriormente mencionados, debería ser candidato a ventilación mecánica invasiva sin considerar otras estrategias que pudieran retrasar la intubación orotraqueal, empeorando su pronóstico.</p>
Intubación orotraqueal	<p>La intubación traqueal es un procedimiento potencialmente de alto riesgo debido a que quien la provee se arriesga a la exposición a una carga viral alta y a que la transmisión es directa, lo cual se asocia con una enfermedad más grave.</p> <p>Dentro de los criterios de intubación se debe tener en cuenta; Signos de fatiga respiratoria, taquipnea: FR >30-35x', SpO₂ <90% a pesar de oxigenoterapia, hipoxemia PaO₂ <60 mmHg, hipotensión e hipoperfusión progresivos.</p> <p>Debido a que es un factor que aumenta la posibilidad de éxito para el procedimiento y favorece la evolución del paciente, es prioritario tener el adiestramiento para poder realizar la intubación; en caso contrario, lo ideal es mantener la oxigenación con mascarilla hasta que el médico diestro pueda realizarla y buscar la posibilidad de adiestramientos en servicio, para minimizar el riesgo de los pacientes que llegarán sucesivamente</p>

Información recuperada de Mejía-Zuluaga, M., Duque-González, L., Orrego-Garay, M. J., Escobar Franco, Á., & Duque-Ramírez, M. (2020). Oxigenoterapia en COVID-19: herramientas de uso. *CES medicina*. Y Material de apoyo para equipos de respuesta COVID-19. IMSS.

Las guías NIH: tratamiento de COVID-19. Oxigenación de la sangre y ventilación establecen que en los enfermos adultos con COVID-19 que reciben oxígeno, se recomienda un estrecho seguimiento de la capacidad respiratoria y, en caso de empeoramiento, una intubación endotraqueal temprana realizada en condiciones controladas por un médico experimentado. (NIH, 2021)

Mientras que en los enfermos adultos con COVID-19 con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica a pesar de la oxigenoterapia pasiva convencional, el panel recomienda el uso de oxígeno nasal de alto flujo (HFNOT sus siglas en inglés) en lugar de respiración mecánica no invasiva con presión positiva (NIPPV sus siglas en inglés). (NIH, 2021)

Si no se dispone de HFNOT y no hay indicaciones para la intubación endotraqueal, el Panel recomienda que en los enfermos adultos con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica se intente la NIPPV con un estrecho seguimiento del paciente. (NIH, 2021)

El uso de intubación endotraqueal se recomienda en enfermos adultos con COVID-19 ventilados mecánicamente con SDRA grave e hipoxemia persistente a pesar de una ventilación óptima y el uso de otras terapias de emergencia. (NIH, 2021)

- Tratamiento sin evidencia científica

Azitromicina

La azitromicina (AZT) actúa predominantemente como bacteriostático, evitando la multiplicación del microorganismo. Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19, ha sido objeto de numerosos debates y controversias, especialmente en la hipótesis de su uso asociado a hidroxiclороquina (HCQ) por efectos antivirales detectados in vitro (Cavalcanti et al., 2020).

Durante la pandemia de Covid-19, el AZT se convirtió en el tema de discusiones sobre su uso, especialmente cuando se asocia con HCQ, para el tratamiento del SARS-CoV-2. AZT ganó gran prominencia después de la publicación de un estudio francés "Hidroxiclороquina y azitromicina como tratamiento de COVID-19: resultados de un ensayo clínico abierto no aleatorizado " por Gautret et al., (2020)

Se sabe que la azitromicina se utiliza en diferentes patologías asociadas a bacterias, sin embargo algunos estudios han señalado que, además de su actividad antimicrobiana para prevenir la sobreinfección bacteriana, atenuando así una infección viral causada por el SARS COV-2, los macrólidos tienen propiedades antiinflamatorias y antivirales.

Se observa la asociación recurrente de AZT con HCQ debido a que actúan, realizando la denominada "interacción farmacológica", que, en este caso, potencia el efecto de los fármacos en la lucha contra COVID-19. Los estudios afirman que estos medicamentos causan una alteración del pH dentro de los orgánulos intracelulares, especialmente en el aparato de Golgi.

Por lo tanto, la disminución de la acidificación endosomal provoca una interferencia en la glucosilación del receptor ACE2 con el virus de la proteína S SARS COV-2, bloqueando la entrada y diseminación viral (*Poschet et al, 2020*).

Aunque el AZT in vitro tiene este potencial para reducir la carga viral del SARS COV-2, esta característica no se mantiene en la práctica (*Gautret et al, 2020; Touret et al, 2020*). Estudios recientes en pacientes con COVID-19 indican que el uso de AZT con HCQ no produjo una mejora en el estado clínico (*Cavalcanti et al, 2020*). Entre estos estudios se encuentra un estudio de cohorte retrospectivo de 1.438 pacientes hospitalizados en el área metropolitana de Nueva York con tratamiento que incluía AZT en un grupo, HCQ en otro y el tercero medicado con ambos fármacos asociados. Al final, se concluyó que ninguna de las alternativas condujo a una mejora estadísticamente significativa en las imágenes de los pacientes (*Rosenberg et al, 2020*).

Otro estudio, esta vez realizado en diferentes centros médicos de Brasil, evaluó a 504 pacientes cuyas pruebas confirmaron la infección por SARS COV-2. En este grupo, el segundo también se dividió en tres grupos, el primero de control, el segundo fue medicado solo con hidroxicloroquina y el último utilizó la terapia asociada de hidroxicloroquina con AZT y, nuevamente, no hubo mejoría en el estado clínico de los pacientes con la medicación. se observó en relación con el grupo placebo (*Calvalcanti et al, 2020*). Finalmente, un relevante estudio realizado en diferentes centros médicos de Estados Unidos mostró que, además de no provocar mejoría en el estado clínico de los pacientes, el AZT y el HCQ aún tenían poca o casi nula relevancia en la reducción del riesgo de ventilación mecánica de los pacientes hospitalizados. con COVID-19 (*Magagnoli et al, 2020*).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) expresó referente al tema que la administración de fármacos antivirales, inmunomoduladores, corticosteroides, entre otros, debía reservarse para la investigación clínica y que por el momento los datos disponibles para el público referentes al tratamiento con estos fármacos, eran insuficientes y de baja calidad científica, por ello no se podía proponer algún tipo de tratamiento eficaz para la COVID-19. La OMS además señaló que muchos de estos fármacos, incluidas la combinación AZT+HCQ, tienen efectos secundarios a tener en cuenta, por lo que este uso experimental puede resultar perjudicial para algunos pacientes (*OMS,2020*)

Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS como tratamiento de varias enfermedades parasitarias. Se emplea para tratar la oncocercosis (ceguera de los ríos), la estrongiloidiasis y otras geohelminosis, así como la sarna. (OMS,2021)

Caly, et.al., (2020) informó que la ivermectina se utilizó con éxito in vitro para el tratamiento del SARS-CoV-2 en células infectadas experimentalmente y dos publicaciones preimpresas (*Patel,Desai , 2020; Patel, Desai, Mehra, & Grainger ,2020*) sobre estudios clínicos observacionales informaron la aparente utilidad de la ivermectina para tratar pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica. Ninguno de estos estudios fue revisado por pares ni publicado formalmente y uno de ellos, *Patel, Desai, Mehra, & Grainger, 2020*, fue retirado posteriormente.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) compiló una base de datos de evidencia de posibles terapias para COVID-19, para la cual se realizó una revisión rápida de todos los estudios humanos in vitro (laboratorio) e in vivo (clínicos) de COVID-19 publicados de enero a mayo de 2020 (OPS,2020). La revisión concluyó que los estudios sobre ivermectina tenían un alto riesgo de sesgo, muy poca certeza de evidencia y que la evidencia existente es insuficiente para llegar a una conclusión sobre sus beneficios y sus daños.

La declaración del Comité de Expertos de Mectizan® (ivermectina) sobre la eficacia potencial de la ivermectina en COVID-19, enfatizó que los resultados de eficacia de la ivermectina para reducir las cargas virales en cultivos de laboratorio, a niveles de dosificación muy superiores a los aprobados por la FDA para el tratamiento de las enfermedades parasitarias en humanos, no son suficientes para indicar que la ivermectina será de beneficio clínico para reducir las cargas virales en pacientes con COVID-19. Chaccour y col. advierten contra el uso de hallazgos in vitro como apenas un indicador cualitativo de eficacia potencial y enfatizan que "se necesita la debida diligencia y revisión regulatoria antes de probar la ivermectina en la COVID-19".

El uso de ivermectina a elevadas concentraciones conduce una sobredosis, lo que puede provocar náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión (presión arterial baja), reacciones alérgicas (picor y urticaria), mareos, ataxia (problemas de equilibrio), convulsiones, coma e incluso la muerte. (FDA,2021)

Dióxido de cloro

En el transcurso de la pandemia por COVID-19, se promovieron en el mercado numerosos productos que contenían dióxido de cloro o derivados, solos o en combinación, que denotaban falsamente tener propiedades curativas para la COVID-19 e incluso otras dolencias asociadas”.
(OPS,2020)

El dióxido de cloro es un gas de color amarillo o amarillo-rojizo utilizado como blanqueador en la fabricación de papel, en plantas públicas de tratamiento de agua y en el proceso de descontaminación de construcciones. Al reaccionar en agua, el dióxido de cloro genera iones clorito. Ambas especies químicas son altamente reactivas, por lo cual cuentan con capacidad de eliminar bacterias y otros microorganismos en medios acuosos (ATSDR, 2004).

El dióxido de cloro y el clorito sódico reaccionan rápidamente en los tejidos humanos, si se ingieren pueden causar irritación de la boca, el esófago y el estómago, con un cuadro digestivo irritativo severo, la presencia de náuseas, vómitos y diarreas, además de graves trastornos hematológicos (metahemoglobinemias, hemólisis, etc.), cardiovasculares y renales. La disminución de la presión arterial puede dar lugar a síntomas graves como complicaciones respiratorias debido a la modificación de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (FDA, 2020; ATSDR, 2004). Adicionalmente, la inhalación a través de nebulizadores puede generar edema pulmonar, broncoespasmos, neumonitis química y edema de glotis e incluso producir la muerte si las exposiciones están por encima del valor límite de exposición profesional (OMS y col., 1994; OMS, OIT, 2000). La exposición prolongada puede dar lugar a bronquitis crónica y erosiones dentales. Las concentraciones elevadas pueden ocasionar efectos adversos en distintos órganos (Peck, B. et al., 2011).

Por lo anterior la FDA exhorta a los consumidores de este producto a que hablen con un profesional de atención médica sobre cómo prevenir y tratar condiciones o enfermedades médicas, ya que no se tiene conocimiento de ninguna evidencia científica que apoye la seguridad o eficacia de los productos con cloro, a pesar de las afirmaciones referentes a que la solución tiene propiedades antimicrobianas, antivirales y antibacterianas. (FDA,2020)

Profilaxis

El equipo de protección personal (EPP) también llamado equipo de protección individual (EPI) o equipo de protección integral (EPI), pueden actuar como barrera primaria para reducir al mínimo el riesgo de exposición a aerosoles, salpicaduras e inoculación accidental. (Jerónimo, 2018)

El EPP utilizado comprende principalmente: protección respiratoria, guantes, ropa de protección y protección facial y ocular. Pueden usarse independientemente o combinada según el riesgo siempre que estos no disminuyan las habilidades del usuario y no sean incómodos al usuario. (Jerónimo,2018)

A continuación (figura 17) se muestra la elección de EPP de acuerdo a la vía de entrada de un microorganismo de acuerdo a Jerónimo,2018.

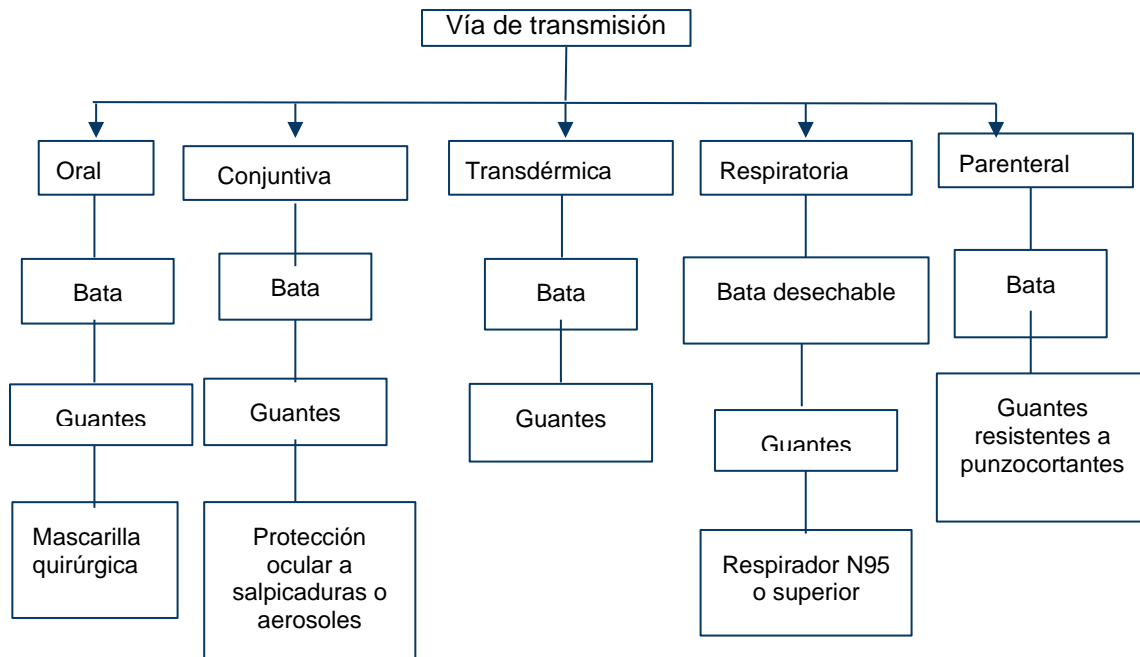


Figura 17.- Elección de EPP de acuerdo a las vías de entrada del microorganismo. Recuperado de Jerónimo, R. C. (2018). *Bioseguridad y biocustodia*. México: TesisUNAM.

Como se sabe la transmisión por gotículas respiratorias de la COVID-19, puede producirse cuando una persona está en contacto estrecho (en un espacio no mayor a un metro) con una persona infectada que presenta síntomas respiratorios (tos o estornudos) o que está hablando o cantando; en estas circunstancias, las gotículas respiratorias que contienen el virus pueden llegar a la boca, la nariz o los ojos de una persona expuesta y esto podría causar una infección. (OMS,2020)

Por lo anterior la OMS recomienda evitar espacios cerrados donde no hay circulación del aire fresco del exterior, congestionados o que entrañen contactos cercanos. (OMS,2020; CDC,2021) Es recomendable guardar al menos 1 metro de distancia de las personas, a fin de reducir el riesgo de infección cuando otros tosen, estornudan o hablan. Se debe mantener una distancia

aún mayor entre personas en espacios interiores. Cuanto mayor distancia, mejor. (OMS,2020)
 Dentro de su casa: se debe evitar el contacto cercano con las personas que están enfermas; De ser posible, se debe mantener una distancia de 1.5 metros entre la persona enferma y otros miembros de su hogar. (CDC,2021)

Así mismo, el CDC recomienda cubrirse la nariz y la boca al toser y estornudar:

Si se tiene el cubrebocas puesto: Puede toser o estornudar en él. Posteriormente debe colocarse un cubrebocas nuevo y limpio lo antes posible y lavarse las manos.

Si no tiene puesto un cubrebocas: Siempre debe de cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable al toser o estornudar, o bien con en la parte interna del codo y sin escupir. Posteriormente los pañuelos desechables usados deben ir a la basura.

Se recomienda lavarse las manos inmediatamente después de realizar los procedimientos acordados a lo anteriormente especificado con agua y jabón por al menos 20 segundos. Si no dispone de agua y jabón, límpiense las manos con un desinfectante de manos que contenga al menos un 60 % de alcohol. (CDC,2021)

Además de acuerdo con la OMS (2020), para mantenerse y mantener a los demás a salvo de la COVID-19 se recomienda convertir el uso de cubrebocas en una parte normal de la interacción con otras personas. El cubrebocas es un utensilio esencial para evitar la contaminación microbiológica emitida por la boca y la nariz. Normalmente, las fibras de este tipo de cubrebocas tienen un espacio entre 0,1 y 0,2 μm por lo que evitan la filtración bacteriana. Hay de muchos tipos, pero los que encontramos frecuentemente en las industrias son fabricados en tela no-tejida de polipropileno. (Packsys, 2017)

Con el objetivo de orientar al lector en la elección de un cubrebocas, a continuación (tabla 13) se muestran los tipos de cubrebocas para evitar la propagación SARS- CoV- 2 y sus características de acuerdo a los datos obtenidos a través del CDC.

Tabla 13.- Tipos de mascarillas aprobadas para su uso con el fin de evitar la propagación del SARS-CoV-2
 CDC. (2020) Tipos de mascarillas. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/types-of-masks.html> [Consultado el 24/08/2021]

Tipo	Tela	Desechables	Mascarillas que cumplen con la norma
<i>Descripción</i>	Las mascarillas de tela pueden fabricarse con distintos tipos de tela, y hay muchos tipos de mascarillas de tela disponibles.	Las mascarillas desechables pueden conseguirse fácilmente	Algunas mascarillas están diseñadas y se someten a pruebas para garantizar que rindan a un nivel consistente para prevenir la propagación del COVID-19.






Características deseables	Múltiples capas de tela respirable y de trama cerrada: de acuerdo con la oms la capa interior de esta debe ser de algodón absorbente, la intermedia de polipropileno y la exterior puede ser de ese mismo material o de un poliéster resistente a la humedad. Varilla nasal La mascarilla debería bloquear la luz al colocarla frente a una fuente de luz.	Una descripción que indique que tiene múltiples capas de material no tejido Varilla nasal	NORMALIZADA SEGÚN ASTM F3502 CONFORMADA A NORMAS DE RENDIMIENTO EN EL LUGAR DE TRABAJO SUPERA LAS NORMAS DE RENDIMIENTO EN EL LUGAR DE TRABAJO KN95
Cuando usarlas	Siempre que esté en espacios cerrados o al aire libre con personas con las que no convive	Siempre que esté en espacios cerrados o al aire libre con personas con las que no convive	En el trabajo cuando no es obligatorio usar una mascarilla de respiración o quirúrgica, pero resulta adecuado el uso de una mascarilla En cualquier momento que sea apropiado.
Formas de ajuste	Use accesorios de ajuste Use dos mascarillas (una desechable abajo y encima una de tela)	Pliegue las mascarillas de 3 capas y anude las bandas para las orejas donde se unen con el borde de la mascarilla Use dos mascarillas (una desechable abajo y encima una de tela) Las mascarillas de tela pueden combinarse con accesorios de ajuste	Siga las instrucciones del fabricante para usar, guardar y limpiar o desechar correctamente la mascarilla.
No recomendable	Mascarilla con válvula de respiración o ventilación Mascarilla con una sola capa de tela o hechas de tela delgada que no bloquea la luz	Mascarillas que se separen demasiado de los lados de la cara o de la nariz Mascarillas húmedas o sucias	Si tiene cierto tipo de vello facial Falsificaciones de mascarilla KN95 Si dificulta la respiración Si está mojada o sucia Con otras mascarillas Como reemplazo de la protección respiratoria

Para que sean lo más eficaces posibles, es esencial utilizar, guardar, limpiar y eliminar los cubrebocas correctamente. En la tabla número 14 se muestran las indicaciones básicas sobre la manera de ponerse el cubrebocas de acuerdo a la OMS y los CDC.

Tabla 14.- Indicaciones básicas sobre la manera de ponerse el cubrebocas

Indicaciones obtenidas de: WHO. (2021). Qué hacer para mantenerse y mantener a los demás a salvo de la COVID-19. Recuperado de: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

Imágenes obtenidas de: CDC. (2021). Su guía para el uso de mascarillas. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/about-face-coverings.html> [Consultado el 24/08/2021)

Indicación	Figura
<p>Lávese las manos antes de ponerse el cubrebocas, y también antes y después de quitárselo y cada vez que la toque.</p>	<p>¿Cómo quitarse la mascarilla?</p>  <p>1 Desate cuidadosamente las tiras detrás de la cabeza o estire las bandas para las orejas</p> <p>2 Manipúlela solo mediante las tiras o bandas para las orejas</p> <p>3 Pliegue los extremos externos</p> <p>4 Evite tocarse los ojos, la nariz y la boca al quitarse la mascarilla, y lávese las manos de inmediato después de quitársela</p>
<p>Asegúrese de que le cubre la nariz, la boca y el mentón</p>	  <p>Aireedor del cuello</p> <p>Sobre la frente</p> <p>Debajo de la nariz</p> <p>Solo en la nariz</p> <p>En el mentón</p> <p>Colgando de una oreja</p> <p>En el brazo</p>
<p>Cuando se quite el cubrebocas, guárdelo en una bolsa de plástico limpia; si es de tela lávela cada día y si es una mascarilla médica, tírela a un cubo de basura.</p>	
<p>No utilice cubrebocas con válvulas o que esté hecho con tela que dificulte la respiración. Los protectores faciales no se recomiendan para sustituir los cubrebocas</p>	

Las secreciones respiratorias o las gotículas que las personas infectadas expulsan pueden contaminar las superficies y los objetos, lo que produce fómites (CDC,2020) Una vez que las superficies son contaminadas, las manos pueden iniciar la autoinoculación de las membranas mucosas de la nariz, los ojos o la boca. Los estudios de intervención sugieren, según esta revisión, que la transmisión por contacto es la ruta más importante en algunos escenarios. (Molina & Abad-Corpa, 2021)

Por ello es importante que se limpien las superficies de alto contacto a diario. Esto incluye las mesas, las manijas de las puertas, los interruptores de luz, los mesones, las barandas, los escritorios, los teléfonos, los teclados, los inodoros, los grifos, los lavamanos y los lavaplatos.

Si hay una persona enferma o tiene un resultado positivo en la prueba de detección del COVID-19, desinfecte las superficies que se tocan con frecuencia. (CDC,2021) Dado que el SARS-Cov-2 es un virus el cual tiene membrana lipídica, y el hipoclorito de sodio produce la desnaturalización de proteínas, además de la inhibición de reacciones enzimáticas y la inactivación de los ácidos nucleicos (Jerónimo, 2018), actualmente, el hipoclorito de sodio al 0,1% en 1 minuto es el principal agente en la desinfección de superficies. Los datos sugieren que una concentración de 0,1% es efectiva para el coronavirus si se aplica en 1 minuto, por lo que parece apropiado recomendar una dilución 1:50 de blanqueador estándar para dicha desinfección. (Molina & Abad-Corpa, 2021)

Otro agente empleado para la desinfección es el etanol, ya que el alcohol, en presencia de agua, desnatura las proteínas de los microorganismos. Según los resultados obtenidos en nuestra revisión, el virus se puede inactivar eficientemente mediante procedimientos de desinfección de superficie con etanol al 62-71%. (Kampf, Todt, Pfaender, & Steinmann, 2020)

Además es recomendable el lavado de manos con frecuencia con agua y jabón por al menos 20 segundos, especialmente después de haber estado en un lugar público, o después de sonarse la nariz, toser o estornudar. (CDC,2021)

Es de suma importancia que se lave las manos:

- Antes de comer o preparar la comida

- Antes de tocarse la cara

- Después de ir al baño

- Después de salir de lugares públicos

- Después de sonarse la nariz, toser o estornudar

- Después de manipular su mascarilla

- Después de cambiar pañales

- Después de cuidar a una persona enferma

- Después de tocar animales o mascotas (CDC,2021)

Debido a que las colas hidrofóbicas de la molécula de jabón generan un “desajuste” en la membrana del virus ocasionando su destrucción estructural y por consiguiente la generación micelas las cuales contienen fragmentos del virus destruido. Al lavarse con agua se busca asegurar la eliminación de los fragmentos del virus. (Plett,2020) Por lo anterior se recomienda el uso de jabones para la desinfección de las manos.

Cabe mencionar que, si no dispone de agua y jabón, se puede usar un desinfectante de manos que contenga al menos un 60 % de alcohol. Cubra toda la superficie de las manos y frótelas hasta que las sienta secas. Igualmente debe evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca sin antes lavarse las manos. (CDC,2021)

Finalmente, como parte de la profilaxis para combatir el nuevo coronavirus causante de la COVID-19, el CDC recomienda vacunarse, destacando que las vacunas disponibles en cada país deben ser aprobadas previamente por las autoridades sanitarias correspondientes. Asimismo, se pide estar al pendiente de la aparición de los signos o síntomas anteriormente mencionados en el apartado correspondiente con el fin de detectar la posible aparición de la enfermedad (CDC,2021) Recalcando que en caso de presentar signos o síntomas referentes a esta enfermedad es necesario consultar a su médico.

- Vacunas

Desde enero de 2020, cuando se hizo pública la primera secuenciación del SARS-CoV-2, la comunidad científica ha trabajado hacia el desarrollo rápido de diversos tipos de vacunas Covid-19. (Haynes, 2020)

A lo largo del último siglo se ha desarrollado un sistema aceptado internacionalmente de ensayo de vacunas para determinar su eficacia, calidad e inocuidad. Hoy en día, el sistema que se utiliza en todos los países industrializados y en un número creciente de países en desarrollo abarca tres fases principales de ensayo: ensayos preclínicos en el laboratorio, incluidos ensayos en animales; ensayos clínicos en seres humanos, y vigilancia tras la aprobación reglamentaria para la comercialización.

En la tabla número 15 se describen las fases anteriormente mencionadas para la garantía de la inocuidad de las vacunas basados en el esquema general de descubrimiento y desarrollo de vacunas propuesto por la OMS. (2010)

Tabla 15.- Esquema secuencial tradicional para obtener una vacuna

Fase		Descripción
<i>Preclínica</i>		En esta fase, se somete a la vacuna pruebas y evaluaciones bioquímicas en animales de laboratorio para, entre otras cosas, caracterizar sus componentes bioquímicos, su potencia, su pureza, su inocuidad en animales, así como su estabilidad genética y bioquímica.
<i>Clínica</i>	<i>Fase 1</i>	En esta fase de ensayo clínico, la vacuna se ensaya en un número reducido de voluntarios para determinar su inocuidad y su eficacia (inmunogenicidad) y para obtener una indicación inicial de la dosis apropiada que debe utilizarse (determinación del margen posológico).
	<i>Fase 2</i>	En esta fase del ensayo clínico tiene como objetivo determinar la inocuidad y la capacidad de estimulación inmunitaria (inmunogenicidad), la dosis y la eficacia en varios cientos de voluntarios.
	<i>Fase 3</i>	En esta fase se determinan la eficacia y la inocuidad de la vacuna en varios miles de voluntarios.

<p>Fase 4</p>	<p>En esta fase la vacuna que ha completado satisfactoriamente las fases de ensayos preclínicos y clínicos esta lista para ser presentada a un organismo de reglamentación encargado de autorizarla, es decir, aprobarla para su uso en seres humanos. El organismo de reglamentación, entre muchas otras cosas, examina la forma en que se llevaron a cabo los ensayos preclínicos y clínicos y las conclusiones de éstos. Además, inspecciona el centro de producción y estudia en detalle la forma en que se produce la vacuna, desde las materias primas hasta el producto final, e incluso verifica las calificaciones del personal del fabricante.</p>
<p>Vigilancia tras la aprobación reglamentaria para la comercialización</p>	<p>En esta fase, las autoridades emprenden actividades de vigilancia para detectar posibles eventos adversos en la población. También, incluye el ensayo de lotes de la vacuna para determinar la uniformidad del proceso de producción, e inspecciones periódicas del proceso de fabricación para verificar que se sigan aplicando los principios de las buenas prácticas de fabricación.</p>

Las vacunas propuestas para SARS-CoV-2 se basan en tecnologías como ácidos nucleicos (DNA y RNA), subunidades proteicas recombinantes, vectores virales, virus inactivados y partículas similares a virus (Figura 18), propuestas que tienen como principal blanco la proteína S involucrada en el ingreso del virus a células epiteliales.

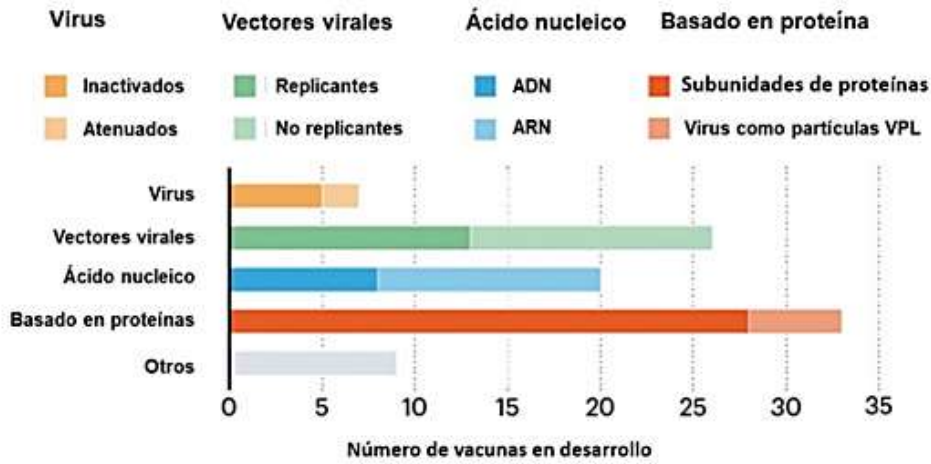


Figura 18.- Candidatos a vacuna según plataforma de desarrollo. Se evidencia un mayor número de propuestas del tipo subunidades proteicas y el menor número en los candidatos basados en ácidos nucleicos. Recuperado de

Vacunas de virus

Es un método en el cual se utiliza el patógeno integrado en forma inactiva o atenuado; en el primer caso mediante el uso de agentes químicos, calor o radiación, se inactiva o destruye. Mientras que, en el segundo caso, se utilizan los virus patógenos o alguno que sea muy parecido y se mantienen activos pero debilitados, en este método se utiliza tecnología parecida a la utilizada en la elaboración de vacunas inactivadas.

Para el SARS-CoV-2 se han desarrollado algunos mutantes atenuados eliminando el gen para la proteína E del virus, anulando su virulencia y generando anticuerpos neutralizantes en animales inmunizados, sugiriendo el desarrollo de una vacuna atenuada del virus. *(C, Almonacid Urrego, Rocha Chamorro, & Salcedo Pretelt, 2020)*

Vectores virales

En este método al igual que el método de virus atenuado o inactivo se utiliza un virus inocuo para transportar fragmentos específicos (proteínas) del agente patógeno de interés con el fin de que estos induzcan una respuesta inmunitaria sin llegar a causar la enfermedad. Para esto, las instrucciones para fabricar fragmentos específicos del agente patógeno de interés se insertan en un virus inocuo. Posteriormente, el virus inocuo sirve como vector para introducir la proteína que inducirá a la respuesta inmunitaria en el organismo.

Un aspecto negativo de estas es la necesidad de cultivo que dificulta su mantenimiento y alarga su producción a gran escala. *(C, Almonacid Urrego, Rocha Chamorro, & Salcedo Pretelt, 2020)*

Vacuna de ácido nucleico

Las vacunas de ADN o RNA, también conocidas como vacunas genéticas, vacunas de ácidos nucleicos, entre otros términos, emplean una metodología relativamente simple que ha abierto una nueva era en la inmunología, con un alto potencial como vacunas profilácticas y terapéuticas. *(Mota-Sánchez, 2009)*

A diferencia de los métodos para diseñar vacunas en los que se utilizan agentes patógenos íntegros atenuados o destruidos o fragmentos de uno, en las vacunas de ácido nucleico solamente se utiliza una secuencia de material genético que proporciona las instrucciones para fabricar proteínas específicas y no todo el agente.

Por medio de las vacunas de ácido nucleico un conjunto específico de instrucciones se inserta en nuestras células, ya sea en forma de ADN o RNAm, con el fin de que éstas fabriquen la proteína específica que deseamos que el sistema inmunitario reconozca y contra la que deseamos que se induzca una respuesta.

Las vacunas de tipo RNAm inician un paso antes de la síntesis proteica, simulando el proceso infeccioso de producción y procesamiento de proteínas virales, conllevando a activación de Linfocitos T CD4+, CD8+ y producción de anticuerpos. (C, Almonacid Urrego, Rocha Chamorro, & Salcedo Pretelt, 2020)

Vacunas basadas en proteínas

Este tipo de vacunas están basadas en subunidades proteicas, péptidos sintéticos o proteínas recombinantes ya sea de forma completa o subunidades del antígeno deseado, haciéndolas así más seguras por incluir los antígenos puros. Una desventaja es que inducen respuesta inmune por anticuerpos sin participación de Linfocitos T CD8+, fundamentales en inmunidad viral y requieren en su composición un adyuvante para obtener respuesta inmune adecuada. (C, Almonacid Urrego, Rocha Chamorro, & Salcedo Pretelt, 2020)

Para el SARS-CoV- 2 la Universidad de Queensland (Australia) desarrolló un candidato con estudios preclínicos en desarrollo, basada en que las subunidades libres del trímero de la proteína S son inestables, para lo cual ideó la técnica de abrazadera molecular que estabiliza los trímeros, esperando que los anticuerpos producidos sean específicos para esta forma bloqueando la unión virus-célula blanco. (C, Almonacid Urrego, Rocha Chamorro, & Salcedo Pretelt, 2020)

A continuación (tabla 16) se muestran las vacunas contra SARS-CoV- 2 utilizadas en la práctica clínica.

Tabla 16.- Eficacia de las vacunas contra la COVID-19 modificado de: Francisco, A. L. (2021). Vacunas SARS-COV2. *Revista de nefrología.*

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Dosis	Dosificación	Temperatura de almacén	Eficacia frente a Covid19 grave	Eficacia global	Aprob (territorios)
mRNA-1273	Moderna (USA)	mRNA	Proteína de pico (S) de longitud completa con sustituciones de prolina	100µg	2 dosis separadas 28 días	-25 -15°C 2-8 °C/ 30 días Temperatura ambiente <12h	100% 14 días después de 2° dosis	92.1% tras 14 días de 1° dosis, 94.1% después de 2° dosis	USA UK
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (USA)	mRNA	Proteína de pico (S) de longitud completa con sustituciones de prolina	30µg	2 dosis separadas 21 días	-80-60°C 2- 8°C 5 días. Temperatura ambiente <2h	89% tras 1° dosis 100% después de 2° dosis	52% tras 1° dosis 94.6% 7 días después de 2° dosis	USA UK
Ad26.Cov2.S	Johnson& Johnson	Vector viral	Vector adenoviral de adenovirus humano serotipo 26 que codifica una proteína Sars-cov-2 estabilizada de longitud completa	5x10 ⁶ partículas virales	1 dosis	-20°C 2-8°C 3 meses	85% después de 20 días. 100% después de 49 días	72% en USA; 66% en latinoamérica; 57% en sudafrica (a los 28 días)	USA UK
ChAox1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Vector viral	Vector adenoviral de chimpance de replicación deficiente con la proteína SARS Cov-25	5x10 ⁶ partículas virales	2 dosis separadas 28 días (en estudio intervalos 12 semanas)	2-8°C 6 meses	100% 21 días después de la primera dosis	64.1% tras 1° dosis 70.4% después de la 2° dosis	USA UK WHO/Covax MeX
NVX-COV2373	Novax inc(USA)	Subunidad proteica	Proteína S de perfusión de longitud completa recombinante	5µg de proteína y 50µg de adyuvante y matriz	2 dosis	2-8°C 3 meses	desconocido	89.3% en UK tras dos dosis 60% en sudafrica	Emiratos arabes
Gram-Covid-Vac (SpunivV)	Gamaleya National Research Center for	Vector viral	Glicoproteína de longitud completa SARS	10 ¹¹ partículas virales por dosis por cada	2 separadas 21 días (primera rAd26;	-18°C (forma líquida); 2-8°C (hielo)	100% 21 días después de la primera	87.6% 14 días tras 1° dosis 91.1 7 días	Emiratos arabes, rusia, bielorrusia,

	<i>epidemiology and microbiology (Rusia)</i>		<i>Cov 2 transportadas por vectores adenovirales</i>	<i>adenovirus recombinante</i>	<i>segunda (Ad25)</i>	<i>seco) Hasta 6 meses</i>	<i>dosis</i>	<i>después de segunda dosis</i>	<i>argentina, argelia, palestina, egipto, mexico.</i>
<i>CoronaVac</i>	<i>Sinovac Biotech (china)</i>	<i>Virus inactivado</i>	<i>Cepa CNO2 inactivado de SARS Cov 2 creada a partir de células vero</i>	<i>3µg con adyuvante de hidróxido de aluminio</i>	<i>2 separadas 21 días</i>	<i>2-8°C tiempo no conocido</i>	<i>desconocido</i>	<i>65.3%</i>	<i>USA, China, Brasil, Chile, uruguay, turquia, Indonesia, Azerbaijan</i>
<i>CanSino (Ad5-nCoV)</i>	<i>CanSino Biologics Inc (Bejin)</i>	<i>Vector</i>	<i>vector al adenovirus-5 (Ad5) no replicante el cual porta el gen que codifica para la proteína S del SARS-CoV2.</i>	<i>≥4x1010 partículas virales por dosis por cada adenovirus recombinante</i>	<i>1 dosis</i>	<i>2-8°C 12 meses</i>	<i>desconocido</i>	<i>68.83 % 28 días después de aplicación</i>	<i>Mexico China</i>
<i>Covaxin BBV152</i>	<i>Bharat Biotech (india)</i>	<i>Virus inactivado</i>	<i>Virión desactivado indígena BBV152</i>	<i>---</i>	<i>2 dosis 2° dosis 28 días después</i>	<i>2-8°C dato no disponible</i>	<i>100%</i>	<i>81%</i>	<i>Mexico Irán, Paraguay, Guatemala, Nicaragua, Guayana, Venezuela, Botsuana, Zimbabue</i>
<i>Abdala (CIGB-66)</i>	<i>Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)</i>	<i>Subunidad proteica</i>	<i>Residuos 331-530 de la proteína Spike, expresados en la levadura Pichia pastoris</i>	<i>50 µg de antígeno vacunal por dosis con 0,3 mg de gel de hidróxido de aluminio (Alhydrogel)</i>	<i>3 dosis separadas por 14 días</i>	<i>2-8°C 6 meses</i>	<i>desconocido</i>	<i>92.8%</i>	<i>Cuba Mexico Venezuela Nicaragua San Vicente y las granadinas Vietnam</i>

Epidemiología

El flujo de personas alrededor del mundo ha sido un fenómeno constante en la historia de la humanidad. Estos movimientos migratorios han generado y generan amplias repercusiones tanto culturales, económicas, psicológicas y de salud. (*Brustenga, Navarro Beltrá, Muñoz Sanz, & Mahillo Durán, 2008*)

Desde el punto de vista sanitario, el fenómeno migratorio ha despertado el interés de epidemiólogos e historiadores por el posible trasvase de enfermedades contagiosas de unas zonas a otras y el impacto que ello puede suponer en las diversas comunidades humanas. En la historia hay ejemplos bien conocidos, como la sífilis, la viruela (*Mc Neil, 1977*) o el caso de la tuberculosis, una enfermedad cosmopolita y antigua, que inició una epidemia en Europa hacia el año 1600, y del viejo continente se expandió por el planeta con la aventura colonial europea (*Bates, Stead, 1993*) y actualmente el coronavirus.

- Resumen a nivel global

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 3 de mayo del 2022, han sido notificados a la OMS 3,668,691 casos confirmados de COVID-19, incluidas 12,438 fallecimientos en todo el mundo, desde la última actualización epidemiológica publicada por la OPS/OMS el 25 de abril del 2022, se ha observado una disminución semanal del 8.76% y 23,41% para los casos confirmados y los fallecimientos respectivamente. Al 3 de mayo del 2022, se habían administrado un total de 9,814,301,267 dosis de vacuna. Para fines didácticos, en este apartado se tomará en cuenta los datos de la última semana epidemiológica (semana 17 que va del 25 de abril al 2 de mayo del 2022).

Después de una tendencia al alza de los casos en la semana epidemiológica (SE) 10, los casos han seguido una tendencia a la baja a nivel mundial durante las últimas cuatro semanas consecutivas, siendo la Región de Europa (43.31%) y la Región del pacífico este de la OMS (32.65%) las que más han contribuido a los totales semanales de casos durante la SE 17.

Aunque los casos se mantuvieron a la baja entre la SE 16 y la SE 17 tanto en la Región de las Américas como en el Pacífico Oeste y África se presenta un aumento del 15.63%, 1.16% y 16.59% respectivamente, durante este periodo, se reflejó una disminución de casos en la Región

de Europa de la OMS (21.33%), seguida de la Región de Asia Sudeste de la OMS (28.91%), así mismo de la Región del Mediterráneo Oriental (15,65%) en comparación con la semana anterior. (Gráfico 1)

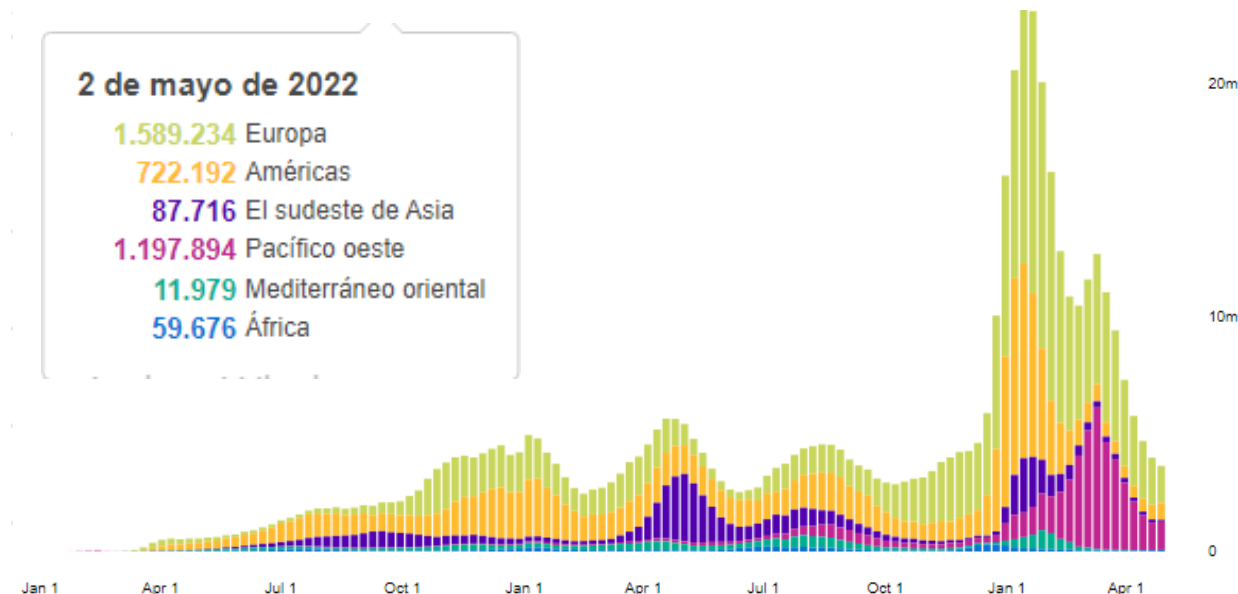


Gráfico 1.-Distribución de casos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica (SE) de notificación, a nivel global. Hasta la SE 17, 2022. OMS (2022). Panel de control de coronavirus (COVID-19) de la OMS. Recuperado de: <https://covid19.who.int/> [Consultado el 04/05/2022]

Después de presentar un alza de muertes en la semana epidemiológica (SE) 11 del 2022, los casos han seguido una tendencia a la baja a nivel mundial durante las últimas cuatro semanas consecutivas, siendo la Región de las Américas (34.31%) y la Región de Europa de la OMS (26.15%) y Mediterráneo oriental (27.10%) las que más han contribuido a los totales semanales de casos de muerte durante la SE 16 (2 de mayo del 2022).

Aunque los casos de muerte se mantuvieron estables entre la SE 16 y la SE 17 en la Región de América y África hubo un incremento del 1.96 y 89.13% respectivamente, en el resto de las Regiones de la OMS durante este periodo, se reflejó una disminución de muertes en la Región del Pacífico Oeste de la OMS (31.85%), continuando con la Región de Asia Sudeste de la OMS (69.84%), y de manera consiguiente en la Región del mediterráneo oriental (26.22%), finalizando con la región de Europa la cual registro una disminución del 19.81% en comparación con la semana anterior. (Gráfico 2)

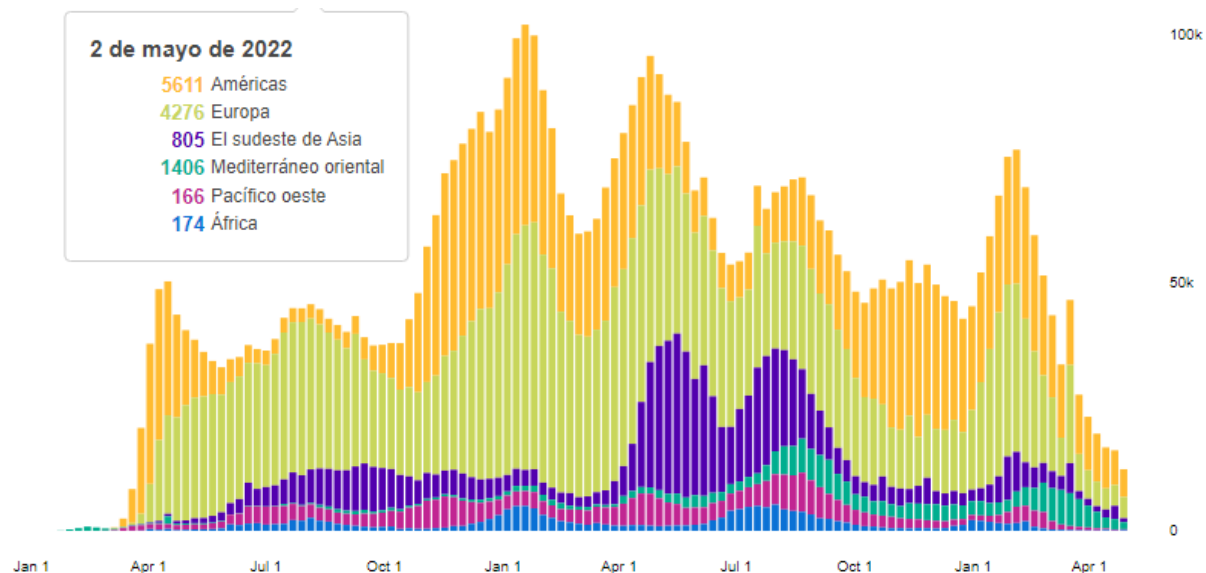


Gráfico 2.-Distribución de las muertes de COVID-19 por semana epidemiológica (SE) de notificación, a nivel global. Hasta la SE 17, 2022. OMS (2022). Panel de control de coronavirus (COVID-19) de la OMS. Recuperado de: <https://covid19.who.int/> [Consultado el 04/05/2022]

- Resumen epidemiológico en el área de las Américas

Desde el inicio de la pandemia en 2020 y hasta el 3 de mayo de 2022, se notificó un total acumulado de más de 511 millones de casos de COVID-19, incluidas 6,2 millones de muertes, en las seis regiones de la OMS. Durante la semana epidemiológica (SE) 17, los casos disminuyeron en todas las regiones de la OMS excepto en la Región de las Américas.

Desde la actualización epidemiológica publicada por la OPS/OMS el 27 de abril del 2022 hasta el 2 de mayo del 2022, fueron notificados 616.348 casos confirmados adicionales de COVID-19, incluidas 4.200 defunciones en la región de las Américas, lo que representa un aumento del 12.7 % de casos y una disminución del 0.2% de defunciones. Mientras que América del Sur reportó una disminución en los casos de COVID-19 durante la SE17 (8% de disminución), las tres subregiones restantes reportaron un aumento (rango: 15,4% - 53,4% de aumento)). En el mismo período, dos subregiones informaron un aumento en las muertes: América del Sur (8,7% de aumento) y el Caribe y las islas del Océano Atlántico (39,6% de aumento).

La aparición de mutaciones es un evento natural y esperado dentro del proceso de evolución de los virus. Desde la caracterización genómica inicial del SARS-CoV-2, este virus se ha dividido en diferentes grupos genéticos o clados. De hecho, algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales (también denominados linajes) que circulan actualmente a nivel global. Por diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales, generando diferencias al interior de cada grupo genético (denominadas variantes). Es importante mencionar, que las denominaciones de clado, linaje, variante, etc., son arbitrarias y no corresponden a una jerarquía taxonómica oficial, dichas variantes se explicaron con anterioridad en el capítulo “mutaciones”

A continuación (Tabla 17) se proporciona una actualización sobre la distribución geográfica de las cuatro variantes preocupantes del virus SARS-CoV-2 según lo informado por países, territorios y áreas (en adelante, países) en la región de las Américas a partir del 2 de mayo del 2022.

Tabla 17.- Distribución geográfica de las cuatro variantes de preocupación de SARS-CoV-2 en la región de las Américas.

Subregión	País	Omicron	alfa	Beta	Gamma	Delta
Norte América	Canadá	P	P	P	P	P
	México	P	P	P	P	P
	Estados Unidos	P	P	P	P	P
América del sur	Argentina	P	P	P	P	P
	Bolivia	P			P	P
	Brazil	P	P	P	P	P
	Chile	P	P	P	P	P
	Colombia	P	P	P	P	P
	Ecuador	P	P		P	P

	Paraguay	P	P		P	P
	Peru	P	P		P	P
	Uruguay	P		P	P	P
	Venezuela	P		P	P	P
América Central	Belice	P	P		P	P
	Costa rica	P	P	P	P	P
	El salvador	P	P		P	P
	Guatemala		P	P	P	P
	Honduras	P	P		P	P
	Panamá	P	P	P	P	P
El caribe y las islas del océano atlántico	Anguila	P	P			P
	Antigua y barbuda	P	P	P	P	P
	Aruba	P	P	P	P	P
	Bahamas	P	P		P	P
	Barbados	P	P		P	P
	Bermuda	P	P			P
	Bonaire	P	P		P	P
	Islas vírgenes británicas	P	P		P	P

Islas caimán		P	P	P	P
Cuba			P		P
Isla curazao	P	P		P	P
Dominica	P	P			P
República dominicana	P	P		P	P
Guayana francesa	P	P	P	P	P
Granada		P		P	P
Guadalupe	P	P	P		P
Guayana	P		P	P	P
Haití	P	P		P	P
Jamaica	P	P			P
Martinica	P	P	P	P	P
Montserrat	P	P		P	P
Puerto rico	P	P	P	P	P
Sabba					P
Saint Barth		P			
San Cristóbal y nieves					P
Santa lucia	P	P			P

San Martín	P				P
San Pedro y Miquelón	P			P	P
San Vicente y las Granadinas	P			P	P
Sint Maarten	P	P	P	P	P
Surinam	P	P	P	P	P
Trinidad y tobago	P	P		P	P
Islas turcas y caicos	P	P		P	P
Islas vírgenes de los estados unidos	P	P		P	P

Modificado de: PAOH (2021) COVID-19; Region of the Americas Update. Recuperado de: https://ais.paho.org/hip/viz/SARS_CoV2_variants_regional.asp [Consultado el 04/05/2022]

- Epidemiología en México

En México hasta la semana epidemiológica 17 se han confirmado 5, 739, 680 casos totales y 324, 334 defunciones totales por COVID-19. (Figura 19)

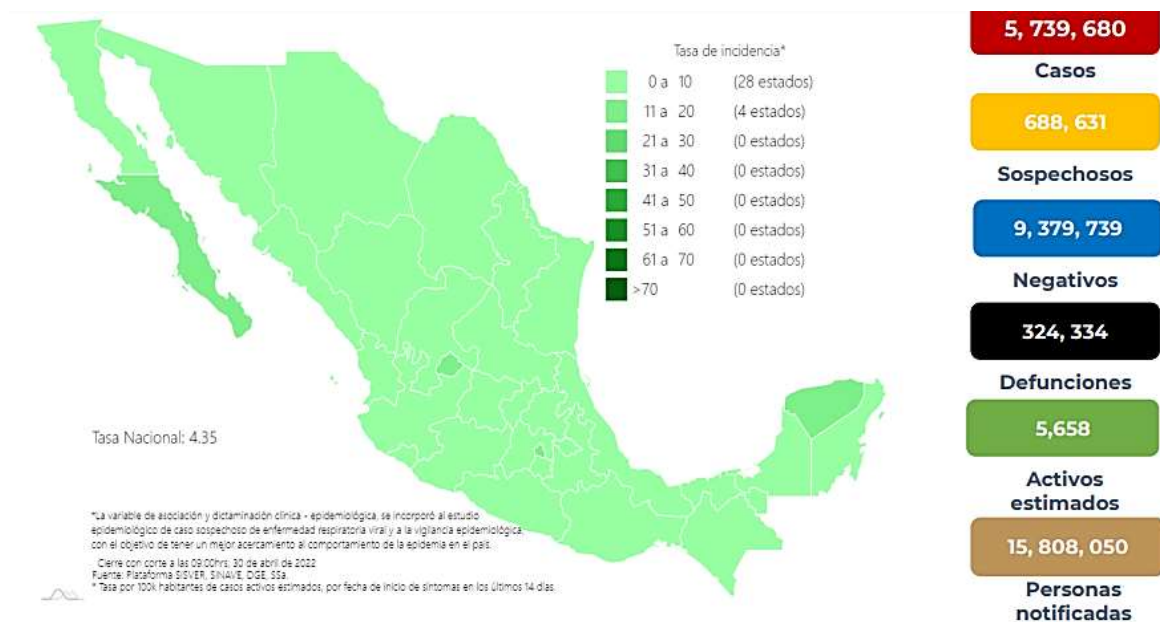


Figura 19.- Mapa con la tasa de incidencia de casos activos estimados de COVID-19 por entidad de residencia. SINAVE (2022). COVID-19, México: Tasa de incidencia de casos activos estimados de (últimos 14 días) estimados por entidad federativa de residencia. Recuperado de <https://covid19.sinave.gob.mx/> [consultado el 04/05/2022]

El análisis nacional contempla a todos los casos sospechosos totales de enfermedad respiratoria viral (casos sospechosos sin muestra, sin posibilidad de resultado y sospechosos con muestra) y los casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica desde la semana epidemiológica 1 del 2020 a la 17 del 2022. Al hablar de muestra sin resultado nos referimos a:

Muestra rechazada, no recibida, no adecuada, no amplífico, sin células y sin aislamiento.

Es importante destacar que la variable de asociación o dictaminación clínica – epidemiológica a COVID-19, se incorporó al estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral y a la vigilancia epidemiológica, con el objetivo de tener un mejor acercamiento al comportamiento de la epidemia en el país.

De la cifra de casos confirmados acumulados es importante dividirlos por entidades (gráfico 3) ya que esto nos ayuda a identificar las entidades que acumulan el mayor número de casos, concluyendo que las 10 primeras entidades que acumulan el mayor número de casos son: Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Guanajuato, Jalisco, Tabasco, San Luis Potosí, Veracruz, Puebla y Sonora, que en conjunto conforman el 65% de todos los casos acumulados registrados en el país.



Gráfico 3.- Casos confirmados acumulados por entidad de residencia. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2021). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf [Consultado el 04/05/2022]

En el gráfico 4 de barras apiladas, muestra los casos confirmados (n=5, 739, 680) sospechosos totales (n=688, 631) y casos negativos (n=9, 379, 739) por semana epidemiológica de acuerdo a su fecha de inicio de síntomas. Después de una tendencia al alza desde la semana epidemiológica (SE) 54 y hasta la SE 2, los casos negativos, sospechosos y confirmados han seguido un patrón de disminución a partir de la semana 3 y hasta la semana 17.

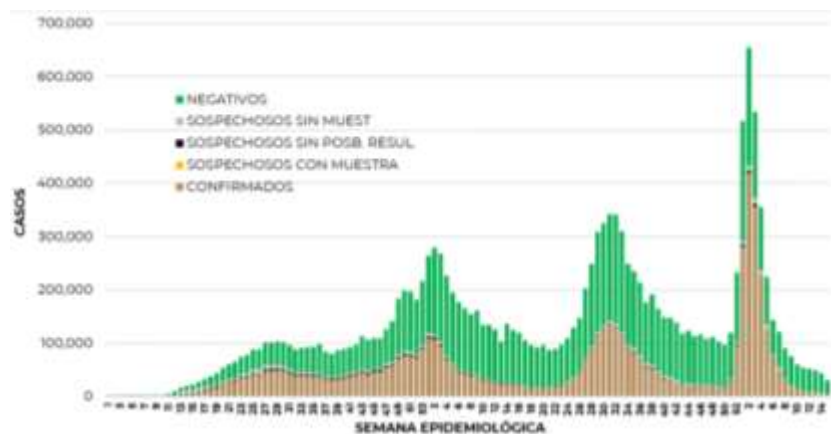


Gráfico 4.- Casos confirmados, sospechosos totales y negativos. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2022). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf

[Consultado el 04/05/2022]

En el gráfico número 5 se muestra la estimación de casos por semana epidemiológica de acuerdo a la fecha de inicio de síntomas. Se estima que se han recuperado 5,038,901 casos.

Después de una tendencia al alza desde la semana epidemiológica (SE) 52 y hasta la SE 2, los casos han seguido un patrón de disminución a partir de la semana 3 y hasta la semana 17.

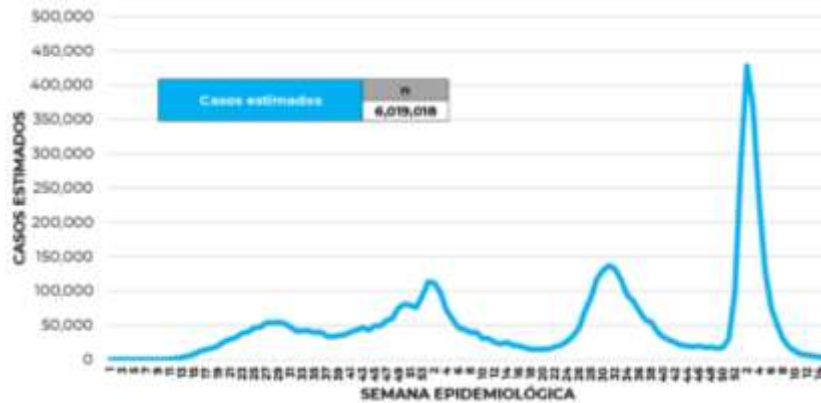


Gráfico 5.- Casos estimados por semana epidemiológica. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2021). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf

[Consultado el 07/09/2021]

Es de relevancia resaltar que en las últimas cinco semanas, la mayor parte de los casos están presentes en los grupos de 18 a 29 años, seguido del grupo de 30 a 39 años y 40 a 49 años. (gráfico 6)

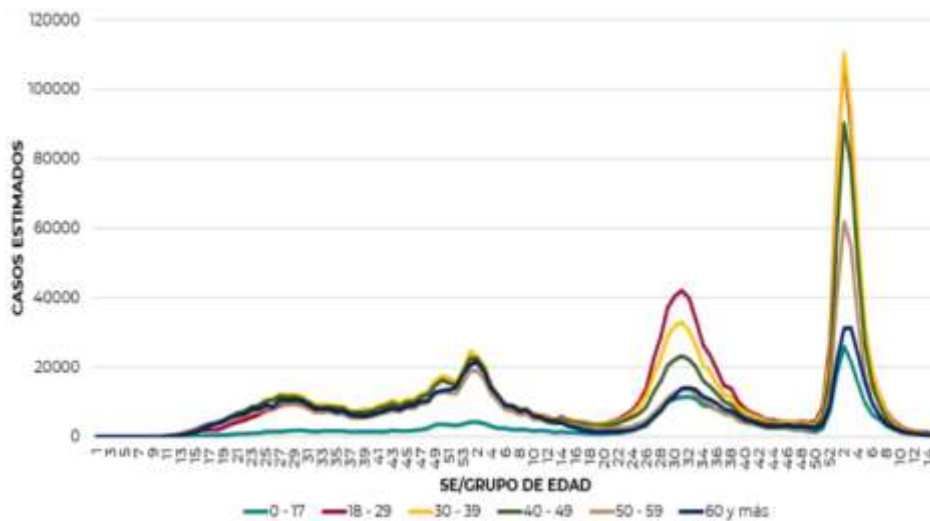


Gráfico 6.- Casos estimados por semana epidemiológica. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (20212). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de

[Consultado el 04/05/2022]

Dentro de los casos activos, se consideran aquellos casos positivos que iniciaron síntomas en los últimos 14 días, permitiendo identificar donde hay mayor actividad viral y por consecuencia aumento en la transmisión. La tabla 18 describe el número de casos activos en los últimos 14 días por entidad federativa de residencia.

Al corte de información del día de hoy, se tienen registrados 5,201 casos activos con una tasa de incidencia de 4.0 por 100 mil habitantes (Del 17 al 30 de abril del 2022). (Tabla 18)

Tabla 18.- Casos activos por entidades federativas.SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2021). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de

[Consultado el 04/05/2022]

ENTIDAD DE RESIDENCIA	CASOS ACTIVOS
AGUASCALIENTES	262
BAJA CALIFORNIA	183
BAJA CALIFORNIA SUR	127
CAMPECHE	28
COAHUILA	31
COLIMA	47
CHIAPAS	11
CHIHUAHUA	111
CIUDAD DE MÉXICO	1687
DURANGO	46
GUANAJUATO	112
GUERRERO	24
HIDALGO	42
JALISCO	151
MÉXICO	418
MICHOACÁN	42
MORELOS	24
NAYARIT	47
NUEVO LEÓN	85
OAXACA	199
PUEBLA	154
QUERÉTARO	93
QUINTANA ROO	114
SAN LUIS POTOSÍ	145
SINALOA	111
SONORA	64
TABASCO	37
TAMAULIPAS	75
TLAXCALA	25
VERACRUZ	407
YUCATÁN	270
ZACATECAS	29
NACIONAL	5,201

En cuanto a la incidencia de casos activos por cada 100,000 habitantes (grafico 7) podemos observar que en los primeros 10 lugares se encuentran a: Ciudad de México, Aguascalientes, Baja California Sur, Yucatán, Quintana Roo, Colima, San Luis Potosí, Baja California, Oaxaca y Veracruz.

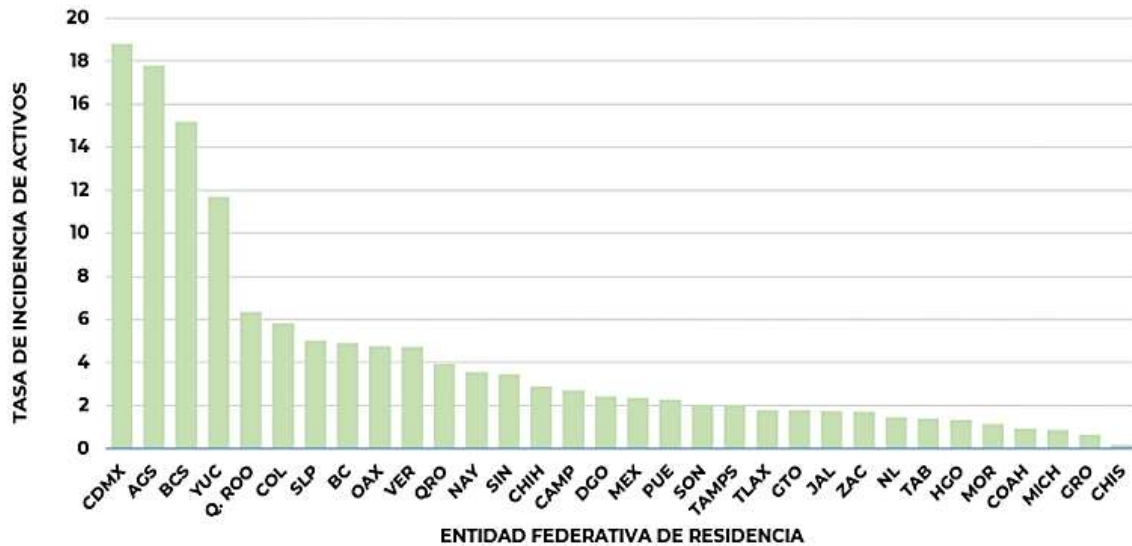


Gráfico 6 .- Casos estimados por semana epidemiológica. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2021). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf [Consultado el 04/05/2022]

Al corte de información de la semana epidemiológica 17, se registraron 324, 334 defunciones totales de COVID19 y 14,092 defunciones sospechosas de COVID-19 que incluyen las pendientes por laboratorio (n=3,222) y las que están en proceso de asociación- dictaminación clínica – epidemiológica (n=10,870) en SISVER. (gráfico 7), destacando que las defunciones confirmadas muestran un predominio del 62% en hombres. Es destacable que la mediana de edad en los decesos es de 64 años.

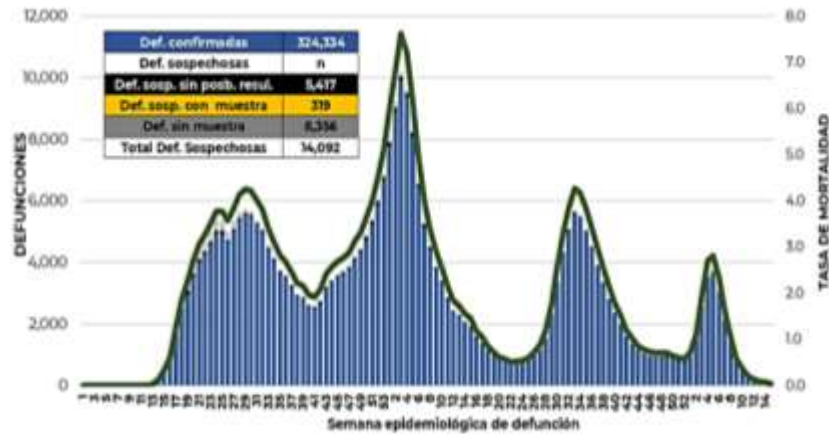


Gráfico 7.- Distribución de las defunciones por semana epidemiológica de defunción, desglosando a las defunciones positivas totales, defunciones sospechosas sin posibilidad de resultado, defunciones sospechosas con muestra y defunciones sin muestra; así como la tasa de mortalidad acumulada por semana. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2022). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf [Consultado el 04/05/2022]

Por lo que al número de defunciones por entidad federativa respecta (tabla 19), las 7 ciudades con mayor incidencia en defunciones son; Ciudad de México, Estado de México, Sonora, Puebla, Veracruz, Nuevo León, Baja California y Guanajuato.

Tabla 19.- Casos de defunciones por entidades federativas.SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2021). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf [Consultado el 04/05/2022]

Entidad Federativa	Defunciones Positivas
AGUASCALIENTES	3,610
BAJA CALIFORNIA	12,133
BAJA CALIFORNIA SUR	2,671
CAMPECHE	2,186
COAHUILA	8,800
COLIMA	2,406
CHIAPAS	2,226
CHIHUAHUA	9,975
CIUDAD DE MÉXICO	56,212
DURANGO	3,519
GUANAJUATO	14,812
GUERRERO	6,537
HIDALGO	8,211
JALISCO	19,415
MÉXICO	34,699
MICHOACÁN	8,571
MORELOS	5,215
NAYARIT	3,302
NUEVO LEÓN	15,127
OAXACA	5,922
PUEBLA	16,461
QUERÉTARO	6,415
QUINTANA ROO	4,280
SAN LUIS POTOSÍ	7,448
SINALOA	9,755
SONORA	10,222
TABASCO	6,230
TAMAULIPAS	8,229
TLAXCALA	2,873
VERACRUZ	16,115
YUCATÁN	6,992
ZACATECAS	3,765
NACIONAL	324,334

Consecuencias económicas

La acción más importante para enfrentar el COVID-19 es la contención de la expansión del virus mediante el autoaislamiento, la cuarentena y el distanciamiento social. Esa medida tiene impactos positivos para la salud al aplanar la curva de contagio. Pero, también afecta a la actividad económica pues el distanciamiento generalmente implica la desaceleración de la producción o incluso su interrupción total. Esto disminuye las horas de trabajo y los salarios y da lugar a la consiguiente reducción de la demanda agregada de bienes y servicios. Dado que la mayoría de las empresas financian sus inversiones principalmente con ganancias retenidas, la formación bruta de capital fijo se verá afectada negativamente. El efecto multiplicador del consumo será significativamente negativo y se verá agravado por la falta de inversiones privadas.

En el diagrama 1 se muestran los efectos económicos derivados del COVID-19 de acuerdo a la información recuperada de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)

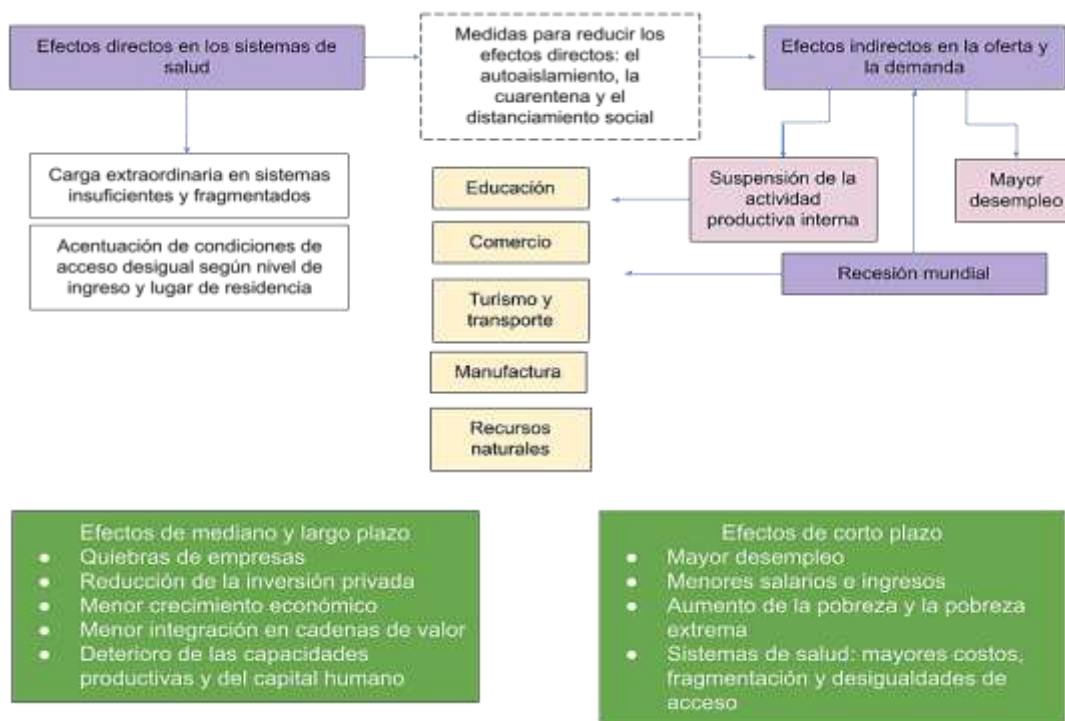


Diagrama 1.- Efectos económicos derivados de la COVID-19 a nivel mundial recuperado de: Comisión Económica para América Latina y el Caribe [consultado el 01/09/2021]

Las Organización Internacional del Trabajo (OIT, 2020) indican un aumento del desempleo mundial de entre 5,3 millones de personas y 24,7 millones de personas, con una base de 188 millones de personas desocupadas en 2019. En un escenario “medio” el aumento del desempleo sería de 13 millones de personas. La pérdida de ingresos laborales se traduce en un menor consumo de bienes y servicios, llevando a muchos trabajadores a situaciones de pobreza. La crisis tiene mayor impacto en los más vulnerables: personas con problemas de salud subyacentes, adultos mayores, jóvenes desempleados, personas subempleadas, mujeres, trabajadores desprotegidos y trabajadores migrantes, con los consiguientes aumentos en la desigualdad.

- Efecto en América Latina y el Caribe
- *Impactos económicos*

América Latina y el Caribe enfrenta la pandemia desde una posición más débil que la del resto del mundo. Antes de la pandemia, la CEPAL preveía que la región crecería un máximo del 1,3% en 2020. Sin embargo, los efectos de la crisis han llevado a cambiar esa previsión y pronosticar una caída del PIB de al menos un 1,8%. Sin embargo, no es de descartar que el desarrollo de la pandemia lleve a previsiones de contracciones de entre un 3% y un 4%, o incluso más. El impacto económico final dependerá de las medidas que se tomen a nivel nacional, regional y mundial. (CEPAL,2020)

A continuación (Diagrama 2) se presentan a manera de resumen los cinco canales externos de transmisión mediante los cuales esta pandemia ha afectado a la región de América latina y el caribe.



Diagrama 2.- Canales externos de transmisión económica mediante los cuales la COVID-19 afecta a la región de América latina y el Caribe. CEPAL (2020). Informe Especial COVID-19 No 1. América Latina y el Caribe ante la pandemia. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45337/6/S2000264_es.pdf

[Consultado el 01/09/2021]

Los sectores más afectados por las medidas de distanciamiento social y cuarentena son los de servicios, que, en gran medida, dependen de contactos interpersonales. En la región, los sectores que sufrieron las mayores contracciones —comercio, transporte, servicios empresariales y servicios sociales— proveen el 64% del empleo formal. Además, el 53% del empleo de la región se da en actividades informales, que fueron significativamente afectadas por basarse principalmente en contactos interpersonales. (CEPAL,2020)

- *Impacto en el comercio internacional*

En el plano subregional, el mayor impacto se generó en los países de América del Sur, que se especializan en la exportación de bienes primarios y, por lo tanto, su vulnerabilidad a la disminución de sus precios es mayor. El valor de las exportaciones de Centroamérica, el Caribe y México registró una caída menor que el promedio de la región, debido a sus vínculos con los Estados Unidos y su menor exposición a la disminución de los precios de los productos primarios. Los países exportadores de petróleo experimentaron la mayor pérdida en el valor de ventas al exterior. México, la República Bolivariana de Venezuela, el Ecuador y Colombia estuvieron propensos a ser los países más afectados, ya que sus costos de producción son más altos que los de muchos otros productores y, por lo tanto, tienen menos capacidad para soportar un período prolongado de precios bajos. (CEPAL,2020)

Las exportaciones regionales a China fueron las más disminuidas (-21,7%). Esto afectó especialmente a los productos con eslabonamientos hacia adelante en las cadenas de valor dentro de ese país (mineral de hierro, mineral de cobre, zinc, aluminio, soja, aceite de soja, entre otros). Los países más expuestos fueron la Argentina, el Brasil, Chile y el Perú, los mayores proveedores de esos productos para China de la región. (CEPAL,2020)

La crisis del COVID-19 puede causar un impacto en el desempeño exportador de la región también por su efecto sobre las importaciones utilizadas para producir exportaciones. México y Chile fueron los países más expuestos a una caída de la oferta de China, que suministra alrededor del 7% de sus insumos intermedios. Le siguieron Colombia y el Perú, que importan de China el 4,5% y el 5% de sus insumos intermedios, respectivamente. Cabe destacar y recordar que México es el país más expuesto a los cambios en las condiciones de la oferta y la demanda en los Estados Unidos, especialmente en el sector manufacturero. Costa Rica también está muy expuesta a las condiciones económicas de los Estados Unidos, ya que alrededor del 10% de su PIB depende de la oferta y la demanda de ese país. Los países más expuestos a los cambios en las condiciones de la oferta y la demanda en la Unión Europea son Chile, México y el Brasil, ya que alrededor del 5% de su PIB depende del valor añadido de los sectores de servicios y manufacturas en ese mercado.

- Impacto económico en México
- *Impacto sobre la actividad económica*

El impacto de la pandemia sobre la actividad económica en México ha sido muy significativo. La magnitud y características de dicho impacto pueden identificarse en tres fases o etapas distintas (diagrama 2). Por un lado, se tuvo un primer efecto a fines del primer trimestre de 2020 derivado del cierre de varios países y de la correspondiente cancelación de vuelos a nivel mundial. Esto representó un enorme choque negativo en marzo en aquellas entidades y regiones del país orientadas a las actividades turísticas como Quintana Roo y Baja California Sur. El inicio del confinamiento en países asiáticos y europeos también se reflejó en las primeras interrupciones importantes en los procesos productivos asociados a las cadenas globales de valor de algunos sectores manufactureros. (*Banxico,2020*)

En una segunda instancia, la actividad económica en el país se desaceleró significativamente como resultado de la decisión de suspender todas aquellas actividades consideradas como no esenciales (“Jornada nacional de sana distancia”). Esta decisión inevitablemente afectó a varios sectores manufactureros y de servicios que debieron cerrar temporalmente para garantizar el distanciamiento social. Esta fase tuvo su manifestación más importante en los meses de abril y mayo, aunque en varios sectores se extendió incluso hasta el mes de junio y en algunos otros aún sigue vigente. Es importante señalar que a fines de mayo algunos sectores importantes como la minería, la construcción y las industrias automotriz y aeroespacial pasaron de ser considerados como actividades no esenciales a ser definidas como esenciales. La reapertura de estos sectores a partir de junio fue, en un inicio, relativamente limitada, derivada del hecho de que fue necesario hacer ajustes y preparativos logísticos para garantizar condiciones de sanidad apropiadas en los centros de trabajo. (*Banxico,2020*)

La tercera fase, en la que actualmente nos encontramos, y que comenzó a partir del mes de julio, estará definida por un proceso de reapertura que será más lento y gradual de lo que originalmente se anticipaba. Esto se debe a que los contagios continúan en niveles relativamente elevados y que los temores de un rebrote de la enfermedad aún están presentes. Esto implica que la nueva normalidad será una en la que varias actividades económicas seguirán estando afectadas y que no podrán regresar a sus condiciones previas en tanto no se cuente con una solución más definitiva al tema de la pandemia. En ese sentido, esta tercera fase no sólo será mucho más prolongada que las anteriores, sino que su duración es, hasta este momento, bastante incierta. (*Banxico,2020*)

En resumen, podemos decir que el PIB en México podría contraerse en 2020 en un rango de entre 8.5% y 10.5%. Esta caída ha estado mayormente definida por el largo periodo de confinamiento del segundo trimestre y por la relativamente lenta recuperación que se anticipa para el segundo semestre del año. La caída en la actividad económica tocó fondo en el mes de mayo y la recuperación comenzó a observarse a partir de junio con la incipiente reapertura de algunos sectores económicos adicionales.

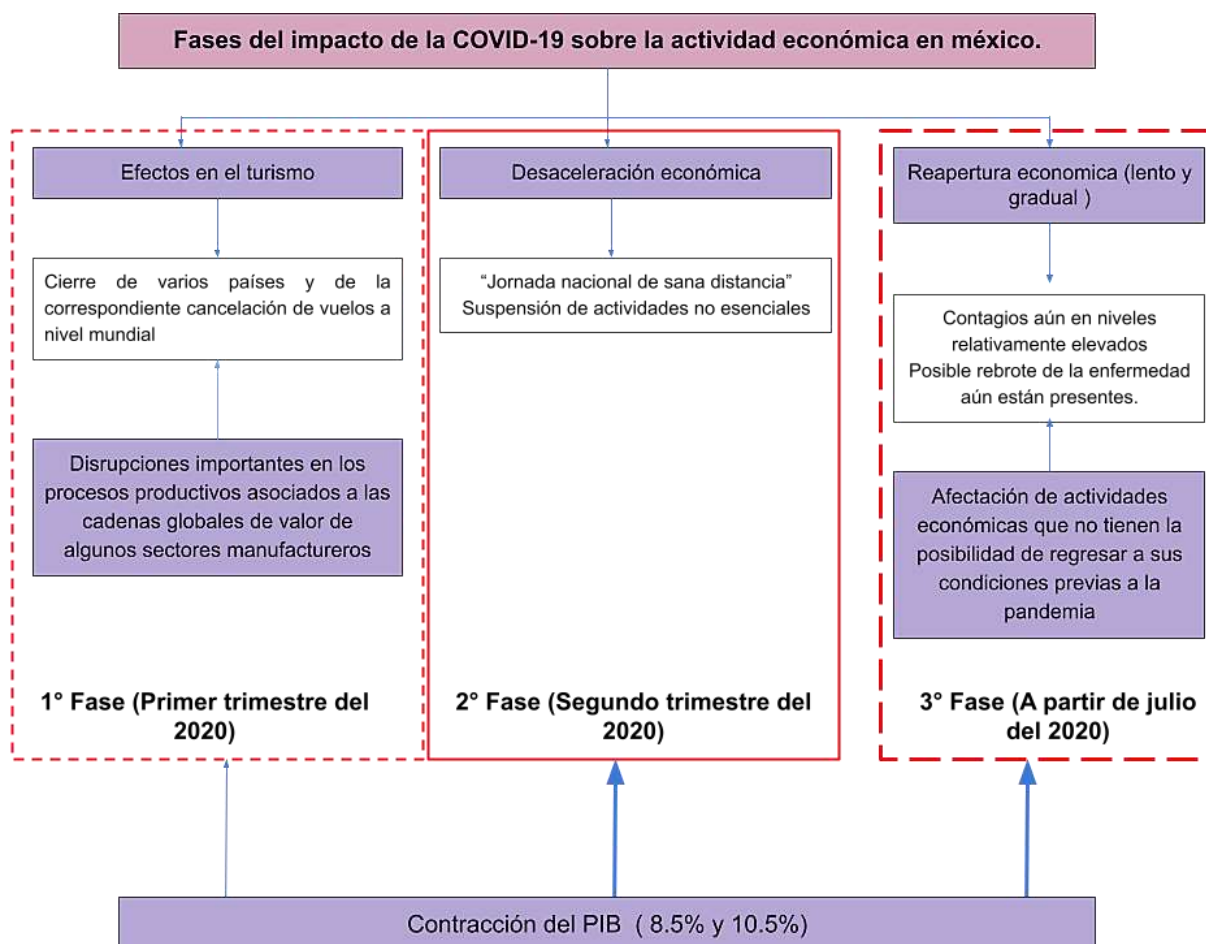


Diagrama 3.- Fases del impacto de la COVID-19 sobre la actividad económica en México. BANXICO. (2020) Los impactos económicos de la pandemia en México recuperado de: <https://www.banxico.org.mx/publicaciones-y-prensa/articulos-y-otras-publicaciones/%7BD442A596-6F43-D1B5-6686-64A2CF2F371B%7D.pdf> [Consultado el 31/08/2021]

- *Impacto sobre el gasto y el consumo*

De manera paralela al impacto sobre la actividad económica, el gasto de las personas también se ha visto afectado. Esta afectación ocurre por dos vías: oferta y demanda (diagrama 3). Por el lado de la oferta, porque muchas cosas que podrían querer consumir los individuos se encuentran cerradas o fuera de servicio por razones sanitarias (restaurantes, entretenimiento,

etc.). Por el lado de la demanda, porque la menor actividad económica se traduce a su vez en pérdida o disminución de ingresos, lo que reduce el consumo de muchos tipos de bienes. (Baqaee,2020)

En cuanto al gasto mediante tarjetas de crédito y débito, este se contrajo muy rápidamente al inicio del confinamiento, aunque se ha ido recuperando en forma gradual. El hecho de que la caída en el gasto durante el segundo trimestre del año haya sido de una magnitud muy similar a la del producto, sugiere que una parte de la recuperación podría ser impulsada por una potencial recuperación del consumo. Las primeras cifras de gasto del mes de julio sugieren que este proceso ya podría estar ocurriendo. (Banxico,2020)

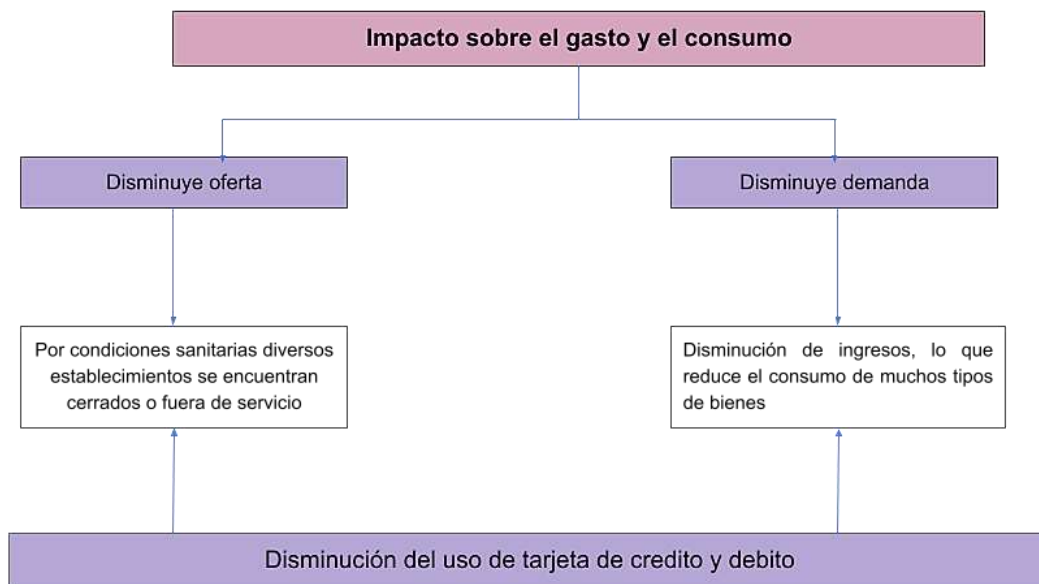


Diagrama 4.- Impacto sobre el gasto y el consumo derivado de la COVID-19. BANXICO. (2020) Los impactos económicos de la pandemia en México recuperado de: <https://www.banxico.org.mx/publicaciones-y-prensa/articulos-y-otras-publicaciones/%7BD442A596-6F43-D1B5-6686-64A2CF2F371B%7D.pdf> [Consultado el 31/08/2021]

- *Impacto sobre el Empleo*

Existen al menos dos fuentes de información importantes para poder analizar la evolución del empleo durante la pandemia en México: las cifras del IMSS, que dan cuenta de la evolución del empleo formal del sector privado, y las cifras de la Encuesta Telefónica de Ocupación y Empleo (ETOE), las cuales proporcionan información tanto del sector formal como del informal. Es importante señalar que esta encuesta es un instrumento diseñado por el INEGI para sustituir en

forma transitoria a la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (ENOE) y que, por lo tanto, sus cifras no son estrictamente comparables con las de la ENOE. (CONEVAL,2020b)

En el periodo que va de marzo a junio de 2020 se perdieron poco más de 1.1 millones de empleos formales, una reducción de 5.4% de todos los empleos formales registrados ante el IMSS. El grueso de la pérdida ocurrió en los meses de abril y mayo, en los cuales se perdieron 900 mil empleos. La pérdida de empleos formales ha sido de tal rapidez y magnitud que ya incluso excedió a la ocurrida en el punto más bajo de la crisis de 2008-09.

La pérdida de empleos formales en el periodo marzo-junio 2020 se ha concentrado desproporcionadamente en los trabajadores de bajos niveles de ingreso. De hecho, el 83.7% (933 mil) de todos los empleos perdidos corresponden a trabajadores que percibían entre 1 y 2 salarios mínimos. Los sectores productivos que han sido los más afectados en términos relativos han sido la agricultura (-11.5%), la construcción (-10.1%) y los servicios para personas, empresas y el hogar (-8.6%). En estos tres sectores se concentra el 60% de todos los empleos perdidos durante la pandemia. Otros sectores afectados de manera importante en términos absolutos han sido la Industria de la Transformación (245 mil empleos perdidos, - 4.4%) y el Comercio (131 mil, -3.2%). En conjunto, estos cinco sectores aportan el 94% de todos los empleos formales perdidos. (EQUIDE,2020)

Por lo tanto, en el ámbito laboral se observa una contracción importante en el empleo formal y grandes cambios en la composición de la fuerza de trabajo. Sin embargo, paradójicamente, esto no se ha visto reflejado en un aumento significativo en la tasa de desempleo. Esto parece sugerir que la mayor parte del ajuste en el mercado laboral está siendo percibido como de carácter transitorio y que las personas que han perdido su ocupación están esperando reincorporarse tarde o temprano a sus empleos u ocupaciones. En este sentido, no es del todo improbable que la existencia de un amplio sector informal en el mercado laboral mexicano pueda servir en esta ocasión como un mecanismo amortiguador del choque económico. En cualquier caso, el impacto final en el mercado laboral aún está por definirse y dependerá crucialmente de la evolución de la pandemia y de la capacidad de la economía para evitar que la crisis transitoria se traduzca en una crisis de carácter más permanente.

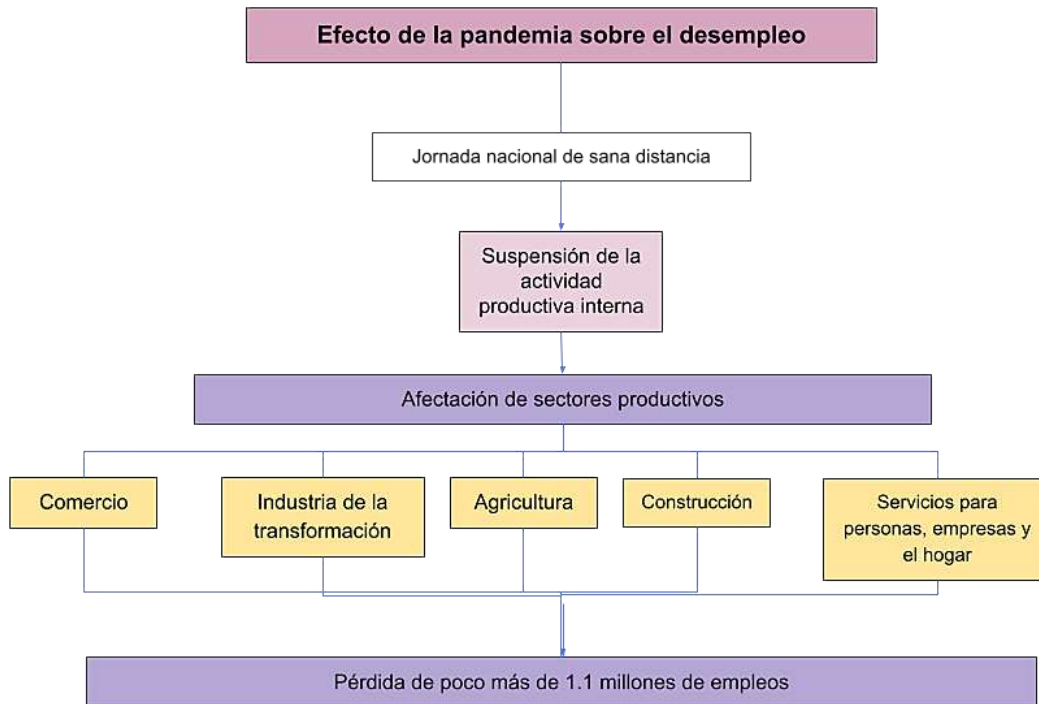


Diagrama 5.- Impacto de la COVID-19 sobre el desempleo. BANXICO. (2020) Los impactos económicos de la pandemia en México recuperado de: <https://www.banxico.org.mx/publicaciones-y-prensa/articulos-y-otras-publicaciones/%7BD442A596-6F43-D1B5-6686-64A2CF2F371B%7D.pdf> [Consultado el 31/08/2021]

- *Impacto sobre la Pobreza*

Tanto la contracción de la actividad económica como la consiguiente pérdida de empleos se han comenzado a traducir ya en una importante reducción de ingresos para amplios segmentos de la población. Una parte de esta pérdida de ingresos será sin duda temporal, pero otra tendrá un carácter más permanente en la medida en que la crisis se prolongue o que la recuperación sea más lenta de lo anticipado. Esta situación afectará de manera importante a los trabajadores de aquellos sectores caracterizados por un mayor contacto entre vendedores y consumidores (como el consumo de alimentos en restaurantes) o a los de sectores que tardarán más tiempo en regularizarse (como el turismo, por ejemplo).

Como resultado de lo anterior, es altamente probable que la pobreza aumente en el país como resultado de la pandemia y de sus secuelas. A la fecha ya existen varias estimaciones del posible impacto de la pandemia sobre la magnitud de la pobreza en México. (diagrama 5)

Según diversas estimaciones, alrededor de 9 millones de mexicanos podrían pasar a ser considerados como pobres y un número similar podría caer en situación de pobreza extrema. Este efecto podría llevarnos a alcanzar las tasas de pobreza más elevadas en lo que va del siglo. A la larga, éste será quizá el impacto más duradero y doloroso de esta crisis y el que requiere una atención de carácter más inmediato. (CEPAL,2020)

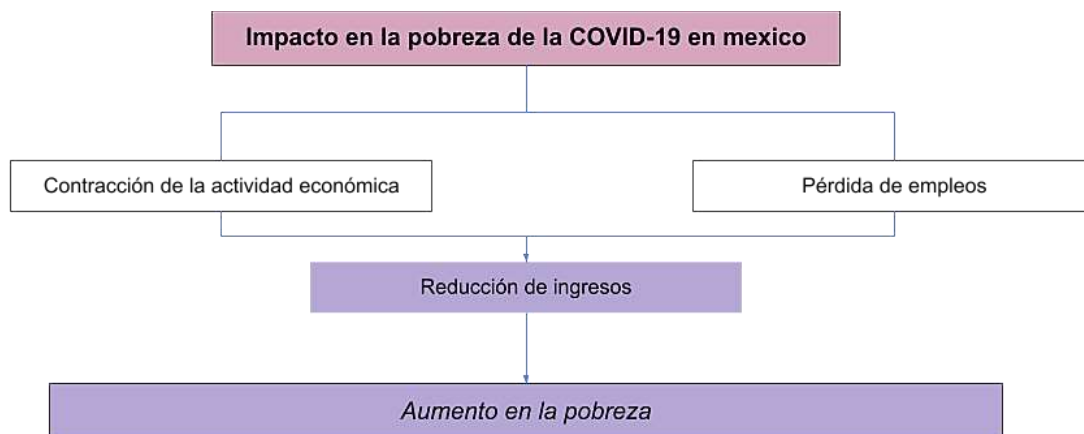


Diagrama 6.- Impacto de la COVID-19 sobre la pobreza en México. BANXICO. (2020) Los impactos económicos de la pandemia en México recuperado de: <https://www.banxico.org.mx/publicaciones-y-prensa/articulos-y-otras-publicaciones/%7BD442A596-6F43-D1B5-6686-64A2CF2F371B%7D.pdf> [Consultado el 31/08/2021]

Consecuencias sociales en América Latina y el Caribe

Incluso antes de la difusión del COVID-19, la situación social en América Latina y el Caribe se estaba deteriorando, como muestran el aumento de los índices de pobreza y de extrema pobreza, la persistencia de las desigualdades y el descontento generalizado. En ese contexto, la crisis tendrá repercusiones negativas en la salud y la educación, así como en el empleo y la pobreza.

- Sistemas de salud

La mayoría de los países no han invertido lo necesario en salud. El gasto público del gobierno central en el sector, que en 2018 se situaba en un 2,2% del PIB regional (CEPAL, 2019; Naciones Unidas, 2020) está lejos del 6% del PIB recomendado por la OPS para reducir las inequidades y aumentar la protección financiera en el marco del acceso y la cobertura universal. Los recursos adicionales podrían contribuir a fortalecer el primer nivel de atención, con énfasis en medidas de prevención (OPS, 2019). Con lo anterior se ve de manera marcada un impacto en la escasez de mano de obra calificada y de suministros médicos, así como un aumento de costos.

Generalmente los sistemas de salud se organizan en torno a servicios en el sector público para las personas de bajos ingresos, servicios del seguro social para los trabajadores formales y servicios privados para quienes puedan costearlos. De esta manera, los sistemas permanecen segregados y claramente desiguales al ofrecer servicios de distinta calidad a diferentes grupos poblacionales. Si bien se han emprendido reformas para reducir esta fragmentación y expandir acceso al sistema de salud, aun son insuficientes.

Además, los sistemas de salud tienden a ser geográficamente centralizados, con servicios y médicos especializados concentrados en pocos centros urbanos.

De esta manera, la mayoría de los países de la región se caracteriza por tener sistemas de salud débiles y fragmentados, que no garantizan el acceso universal necesario para hacer frente a la crisis sanitaria del COVID-19.

Además, las instalaciones son insuficientes para el nivel de demanda previsto y dependen en gran medida de las importaciones de equipamiento e insumos. Este es un problema importante porque, al 11 de marzo de 2020, 24 países del mundo habían restringido las exportaciones de equipo médico, medicamentos o sus ingredientes (*The Economist, 2020*). En 2018, sólo siete países de la región contaban con un número significativamente más alto de camas de hospital por cada 1.000 personas que el promedio mundial.

Hay grandes brechas en el acceso a los sistemas de salud. La participación en los planes de seguro de salud para las personas empleadas de 15 años o más era solo del 57,3% en 2016, y entre la población del decil de ingresos más bajos, la cobertura era solo del 34,2%. A ello se suma que las dificultades para acceder a los centros de salud son agudas en las zonas rurales y remotas (*CEPAL, 2020*)

Los sistemas de salud de varios países de la región ya estaban bajo presión a causa de la epidemia de dengue: en 2019 se infectaron más de 3 millones de personas (la mayor cifra registrada en la historia de la región) y 1.538 personas murieron a causa de la enfermedad. El Brasil tuvo el mayor número de casos: 2,2 millones de personas (*OPS, 2020*).

La población cubierta por seguros médicos privados podría tener que hacer frente a elevados copagos para acceder a las pruebas de coronavirus, lo que sería un obstáculo a la detección

temprana. En 2016 el gasto en salud de bolsillo de los hogares como proporción del gasto corriente total en salud en América Latina y el Caribe (37,6%) duplicó con creces el nivel de la Unión Europea (15,7%) (OMS, 2017).

Como la estructura demográfica de la región es bastante joven, es posible que el impacto general sea menor que en los países desarrollados. En promedio, solo el 10% de la población de América Latina y el Caribe (casi 58 millones de personas) tiene 65 años o más. Los países con una distribución de la población más sesgada hacia adultos mayores, como Barbados, Cuba, el Uruguay, Aruba y Chile, podrían sufrir una presión mayor en los sistemas de salud.

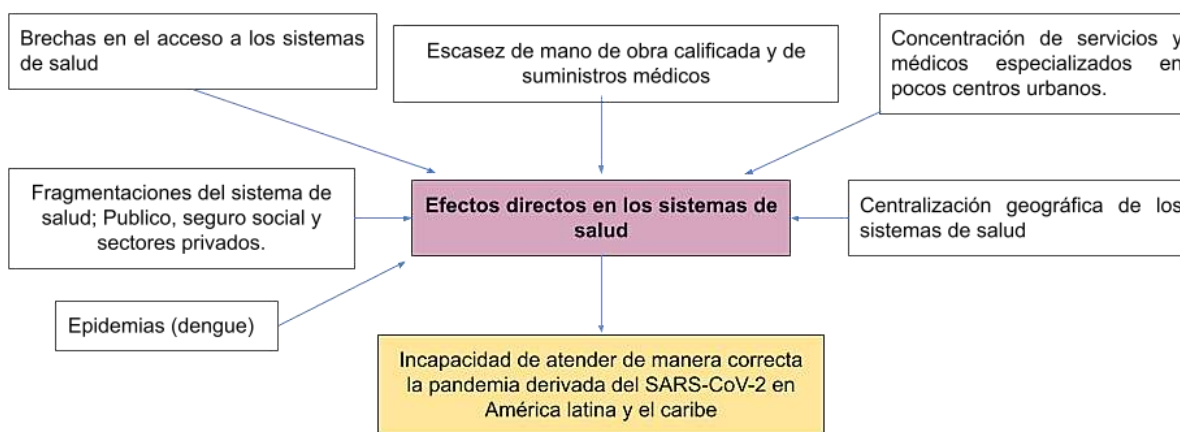


Diagrama 7.- Impacto de la COVID-19 sobre el sistema de salud en América latina y el caribe. CEPAL (2020). Informe Especial COVID-19 No 1. América Latina y el Caribe ante la pandemia. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45337/6/S2000264_es.pdf [Consultado el 01/09/2021]

- *En México*

México es uno de los países con mayor diversidad social y económica, basadas en la riqueza cultural y ecológica. Sin embargo, presenta niveles bajos de inclusión. Las condiciones multifactoriales de pobreza influyen en el acceso a los servicios sanitarios y en el estado de salud de los mexicanos. Las encuestas nacionales de salud han identificado de manera constante importantes diferencias en los niveles de salud según los estratos sociales y lugares geográficos (Shamah-Levy, y otros, 2020; CDC,2021)

La primera ola de la epidemia sobrepasó la capacidad de hospitales públicos y privados para brindar cuidados intensivos a pacientes con insuficiencia respiratoria.

Los hospitales públicos ya estaban funcionando a plena capacidad antes de que golpeará la pandemia. Los hospitales híbridos y sin COVID-19 tuvieron que posponer hospitalizaciones no urgentes y las cirugías electivas se detuvieron casi por completo mientras estos hospitales se preparaban para recibir a los enfermos más críticos remitidos desde las instalaciones exclusivas de COVID-19.

La segunda ola fue mucho peor no sólo en la carga de casos sino en el perfil de los pacientes que llegaron a los hospitales. Después de suspender todas las actividades no esenciales a fines de marzo de 2020 bajo el mandato de “quedarse en casa”, el gobierno federal utilizó las tasas de ocupación de camas de hospital como el indicador principal para guiar el plan semáforo para reabrir la economía.

Los datos de mortalidad obtenidos se ven influenciados debido a que una gran proporción de los que llegaron a una cama de hospital y murieron nunca tuvieron acceso a cuidados intensivos. Incluso antes del primer pico de la pandemia, entre febrero y junio de 2020, al menos el 45% de los que fallecieron en uno de los hospitales mejor provistos de la Ciudad de México no recibieron apoyo completo debido a la falta de disponibilidad de camas en la UCI. (Olivas-Martínez et al., 2021)

Se debe destacar que uno de los principales retos que afrontó el personal sanitario era la carencia de directrices, protocolos y formación específicos para identificar pacientes en riesgo y referirlos a atención hospitalaria y tratamiento en unidades de cuidados intensivos.

El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) es responsable de convocar a expertos, emitir lineamientos clínicos y monitorear la adherencia en todo el sistema de atención médica. En la actualidad, CENETEC se ha enfocado en difundir recursos disponibles, incluidos los recursos de la OPS, y las directrices para tratar a los pacientes con COVID-19 desarrolladas por la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud en las primeras etapas de la pandemia. Al mismo tiempo, el IMSS ha desarrollado algoritmos de tratamiento interno (IMSS,2021). En junio de 2020, el gobierno federal publicó recomendaciones generales para el tratamiento de pacientes infectados (Salud,2020). Sin embargo, hasta la fecha, no se han elaborado guías clínicas sectoriales detalladas basadas en evidencia para apoyar la práctica clínica en los entornos de atención de la salud.

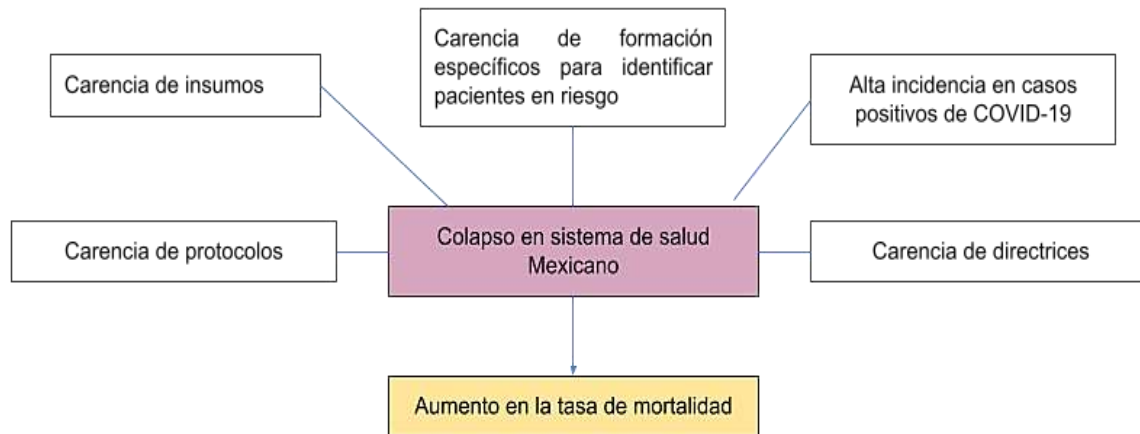


Diagrama 8.- Impacto de la COVID-19 sobre el sistema de salud en México. Recuperado de Olivas-Martínez, A., Cárdenas-Fragoso, J., Jiménez, J., Lozano-Cruz, A. O., Ortiz-Brizuela, E., Tovar-Méndez, V., . . . Sifuentes-Osornio, J. (2021). In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *Journalsplos*.

- Educación

Al 20 de marzo de 2020, la Argentina, Bolivia (Estado Plurinacional de), Chile, Colombia, el Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Jamaica, Panamá, el Paraguay, el Perú, Santa Lucía, Trinidad y Tabago, el Uruguay y Venezuela (República Bolivariana de) habían suspendido las clases en todos los niveles educativos. En el Brasil se habían aplicado cierres localizados de centros educativos. (CEPAL,2020)

La interrupción de las actividades en centros educativos tendrá efectos significativos en el aprendizaje, especialmente de los más vulnerables (Diagrama 8). Los centros educativos también proporcionan seguridad alimentaria y cuidado a muchos niños, lo que permite a los padres tener tiempo para trabajar. La suspensión de las clases tendrá un impacto más allá de la educación, en la nutrición, el cuidado y la participación de los padres (especialmente de las mujeres) en el mercado laboral. Alrededor de 85 millones de niños y niñas de la región reciben un desayuno, un refrigerio o un almuerzo en la escuela (FAO/PMA, 2019). Por lo tanto, es importante asegurar la continuidad de los programas de alimentación escolar.

Aunque se han hecho planes para promover el uso de dispositivos digitales en los sistemas educativos, muchas instituciones educativas no cuentan con la infraestructura de tecnologías digitales necesaria. Además, existen brechas en el acceso a las computadoras y a Internet en los hogares. Los procesos de enseñanza y aprendizaje a distancia no están garantizados.

Además, existen disparidades de acceso a los dispositivos digitales y a Internet de banda ancha entre las poblaciones urbanas y rurales, entre los sexos, entre las poblaciones que hablan o no el idioma oficial (español o portugués), y entre las poblaciones con y sin discapacidades. (CEPAL,2021)

América Latina se enfrenta a desafíos en la formación de los docentes en materia de TIC. Por ejemplo, en el Brasil en 2018, solo el 20% de los docentes participaron en un curso de educación continua para el uso de computadoras e Internet para la enseñanza. En cuanto al uso de Internet, el 16% informó que la utilizaba una o más veces al día; mientras que el 20% lo hacía una vez a la semana, y el 18% al menos una vez al mes. (CEPAL,2021).

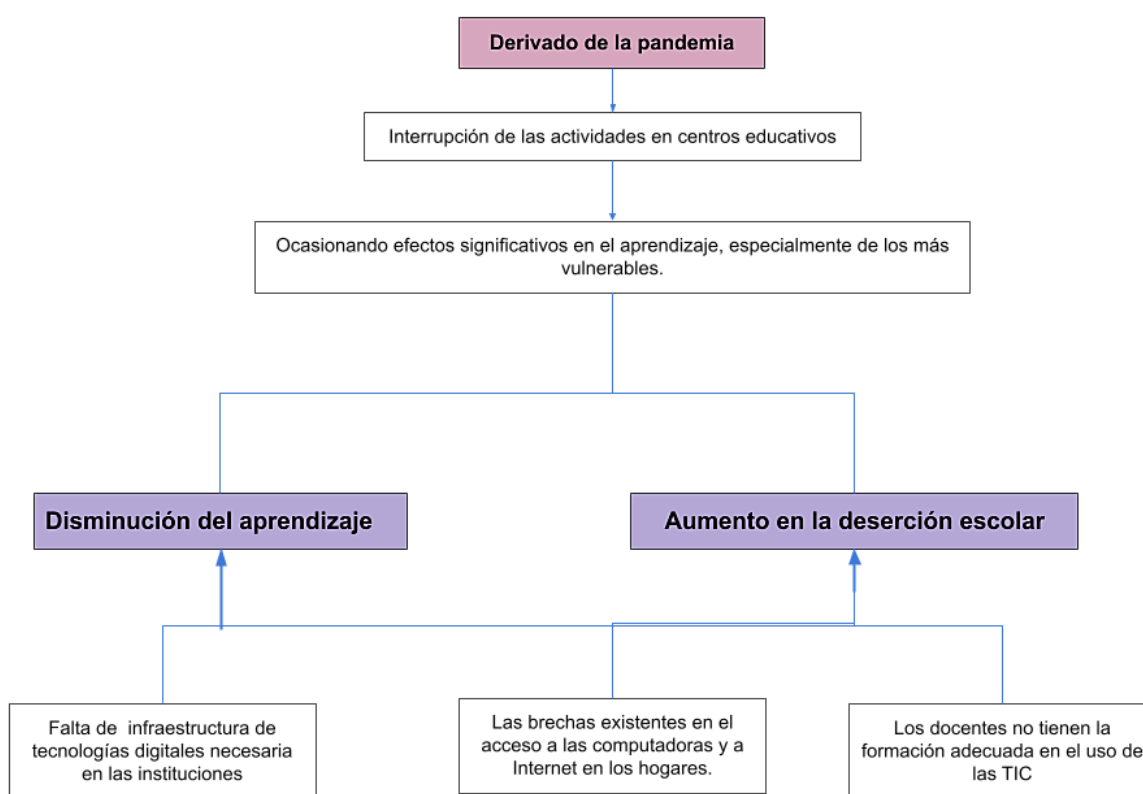


Diagrama 9.- Impacto de la COVID-19 sobre la educación en América latina y el caribe. Recuperado de: CEPAL. (2020). América Latina y el Caribe ante la pandemia del COVID-19 Efectos económicos y sociales. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45337/6/S2000264_es.pdf [Consultado el 01/09/2021]

- *En México*

La Encuesta para la Medición del Impacto COVID-19 en la Educación (ECOVID-ED) 2020 se llevó a cabo de manera especial con el objetivo de conocer el impacto de la cancelación provisional de clases presenciales en las instituciones educativas del país para evitar los contagios por la pandemia COVID-19 en la experiencia educativa de niños, niñas, adolescentes

y jóvenes de 3 a 29 años, tanto en el ciclo escolar 2019- 2020, como en ciclo 2020-2021. *(INEGI,2020)*

Con la información derivada del levantamiento de la Encuesta para la Medición del Impacto COVID-19 en la Educación (ECOVID-ED) 2020, se estima una población total de 54.3 millones de personas de 3 a 29 años, mientras que en los resultados del Censo de Población y Vivienda (CPV) 2020, se tiene un monto de 57.2 millones, lo que representa una cobertura de la ECOVID-ED del 95% (misma cobertura anticipada por la ENDUTIH), equivalente al porcentaje de viviendas en el país que se identifica cuentan con cobertura de telefonía estática y celular en el país, lo que valida justamente la representatividad de la ECOVID-ED, asimismo, la comparabilidad por nivel de escolaridad y su similitud. *(INEGI,2021)*

De acuerdo al INEGI, para el ciclo escolar 2020-2021 de los 54.3 millones de personas de 3 a 29 años, según la ECOVID-ED, 60.6% (32.9 millones) se reportó como población inscrita para el ciclo escolar 2020-2021

Ahora bien, se identifica que de los 32.9 millones del alumnado del ciclo escolar 2020-2021, un total de 30.4 millones (el 92%) fue población que también estuvo inscrita en el ciclo escolar pasado (2019- 2020), y 2.5 millones (8%) son inscritos que no estuvieron participando en el sistema educativo en el ciclo escolar 2019-2020.

Por otro lado, de la población No inscrita en el ciclo escolar 2020-2021 (21.4 millones) se indagó si la razón de no estar inscrita obedecía a un motivo relacionado a la pandemia por COVID-19, ante lo cual se identifica que 2.3 millones de personas de 3 a 29 años de edad (4.3% en relación con la población total de 3 a 29 años) no se inscribieron al ciclo escolar 2020-2021, por motivo relacionado a la pandemia. Se identifica también que en total 2.9 millones de personas de 3 a 29 años de edad (5.4% en relación con la población total de 3 a 29 años) no se inscribieron al ciclo escolar 2020-2021, por motivo de falta de recursos económicos. *(INEGI,2021)*

Por lo anterior se tiene que 5.2 millones 3 a 29 años de edad (9.6% en relación con la población total de 3 a 29 años), no están inscritos por COVID-19 o por motivos económicos para el ciclo escolar 2020-2021, de estos 3 millones corresponden al nivel de educación básica (preescolar, primaria y secundaria); siendo 1.3 millones por motivos de COVID-19 y 1.6 millones por motivos de falta de recursos económicos. *(INEGI,2021)*

Conclusiones

Mediante la búsqueda, organización y análisis de información actualizada, se logró la congregación del presente trabajo el cual se apega a los aspectos virológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de los diversos coronavirus causantes de enfermedades graves en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Proporcionando de esta manera, material de referencia al personal y estudiantes del área de la salud. Asimismo, se logró ordenar y esquematizar el compendio de acuerdo a los diferentes virus de la familia *coronaviridae* que causan enfermedades graves en humanos.

Bibliografía

1. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA (2020). Alerta sobre publicidad y venta de productos de clorito de sodio denominados MIRACLE MINERAL SOLUTION (MMS). Recuperado de: <https://www.controlsanitario.gob.ec/alerta-sobre-publicidad-y-venta-de-producto-de-clorito-de-sodiodenominado-miracle-mineral-solution-mms/> [Consultado el 24/08/2021].
2. Al-Osail, A. M., & Marwan J. , A.-W. (2017). The history and epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Multidiscip Respir Med*.
3. Al-Sharif, E., Strianese, D., AlMadhi, N. H., D'Aponte, A., dell'Omo, R., Di Benedetto, R., & Costagliola , C. (2020). Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. *Nature Public Health Emergency collection*.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR (2004). Public statement for chlorine dioxide and chlorite. Recuperado de: <https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=580&tid=108> [Consultado el 24/08/2021].
5. Baqaee, David y Emmanuel Farhi (2020); "Supply and Demand in Disaggregated Keynesian Economies with an Application to the Covid-19 Crisis", National Bureau of Economic Research, NBER Working Paper 26918.
6. Bates JH, Stead WW. (1993)The history of tuberculosis as a global epidemic. *MedClin North Am.* ;77:1205-17
7. Bosch, Á. (2004). SARS, una neumonía atípica de etiología desconocida. *Elsevier*.
8. Booz G.W., Altara R., Eid A.H., Wehbe Z., Fares S., Zaraket H.(2020) Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. *Eur J Pharmacol*.
9. Buonsenso D, Espuny Pujol F, Munblit D, et al. (2021) . Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with Long COVID: a survey of 510 children. *Preprints*.
10. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. (2021). Preliminary Evidence on Long Covid in children. *Acta Paediatr*.
11. *Brustenga, J. G., Navarro Beltrá, M., Muñoz Sanz, A., & Mahillo Durán, B. (2008). Epidemiología del VIH/sida en el mundo y el fenómenomigratorio actual. Enferm Infec Microbiol Clin , 2-5.*
12. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., & Jans, D. A. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibit the replication of SARS-CoV-2 invitro. *Antiviral research*.
13. Carballal, G., & Oubiña, J. R. (2014). *Virología médica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Editorial.
14. Cavalcanti, Alexandre B. et al.(2020) Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of medicine*, v. 383, n. 21, p. 2041-2052.

15. CDC (2018) Síndrome respiratorio de oriente medio (MERS). Recuperado de <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/index.html> [Consultado el 10/06/2021]
16. CDC (2004). Síndrome respiratorio agudo severo. Recuperado de <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html> [Consultado el 10/06/2021]
17. CDC. (2021). Su guía para el uso de mascarillas. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/about-face-coverings.html> [Consultado el 24/08/2021]
18. Cdc. (2021). Lactancia y cuidado del recién nacido si tiene COVID-19. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/pregnancy-breastfeeding.html> [Consultaod el 18/10/2021]
19. CDC. (2021). Tipos de mascarillas. Recuperado de : <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/types-of-masks.html> [consultado el 24/08/2021]
20. CDC. (2021). Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html> [Consultado el 23/09/2021]
21. CDC.(2021). COVID-19: Cómo protegerse y proteger a los demás. Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> [Consultado el 24/08/2021]
22. CDC.(2021).Consideraciones sobre acceso igualitario a la salud y grupos de minorías raciales y étnicas . Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/health-equity/race-ethnicity.html> [Consultado el 01/09/2021]
23. CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe) (2019), Panorama Social de América Latina,2019 (LC/PUB.2019/22-P/Rev.1), Santiago.
24. CEPAL (2020); “Enfrentar los efectos cada vez mayores del COVID-19 para una reactivación con igualdad: nuevas proyecciones”, Informe Especial COVID-19 no. 5. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45782/1/S2000471_es.pdf [CONSULTADO EL 01/09/2021]
25. CEPAL. (2020). América Latina y el Caribe ante la pandemia del COVID-19 Efectos económicos y sociales. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45337/6/S2000264_es.pdf [Consultado el 01/09/2021]
26. CONEVAL (2020b); “Pobreza laboral con la Encuesta Telefónica de Ocupación y Empleo (ETOE) ante la crisis sanitaria generada por la COVID-19”, julio. https://www.coneval.org.mx/SalaPrensa/Comunicadosprensa/Documents/2020/Nota_POBREZA_LABORAL_CON_ETOE.pdf [Consultado el 01/09/2021]
27. Chafekar, A., & Fielding, B. C. (2018). MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*.

28. Chaccour CJ, Brew J, García A. (2020) Ivermectin and COVID-19: How a Flawed Database Shaped the Pandemic Response of Several Latin-American Countries. Recuperado de: <https://www.isglobal.org/en/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/ivermectin-and-covid-19-how-a-flawed-database-shaped-the-covid-19-response-of-several-latin-american-countries/2877257/0%20#> [Consultado el 23/08/2021]
29. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR.(2020) Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.*
30. Chen, J., Wang, R., Wang, M., & Wei Wei, G. (2020). Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *Elsevier Public Health Emergency Collection.*
31. Cheng, M. P., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., . . . Yansouni, C. (2020). Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2. *Annals of Internal Medicine.*
32. C, H.-R. E., Almonacid Urrego , I., Rocha Chamorro , A. C., & Salcedo Pretelt , I. (2020). Vacunas para COVID-19: Estado actual y perspectivas. *NOVA.*
33. Cui, J., Li, F., & Li-Shi, Z. (2018). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Public Health Emergency Collection.*
34. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al.(2021)Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.*
35. Durai, P., Batool, M., Shah, M., & Choi, S. (2015). Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Experimental & molecular medicine.*
36. Dufour R.(1998) Clinical Use of Laboratory Data. A practical guide, Lippincott Williams&Wilkins, USA.
37. Elahe, H. S., Riahi Kashani, N., Hossein , N., Javid , A., Hassan Hassani , B., & Hamed , H. K. (2020). The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Elsevier Public health Emergency Collection.*
38. Environment, D. o. (2020). *Testing for COVID-19. Recuperado de: https://covid19.colorado.gov/testing* [Consultado el 30/08/2021]
39. EQUIDE (2020); “Resultados actualizados de la ‘Encuesta de Seguimiento de los efectos del COVID-19 en el bienestar de los hogares mexicanos’ ENCOVID-19 Mayo 2020”, Instituto de Investigaciones para el Desarrollo con Equidad, Universidad Iberoamericana, junio. https://ibero.mx/sites/default/files/comunicado_encovid19_mayo_2020_final.pdf [Consultado el 01/09/2021]
40. Favre, G., & Pomar, L. (2020). 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet.*
41. FACMED.UNAM (2011). Valores Normales de la Biometría Hemática. Recuperado de http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/PDF/Portal%20de%20Recursos%20en%20Linea/Actividades/Valores_normales-BH.pdf [Consultado el 17/08/2021]

42. FAO/PMA (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Programa Mundial de Alimentos) (2019), Fortaleciendo los programas de alimentación escolar: el trabajo conjunto de FAO y WFP en América Latina y el Caribe, Panamá.
43. FDA (2021). Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Recuperado de : <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19> [Consultado el 23/08/2021]
44. FDA (2020). Actualización del coronavirus (COVID-19): La FDA advierte a empresa que comercializa productos peligrosos de dióxido de cloro que afirman tratar o prevenir el COVID-19. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/actualizacion-del-coronavirus-covid-19-la-fda-advierte-empresa-que-comercializaproductos-peligrosos> [Consultado el 24/08/2021].
45. Filippo, S., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, G., Cazzola, M., . . . Bianco, A. (2020). ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Nature Public Health Emergency Collection*.
46. Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol*, 25:35–48.
47. Gautret, Philippe et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. p. 01-06.
48. Galaad. (2022) Veklury (remdesivir) Emergency Use for Pediatric Patients. Disponible en : <https://www.gilead.com/remdesivir> [Consultado el 24/04/22]
49. Guruprasad, L. (2021). Human SARS CoV-2 spike protein mutations. *Wiley public health emergency collection*.
50. Guzman, A. A. (2012). *Libro electrónico de virología médica*. México: Tesisunam.
51. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Elsevier Public Health Emergency Collection.
52. Wu,W.E. (2003). Síndrome respiratorio agudo severo. *Revista chilena de pediatría*, 355-365.
53. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Public Health Emergency Collection*.
54. Hui, D. S., & Zumla, A. (2019). Severe Acute Respiratory Syndrome. *Elsevier Public health Emergency collection*.
55. Hull, R., & Rima, B. (2020). Virus taxonomy and classification: naming of virus species. *Archives of virology Official Journal of the Virology Division of the International Union of Microbiological Societies*, 2733–2736.
56. ICTV. (2021) Virus Taxonomy: 2020 Release. Recuperado de: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Consultado 10/03/2022]
57. IMSS. (2021) Algoritmos interinos para la atención del covid 19. Recuperado de:http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf [Consultado el 31/08/2021]
58. INEGI (2020) Encuesta para la Medición del Impacto COVID-19 en la Educación (ECOVID-ED) 2020 NOTA TÉCNICA. Recuperado

- de:https://www.inegi.org.mx/contenidos/investigacion/ecovided/2020/doc/ecovid_ed_2020_nota_tecnica.pdf [Consultado el 01/09/2021]
59. Jacobs D.S., Demott W.R. Grady H. et al.(1996).Laboratory Test Handbook, Edit by Lexi-Comp Inc., Cleveland, United States of America.
 60. Jerónimo, R. C. (2018). *Bioseguridad y biocustodia*. México: TesisUNAM.
 61. K, H., Siddiqi, M., & Mandep, R. M. (2020). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A ClinicalTherapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung*.
 62. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 246–251.
 63. Kahn, J. S., & McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal*.
 64. Kim, A. Y., & Gandhi T, R. (2020). COVID-19: Management in hospitalized adults. *Post TW*.
 65. Koury, J. M., & Hirschhaut, M. (2020). Reseña histórica del COVID-19. *Acta odontológica venezolana*.
 66. Lauxmann, M. A., Santucci, N. E., & Autrán-Gómez , A. M. (2020). The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol*.
 67. Lehmann C. A. (1998)Saunders Manual of Clinical Laboratory Science, W.B.Saunders Company, Philadelphia.
 68. Lefkowitz, E. J., Dempsey , D. M., Curtis Hendrickson, R., Orton, R. J., Siddell, S. G., & Smith, D. B. (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research*
 69. Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Henry, B. (2020). COVID-19: unravelling the clinical progression of nature’s virtually perfect biological weapon. *ANNALS OF TRANSLATIONAL MEDICINE*.
 70. Lippi, G., Simundic, A., & Plebani, M. (2020). Potential preanalytical and analytical vilnerabilities in the laboratoy diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*.
 71. Liao B, Liu Z, Tang L, et al.(2021) . Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci*.
 72. Liang L, Yang B, Jiang N, et al.(2020) . Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*.
 73. López, J. M., & Zavala Manjarrez, M. E. (2015). *Microbiología, bacteriología y virología*. Mexico: Méndez editores.
 74. López-León, S., Wegman-Ostrosky , T., Perelman, C., Sepúlveda, R., Rebolledo, P., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nature*.
 75. Llover, M. N., & Cols Jiménez, M. (2021). Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *Elseier Public Health Emergency Collection*.
 76. Lu Y, Li X, Geng D, et al. (2020) Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*.

77. Ludvigsson JF. (2021) Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID. *Acta Paediatr.*
78. MaE, M. M., Cique Moya , A., Cascante Burgos , J., & Méndez Montesinos , J. (2015). Prevention and infection control to suspected cases of infection with the new coronavirus MERS-CoV in military units. *Sanid.Mil.*
79. Masters, P. S., & Perlman, S. (2013). *Fields Virology* . USA: lippincott williams & wilkins
80. Magagnoli, Joseph et al. (2020) Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRXiv*, p. 01-27.
81. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, et al. (2020). First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.*
82. Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal.*
83. Mayo clinic.(2021) “Análisis de la proteína C reactiva” recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/c-reactive-protein-test/about/pac-20385228> [Consultado el 17/08/2021]
84. Mectizan (2021) Expert Committee Statement on Potential Efficacy of Ivermectin on COVID-19. Recuperado de: <https://mectizan.org/> [Consultado el 23/08/2021]
85. Mei, L.-C., Jin, Y., Wang , Z., Hao, G.-F., & Yang, G.-F. (2021). Web resources facilitate drug discovery in treatment of COVID-19. *Drug discovery today.*
86. Mejía-Zuluaga, M., Duque-González, L., Orrego-Garay, M. J., Escobar Franco, Á., & Duque-Ramírez, M. (2020). Oxigenoterapia en COVID-19: herramientas de uso. *CES medicina.*
87. Merad, M., & Martin, J. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Public Health Emergency Collection.*
88. Meyer, B., Drosten , C., & Muller, M. (2014). Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and. *Virus Res*, 175-83.
89. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, et al. (2020) . Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.*
90. Molina, J. L., & Abad-Corpa, E. (2021). Desinfectantes y antisépticos frente al coronavirus: Síntesis de evidencias y recomendaciones. *Enferm Clin.*
91. Moriles, K. E., & Azer , S. A. (2021). Alanina aminotransferasa. *StatPearls.*
92. Mota-Sánchez, J. (2009). Vacunas de ADN: inducción de la respuesta inmunitaria. *Salud pública Méx.*
93. Mubarak, A., Alturaiki, W., & Gomaa Hemida, M. (2019). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res.*
94. Munster, V., Falzarano, D., van Doremalen, N., & de Wit, E. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature public health.*
95. Mc Neill WH.(1977) *Plagues and Peoples.* Doubleday New York, NY; Anchor Books

96. Ni, W., et al.,(2020).Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 24(1): p. 422.
97. NIH. (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines, National Health Institutes, Bethesda, MD, Estados Unidos. Recuperado de:https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-pediatric-patients--therapeutic-management-of-misc/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlights [Consultado 22/09/2021]
98. Offord C.(2020) Surgisphere Sows Confusion About Another Unproven COVID-19 Drug. *The Scientist*. Recuperado de: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/surgisphere-sows-confusion-aboutanother-unproven-covid19-drug-67635#.XuvRkGUQfjI.email> [Consultado el 23/08/2021]
99. OIT (Organización Internacional del Trabajo) (2020), “Covid-19 y el mundo del trabajo: repercusiones y respuestas”, 18 de marzo de 2020 [en línea] https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/-dcomm/documents/briefingnote/wcms_739158.pdf.
100. Organización mundial de la salud. (2020). *Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención*.
101. Organización mundial de la salud (2010) *Vacunas e inmunización: situación mundial* (3° edición). Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44210/9789243563862_spa.pdf?sequence=1 [Consultado el 18/08/2021]
102. Organización mundial de la salud (2021) La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials> [Consultado el 23/08/2021]
103. Organización Mundial de la Salud (2021). Panel de control de coronavirus (COVID-19) de la OMS. Recuperado de: <https://covid19.who.int/> [Consultado el 07/09/2021]
104. Ohe, M., Shida, H., Jodo, S., Kusunoki, Y., Seki, M., Furuya, K., & Goudarzi, H. (2020). Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way. *BioScience Trend*, 14(2):159-160.
105. OPS. (14 de Mayo de 2021). *Organizacion Mundial de la Salud*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/noticias/14-5-2021-ocurrencia-variantes-es-esperable-pero-vigilancia-debe-continuar-para-monitorear>
106. Outbreak information. GISAID. B.1.621 Lineage Report. Recuperado de: <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.621> [Consultado el 18/08/2021]
107. Organización mundial de la Salud (2021). *Manejo clínico de COVID-19: guía de vida*. Recuperado de: <<https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>>. [Consultado el 23/08/2021]
108. Organización mundial de la salud (2020) “Solidarity” clinical trials for COVID-19 treatments. Recuperado de:

- <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novelcoronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> [Consultado el 23/08/2021]
109. Organización Mundial de la Salud. (2017), Global Health Expenditure. Recuperado de: <https://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/en>. [Consultado el 01/09/2021]
 110. Organización Mundial de la Salud (OMS, 2000). Organización Internacional del Trabajo (OIT, 2000). Sodium chlorite – International Chemical Safety Card. Recuperado de: <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1045.htm>. [Consultado el 24/08/2021].
 111. Organización Mundial de la Salud y colaboradores (1994). Ficha Internacional de Seguridad Química: Dióxido de cloro. Recuperado de: <http://www.elaguapotable.com/Ficha%20dioxido%20de%20cloro.pdf> [Consultado el 24/08/2021]
 112. Organización Mundial de la Salud (2021). Qué hacer para mantenerse y mantener a los demás a salvo de la COVID-19. Recuperado de : <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> [consultado el 24/08/2021]
 113. Organización mundial de la salud.(2020). Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf> [Consultado el 25/08/2021]
 114. OPS. (2020). *Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección.* Recuperado de: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52471/OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Consultado el 30/08/2021]
 115. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2019) Indicadores básicos 2019: tendencias de la salud en las Américas, Washington, D.C.
 116. OPS (organizacion Panamericana de la salud) (2021). Pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19);Situación en la Región de las Américas Recuperado de: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic> [Consultado el 04/05/2022]
 117. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2021). COVID-19 Daily Update: 2 may 2022 . Recuperado de : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54806> [Consultado el 04/05/2022]
 118. OPS (Organización Panamericana de la Salud) (2021). COVID-19 Daily Update: 3 May 2022. Recuperado de : <https://www.paho.org/en/documents/paho-weekly-covid-19-epidemiological-update-3-may-2022> [Consultado el 04/05/2022]
 119. Olivas-Martínez, A., Cárdenas-Fragoso, J., Jiménez, J., Lozano-Cruz, A. O., Ortiz-Brizuela, E., Tovar-Méndez, V., . . . Sifuentes-Osornio, J. (2021). In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *Journalsplos*.

120. Packsys Academy. (2017). Cubrebocas su aplicación y uso en la industria. Recuperado de: <http://www.packsys.com/blog/cubre bocas/> [Consultado el 24/08/2021]
121. PAHO.(2020) Actualización viva en curso de posibles terapias de COVID-19: resumen de revisiones sistemáticas rápidas. Recuperado de: <http://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews> [Consultado el 23/08/2021]
122. Pastrian-Soto, G. (2020). Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *International journal of odontostomatology*.
123. Peck, B., Workeneh, B., Kadikoy, H., Patel, S. J., & Abdellatif, A. (2011). Spectrum of sodium hypochlorite toxicity in man-also a concern for nephrologists. *NDT plus*, 4(4), 231-235.
124. Poschet, Jens F., Perkett, Elizabeth A., Timmins, Graham S. (2020) Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *BioRxiv*, p. 01-21.
125. Patel, A., & Desai, S. (2020). Ivermectin in COVID-19 Related critical illness . SSRN.
126. Patel, A., Desai, S., Mehra, M. R., & Grainger , D. W. (2020). Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Department of Bioengineering University of Utah, Salt Lake City, UT; HCA Research Institute, Florida
127. Plett, E. (2020). *¿Qué es mejor para combatir el coronavirus jabón o gel?* Chile: Colegio de ingenieros de Chile.
128. Ramírez, P. A. (2020). Diagnostic tests for COVID-19: the importance of the before and the after. *Horiz. Med*.
129. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al.(2021) . Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*.
130. Reyes, A. S., & Villegas Valverde, C. A. (2020). Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina*.
131. Richardson, S., et al. (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*.
132. Rosenberg, Eli S. et al. (2020) Associação do tratamento com hidroxicloroquina ou azitromicina com mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 no estado de Nova York. *JAMA*, v. 323, n. 4, p. 2493-2502.
133. Ruíz, M. d., Arellano Martínez, G., Reyes Aguayo , M., González Maldonado , B., Gordillo Reséndiz , L., Rodríguez Pérez, B., & Amezcua Hempel , H. (2020). *Manual de prácticas de Análisis Bioquímicos Clínicos de Sistemas*. México: UNAM: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
134. Salud, S. d. (2020). *Comunicado emergente sobre el uso de pruebas para la detección de antígenos SARS-COV-2 en Mexico*. Recuperado de: <https://coronavirus.gob.mx/wp->

- content/uploads/2020/11/Prueba_antigenica_COVID_11Nov2020.pdf*
[Consultado el 30/08/2021]
135. Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A., & Oliva Martínez, R. (2021). Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection*.
 136. Salud, S. d. (2020). Recomendaciones para el tratamiento del SARS-CoV-2 agente causal de COVID-19. Recuperado de: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones_para_tratamiento_SARS-CoV2.pdf. [Consultado el, 01/09/2021]
 137. SATIJA, N., & K. LAL, S. (2007). The Molecular Biology of SARS Coronavirus. *Wiley Public Health Emergency Collection*.
 138. Schwartz, D. A., & Graham, A. (2020). Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*.
 139. Sethuraman, N., Jeremiah, S., & Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*.
 140. SINAVE (2021). COVID-19, México: Tasa de incidencia de casos activos estimados de (últimos 14 días) estimados por entidad federativa de residencia. Recuperado de <https://covid19.sinave.gob.mx/> [consultado el 04/05/2022]
 141. Sokolowska, M., Lukasik, Z., Agache, I., Akdis, C., Akdis, D., Akdis, M., . . . Eiwegger, T. (2020). Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *European Journal of Allergy and clinical Immunology*.
 142. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., . . . Gao, G. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*, 24:490–502
 143. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES (2022). Informe técnico. COVID-19. Recuperado de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/666979/Comunicado_Tecnico_o_Diario_COVID-19_2022.05.02.pdf [Consultado el 04/05/2022]
 144. Shen, Z., Xiao, Y., Kang, L., Ma, W., Shi, L., & Zhang, L. (2020). Genomic diversity of SARS-CoV-2 in coronavirus disease 2019 patients. *Clin infect Dis*.
 145. Thermo Fisher Scientific Inc. (2021) COVID-19 Testing Technologies. Recuperado de: <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/clinical/clinical-genomics/pathogen-detection-solutions/covid-19-sars-cov-2/pcr-antigen-testing-technologies.html?cid=fl-COVID19testingtechnologies> [Consultado el 20/10/2021]
 146. Touret, Franck et al.(2020) In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Nature Research: Scientific Reports*, v. 10, n. 13093
 147. Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., & Cuevas-Nasu, L. (2020). Encuesta Nacional

de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales. *Instituto Nacional de Salud Pública.* .

148. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al.(2021). Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.*
149. Tratner, I. (2003). SRAS : 1. Le virus. *Med Sci.*
150. Thachil, J. (2020). The versatile heparin in COVID-19. *Jth.*
151. The Economist (2020), "New trade barriers could hamper the supply of masks and medicines" Recuperado de: <https://www.economist.com/finance-and-economics/2020/03/11/new-trade-barriers-couldhamper-the-supply-of-masks-and-medicines>. [Consultado el 01/09/2021]
152. Urbiztondo, L., Borràs,E.,Mirada, G. (2021). Coronavirus vaccines. *vacunas*, 69-72
153. Vanzeler, M. L. (2021). USE OF AZITHROMYCIN TO TREAT COVID-19: A CRITICAL VIEW. *multidisciplinay Scientific Journal: nucleo do conhecimento.*
154. Van den Borst B, et al.(2020) . Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020
155. Wang, X., Zhou, Z., Jianping , Z., Zhu, F., Yongyan , T., & Xinghua , S. (2020). A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis.*
156. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.*
157. Woo, P. C., K. P. Lau, S., F. Lam, C., Y. Lau, C., L. Tsang, A., N. Lau, J., . . . Yuen, K.-Y. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. *J Virol.*
158. Wyllie, A.L., et al. (2020) Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2020
159. Xia, S., Liu, Q., Wang, Q., Sun, Z., Su, S., Du, L., . . . Shibo , J. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) entry inhibitors targeting spike protein. *Elsevier Public Health Emergency Collection.*
160. Yin, Y., & Wunderink, R. (2018) MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. 2018.Wiley Public Health Emergency Collection
161. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., . . . Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, e38.
162. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al.(2020) . Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.*

