



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

---

**“SARS CoV-2: un análisis cualitativo de IgM e IgG mediante  
inmunoensayos de flujo lateral en personas vacunadas  
durante la etapa 1 de vacunación en México ”**

---

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

EDUARDO ALAIN VIEYRA SANTILLÁN

ASESOR: M. EN C. ANA LAURA VÁZQUEZ MARTÍNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2023



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  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN DRA. MARÍA 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**

**SARS CoV-2: un análisis cualitativo de IgM e IgG mediante inmunoensayos de flujo lateral en personas vacunadas durante la etapa 1 de vacunación en México.**

Que presenta el pasante: **Eduardo Alain Vieyra Santillán**

Con número de cuenta: **313252400** para obtener el título de: **Licenciado 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 09 de Mayo de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
<b>VOCAL</b>	Q.F.B Laura Gricelda Martínez Méndez	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B David Ladislao Sánchez	
<b>1er SUPLENTE</b>	M. en C Rubén Roberto González Fernández	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C Oscar Rodríguez Espinosa	

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

MCVB/cga\*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Primeramente a Dios, a la vida, al universo por hacer esto posible, a la universidad, gracias.*

*Cumplir con el objetivo académico más grande de mi vida no sería posible sin todas las enseñanzas de quien dedica su vida a transmitir los conocimientos; hoy finalmente puedo voltear al pasado y honrar el esfuerzo, dedicación y pasión de todos mis maestros, mis guías, mis mentores, gracias a todos y cada uno de ellos que me llenaron de sabiduría y poder, para llegar a este día, en especial a Teresa Rodriguez, Rocio Villa, Arcadia Beltran, Jose Escudero, Dolores Hernandez, Beatriz Gonzalez, Edith Padilla, que se plasmaron en mi mente y corazón como docentes ejemplares, pero sin duda a mi jurado de tesis que me apoyo en todo momento, en especial cuando dude del rumbo del trabajo, infinitas gracias, sobre todo, a la maestra Ana Laura, mi más profundo agradecimiento, reconocimiento y cariño hacía usted, porque fue clave en este largo proceso, desde los salones de clases hasta el día de mi examen profesional, muchas gracias por cruzarnos en el camino.*

*A Akira, que llegó cuando mi mundo se nublo y recién iniciaba este proyecto de tesis, te llevaré siempre conmigo, gracias por convertirte en mi compañera de clases virtuales y poder cerrar este ciclo.*

*A mi hermano, mi mejor amigo y compañero de vida, gracias por estar ahí y ser mi respaldo, gracias por todo lo que hemos creado, te amo.*

*A mis amigos de las distintas etapas de mi vida, a esos amigos que ya no están más pero sumaron a mi vida, gracias, pero sobre todo a ti mi Yoss, a Liz, gracias por estar cuando nadie más y brindarme su apoyo, son mis incondicionales.*

*A todos los participantes de este estudio, gracias por la confianza y por la disposición de colaborar en pro de encontrar respuestas sobre el COVID-19, aún, estando en tiempos difíciles de la pandemia, no fue en vano.*

## DEDICATORIA

Me debo completamente a mis padres, Araceli y Oscar, gracias por lograr este sueño de mi mano, sin nunca soltarme y siempre brindarme todo lo necesario para mi desarrollo, pues de lo contrario nada de lo que soy sería posible, esto es para ustedes y por ustedes. Hoy quiero que se sientan orgullosos de mí, de que formaron a una buena persona que desempeñará su profesión bajo los valores que me forjaron durante mi infancia; responsabilidad, amor, lealtad, honradez y sobre todo hacer el bien sin mirar a quien.

Este día alcanzamos el objetivo más largo que como equipo hemos emprendido, de inicio a fin juntos, y no me queda mas que decirles que hicieron un gran trabajo y que todo su esfuerzo valió la pena, que esas noches de desvelo, esos arduos días de trabajo al fin tuvieron su recompensa, jamás podré retribuirles todo el amor, atención y apoyo que me han dado y esto es un poco de lo que puedo hacer para pagarles esa inmensa dedicación que han tenido como padres, mi mas grande amor, respeto y eterno agradecimiento por ser mi motor más grande en la vida, mi fuente de inspiración, ejemplo de que con constancia, disciplina y pasión es posible cumplir lo que me proponga, así, puedo decirles que lo cumplí, los amo.

*“Quiero compartir con ustedes el secreto que me ha llevado a alcanzar todas mis metas: mi fuerza reside únicamente en mi tenacidad”.*

*Luis Pasteur*

<b>ÍNDICE</b>	
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>GENERALIDADES DE LOS VIRUS.....</b>	<b>10</b>
<b>¿QUÉ ES UN VIRUS?.....</b>	<b>10</b>
<b>HISTORIA DE LA VIROLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>COMPOSICIÓN MOLECULAR Y ESTRUCTURA VIRAL.....</b>	<b>13</b>
<b>ÁCIDOS NUCLEICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>PROTEÍNAS.....</b>	<b>14</b>
<b>LÍPIDOS Y CARBOHIDRATOS.....</b>	<b>17</b>
<b>REPRODUCCIÓN VIRAL.....</b>	<b>18</b>
<b>CLASIFICACIÓN VIRAL.....</b>	<b>20</b>
<b>FAMILIA CORONAVIRIDAE.....</b>	<b>22</b>
<b>ANTECEDENTES A SARS CoV-2.....</b>	<b>24</b>
<b>VIRUS SARS CoV-1.....</b>	<b>24</b>
<b>VIRUS MERS CoV.....</b>	<b>25</b>
<b>TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL.....</b>	<b>26</b>
<b>SARS COV-2 LA PANDEMIA DE COVID-19.....</b>	<b>27</b>
<b>ESTRUCTURA VIRAL.....</b>	<b>30</b>
<b>GLICOPROTEÍNA S (ESPIGA):.....</b>	<b>32</b>
<b>PROTEÍNA M (MEMBRANA):.....</b>	<b>34</b>
<b>PROTEÍNA E (ENVOLTURA):.....</b>	<b>35</b>
<b>PROTEÍNA N (NUCLEOCÁPSIDE):.....</b>	<b>36</b>
<b>HEMAGLUTININA-ESTERASA(HE):.....</b>	<b>37</b>
<b>POLIMORFISMOS.....</b>	<b>39</b>
<b>TRANSMISIÓN.....</b>	<b>42</b>
<b>MECANISMO DE INFECCIÓN.....</b>	<b>44</b>
<b>PROBABLES ORÍGENES.....</b>	<b>47</b>
<b>FILOGENIA.....</b>	<b>48</b>
<b>RESPUESTA INMUNE.....</b>	<b>52</b>
<b>RESPUESTA INMUNE INNATA.....</b>	<b>52</b>
<b>RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA.....</b>	<b>54</b>
<b>PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.....</b>	<b>59</b>
<b>MÉTODOS DE DETECCIÓN.....</b>	<b>60</b>
<b>PRUEBAS DE INMUNOCROMATOGRAFÍA (ANTICUERPOS).....</b>	<b>60</b>
<b>ANTÍGENOS.....</b>	<b>64</b>
<b>PCR.....</b>	<b>66</b>
<b>CUADRO DE INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA</b>	

<b>SARS CoV-2.....</b>	<b>67</b>
<b>VACUNAS CONTRA SARS COV-2.....</b>	<b>68</b>
<b>VACUNAS INACTIVADAS.....</b>	<b>69</b>
<b>VACUNA ATENUADA.....</b>	<b>69</b>
<b>VACUNA DE VECTOR VIRAL.....</b>	<b>69</b>
<b>VACUNA DE RNA MENSAJERO (RNAm).....</b>	<b>70</b>
<b>Vacunas de subunidades.....</b>	<b>71</b>
<b>OXFORD/ASTRAZENECA (VACUNA CHADOX1-S [RECOMBINANTE]).....</b>	<b>71</b>
<b>Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19:.....</b>	<b>73</b>
<b>SPUTNIK V.....</b>	<b>74</b>
<b>CORONAVAC.....</b>	<b>75</b>
<b>COVIDENCIA.....</b>	<b>76</b>
<b>VACUNACIÓN EN MÉXICO.....</b>	<b>78</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA DE SARS CoV-2 EN MÉXICO.....</b>	<b>83</b>
<b>TRATAMIENTOS CONTRA LA COVID-19.....</b>	<b>90</b>
<b>DEXAMETASONA.....</b>	<b>90</b>
<b>REMDESIVIR.....</b>	<b>91</b>
<b>TOCILIZUMAB.....</b>	<b>91</b>
<b>PAXLOVID.....</b>	<b>91</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>93</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES.....</b>	<b>93</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>93</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>94</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>100</b>
<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>112</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>124</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>125</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>127</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 ELEMENTOS CONSTITUTIVOS DE LAS PARTÍCULAS VIRALES.....	13
FIGURA 2 SIMETRÍA HELICOIDAL DE LOS VIRUS.....	15
FIGURA 3 SIMETRÍA ICOSAÉDRICA DE LOS VIRUS.....	15
FIGURA 4 SIMETRÍA BINARIA Y SIMPLE DE LOS VIRUS.....	16
FIGURA 5 ENVOLTURA O MEMBRANA VIRAL DE LOS VIRUS.....	17
FIGURA 6 FASES DE LA REPRODUCCIÓN VIRAL.....	19
FIGURA 7 ESTRUCTURA MOLECULAR FAMILIA CORONAVIRIDAE.....	22
FIGURA 8 CICLO VIRAL DEL SARS-COV-1, SARS COV-2 Y MERS COV.....	26
FIGURA 9 SECUENCIA FASTA DE SARS COV-2.....	28
FIGURA 10 MAPA GENÉTICO DEL SARS-COV-2.....	31
FIGURA 11 PROTEÍNA S.....	30
FIGURA 12 SECUENCIA FASTA DE PROTEÍNA M SARS COV-2.....	31
FIGURA 13 PROTEÍNA M.....	34
FIGURA 14 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA E DE SARS COV-2.....	35
FIGURA 15 PROTEÍNA E.....	35
FIGURA 16 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA N DE SARS CoV-2.....	36
FIGURA 17 PROTEÍNA N.....	36
FIGURA 18 PROTEÍNA HE.....	37
FIGURA 19 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA E DE SARS COV-.....	38
FIGURA 20 PROTEÍNAS ESTRUCTURALES DEL VIRUS SARS COV-2.....	38
FIGURA 21 TASA DE MUTACIÓN EN GENOMAS VIRALES.....	39
FIGURA 22 MECANISMO DE INFECCIÓN DE SARS-COV-2.....	46
FIGURA 23 PROBABLES ORÍGENES.....	47
FIGURA 24 ÁRBOL FILOGENÉTICO DEL VIRUS SARS CoV-2.....	49
FIGURA 25 FASE INICIAL DE LA INFECCIÓN POR SARS CoV-2.....	56
FIGURA 26 TORMENTA DE CITOQUINAS.....	57
FIGURA 27 TORMENTA DE CITOCINAS.....	58
FIGURA 28 MEDIDAS PREVENTIVAS CONTRA LA COVID-19.....	59
FIGURA 29 ESTRUCTURA DE UNA PRUEBA DE INMUNOCROMATOGRAFÍA DE FLUJO LATERAL.....	61
FIGURA 30 PRUEBAS RÁPIDAS DE ANTICUERPOS.....	62
FIGURA 31 COMPORTAMIENTO DE DIFERENTES MÉTODOS DE DETECCIÓN.....	63
FIGURA 32 SENSIBILIDAD ANALITICA DE RT-QPCR.....	63
FIGURA 33 PERÍODOS DE TRANSMISIBILIDAD.....	67
FIGURA 34 TECNOLOGÍA DE VACUNAS.....	68
FIGURA 35 MÉTODOS EMPLEADOS EN LAS VACUNAS.....	70
FIGURA 36 VACUNAS EN MÉXICO.....	77
FIGURA 37 ETAPAS DE VACUNACIÓN SARS COV-2 EN MÉXICO DURANTE 2021-2022.....	80
FIGURA 38 VACUNAS ADMINISTRADAS EN MÉXICO.....	82
FIGURA 39 MAPA CON LA TASA DE INCIDENCIA DE CASOS ACTIVOS ESTIMADOS DE COVID-19.....	83
FIGURA 40 INCIDENCIA ACUMULADA POR ENTIDAD DE RESIDENCIA.....	84
FIGURA 41 INCIDENCIA POR EDAD.....	85

FIGURA 42 DECESOS OCASIONADOS POR COVID-19.....	86
FIGURA 43 MAPA DE VACUNAS ADMINISTRADAS A NIVEL MUNDIAL.....	88
FIGURA 44 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS.....	92
FIGURA 45 PRUEBAS DE FLUJO LATERAL 2019-NCOV IgG/IgM.....	100
FIGURA 46 CONTROLES DE PRUEBAS DE FLUJO LATERAL 2019-NCOV IgG/IgM.....	101
FIGURA 47 PRUEBAS REALIZADAS.....	102
FIGURA 48 FRECUENCIA DE PERSONAS VACUNADAS.....	105
FIGURA 49 FRECUENCIA DE LOS INDIVIDUOS MAYORES Y MENORES DE 60 AÑOS .....	106
FIGURA 50 FRECUENCIA DEL SEXO BIOLÓGICO DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS .....	106
FIGURA 51 FRECUENCIA DEL PADECIMIENTO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS.....	107
FIGURA 52 FRECUENCIA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS PRESENTES EN LOS INDIVIDUOS.....	107
FIGURA 53 FRECUENCIA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS PRESENTES EN LOS INDIVIDUOS.....	108
FIGURA 54 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS Ig.....	110
FIGURA 55 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG.....	110
FIGURA 56 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG + .....	111
FIGURA 57 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgM+ (PRUEBA 1) VS IgG + (PRUEBA 2) .....	111
FIGURA 58 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IGM +.....	112

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 DEFINICIÓN DE ACUERDO AL COMITÉ INTERNACIONAL DE TAXONOMÍA VIRAL (ICTV).....	21
TABLA 2 LABORATORY DIAGNOSIS OF INFECTIOUS DISEASES.....	23
TABLA 3 VALORES DE R0 EN DIVERSOS PAÍSES DEL MUNDO.....	43
TABLA 4 VARIANTES DE PREOCUPACIÓN SEGÚN LA OMS.....	51
TABLA 5 INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SARS CoV-2.....	67
TABLA 6 CRONOLOGÍA DE REGISTRO ANTE LA COFEPRIS DE VACUNAS CONTRA SARS CoV-2 EN MÉXICO.....	81
TABLA 7 NÚMERO DE PERSONAS VACUNADAS AL FINALIZAR LAS 5 ETAPAS DE LA BRIGADA CORRECAMINOS HACÍA FINALES DE MARZO 2022.....	82
TABLA 8 MAYOR NÚMERO DE CASOS ABSOLUTO EN LOS PRIMEROS DIEZ PAÍSES...87	
TABLA 9 NÚMERO DE DEFUNCIONES EN LOS CINCO PRIMEROS PAÍSES.....	88
TABLA 10 LISTA DE PAÍSES CON MAYOR CANTIDAD DE DOSIS ABSOLUTAS DE VACUNAS CONTRA LA COVID-19 HAN ADMINISTRADO A SU POBLACIÓN .....	89
TABLA 11 LISTA DE PAÍSES CON MENOR PORCENTAJE DE VACUNAS ADMINISTRADAS A SU POBLACIÓN CONTRA LA COVID -19.....	90
TABLA 12. PREVALENCIA ABSOLUTA DE ANTICUERPOS EN LAS VACUNAS EVALUADAS.....	109
TABLA 13. PREVALENCIA PORCENTUAL DE ANTICUERPOS EN LAS VACUNAS EVALUADAS .....	109

## **ABREVIATURAS**

OMS: Organización Mundial de la Salud

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU

DNA: Ácido desoxirribonucleico

RNA: Ácido ribonucleico

Nm: nanómetro

ICTV: Comité internacional de taxonomía viral

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave

MERS: Síndrome respiratorio de Medio Oriente

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa inversa

HE: Hemaglutinina esterasa

RTC: Replicasa transcriptasa

RE: Retículo endoplasmático

PRR: Receptores de reconocimiento de patrones

PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos

TLRs: Receptores tipo toll

IFN: Interferón

IL: Interleucina

IRF: Factor regulador de interferón

CCL: Quimiocinas de cisteínas adyacentes

NFKB: Factor nuclear K B

IgM: Inmunoglobulina M

IgG: Inmunoglobulina G

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

PAHO: Organización Panamericana de la Salud

Ab: Anticuerpo

CDC: Centro para el control y la prevención de enfermedades de los EEUU

PDR: Pruebas diagnósticas rápidas

## **GENERALIDADES DE LOS VIRUS**

### ***¿QUÉ ES UN VIRUS?***

“La palabra virus significa “veneno”, palabra derivada del latín viscum o del sánscrito visam, aunque por el latín significa también “líquido lamoso”, y por el griego, el prefijo vir corresponde a “fluido vital”, es decir, “masculinidad.” (Volcy, 2009).

Los virus son entidades biológicas que para replicarse necesitan estrictamente de una célula hospedera, por ello, son considerados también como parásitos intracelulares obligados. Los virus forman parte de los agentes infecciosos más pequeños que se conocen, por ello, también son considerados como complejos macromoleculares que miden de 20 a 300 nm de diámetro, su genoma está constituido por un solo tipo de ácido nucleico RNA o DNA y pueden ser de cadena sencilla o doble según el virus que se trate, esta información genética se replica únicamente dentro de células vivas utilizando la compleja maquinaria biosintética de éstas para orquestar la síntesis de partículas especializadas. Una vez fabricadas en su totalidad las partículas especializadas, los virus se ensamblan en nuevas partículas virales en el interior de la célula infectada y son liberados por lisis o por gemación adquiriendo así capacidad para infectar otras células.

### ***HISTORIA DE LA VIROLOGÍA***

El origen de los virus es bastante incierto, aunque existen diversas teorías acerca de su origen como las hipótesis de reducción, escape o coevolución, sin embargo estas siguen siendo sólo hipótesis. Conocer más acerca de su origen resulta una tarea muy complicada pues, a diferencia del resto de los organismos vivos estos no dejan rastros fósiles, lo cual, dificulta las tareas de investigación.

En muchas culturas distribuidas a lo largo del planeta y en diferentes épocas, como los egipcios o las culturas greco-romanas, existe información acerca de enfermedades que hoy conocemos tienen su origen etiológico en un agente viral, como en el caso de la viruela, poliomielitis o rabia, estos hallazgos fueron descubiertos principalmente en las momias y en grabados que evidencian rasgos característicos de enfermedades virales,

como las cicatrices ocasionadas por la viruela o en escritos babilónicos describiendo el cuadro clínico de la rabia (Prescott, 2011).

En general, el mejoramiento del microscopio óptico en el año de 1673 por Antoine Van Leeuwenhoek supuso un avance sumamente importante para la ciencia, pues fueron los primeros encuentros con el mundo microbiológico (únicamente se podían observar bacterias, hongos y parásitos). La relación entre microorganismos y el concepto de enfermedad, no surgió rápidamente y no fue hasta el desarrollo de nuevas tecnologías y técnicas que esta relación pudo ser postulada, estudiada y finalmente explicada. En la segunda mitad del siglo XIX, etapa en que la bacteriología emergió como una nueva disciplina, siendo pioneros en ella Louis Pasteur y Robert Koch, estos últimos considerados los padres de la bacteriología gracias a sus aportes (Prescott, 2011).

A lo largo del siglo XIX los avances en el área fueron progresando a un gran ritmo. Dentro de estos avances, se desarrollaron filtros para “descontaminar” (más tarde se comprendió que algunos tenían la capacidad de esterilizar fluidos) los caldos bacterianos muy frecuentemente utilizados en la época, los filtros bacteriológicos más emblemáticos fueron los de Kieselgurh, Seitz, Kitasato, Berkefeld y Chamberland, empleando estas herramientas a finales del siglo XIX, precisamente en el año de 1898 el microbiólogo holandés Martinus Willem Beijerinck presentó sus investigaciones a la Academia de Ciencias de Amsterdam, basadas en los estudios previos de Dimitrii Iosifovich Ivanovsky, el cual fue el primero en reconocer un microorganismo filtrable (en filtros esterilizadores), submicroscópico y diferente de la bacteria como posible agente causal de la enfermedad del mosaico de tabaco. En estos estudios Beijerinck se encargó de describir al agente causal como una entidad viviente y submicroscópica que se reproduce, es dependiente de la célula y con replicación intracelular. Mediante inoculaciones sencillas y en serie, demostró que el patógeno se multiplica en la planta y que se transporta dentro de ella de manera pasiva. En dicha investigación Beijerinck menciona que el agente causal de la enfermedad del mosaico del tabaco no era una bacteria vegetativa ni una espora bacteriana porque se destruye a altas temperaturas, sino más bien una entidad acelular que penetraba y con capacidad de difundir en el

agar, o sea, un patógeno activo bajo una forma soluble o de moléculas disueltas en el agua, describiéndolo en sus escritos como un *contagium vivum fluidum*. Bajo esa premisa Beijerinck realizó su teoría “los fluidos vivos contagiosos pueden reproducirse únicamente dentro de células vivas”, una idea bastante innovadora y revolucionaria para aquellos tiempos, retomando el término “virus” que hasta entonces su significado se limitaba a toxina o veneno. Para el año de 1899 Friedrich Loeffler y Froch realizaron experimentos como los de Ivanovski y Beijerinck, sin embargo, trabajaron con el agente causal de la fiebre aftosa (Aphthovirus) bajo la teoría de que podría tratarse únicamente de una toxina, al terminar los experimentos, concluyeron que la cantidad de toxina había incrementado, por lo cual el agente causal podía multiplicarse, estos eventos son considerados los primeros acercamientos a una nueva disciplina, la virología.(Carbajal, 2014)

Durante los primeros años del siglo XX el desarrollo de la virología seguía basada en técnicas bacteriológicas, y los conceptos de “virus” eran poco concretos, hasta este punto las definiciones se basaron únicamente en el tamaño diminuto de éstos y en la capacidad para atravesar filtros esterilizadores, si bien, numerosas aportaciones hubo en estos años la más significativa fue que se tenía certeza que los virus son entidades de tamaños desconocidos imposibles de ser observados con los microscopios de la época.

En 1935 el químico estadounidense Wendell Stanley se encargó de aislar por primera vez un agente viral, el virus del mosaico del tabaco, lo cual abrió una gran brecha en el área de la investigación de éstos, justamente el trabajo de Stanley consiguió que por primera vez en la historia se pudieran hacer estudios químicos estructurales de un virus purificado. Estos estudios demostraron las características proteicas de los virus. El hecho más importante que marcó un despunte en la virología fue la invención del microscopio electrónico, pues con ello fue posible la visualización de los virus.(Carbajal, 2014)

A partir de la invención del microscopio electrónico la virología tomó gran importancia como disciplina emergente, apoyado por el desarrollo de cultivos libres de bacterias (gracias al descubrimiento de los antibióticos). En 1948 Seller y Enders lograron la

replicación viral “*in vitro*”, dando pie a una nueva era de la virología. Los avances en otras áreas tuvieron su impacto en la virología moderna, en 1953 el modelo de la doble hélice del DNA por Watson y Crick, sentando las bases de la biología molecular, rama de la cual la virología se apoyaría en las siguientes décadas para profundizar los conocimientos del área. A 80 años de los avances más sólidos e importantes en el área de virología, se siguen describiendo nuevos virus, nuevas clasificaciones, nuevas formas de diagnóstico e inclusive el estudio de los virus en favor de la salud humana (Carbajal, 2014).

### COMPOSICIÓN MOLECULAR Y ESTRUCTURA VIRAL

Una de las definiciones más aceptadas sobre los virus es aquella que los aborda desde el punto de vista molecular, el cual los define como “complejos supramoleculares” constituidos esencialmente por proteínas y ácidos nucleicos, sin embargo, ahora sabemos que además de estas biomoléculas los lípidos y carbohidratos participan como elementos constitutivos de los virus, formando membranas que protegen a los ácidos nucleicos, de este modo, es importante dar detalle de éstos para lograr describir su naturaleza. (Carbajal, 2014).

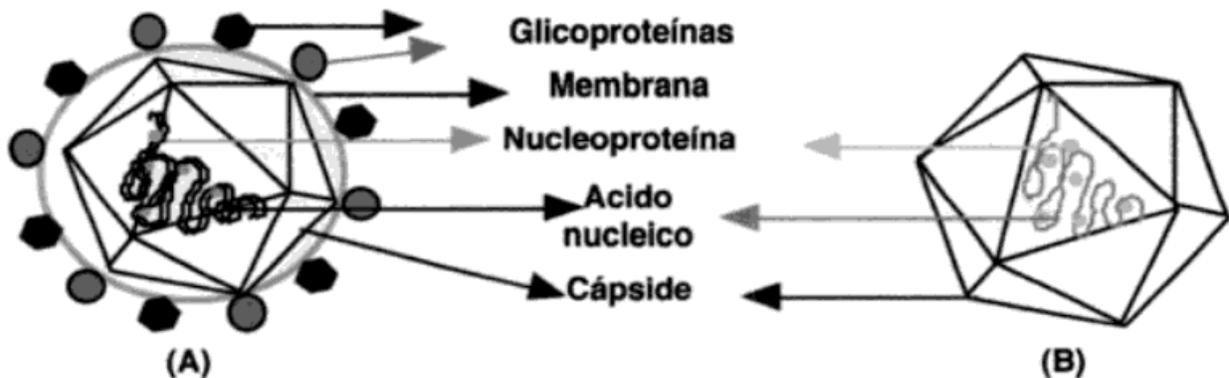


FIGURA 1. Elementos constitutivos de las partículas virales cubiertas (A) y (B) desnudas recuperado de Vargas C.M., (2016), Virología Médica, El Manual Moderno, Colombia, 766pp.

## **ÁCIDOS NUCLEICOS**

En los ácidos nucleicos se encuentra codificada la información genética encargada de orquestar cualquier mecanismo presente en los virus, gracias a la secuencia de éstos se da origen al genoma viral, el cual es único para cada tipo de virus, inclusive diferente entre virus de la misma familia. El número de bases contenidas en dicho genoma corresponden a la complejidad de los virus, es decir, a mayor número de bases más complejos son los virus, con ello también existen diferentes formas en las que el genoma es distribuido y agrupado, puede tratarse de cadenas lineales, circulares o en segmentos, cada particularidad agrega rasgos característicos para cada virus. Las cadenas que constituyen el genoma viral puede estar formado por DNA o RNA, sin embargo, en los genomas virales tenemos cadenas simples, dobles, de sentido positivo o negativo, según el tipo de virus del que se trate. Esta información genética está protegida del ambiente externo, por una serie de moléculas altamente especializadas, de este modo hablamos del siguiente constituyente.

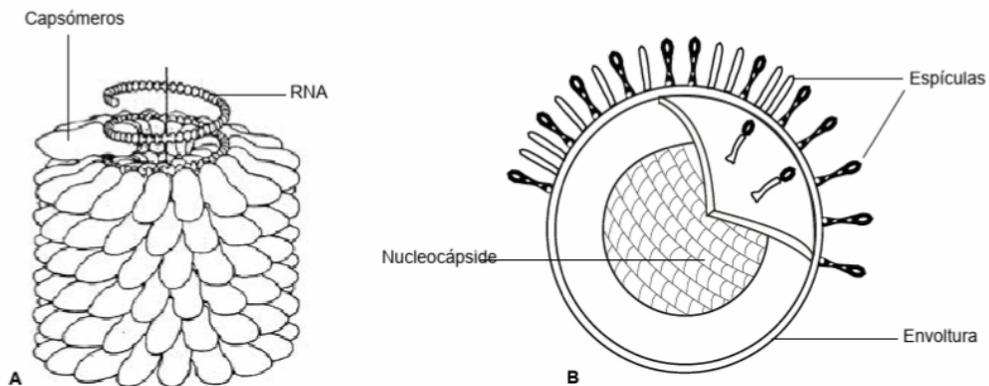
## **PROTEÍNAS**

Las proteínas representan entre el 50-90% de composición de un virus, éstas proteínas se encuentran en diferente número según el virus que se trate, en general van de las 2 a 30 proteínas diferentes las cuales se clasifican en dos grandes ramas; proteínas estructurales y no estructurales.

Las proteínas virales tienen diferentes funciones:

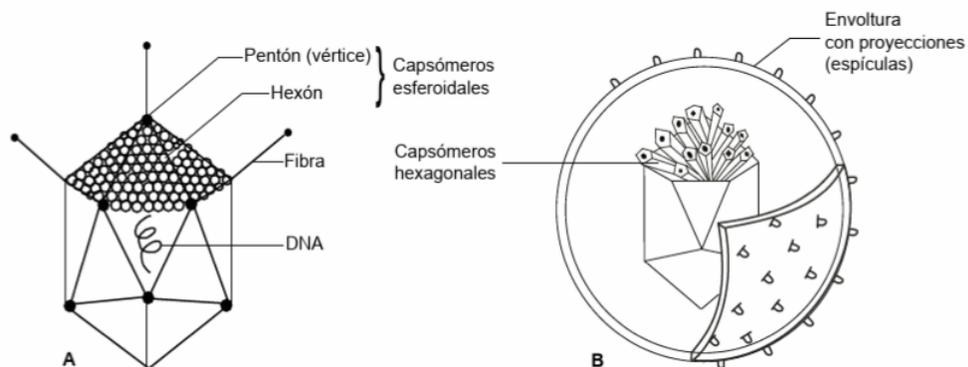
1. Función reguladora
  2. Nucleoproteínas
  3. Estructural
  4. Enzimática
- Proteínas estructurales: Como su nombre lo dice, estas proteínas forman parte de la estructura del virus, brindando así protección con el entorno, estabilidad de su genoma, facilita la adherencia y la penetración del virus en cuanto establece contacto con una nueva célula susceptible, etc. Estas proteínas son agrupadas en unidades llamadas capsómeros que en conjunto forman la

cápside, estos capsómeros se agrupan de manera muy particular para cada virus, pueden ser icosaédricas, helicoidales o complejas (Carbajal, 2014). La cápside viral está constituida esencialmente por unidades proteicas de bajo peso molecular (capsómeros) las cuales se integran en nuevas unidades de mayor tamaño (protómero), estas proteínas a su vez tienen características que les permiten unirse progresivamente hasta formar nuevas subunidades, estos capsómeros pueden ser de una única proteína o de diferentes. La principal función de la cápside viral es brindar una protección al material genético del medio externo, protegiéndolo de este modo de la degradación principalmente (Tortora, 2014).



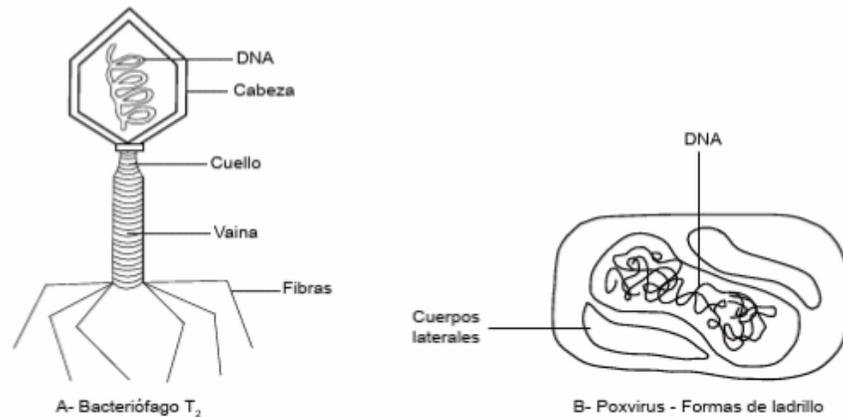
**Figura 2. SIMETRÍA HELICOIDAL DE LOS VIRUS**

En la figura 2 podemos hallar en A) la representación de un virus desnudo, mientras que en B) un virus envuelto recuperado de: CARBAJAL G., (2014, 792 PP.) *VIROLOGÍA MÉDICA*. (4A ED.). ARGENTINA, CORPUS LIBROS MÉDICOS Y CIENTÍFICOS



**Figura 3. SIMETRÍA ICOSAÉDRICA DE LOS VIRUS**

En la figura 3 podemos hallar en A) la representación de un virus desnudo, mientras que en B) un virus envuelto recuperado de: CARBAJAL G., (2014, 792 PP.) *VIROLOGÍA MÉDICA*. (4A ED.). ARGENTINA, CORPUS LIBROS MÉDICOS Y CIENTÍFICOS



**Figura 4. SIMETRÍA BINARIA Y SIMPLE DE LOS VIRUS**

En la figura 4 podemos hallar en A) la representación de un virus de simetría binaria, mientras que en B) un virus complejo recuperado de: CARBAJAL G., (2014, 792 PP.) *VIROLOGÍA MÉDICA*. (4A ED.). ARGENTINA, CORPUS LIBROS MÉDICOS Y CIENTÍFICOS

- **Proteínas no estructurales:** Este tipo de proteínas no forman parte inicial del virus, de manera particular no se encuentran presentes en el virión (partícula viral antes de infectar una célula) y son expresadas más tarde (una vez efectuada la infección), por lo general, éste tipo de proteínas suelen ser de tipo enzimático, cuya principal función es favorecer la proliferación de los virus por medio de su replicación, es decir, la principal actividad de las proteínas no estructurales se puede encontrar en las fases de replicación y traducción, siendo principalmente proteínas de naturaleza enzimática con actividad proteolítica, polimerasas, elicadas, exoribonucleasas y endonucleasas, entre otras. (Carbajal, 2014). Por otra lado la función reguladora está dominada en su mayoría por proteínas no estructurales, tienen su principal acción en la modulación de la actividad biosintética de la célula hospedera, con el objetivo de beneficiar al virus. Esta clase de proteínas tiene como principal función detener la síntesis de macromoléculas de la célula hospedera, afectando de este modo mecanismos de la respuesta inmune, favoreciendo la expresión de genes y brindando de este modo la protección necesaria para que el virus siga su ciclo viral. Las proteínas reguladoras se sintetizan en estadios muy tempranos de la infección y en fases tempranas del ciclo reproductivo viral (Manuel Cordoba, 2002).

## LÍPIDOS Y CARBOHIDRATOS

Estas biomoléculas no se encuentran en todos los virus, en general, ellas se pueden localizar en una estructura llamada envoltura viral o membrana de origen celular, la cual, está formada principalmente por lípidos, esta envoltura suele tener carbohidratos incrustados en ella, los carbohidratos funcionan como receptores para identificar a sus homólogos de la célula hospedadora.

Una vez descritos los componentes moleculares de los virus, resulta de gran importancia abordar las estructuras que podemos hallar de manera general en ellos. Como primera estructura tenemos al virión; el cual es la partícula viral capaz de causar infección, completa y totalmente desarrollada compuesta por algún tipo de ácido nucleico y rodeado por un tipo de cubierta proteica en el exterior de la célula hospedadora llamada cápside (Tortora, 2014).

Podemos hallar en un gran número de virus una estructura llamada nucleocápside lo cual hace alusión a un conjunto de biomoléculas de origen de ácidos nucleicos (generalmente organizado de forma helicoidal) y proteico, constituyendo de este modo el genoma viral (Manuel Cordoba, 2002).

Por último y no menos importante tenemos la envoltura o membrana viral constituida por una bicapa de lípidos asociada con glucoproteínas (Manuel Cordoba, 2002).

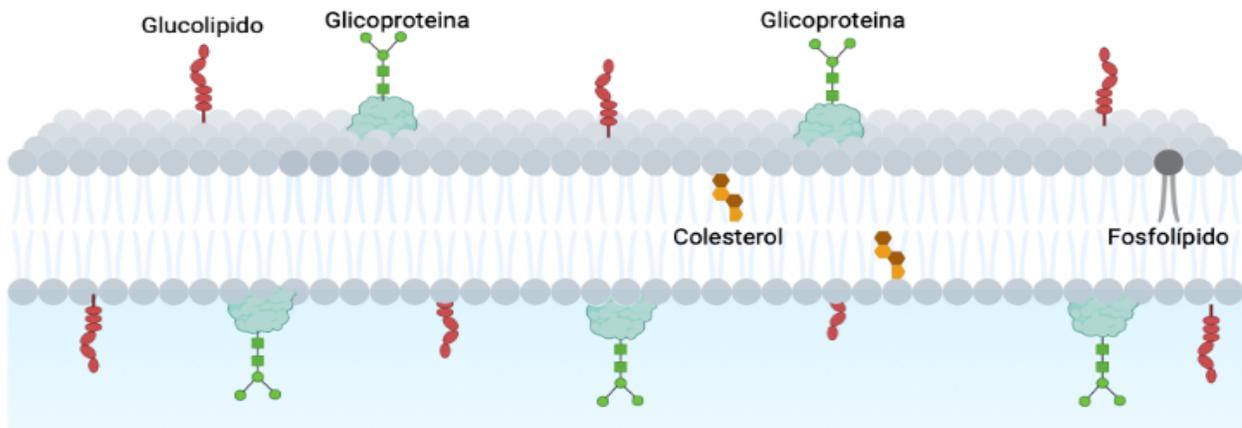


Figura 5. ENVOLTURA O MEMBRANA VIRAL DE LOS VIRUS

En la figura 5 se puede observar la bicapa de lípidos en la cual se encuentran glicoproteínas y glucolípidos. Creado con plataforma "BioRender.com"

## REPRODUCCIÓN VIRAL

La replicación viral es un proceso complejo, altamente especializado y único para cada individuo, en este proceso los complejos enzimáticos de los virus y de sus células hospederas se encargan de llevar a cabo una replicación del material genético y consigo, de todos sus componentes estructurales, a diferencia de todos los organismos vivos conocidos hasta nuestros días, los virus no tienen la capacidad de desarrollarse, multiplicarse, o llevar algún proceso biológico fuera de su célula hospedadora o célula hospederas, es por ello que los virus se han considerado a lo largo de la historia como parásitos intracelulares obligados y únicamente tienen la capacidad de infectar en células vivas. El proceso de replicación se lleva a cabo en poco tiempo confiriendo de gran capacidad de multiplicación viral en periodos cortos de tiempo. Es en este mismo proceso es donde la información genética viral contenida en el ácido nucleico del virus (DNA o RNA) sufre cambios (mutaciones) las cuales pueden suponer una mejora evolutiva frente a su célula hospedadora o simplemente un error que ocasione la inviabilidad del mismo. De manera particular, los virus de RNA son más susceptibles a las mutaciones, pues a diferencia de los virus de DNA éstos no cuentan con mecanismos reparadores de errores (*Carbajal, 2014*).

El proceso de replicación viral se lleva a cabo en distintas fases o pasos:

1. **ADSORCIÓN O ADHERENCIA:** interacción virión-célula hospedera, mediante las partes complementarias de ambos, del lado viral podemos encontrar moléculas de unión mientras que del otro hallamos los receptores de membrana. Es en este paso donde la célula en cuestión y el virus deben tener afinidad entre sí, en caso contrario el proceso se detiene aquí, es por ello que los virus tienen la capacidad selectiva a ciertos órganos o tejidos (*Manuel Cordoba, 2002*).
2. **PENETRACIÓN:** Una vez superadas las barreras de la piel, mucosas, y condiciones ácidas o básicas, los virus poseen varios mecanismos para el ingreso a las células hospederas. Se sugiere un mecanismo de englobamiento por endocitosis que se conoce como viropexis mediado por receptores, o bien, por un fenómeno de fusión de membranas en el caso de virus envueltos, así

mismo algunos virus experimentan una penetración de “paso directo”, especialmente cuando se trata de virus muy pequeños (Manuel Cordoba, 2002).

3. **DECAPSIDACIÓN O DESNUDAMIENTO:** el virus experimenta un proceso mediante el cual se remueve la cápside viral permitiendo la liberación del material genético para su posterior interacción con la célula hospedera. (Carbajal, 2014).
4. **LIBERACIÓN:** última fase de la replicación viral que consiste en la liberación de los viriones al medio extracelular con capacidad infectiva (Carbajal, 2014).

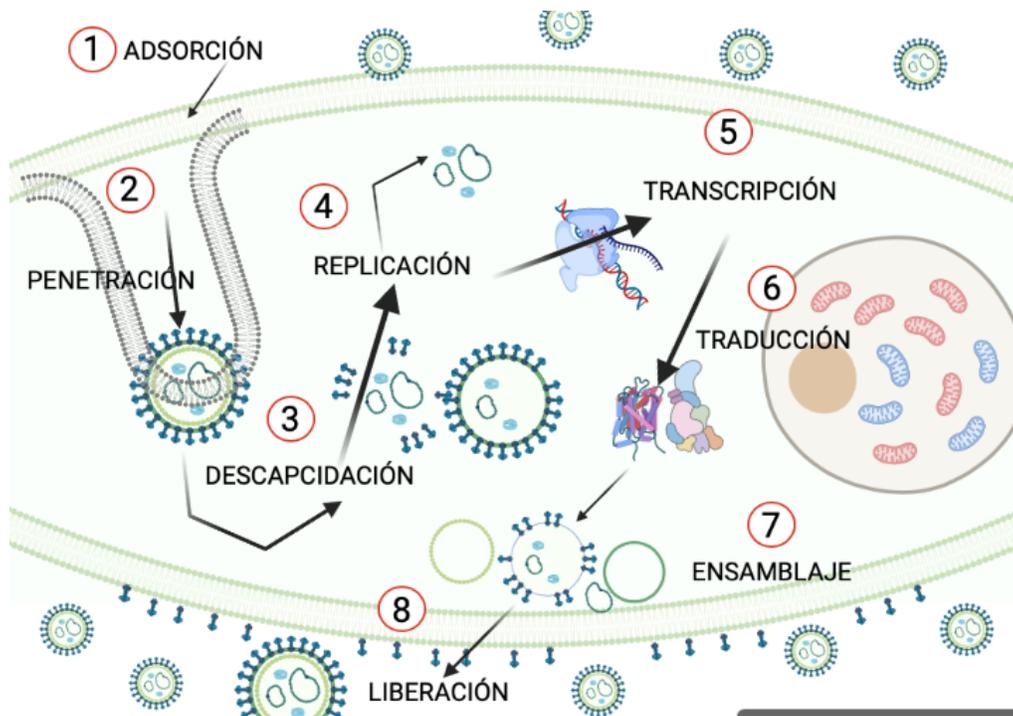


FIGURA 6. FASES DE LA REPRODUCCIÓN VIRAL

Aspectos generales del ciclo de replicación de un virus envuelto con genoma replicativo en el citosol. Creado con plataforma “BioRender.com”

En algunos tipos de virus se pueden identificar fases complementarias a las descritas anteriormente, sin embargo, depende estrictamente del tipo de virus, de este modo, las fases que todo proceso de reproducción viral necesita llevar a cabo para tener éxito son 4: 1) Adsorción o adherencia 2) Penetración 3) Descapsidación o desnudamiento y 4) Liberación, sin embargo algunos virus desarrollan las fases de eclipse y/o latencia:

5. **ECLIPSE:** estadio en el que no se observan viriones en el interior y exterior de la célula.
6. **LATENCIA:** en esta etapa el virus no progresa a la infección del individuo, debido a que se encuentra en un periodo de incorporación del material genético viral al celular *(Carbajal, 2014)*.

## **CLASIFICACIÓN VIRAL**

Los virus se han intentado clasificar con base en características morfológicas, estructurales, de acuerdo al cuadro clínico presentado, con base al hospedador infectado, formas de transmisión, simetría de la cápside, tropismo, naturaleza del ácido nucleico, lugar de replicación entre otros criterios más, sin embargo existen ambigüedades en dichas clasificaciones, dentro de las clasificaciones más acertadas encontramos la clasificación implementada por David Baltimore quien propuso un sistema de clasificación con base en el tipo de ácido nucleico contenido en cada virus y al mecanismo de replicación que presentan. *(Shors, 2009)*.

El sistema de clasificación de David Baltimore se basa en el entendido que para poder replicar cualquier material genético y llegar a la síntesis de proteínas, antes es necesario generar RNAm de cadena simple en sentido positivo (RNAm ss+), en todos los virus sin excepción. El mecanismo a seguir para llevar al RNAm es específico para cada familia viral, partiendo de estos hechos David Baltimore propuso una división en 7 grupos o clases virales de acuerdo al genoma de cada una de ellos:

- I Virus de DNA de cadena doble (DNAd)
- II Virus de DNA de cadena simple (DNAss)
- III Virus de RNA de cadena doble (RNAd)
- IV Virus de RNA de cadena simple en sentido positivo (RNA ss+)
- VI Virus de RNA de cadena simple en sentido negativo (RNA ss-)
- VII Virus de RNA de transcripción inversa
- VIII Virus de DNA de transcripción inversa

En el año de 1966 se dio la creación del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV), el cual es el órgano encargado de llevar a cabo una organización taxonómica de todos los virus conocidos y de aquellos que se están descubriendo. En la última actualización de ICTV en el año de 2021, quedó en que los virus se clasifican según la tabla 1 “Definición de acuerdo al comité internacional de taxonomía viral (ICTV)” (*British Society for Immunology, 2021*).

Definición de acuerdo al Comité Internacional de Taxonomía Viral (ICTV)	
Orden	Máximo nivel taxonómico en el que se clasifica un virus. Identifica un grupo de familias de virus que tiene características en común, no todos los virus tienen asignado un orden. El sufijo <i>virales</i> identifica un Orden.
Familia/Subfamilia	Grupo de géneros de virus que comparten características que los hacen distinto de otros. El sufijo <i>viridae</i> identifica a la Familia y el sufijo <i>virinae</i> identifica a la subfamilia.
Género/Subgénero	Grupo de especies de virus con características en común. El sufijo <i>-virus</i> identifica a un género.
Especies	Una clase filogenética de virus que constituyen una línea y que ocupa un nicho ecológico en particular, nivel taxonómico mas bajo reconocido por la ICTV.
Otras descripciones	
Serotipo	Un grupo de virus que se relacionan por tener antígenos en común.
Cepa	Un grupo de virus que está distribuido en un organismo en particular o en un área geográfica específica y que comparten características.
Aislado	Una población viral que se aisló de un hospedero o ambiente en particular, pero que no ha sido caracterizado. Una clona de virus derivada de una población viral también se puede designar como aislado.

**TABLA 1. DEFINICIÓN DE ACUERDO AL COMITÉ INTERNACIONAL DE TAXONOMÍA VIRAL (ICTV)**  
 La tabla 1 nos presenta la clasificación taxonómica de los virus, en ella se puede apreciar la jerarquía organizacional partiendo del orden, familia, género y especie. Recuperado de <http://liceaga.facmed.unam.mx/deptos/myp/wp-content/uploads/2019/11/Virologi%CC%81a-Manual-2019-2020.pdf>

En el estudio de los virus es común tomar las clasificaciones emitidas por el ICTV de acuerdo al orden de clasificación Familia/Subfamilia, como sucede con el SARS-CoV-2, perteneciente a la familia *Coronaviridae*, es por ello, que a partir de este punto se referirá al SARS CoV-2 como un perteneciente de dicha familia.

## FAMILIA CORONAVIRIDAE

Los virus de la familia **Coronaviridae** son un grupo muy amplio de distintos agentes virales los cuales tienen la capacidad de provocar infecciones respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas con diferentes cuadros clínicos y de distinta severidad en una gran cantidad de seres vivos, en el humano podemos encontrar los nuevos coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS), en animales inferiores los coronavirus suponen infecciones que carecen de importancia siendo hospedadores naturales (reservorios virales) de estos virus (Jawetz, 2016).

Los coronavirus contienen su información genética en cadenas de RNA<sup>ss</sup> + (27-32 Kb) dentro del grupo IV según la clasificación de Baltimore, estos virus cuentan con envoltura, en la superficie externa de la envoltura hay proyecciones en forma de espícula (peplómeros) de 20 nm de longitud aproximadamente, estas proyecciones simulan una corona solar, en la misma superficie se encuentran incrustadas las proteínas estructurales; Spike (S), proteína de membrana (M) y proteína de membrana (E) entre otras proteínas accesorias (Pastrian, 2020).

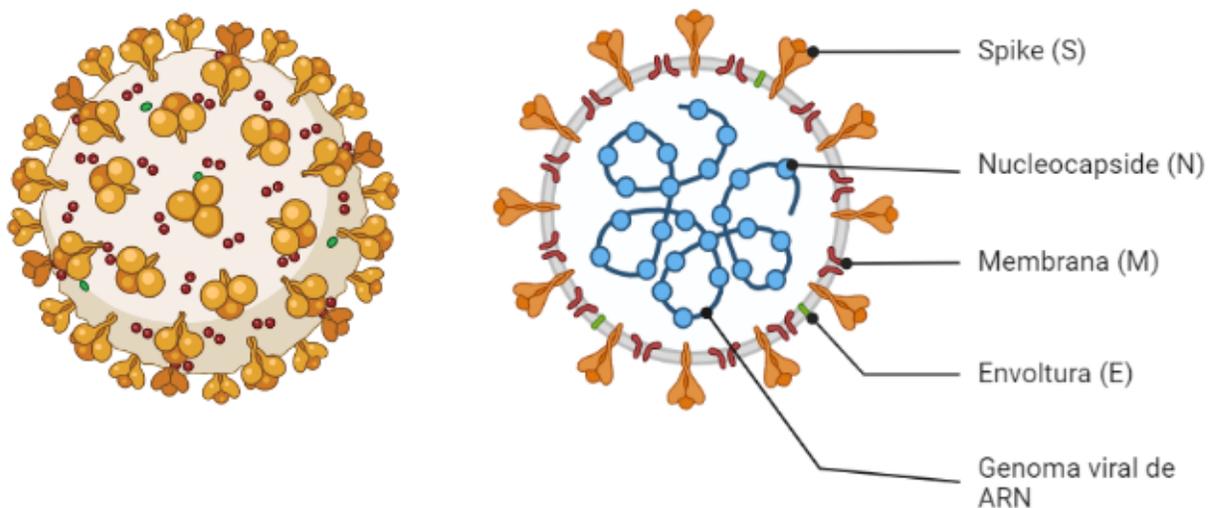


FIGURA 7. ESTRUCTURA MOLECULAR FAMILIA CORONAVIRIDAE  
Representación gráfica de la estructura viral de la estructura viral de la familia **CORONAVIRIDAE**. Creado con plataforma "BioRender.com"

Proteínas	PM (KDa)	Localización	Funciones
E2 (glucoproteína)	160-200	Proyecciones de envoltura	Unión a células hospedadoras
H1 (hemaglutinina)	60-66	Peplómero	Hemaglutinación
N (nucleoproteína)	47-55	Centro vírico	Ribonucleoproteína
E1 (Glicoproteína de matriz)	20-30	Envoltura	Proteína transmembrana
L (Polimerasa)	225	Célula infectada	Actividad polimerasa
S (Spike proteína)	180	Espículas	Actividad de fusión

TABLA 2. Modificada de Balows A y cols. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice, Nueva York, 1988, Springer-Verlag. Microbiología Médica StudentConsult, edited by Patrick R. Murray, et al., Elsevier, 2014. ProQuest Ebook Central. La tabla 2 nos presenta las principales proteínas estructurales de los coronavirus, así como el peso molecular, localización y funciones. Recuperado de: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/detail.action?docID=1746508>. Created from unam on 2022-02-11 19:50:12.

La familia **CORONAVIRIDAE** se clasifica de la siguiente manera:

- Subfamilia Orthocoronavirinae
  - Género Alphacoronavirus
  - Género Betacoronavirus
  - Género Deltacoronavirus
  - Género Gammacoronavirus
  - *Bafinivirus*
  - *Torovirus*
- Subfamilia Letovirinae
  - Género Alphaletovirus

Dentro de estas subfamilias existen 7 virus que tienen la capacidad de provocar infecciones en los humanos, en alphacoronavirus 229E y NL63 y en los betacoronavirus OC43, HKU1, SARS-CoV1, SARS-CoV2 y MERS-CoV.

Las infecciones por coronavirus afectan a personas con sistemas inmunes inexpertos o en decadencia (niños y ancianos principalmente así como personas inmunocomprometidas), las enfermedades producidas por coronavirus aparecen sin un patrón constante o bien en brotes durante los meses más fríos del año. En cada brote suele predominar una cepa diferente.

La detección de anticuerpos contra los coronavirus es constante en personas infectadas, sin embargo, la presencia de estos en el suero sanguíneo no es determinante para combatir nuevas infecciones por el mismo o diferente coronavirus. El resto de los coronavirus se encuentran en reservorios animales, siendo en su gran mayoría específicos para cada especie animal. La principal forma de transmisión de los coronavirus resulta de un intercambio de aerosoles provenientes de las secreciones respiratorias comprendiendo un periodo de incubación que oscila entre los 2-14 días según el género del que se trate *(Murray, 2014)*.

## **ANTECEDENTES A SARS CoV-2**

El virus del SARS-CoV-2 no es el primer integrante de la familia coronaviridae en tener la capacidad de generar enfermedad respiratoria grave. Previo a SARS-CoV-2 ya se tenía conocimiento de otros coronavirus causantes de enfermedades en humanos. Estos se pueden dividir de acuerdo con el grado de patogenicidad que provocan, es decir, como virus poco o altamente patógenos. Los coronavirus de baja patogenicidad corresponden a las especies 229E, HKU1, OC43 y NL63, por el contrario, los altamente patógenos corresponden al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al Síndrome Respiratorio Medio Oriente (MERS-CoV), los cuales, infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar la muerte *(Dennis H, 2021)*.

## **VIRUS SARS CoV-1**

El brote de SARS-CoV en 2003 se caracterizó por una enfermedad respiratoria grave, los primeros casos se reportaron en la provincia de Guangdong, en China, a finales del año 2002. La diseminación del virus se dio de manera progresiva principalmente en Asia y Canadá a través de viajes. Los últimos casos de SARS-CoV fueron reportados

en 2004. El brote de 2003 comprendió 8,098 casos probables de 29 países, con 774 muertes. En 2004 se notificaron en China otros nueve casos vinculados con un laboratorio de investigación, y desde entonces no se han notificado más casos. Un cambio en la secuencia genómica del virus de 29 pares de bases evolucionó durante el curso de la transmisión de persona a persona, y se cree que es la causa del final del brote. El virus tiene su sitio de acción en las vías respiratorias de los humanos, sin embargo, también podría detectarse en otros órganos como los riñones, el hígado e intestinos. El origen de este virus se cree zoonótico, proveniente de murciélagos, civetas de palma y se transmitió a los seres humanos en mercados de animales vivos. Los murciélagos de herradura chinos son reservorios naturales de coronavirus similares a SARS (*Riedel, 2020*).

### ***VIRUS MERS CoV***

El brote de MERS-CoV comenzó en el año 2012, al igual que SARS-CoV se caracterizó por ocasionar neumonía e insuficiencia respiratoria grave, la infección por este virus ocasiona el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) es una enfermedad respiratoria, el virus de MERS-CoV fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012. El origen de MERS-CoV se cree zoonótico, siendo los murciélagos y camellos sus principales reservorios (*Riedel, 2020*).

Aproximadamente el 30% de los individuos infectados tuvieron un desenlace fatal frente a la infección por MERS-CoV. El primer caso de infección por MERS-CoV desarrolló neumonía y falleció por falla orgánica múltiple. En un principio el virus se llamó coronavirus-EMC, posteriormente, se renombró como MERS-CoV. En 2013 se registró un brote en Al Hasa, Arabia Saudita, que se relaciona directamente al personal de salud. Para el año 2015 Corea del Sur se enfrentó a un brote, fue el segundo brote más grande después de Arabia Saudita, con 186 casos. El MERS-CoV hasta el año 2019 se diseminó por 27 países a nivel mundial. El país más afectado fue Arabia Saudita con 2,106 casos y 780 muertes. La secuencia genética del coronavirus del camello es coincidente en un 99% frente al MERS-CoV humano. A diferencia del

SARS-CoV, el MERS-CoV aún continúa en circulación causando brotes con un potencial riesgo epidémico mundial. (Velázquez, Ricardo, 2020)

SARS-CoV-2 presenta una similitud genómica de un 79 % con SARS-CoV y de un 50 % con MERS-CoV (Riedel, 2020).

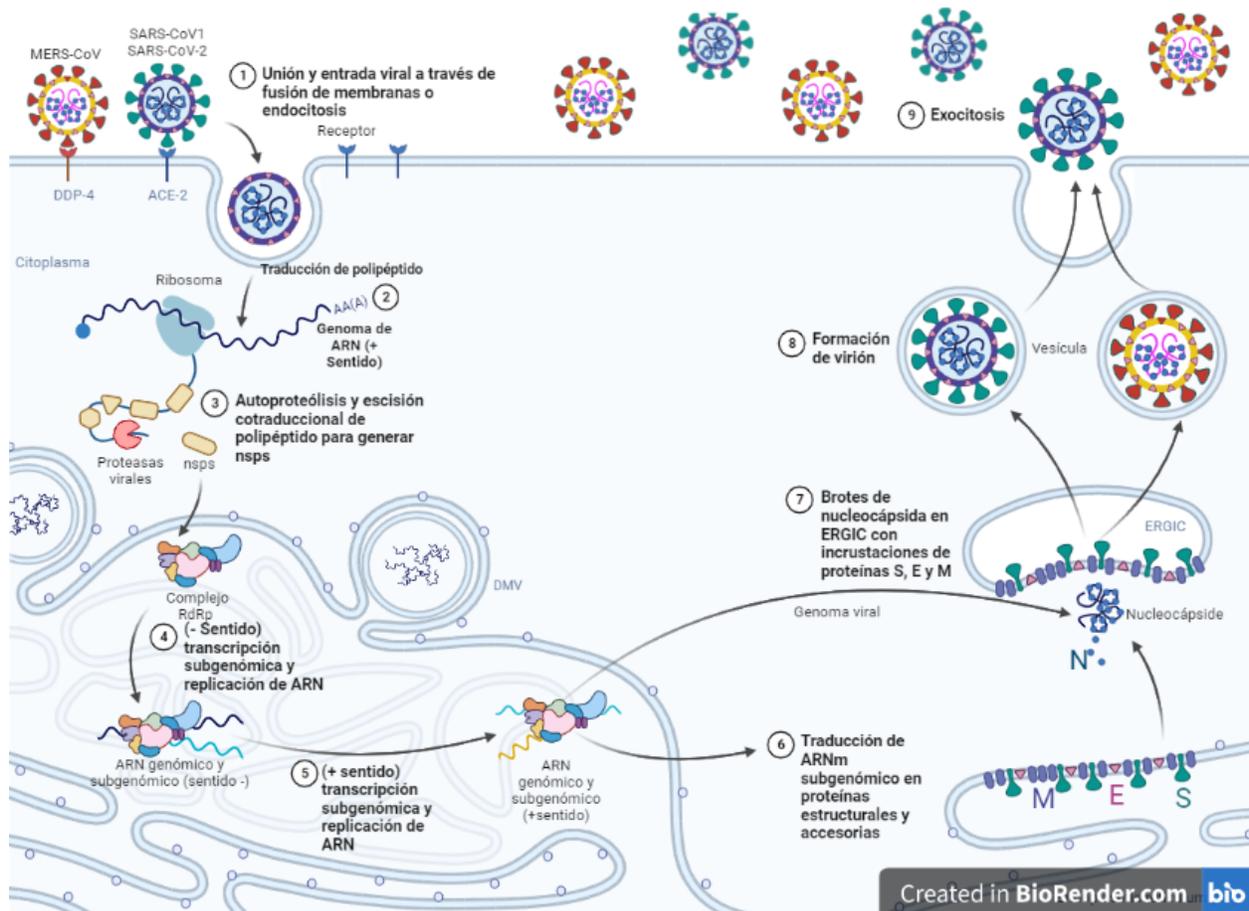


Figura 8. CICLO VIRAL DEL SARS-CoV-1, SARS CoV-2 y MERS CoV

En la figura 4 se puede apreciar el mecanismo de infección y replicación viral de los virus SARS-CoV-1 y MERS CoV, así como los organelos en los que sucede cada paso.

Creado con plataforma "BioRender.com"

## TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

Hasta antes de los virus de **SARS CoV-1** y **MERS SARS** las infecciones por coronavirus suponían un cuadro infeccioso de baja moderación, el cual al cabo de un par de días se supera sin complicaciones, sin embargo, a partir de la tercia viral mencionada anteriormente a partir del 2003 los cuadros infecciosos por coronavirus

comprometen la salud de un gran número de individuos infectados, suministrando tratamientos paliativos para los síntomas ocasionados más no para combatir la infección, terapias de mantenimiento, antiinflamatorios (corticosteroides y AINES según la severidad del cuadro clínico), anticoagulantes, antihistamínicos, entre otros. Al día de hoy existen tratamientos en desarrollo para las infecciones por coronavirus y una serie de vacunas aprobadas para su uso de emergencia. Ante la situación sanitaria de emergencia global.

Hasta antes de la pandemia por el nuevo coronavirus SARS CoV-2 y durante los primeros meses de evolución de la misma, las medidas preventivas se basan en la contención de la enfermedad a través del uso de cubrebocas, la total restricción de actividades no esenciales con la intención de cortar la cadena de contagios en centros de convivencia pública, lavado correcto de manos con agua y jabón, estornudo de etiqueta, aislamiento de pacientes, cuarentena de individuos con probabilidad de infección así como de aquellos diagnosticados y las restricciones de viaje entre diferentes países y en algunos, dentro de ellos mismos, así como el uso de guantes, batas, gafas y respiradores de alta eficiencia por parte de los trabajadores de la salud *(Riedel, 2022)*.

### **SARS COV-2 LA PANDEMIA DE COVID-19**

Se vivían los últimos días del año 2019 cuando se reportaron 27 casos de neumonía “atípica” sin un común denominador o bien, con un origen desconocido, estos brotes se desarrollaron en la provincia de Hubei, precisamente en Wuhan, China. Los cuadros clínicos presentados por los pacientes resultaban similares a los de una neumonía de tipo viral; con fiebre, tos seca. El surgimiento de estos casos levantó sospechas, sobre todo después de que varios de los pacientes que presentaban este cuadro clínico refirieron haber tenido un tipo de contacto con los distribuidores o vendedores en el mercado de mariscos y vida animal silvestre de Huanan, en este punto la información era escasa, sin embargo, el primer dato de importancia estaba sobre la mesa “los pacientes originales que presentaron la infección de origen desconocido estaban vinculados epidemiológicamente al mercado de mariscos” *(Mojica, Crespo 2020)*.

No fue hasta el 31 de diciembre de 2019 cuando la comisión municipal de salud de Wuhan notificó de estos casos a la OMS. La infección provoca una variedad de infecciones del tracto respiratorio humano que varían desde un resfriado leve hasta un síndrome de dificultad respiratoria grave, desde entonces se extendió rápidamente a Tailandia, Japón, Corea del Sur, Singapur e Irán en los primeros meses. A esto le siguió una amplia difusión viral en todo el mundo, incluidos España, Italia, EE.UU., Emiratos Árabes Unidos y el Reino Unido.

El uso de tecnologías para el diagnóstico de enfermedades no se hizo esperar, a 59 pacientes con cuadros clínicos desconocidos se les tomaron muestras del tracto respiratorio inferior y superior, muestras sanguíneas y de heces, con ellas realizaron las primeras investigaciones etiológicas, obteniendo como resultado la exclusión del virus de la influenza, Chlamydia pneumoniae y Mycoplasma pneumoniae, lo anterior fue mediante el uso de ensayos comerciales de detección de antígenos para posteriormente, ser confirmado por PCR. Otros patógenos respiratorios comunes, (Influenza A, influenza B, adenovirus humano, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, los coronavirus OC43, NL63, 229E y HKU1,) también fueron sometidos al estudio obteniendo un resultado negativo, estos estudios se llevaron a cabo mediante PCR cuantitativa (qPCR). Las investigaciones siguieron su curso y las muestras fueron sometidas a la prueba de RT-qPCR por medio de un plásmido WHCV mediante el cual, se pudo identificar la presencia de un coronavirus (hasta este punto se desconocía la existencia del nuevo coronavirus “2019-CoV”). Para el día 12 de enero de 2020, China hace pública la secuenciación del agente etiológico de dichas neumonías atípicas, en ese momento se conoció al nuevo coronavirus, al cual se le llamó SARS-CoV-2, y a la enfermedad que produce se la denominó COVID-19 (OMS, 2020).

```
SECUENCIA DISPONIBLE EN GENBANK
MN908947.3 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate
Wuhan-Hu-1, complete genome
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3?report=fasta
```

FIGURA 9. SECUENCIA FASTA de SARS CoV-2

En la figura 5 se puede encontrar el número de entrada del virus SARS CoV-2 en la plataforma bioinformática “GeneBank” , del mismo se puede encontrar el sitio de consulta de la secuencia FASTA completa.

Transcurriendo las primeras semanas del año 2020, el SARS-CoV-2 se fue propagando en todas las regiones del mundo; progresivamente el número de infectados y muertos creció exponencialmente, con ello la infección de este virus pasó rápidamente de ser un brote aislado en una región china a convertirse en una emergencia sanitaria de preocupación internacional, y posteriormente en una pandemia. El 11 de marzo de 2021 la OMS determinó en una evaluación que la COVID-19 había pasado a ser una pandemia.

Como desarrollo de la pandemia por el SARS CoV-2 se vivieron meses de mucha incertidumbre, medidas de restricción muy severas en todo el mundo, investigaciones de diversos frentes sobre posibles tratamientos, vacunas o remedios frente a la infección por SARS CoV-2, millones de infecciones y muertes han sucedido a lo largo de la pandemia. Dentro de las principales medidas que tomaron muchos países frente a la pandemia de SARS Cov-2, cobró gran fuerza el distanciamiento social, uso de mascarillas respiratorias, en algunos países (principalmente potencias económicas) el uso masivo de pruebas para la detección oportuna de la COVID-19. No fue hasta el 11 de septiembre de 2020 que la OMS publicó la primera lista de uso de emergencia de una prueba de diagnóstico rápido de antígenos para detectar el virus del SARS-CoV-2 que causa la COVID-19, hasta antes de esta publicación únicamente se contaba con pruebas rápidas de baja precisión y sensibilidad, con lo cual se dificulta la orientación de un diagnóstico certero de la enfermedad, hasta antes de esta publicación e incluso en meses posteriores, la prueba por excelencia para la detección de la COVID-19 fue la RT-PCR. *(OMS, 2020)*

A un año de que la comisión municipal de Wuhan informará acerca de las neumonías atípicas (31 de diciembre 2020) la OMS emitió una lista de uso en emergencias, en la cual incluyó a la vacuna Comirnaty de RNA mensajero contra la COVID-19 de Pfizer/BioNTech, hecho que la convierte en la primera vacuna en recibir la validación para uso en emergencias de la OMS desde que comenzara el brote de esa enfermedad un año atrás. *(OMS, 2020)*

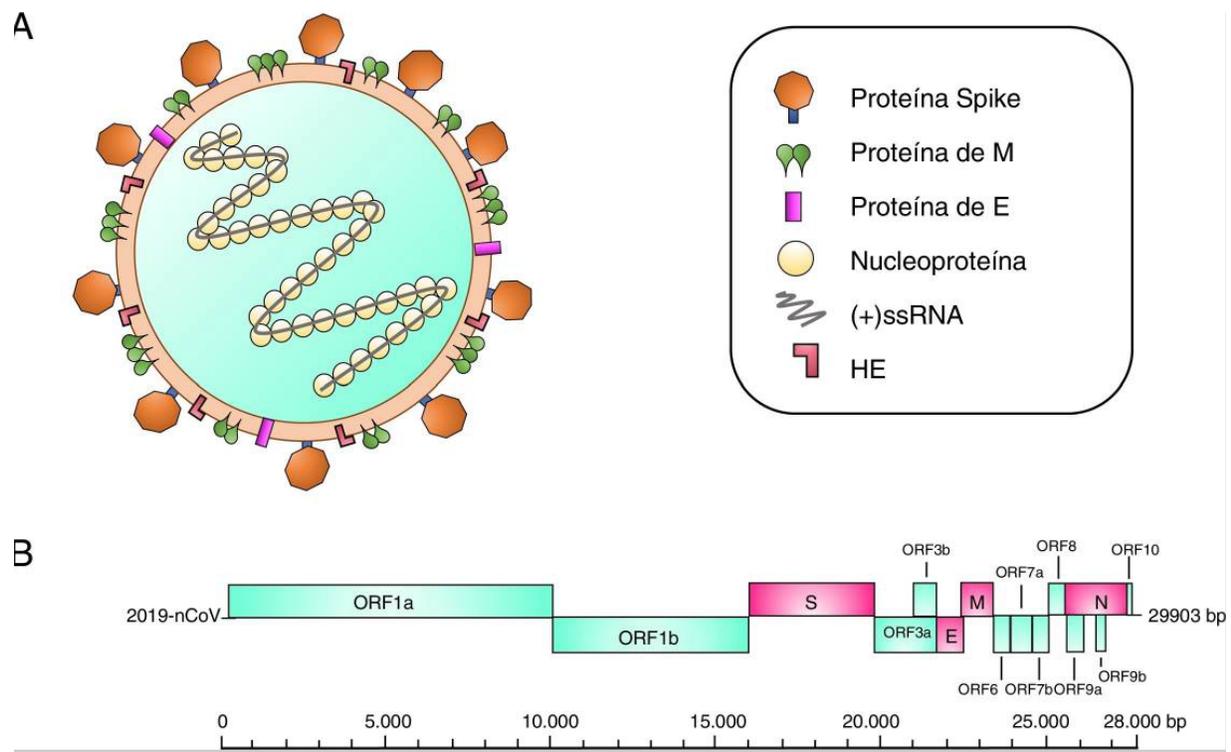
Durante el segundo semestre de 2020 ya se contaba con un número mayor de vacunas contra la COVID-19 a nivel internacional, vacunas desarrolladas por organismos públicos y privados de origen ruso, inglesas, estadounidenses, alemanas, etc. Ante este hecho la OMS fungió como mediador por la pugna de acceso equitativo a estas vacunas. La esperanza del control de la epidemia por medio de la vacunación masiva se vió vulnerada por la aparición de nuevas variantes virales, algunas de ellas con mutaciones puntuales en su estructura que derivó en ventajas evolutivas, algunas de esas ventajas fue mayor patogenicidad, mayor virulencia, mayor transmisibilidad y capacidad infecciosa, solo por mencionar algunas (*Mojica, Crespo 2020*).

Al paso de los meses se fue conociendo gradualmente más acerca de el SARS CoV-2, transmisión, medidas de contención, mecanismo de infección, desarrollo de pruebas de diagnóstico, tratamientos enfocados a la disminución de síntomas, patogenia, cuadros clínicos, el establecimiento de protocolos de sanidad regionales e inclusive intercontinentales con el fin de frenar la propagación de la epidemia, medidas de contención de la misma. El conocimiento preciso entorno al virus del SARS-CoV-2 permitió hacer frente a la pandemia ocasionada por el mismo, como ya sabemos en este punto, el virus pertenece a la familia coronavirus del tipo betacoronavirus y aunque existían antecedentes (MERS y SARS CoV-1) ninguno es igual, por ello, toma gran importancia conocer los aspectos particulares del mismo.

## **ESTRUCTURA VIRAL**

Los coronavirus reciben su nombre debido al aspecto que presentan sus viriones al microscopio electrónico, semejante a una corona solar (con proyecciones de superficie) gracias a sus proteínas de superficie. Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos que miden entre 80 a 160 nanómetros de diámetro, con una envoltura de bicapa lipídica y que contienen genoma de RNA monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 27 y 30 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 5 proteínas estructurales, las cuales están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral. El genoma del virus SARS CoV-2 se puede dividir en tres porciones, las primeras dos porciones más cercanas al extremo 5' está constituidas por dos ORF

(ORF 1a y ORF 1b), los cuales en una etapa temprana de la infección serán traducidos en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas PP1A y PP1AB. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales, las cuales encontrarán su participación en el proceso de replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm. En la última porción del genoma (más cerca del extremo 3') se encuentra la información genética necesaria para codificar los genes de las 4 proteínas estructurales principales; proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N) y genes de las proteínas accesorias (Soto, 2020).



**FIGURA 10. MAPA GENÉTICO DEL SARS-CoV-2**

Composición de RNA genómicos y subgenómicos de SARS-CoV-2. El RNA del SARS-CoV-2 se encuentra dividido en ORF1a, ORF1b, ORF3, ORFE, ORFM, ORFN, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10. Existen nueve RNA subgenómicos (S, E, M, N, 3a, 6, 7a, 7b, 8) efectivamente transcritos a partir de RNA genómicos. Entre ellos, los RNA S, E, M y N se traducen en cada proteína, respectivamente, formando una estructura de partículas virales). Recuperado de:

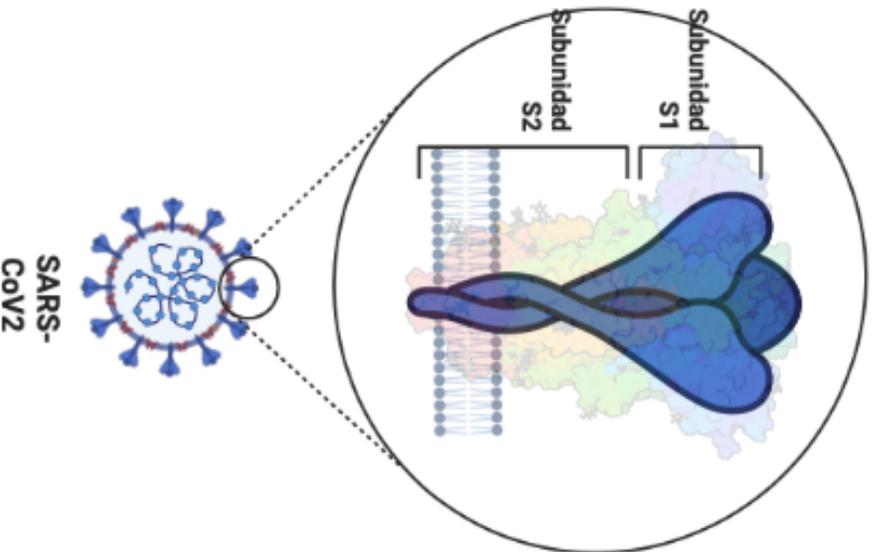
[HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PMC/ARTICLES/PMC7102523/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/)

### **GLICOPROTEÍNA S (ESPIGA):**

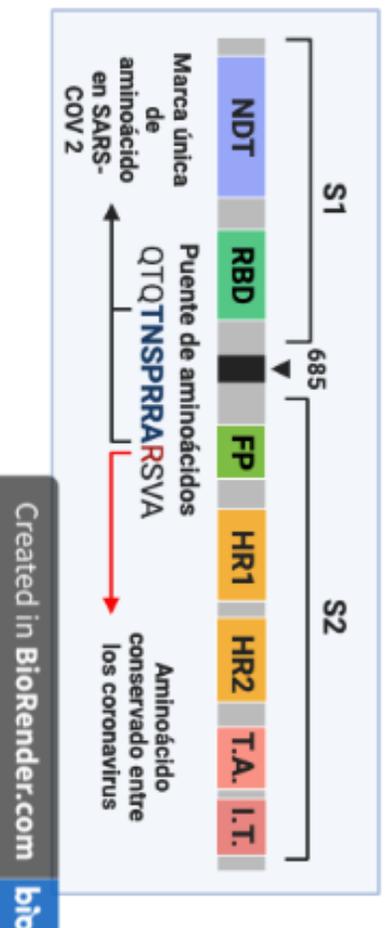
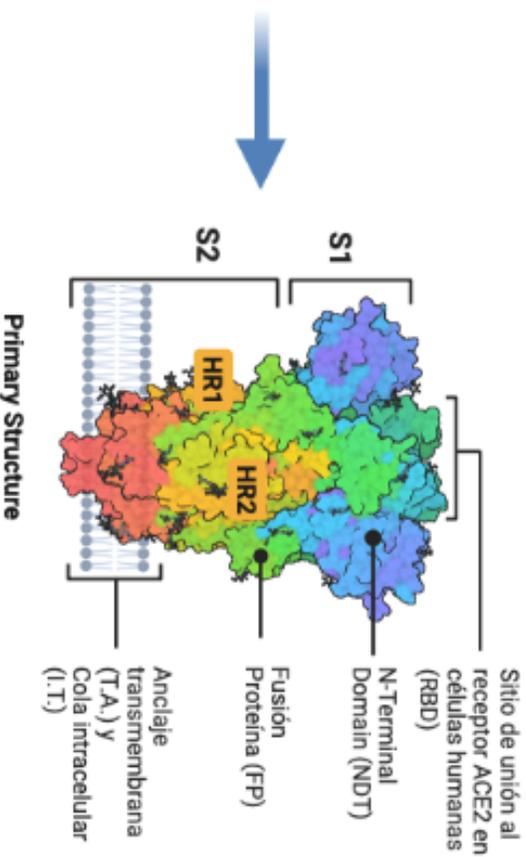
La glicoproteína S también llamada E2 o proteína peplomérica es una proteína estructural localizada en la superficie del virión del SARS CoV-2. La proteína consta de 1273 residuos con una masa aproximada de 141.178 KDa de los cuales 1182 residuos corresponden al dominio extracelular, 21 residuos al dominio transmembranal y 39 residuos al dominio citoplasmático. Es una proteína transmembranal de fusión de clase I heterotrimérica, es decir, su composición molecular está organizada por tres regiones (dominios) diferentes o similares, de los cuales dos son funcionales (S1 y S2) y el dominio transmembranal. S1 constituye el gran dominio de unión al receptor RBD de la proteína S, mientras que S2 forma el tallo de la molécula espiga. (Aranda, 2020)

Su principal función es la unión entre el virión y la membrana celular mediante la interacción con el receptor del hospedero (ACE2 y CLE4M/SIGNR) iniciando así el proceso de infección, La unión a estos receptores, seguido por la internalización del virus en los endosomas de la célula hospedero induce cambios conformacionales en la glicoproteína S. **“Según el modelo actual, la proteína tiene al menos tres estados conformacionales: estado nativo previo a la fusión, estado intermedio anterior a la horquilla y estado posterior a la fusión. Durante la fusión de la membrana viral y de la célula diana, algunas regiones adoptan una estructura de trímero de horquillas, colocando el péptido de fusión muy cerca de la región terminal del ectodominio. La formación de esta estructura parece impulsar la aposición y la subsiguiente fusión de las membranas de las células virales y diana.” (UNIPROT P0DTC2, 2020).** Esta interacción puede explicar el tropismo del virus de las células del epitelio olfativo humano, que expresan un alto nivel de NRP1 y NRP2 pero un bajo nivel de ACE2. (Castelvetri, 2020)

**Proteína Spike del virus**  
Diagrama



**Proteína Spike del virus**  
Estructura cristalográfica vista por microscopía electrónica (PDB ID: 6VXX-PDB)



**FIGURA 11 PROTEÍNA "S" DEL SARS CoV-2**  
REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA PROTEÍNA "S" DEL VIRUS SARS COV-2 EN LA QUE SE PUEDEN HALLAR SUS DOMINIOS S1 Y S2, SITIOS DE RECONOCIMIENTO Y EL MAPA GENÉTICO DE DICHA PROTEÍNA. CREADO EN PLATAFORMA BIORENDER.COM

### **PROTEÍNA M (MEMBRANA):**

También llamada glicoproteína E1, de matriz o de membrana, es la proteína estructural más abundante en el virión, está codificada por el gen S y corresponde a una proteína pequeña con tres dominios transmembrana de tipo homotrimeros, tiene una longitud de 221 residuos con una masa aproximada de 25.061 kDa. Se sugirió que la proteína M existe como un dímero en el virión, y puede adoptar dos conformaciones diferentes, lo que le permite promover la curvatura de la membrana y unirse a la nucleocápside. Se cree que esta proteína le otorga la forma al virión (Aranda, 2020).

Interactúa con la proteína E de la envoltura en el compartimento de gemación de la célula hospedera, a su vez, forma un complejo con las proteínas HE y S. Una de sus principales funciones, después de componer la membrana viral proviene de la interacción con la proteína N de la nucleocápside, se cree que éstas interacciones derivan en el empaquetamiento del RNA en el virus (UNIPROT P59596, 2020).

```
SECUENCIA DISPONIBLE EN GENBANK |P59596.1|  
LOCUS VME1_SARS 221 aa linear VRL 23-FEB-2022  
DEFINICIÓN RecName: Full=Proteína de membrana; Corta = proteína M; AltName:  
Completo=E1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P59596
```

FIGURA 12 Secuencia FASTA de PROTEÍNA M SARS CoV-2

En la figura 5 se puede encontrar el número de entrada del virus SARS CoV-2 en la plataforma bioinformática "GeneBank", del mismo se puede encontrar el sitio de consulta de la secuencia FASTA completa.

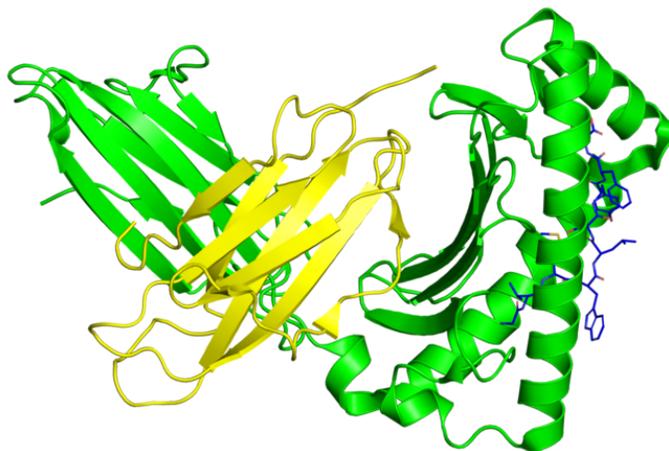


FIGURA 13. PROTEÍNA M

Representación tridimensional de la proteína de membrana (M) del SARS-CoV-2 obtenida mediante la difracción de rayos X esquematizada con un modelo de listones. Recuperada de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?Dopt=s&uid=82747>

## PROTEÍNA E (ENVOLTURA):

También llamada proteína SM o proteína de envoltura de membrana pequeña, tiene una longitud de 76 aminoácidos con un peso de 8.631 KDa. Desempeña un papel central en la iniciación morfológica del virus y en el ensamblaje del mismo. Tiene actividad de canal iónico y cuenta con la capacidad de auto-ensamblarse en las membranas del hospedero formando poros pentaméricos de proteínas y lípidos que permiten el transporte de iones. También juega un papel en la inducción de la apoptosis. Activa el inflammasoma NLRP3 del hospedero, lo que lleva a la sobreproducción de IL-1beta (UNIPROT P59637, 2020). La proteína E no es necesaria para la replicación viral, pero sí podría serlo para la patogénesis. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus (Aranda, 2020).

```
SECUENCIA DISPONIBLE EN GENBANK |P59637|  
LOCUS VEMP_SARS 76 aa lineal VRL 23-FEB-2022  
DEFINICIÓN RecName: Full=Proteína de membrana pequeña de envoltura; Corta =  
proteína E https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/30173401
```

FIGURA 14 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA E de SARS CoV-2

En la figura 10 se puede encontrar el número de entrada de la proteína E del virus SARS CoV-2 en la plataforma bioinformática "GeneBank", del mismo se puede encontrar el sitio de consulta de la secuencia FASTA completa.



Figura 15. Proteína E

Representación tridimensional de la proteína de envoltura (E) del SARS-CoV-2 obtenida mediante la difracción de rayos X esquematizada con un modelo de listones. Recuperada de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/structure?Db=structure&DbFrom=protein&Cmd=Link&LinkName=protein\\_structure&LinkReadableName=Structure&IdsFromResult=30173401](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/structure?Db=structure&DbFrom=protein&Cmd=Link&LinkName=protein_structure&LinkReadableName=Structure&IdsFromResult=30173401)

## PROTEÍNA N (NUCLEOCÁPSIDE):

También llamada nucleoproteína, está compuesta de dos dominios separados de tipo homooligomericos, con una longitud de 422 aminoácidos y un peso molecular de 46.025 KDa, los dominios comprenden un dominio N-terminal y un dominio C- terminal, ambos capaces de unirse al RNA “in vitro”, su principal función es el empaquetar el RNA genómico viral de cadena positiva en una cápsida helicoidal. La proteína N realiza interacciones con las proteínas E y M y es por medio de estas interacciones junto con el genoma viral que se puede llevar a cabo el proceso de ensamblaje. La proteína N se localiza en el interior del virión unida al RNA viral (*UNIPROT P59595, 2020*).

```
SECUENCIA DISPONIBLE EN GENBANK |P59595-1|  
LOCUS NCAP_SARS 422 aa lineal VRL 23-FEB-2022  
DEFINICIÓN RecName: Completo=Nucleoproteína; AltName: Full=Proteína de  
nucleocápside;https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/30173007
```

FIGURA 16 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA N DE SARS CoV-2

En la figura 10 se puede encontrar el número de entrada de la proteína N del virus SARS CoV-2 en la plataforma bioinformática “GeneBank”, del mismo se puede encontrar el sitio de consulta de la secuencia FASTA completa.

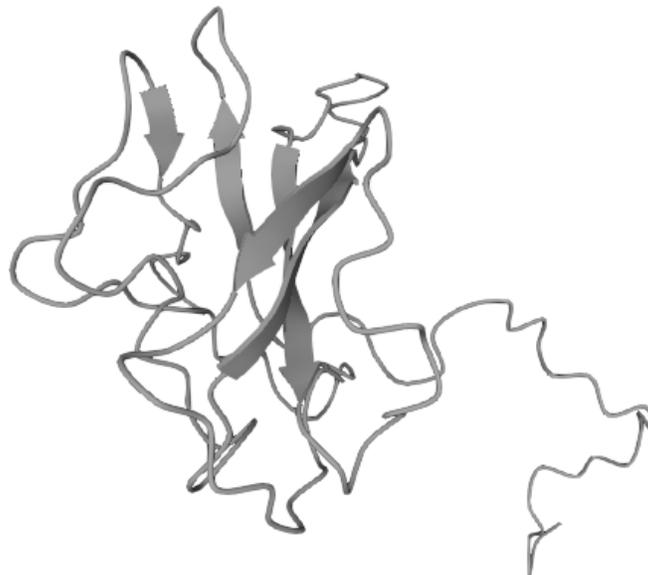


FIGURA 17. PROTEÍNA N

Representación tridimensional de la nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2 obtenida mediante la difracción de rayos X esquematizada con un modelo de listones. Recuperado de <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot>

### HEMAGLUTININA-ESTERASA(HE):

También llamada glicoproteína E3, es una proteína de tipo estructural con una longitud de 385 aminoácidos y un peso aproximado de 44.429 KDa, tiene como principal función la formación de proyecciones cortas en la superficie del virus. Contiene actividades de unión y destrucción de receptores. Esta proteína se encuentra presente en un subconjunto de betacoronavirus únicamente. La proteína actúa como una hemaglutinina, se une a los ácidos siálicos en las glicoproteínas de superficie y contiene actividad acetilesterasa. Esta actividad sobre los receptores es importante para la liberación del virus, pues facilita la propagación del virus de una célula a otra. Se cree que estas actividades mejoran la entrada de células mediadas por la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa por medio de la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática del individuo infectado. (**Aranda, 2020**)

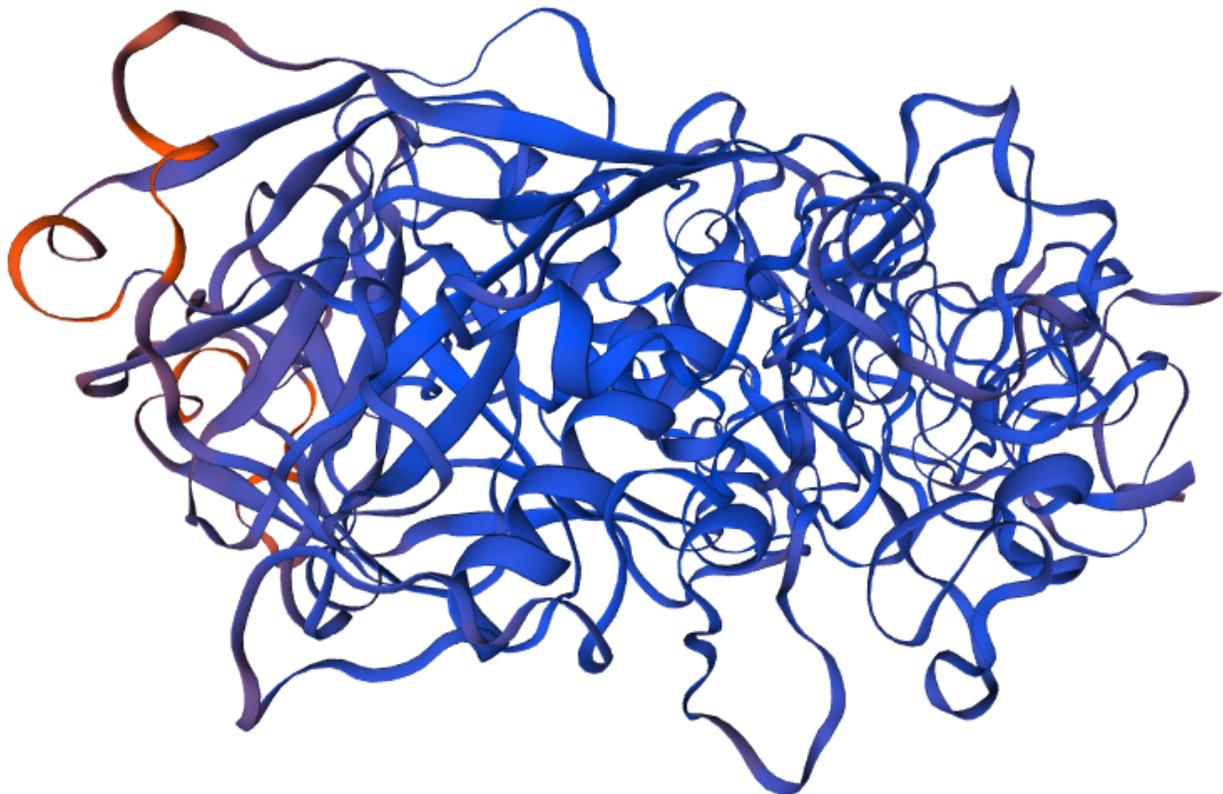


FIGURA 18. PROTEÍNA HE

La figura 13 representa a la proteína HE del virus del SARS CoV-2 con una longitud de 385 aminoácidos, recuperada de: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q0ZME8>

LOCUS HEMA\_CVHN5 385 aa lineal VRL 23-FEB-2022

DEFINICIÓN RecName: Full=Hemaglutinina-esterasa; Corta = proteína HE; Nombre alternativo: Completo = glicoproteína E3; Banderas: Precursor.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/156630927>

FIGURA 19 SECUENCIA FASTA DE LA PROTEÍNA E DE SARS CoV-2

En la figura 14 se puede encontrar el número de entrada de la proteína E del virus SARS CoV-2 en la plataforma bioinformática "GeneBank", del mismo se puede encontrar el sitio de consulta de la secuencia FASTA completa.

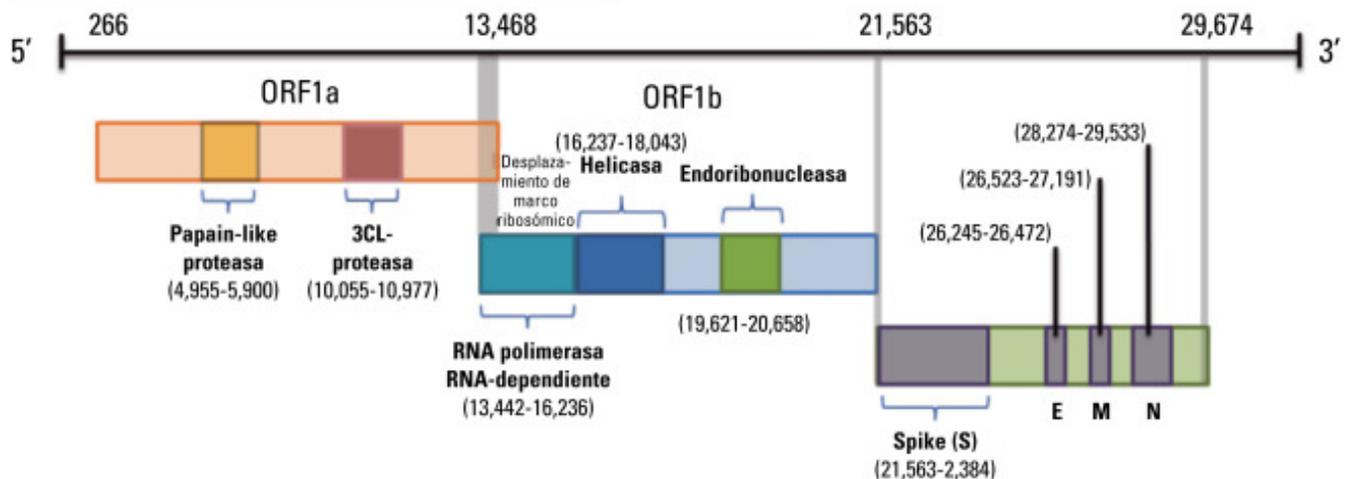
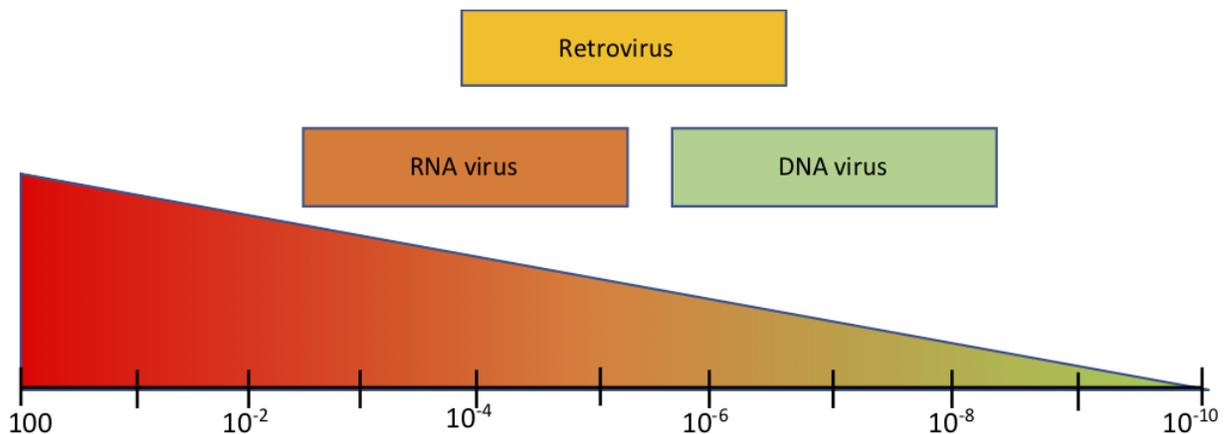


FIGURA 20 . PROTEÍNAS ESTRUCTURALES DEL VIRUS SARS COV-2  
Esquematización genética de la estructura del SARS-CoV-2 recuperada de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/>

## **POLIMORFISMOS**

Un polimorfismo hace alusión a la existencia de una o más variantes de una misma secuencia de DNA o RNA. Es gracias y a través de los polimorfismos que existe una gran variedad entre los individuos de una misma especie. La diversidad del genoma da como resultado diferentes especies, dentro de cada especie también existe una gran diversidad dando origen a individuos únicos e irrepetibles, es por medio de estas diferencias que surgen grandes cambios, como la evolución de las especies (*National Human Genome Research Institute, 2022*).

La importancia del polimorfismo llevado al área viral explica el proceso de “adaptación” o “evolución” de estos. Como ya hemos mencionado los virus pueden contener DNA o RNA en su estructura, sin embargo, se sabe que los virus de RNA tienen la capacidad de mutar y evolucionar a mayor velocidad en ambientes poco favorables, como el estrés de la célula hospedera, la respuesta inmune del organismo infectado, tratamientos antivirales, etc. La tasa de mutación de un virus RNA se encuentra alrededor de  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  bases por cada ciclo replicativo en comparación a los virus a DNA en el rango de  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$  (*Química Viva ISSN 1666-7949, 2020*).



**FIGURA 21. TASA DE MUTACIÓN EN GENOMAS VIRALES.**

Las tasas de mutación se relacionan directamente al tipo de ácido nucleico presente en cada género viral. La tasa de mutación de un virus de RNA oscila entre 1:1000 a 1:100000  
<http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v19n1/E0176.html>

Las variantes desencadenadas por mutaciones adaptativas usualmente aumentan el potencial patógeno del virus, estas variantes se originan por el cambio secuencial en la cadena de nucleótidos del material genético, en el caso del SARS-CoV-2 en el RNA, los cambios que pueden adquirir los virus son muy variados, nuevos mecanismos de infección, capacidad de evasión del sistema inmune, capacidad de infectar nuevos organismos, etc. Una vez adquiridas estas variaciones se da origen a organismos casi genéticamente iguales, llamadas variantes virales. El estudio de las cepas virales originales así como de las nuevas variantes es posible a través de la secuenciación genómica, la cual, en algunos sistemas de salud es llevada a cabo de manera periódica y aleatoria con el fin de identificar nuevas variantes del SARS-CoV-2, es así cómo fue posible la identificación de variantes virales respecto a la identificada en Wuhan, China (*PUBMED 34033342, 2022*).

La aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 fue de bajo impacto durante la fase inicial de la pandemia, hasta este punto solo se tenía conocimiento de una variante presente a nivel mundial llamada D614G, a esta variante se le atribuyó una mayor transmisibilidad sin ocasionar una enfermedad más agresiva.

Desde entonces se han identificado múltiples variantes respecto a la cepa original, la primera variante de preocupación fue la variante Alpha/B.1.1.7 identificada hacia finales de diciembre de 2020, se aisló por primera vez en Reino Unido.

- En la variante **Alpha/B.1.1.7** se hallaron 17 mutaciones en el genoma viral completo, de las cuales ocho mutaciones (deleción  $\Delta 69-70$ , deleción  $\Delta 144$ , N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) se localizan en la proteína Spike (S). La mutación N501Y en específico cuenta con una mayor afinidad de la proteína Spike por los receptores ACE-2, lo cual desencadena en un acoplamiento mejor en la fase de reconocimiento. Esta variante se informó que tenía la capacidad de ser entre 43%-82% más transmisible así como mayor capacidad de riesgo por hospitalización y mortalidad (*Aleem Abdul, 2022*).
- Otra variante identificada fue la variante **Beta/B.1.351** aislada por primera vez en Sudáfrica a la par de la variante Alpha/B.1.1.7, en esta variante Beta/B.1.351 se

lograron detectar nueve mutaciones (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G y A701V) cinco de ellas en la proteína spike, el resto de mutaciones (K417N, E484K y N501Y) se encuentran en el RBD del SARS-CoV-2, con ello Beta/B.1.351 logró aumentar su afinidad con los receptores ACE-2 (*Aleem Abdul, 2022*).

- La variante **Delta/B.1.617.2 (G/478K.V1)** pertenece a un linaje aislado por primera vez en India en octubre de 2020, fue la principal responsable del segundo brote epidémico de SARS-CoV-2 a nivel mundial, en pocos meses, la transmisión de esta variante predominaba por encima de las variantes iniciales, erradicando su transmisión casi por completo, lo anterior se debió en gran parte a que se reportó un aumento en su transmisibilidad cercano al 97% respecto a la variante original (Wuhan, china), este aumento fue ocasionado por diez mutaciones (T19R, (G142D), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) en la proteína Spike, mejorando así el acoplamiento entre la proteína Spike y su receptor ACE-2 (*Aleem Abdul, 2022*).
- La variante **Omicron/B.1.1.529** se identificó por primera vez en Sudáfrica el 23 de noviembre de 2021 debido a un aumento súbito en el número de casos de COVID-19, rápidamente fue catalogada como una variante de preocupación debido al gran número de mutaciones, a diferencia de las otras variantes esta también presentó cambios en las proteínas no estructurales, estas mutaciones ocasionaron que Omicron/B.1.1.529 tuviera una mayor capacidad infecciosa, 2.8 veces más que la variante Delta/B.1.617.2, a su vez Omicron/B.1.1.529 tuvo una respuesta no prevista frente a los anticuerpos generados con anterioridad en individuos infectados o bien ya vacunados (*Aleem Abdul, 2022*).

Además de estas variantes de preocupación por el potencial riesgo que significan para el control de la epidemia, existen otras variantes designadas bajo el nombre de variantes de interés, aunque estas no han tenido el mismo impacto que las variantes de preocupación suponen un riesgo latente para los sistemas de salud, dentro de estas

variantes de interés destacan **Epsilon** (B.1.427 y B.1.429); **Zeta** (P.2); **Eta** (B.1.525); **Theta** (pág. 3); **Iota** (B.1.526); **Kappa** (B.1.617.1); **Lambda** (C.37) y **Mu** (B.1.621), en su mayoría, estas variantes tienen el potencial riesgo de causar un aumento en la transmisibilidad, ineficacia de los anticuerpos adquiridos por previas infecciones o vacunas, evasión del sistema inmune, entre otras consideraciones (*Giovanetti, Marta 2021*).

## **TRANSMISIÓN**

La transmisión de esta enfermedad se basa principalmente en la exposición de un individuo sano a objetos contaminados o a individuos infectados (sintomáticos, pre sintomáticos o asintomáticos). La exposición al virus se da principalmente frente a las secreciones respiratorias provenientes del individuo infectado ya sea por la inhalación de dichas secreciones o bien, por medio del contacto de éstas con las mucosas de los ojos, nariz o boca. El periodo de incubación del SARS- CoV-2 es de entre 2 días hasta los 14 días (*Mojica, Crespo 2020*).

El virus del SARS-CoV-2 también puede transmitirse en ambientes con espacios interiores mal ventilados o concurridos, al existir este ambiente los aerosoles respiratorios permanecen suspendidos en el aire o se pueden movilizar por flotación algunos metros dentro de dicho espacio, facilitando así la inhalación de los aerosoles que contienen el virus (*OMS, 2020*).

Existen actividades en las cuales se incrementa el riesgo de expulsar mayor cantidad de secreciones respiratorias, como el hablar, tocar algún instrumento de viento o el aumento de la frecuencia respiratoria durante la práctica del ejercicio físico, con ello, el riesgo de tener contacto con estas secreciones aumenta al igual que el riesgo de infección por SARS CoV-2.

Para conocer la capacidad de transmisión que tiene un patógeno se hace uso del número reproductor  $R_0$ , éste es un parámetro teórico que otorga información relacionada a la capacidad que tiene una enfermedad infecciosa para poder propagarse en cierta población, por medio de  $R_0$  es posible medir la cantidad promedio

de casos secundarios que se ocasionan a partir de un caso original. Dicho de otro modo,  $R_0$  es el promedio de casos que una persona infectada va a causar durante el período de contagio. (OMS, 2020). El valor de  $R_0$  para SARS-CoV-2 fue estudiado desde etapas tempranas de la epidemia, pues, este valor supone un valor de referencia para la toma de decisiones en materia de salud pública. La estimación media de  $R_0$  para el SARS-CoV-2 es variada según la zona geográfica de la que hablemos y la fase de desarrollo de la epidemia, de manera muy general se estima que la variante original de Wuhan tiene un  $R_0$  de 2.3 a 3.6 (Zhao S, 2020).

La diferencia en el valor de  $R_0$  recae esencialmente en tres principales causas; **1)** El estudio mediante el cual se obtiene dicha estimación, en él se ven involucrados factores como número de individuos estudiados, criterios de exclusión y/o inclusión, las medidas restrictivas de salud pública que se hayan tomado en dicha zona y; **2)** la etapa de la epidemia en la que se haya realizado dicho estudio, con ello las variantes que surgieron a lo largo de 2020 a 2022 obtuvieron así un valor de  $R_0$  distinto al inicial de Wuhan.

Fecha	Lugar	Variante	$R_0$
11-Enero-2020	Hubei, China	WuhanHu/1/2019	4.60
18-Enero-2020	Wuhan,China	WuhanHu/1/2019	2.60
26-Febrero-2020	Brasil	WuhanHu/1/2019	5.95
02-Marzo-2020	Mundial	WuhanHu/1/2019	2.50
05-Marzo-2020	Corea del Sur	WuhanHu/1/2019	3.50
13-Marzo-2020	China	WuhanHu/1/2019	1.68
14-Marzo-2020	Irán	WuhanHu/1/2019	4.29

**TABLA 3. VALORES DE  $R_0$  EN DIVERSOS PAÍSES DEL MUNDO**

En la tabla 3 se pueden observar diferentes valores de  $R_0$  respecto a la variante WuhanHu/1/2019 Fuente: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267092](https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267092)

## **MECANISMO DE INFECCIÓN**

Para que el mecanismo de infección de SARS-CoV 2 inicie en una célula, es necesario que se lleve a cabo una interacción entre el virión y el receptor de la superficie celular, el SARS-CoV 2 depende de su anclaje a las células humanas a través de la interacción entre la proteína S del virus y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y de la posterior endocitosis del genoma viral en el citoplasma por la acción de una serinproteasa transmembrana (TMPRSS2) *(Pastrian Soto, 2020)*.

ACE-2 se expresa ampliamente en diferentes tejidos humanos como el intestino, testículo, riñón, cerebro, hígado, pulmón o endotelio vascular. Siendo el intestino delgado y el testículo donde se encuentra un mayor nivel de expresión. De manera particular en el pulmón ACE2 se puede encontrar en las células alveolares tipo 2, mientras que en la cavidad oral, se puede hallar expresado en células epiteliales de la lengua *(Asesa, 2021)*.

La proteína S del SARS-CoV-2 tiene una afinidad hacia el receptor ACE-2 de 10 a 20 veces mayor que la proteína S del SARS-CoV, lo cual facilita una tasa aumentada y exponencial de contagio entre las poblaciones humanas *(Mojica, Crespo 2020)*.

De este modo la proteína S del virus SARS-CoV-2 cobra gran importancia en el ciclo viral, recordemos que la proteína S está constituida por dos subunidades S1 y S2. La subunidad S1 es la primera en mantener contacto con el receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), por otro lado, la subunidad S2 es la encargada de llevar a cabo la fusión de las membranas, tanto la viral como la de la célula hospedero. Aquí no acaba el proceso de entrada del virus; paso seguido la proteína S sufre una transformación, esta transformación consta en la escisión de dicha proteína en dos posiciones, esta escisión es llevada a cabo por la enzima proteasa (TMPRSS2). La escisión de la proteína (S) ocurre en 2 sitios distintos de la subunidad S2, al llevarse a cabo este proceso se ve favorecida la entrada del virus por medio de la endocitosis *(Pastrian Soto, 2020)*.

Una vez finalizado el proceso de reconocimiento entre las membranas virales (llevado a cabo en el endosoma, que libera la nucleocápside al citoplasma celular de la célula infectada, la cual (la nucleocápside) es degradada por proteasas, liberando así, el genoma viral) y celulares se lleva a cabo el proceso de transcripción del genoma viral, seguido de su respectiva traducción de proteínas, este proceso inicia una vez que la nucleocápside viral es liberada dentro de la célula, permitiendo de este modo la liberación del RNA viral. La cadena de RNA del SARS-CoV-2 actúa como RNAm dentro de la célula, partiendo de este hecho la célula se encarga de transcribir la información genética, iniciando con el gen de la replicasa viral en el extremo 5' de la cadena (GEN ORF 1a y ORF 1b), en este proceso se transcriben 16 proteínas no estructurales (de nsp1 a nsp16), es por medio de estas proteínas que se da la formación del complejo de la replicasa transcriptasa (RTC) el cual es el principal responsable del ensamblaje de las vesículas de doble membrana. Las proteínas no estructurales (NSP) tienen su principal acción en los procesos de replicación y transcripción del material genético viral, actuando en su mayoría con propiedades enzimáticas de tipo proteolítico, polimerasas, helicasas, exoribonucleasa y endonucleasa. De forma particular no se conoce la acción que tienen NSP6-NSP8, sin embargo se especula que tienen acción sobre la regulación de la respuesta inmune, evadiéndola por medio de estas proteínas. Como hemos descrito anteriormente el SARS-CoV-2 cuenta con material genético de tipo RNA de polaridad positiva (+ssRNA) el cual funge como una cadena molde para la posterior síntesis de RNA de polaridad negativa (-ssRNA), paso seguido comienza la traducción de la información genética para la síntesis de proteínas, comenzando por las poliproteínas PP1a y PP1b que más tarde darán origen a la replicasa transcriptasa.

**(Yang Rong, 2020)**

Como ya se mencionó a través del complejo de la replicasa transcriptasa (RTC) se sintetiza una nueva copia del genoma del SARS-CoV-2 usando como cadena el (-ssRNA) sintetizado anteriormente, paso seguido esta nueva copia de información genética se asocia con la proteína N para dar origen a la nucleocápside. Por otro lado, el resto de las proteínas estructurales Spike (S), Membrana (M) y Envoltura (E) así como las no estructurales son sintetizadas a partir del RNA guía, SARS-CoV-2 sigue el curso natural y envía esa información al retículo endoplasmático (RE) para su síntesis,

posteriormente son transportadas al complejo de Golgi donde sufren las últimas modificaciones, en este organelo todas estas proteínas son ensambladas en conjunto con la nucleocápside lo cual concluye con el ensamblaje de nuevas estructuras víricas, es decir nuevas copias del virus original, a partir de este punto estas nuevas partículas se exportan a la membrana plasmática de la célula para la formación de vesículas por medio de las cuales se llevará a cabo la liberación de los virus. La célula infectada sufre una alteración funcional y estructural, de modo que sus mecanismos moleculares se activan terminando en una muerte celular programada o apoptosis celular (Yang Rong, 2020).

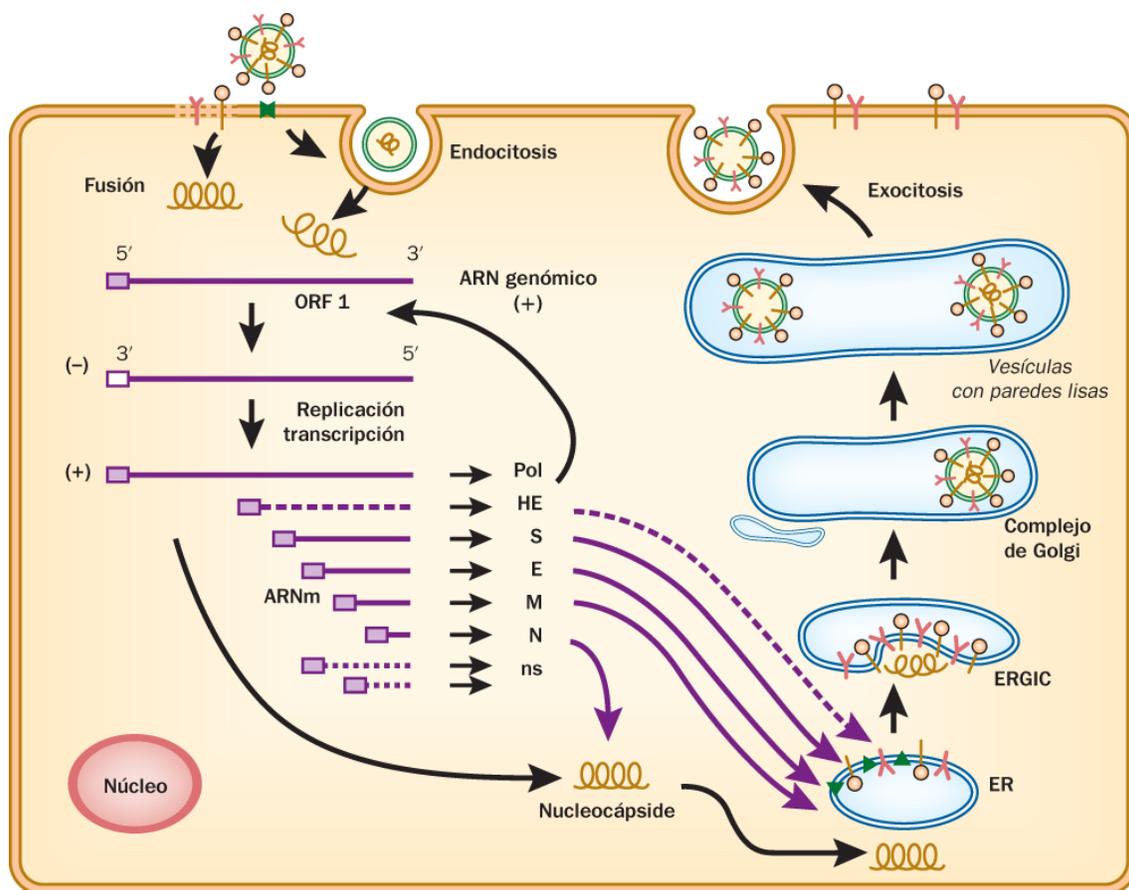


FIGURA 22 MECANISMO DE INFECCIÓN DE SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína (S) con el receptor ACE2 de la célula hospedera. El virión ingresa vía endocitosis y, posteriormente, el RNA genómico viral se libera al citoplasma y se traduce directamente en las poliproteínas pp1a y pp1ab que sufrirán proteólisis enzimática para generar las 16 proteínas (nsps) del complejo RTC. El complejo RTC, réplica y sintetiza un conjunto de (sgRNA) que codifican para la producción de las proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N); y las proteínas accesorias. Todas estas proteínas, junto con la nucleocápside, serán ensambladas a nivel del complejo de Golgi para formar las nuevas partículas víricas y así, finalmente, ser liberadas de la célula infectada. Recuperado de: S. Riedel Microbiología médica 28e

## PROBABLES ORÍGENES

El origen del SARS-CoV-2 es un tanto incierto, sin embargo, la hipótesis más aceptada habla acerca de una zoonosis, es decir, que el SARS-CoV-2 proviene de un animal vertebrado y este fue transmitido al humano. Hasta antes de SARS-CoV-2 se conocía que los diferentes géneros de coronavirus se encuentran presentes en un gran número de seres vivos, principalmente los mamíferos.

Se conocen especies que son reservorios de coronavirus de manera particular, entre los más estudiados están los murciélagos, las civetas de palma, el pangolín y los camellos, solo por mencionar a los más relevantes. Las zoonosis son más frecuentes en nuestros días, pues al explotar ecosistemas vírgenes el riesgo que implica la interacción estrecha y constante entre poblaciones humanas con la vida animal silvestre favorece la aparición de nuevas enfermedades infecciosas zoonóticas.

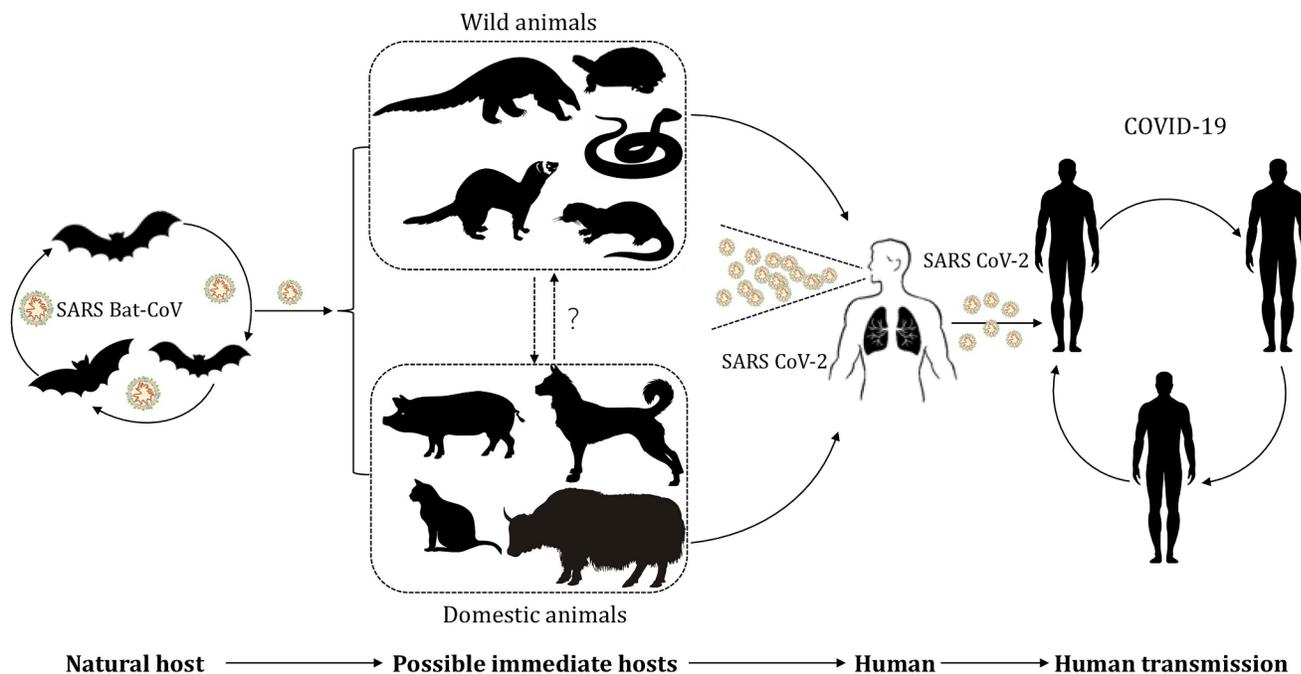


FIGURA 23. PROBABLES ORÍGENES

En la imagen se pueden observar los reservorios naturales de los betacoronavirus, de igual forma se proponen animales de vida salvaje y domésticos en los que los betacoronavirus pudieron hospedarse por medio de una interacción con los huéspedes naturales, de este modo se supone un contacto con los humanos siendo a través de esta interacción la aparición del SARS-CoV-2 Recuperado de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.580137/full>

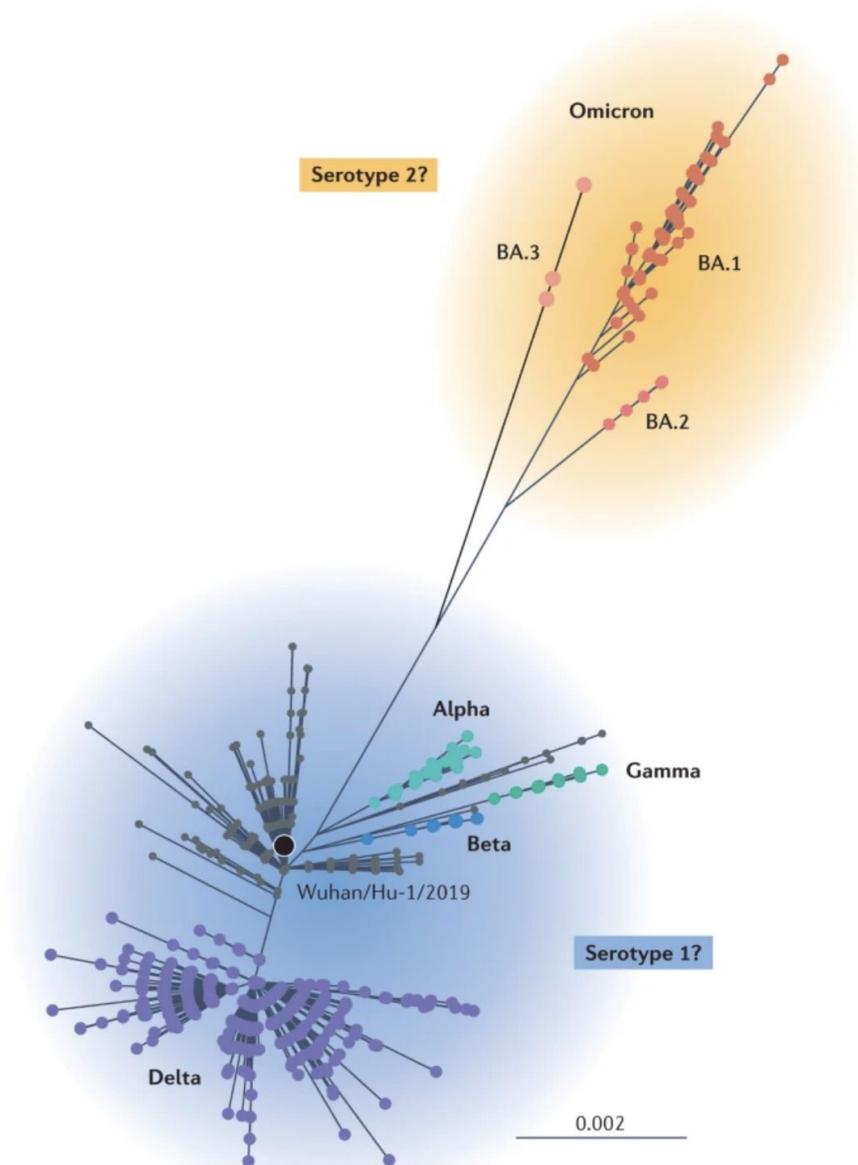
Se sabe que el SARS-Cov-2 es muy parecido genéticamente al coronavirus **BatCovRaTG13** (coronavirus de murciélago) en un 96.2% de la subespecie antes mencionada de una provincia cercana al lugar donde emergió el nuevo coronavirus. Otra investigación además señaló que este virus pertenece a la especie SARS-CoV, con el que comparte el 79,6% de su secuencia genómica. Debido a las similitudes que comparten, se infiere que el SARS-CoV-2 es producto de una zoonosis, ya que el brote de SARS-CoV en 2003 surgió de la transmisión del virus a los humanos a través de animales exóticos en mercados de China, mientras que el brote MERS-CoV del 2012 en Arabia Saudita surgió de la transmisión del virus de los camellos a los humanos. Dichas enfermedades, además de ser zoonóticas, resultaron también ser pandemias.

### **FILOGENIA**

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus por medio de la secuenciación de su genoma, género al que pertenecen los coronavirus de murciélago, el SARS-CoV y el MERS-CoV, al igual que estos virus el SARS-CoV-2 comparte algunos componentes estructurales, tamaño del genoma y típica organización (su genoma contiene 14 marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican 27 proteínas. El ORF1 y ORF2 en la región 5'-terminal del genoma codifican 15 proteínas no estructurales importantes para la replicación del virus. La región 3'-terminal del genoma codifica proteínas estructurales, a saber, proteína de pico (S), proteína de envoltura (E), proteína de membrana (M) y nucleocápside (N), más ocho proteínas accesorias (Petrosillo, 2020).

En el análisis del árbol filogenético del SARS-CoV-2 se observa que pertenece al igual que el SARS-CoV y al coronavirus BatCovRaTG13, a un clado diferente del MERS-CoV. El SARS-CoV-2 se halla con mayor relación filogenética a los coronavirus similares al SARS BatCovRaTG13 ( aislados en China de murciélagos entre 2015 y 2018) que al propio SARS-CoV. Esto sugiere una evolución viral diferente del SARS y el MERS, que involucra directamente a los murciélagos como su reservorio salvaje (Petrosillo, 2020).

La comparación de las secuencias genómicas entre el SARS CoV y el SARS-CoV-2 demuestra que existen 380 sustituciones de aminoácidos entre el ambos, mientras que dicha comparación con los coronavirus similares al SARS BatCovRaTG13 se han encontrado apenas 27 mutaciones, encontrando así las principales diferencias en la proteína Spike (S) . De este modo estas mutaciones podrían explicar la aparente menor patogenicidad del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV. (Petrosillo, 2020)



**FIGURA 24. ÁRBOL FILOGENÉTICO DEL VIRUS SARS CoV-2**  
Representación gráfica del árbol filogenético del SARS-CoV-2 en la cual se pueden observar la variante fundacional de Wuhan, China (Wuhan/Hu-1/2019) como ancestro común de Alfa, Beta, Gamma, Delta y Omicron con sus respectivos linajes y sublinajes. Imagen recuperada de <https://www.nature.com/articles/s41579-022-00708-x>

La evolución del SARS CoV-2 no ha cesado desde sus primeras apariciones, estudios recientes sostienen la hipótesis que a inicios de 2022 se puede hablar de dos grandes variantes respecto a SARS CoV-2 identificado por primera vez en Wuhan, China, el origen de estas dos grandes “variantes” radica en la constante acumulación de sustituciones nucleotídicas dentro de los principales linajes virales, los cuales guardan estrecha relación con las variantes que han tenido mayor circulación durante los nuevos brotes epidémicos. Paralelamente han ido surgiendo diversas variantes con nuevas ventajas evolutivas sobre su antecesor, dentro de estas variantes están las denominadas variantes de preocupación, llamadas así por el aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19, el aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad y/o por Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas y los tratamientos disponibles (OMS, 2022).

Dentro de las variantes de preocupación que mayor impacto han tenido a lo largo de la pandemia por SARS-CoV-2 denominadas así principalmente a sus extensos cambios genómicos y propagación podemos encontrar a Alfa, Beta, Gamma, Delta y Omicron . Dentro de estas cinco variantes Omicron representa la aparición de un linaje bastante distante respecto a las demás variantes, el comportamiento epidémico de Omicron fue de una rápida extensión después de su secuenciación ( Nature, 2022).

<b>DENOMINACIÓN OMS</b>	<b>LINAJE</b>	<b>ORIGEN</b>	<b>FECHA DE DESIGNACIÓN</b>
ALFA	B 1.1.7	REINO UNIDO SEP 2020	VOC: 29 de diciembre del 2020
BETA	B 1.351	SUDÁFRICA MAYO 2020	VOC: 29 de diciembre del 2020
GAMA	P.1	BRASIL NOV, 2020	VOC: 29 de diciembre del 2020
DELTA	B.1.617.2	INDIA OCT, 2020	VOC: 15 de junio del 2021
EPSILON	B.1.43	ESTADOS UNIDOS MARZO, 2020	VOC:19 de marzo del 2021
OMICRON	B.1.1.529	DIVERSOS NOV, 2020	VOC: 26 de noviembre del 2021
	<b>LINAJE</b>	<b>FECHA DE APARICIÓN</b>	
	BA.4#	SUDÁFRICA, ENERO 2022	
	BA.4#	SUDÁFRICA, ENERO 2022	
	BA.2.12.1	EUA, DICIEMBRE 2021	
	BA.2.75	INDIA, MAYO 2022	

**TABLA 4. VARIANTES DE PREOCUPACIÓN SEGÚN LA OMS**

Se pueden observar las principales variantes de preocupación antes de Omicron y sus linajes, así como el lugar donde se dio su primera identificación. Recuperado de: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

## **RESPUESTA INMUNE**

Como se ha mencionado los principales órganos afectados por la infección del SARS CoV-2 son los pulmones, los cuales durante el proceso de respiración se exponen a grandes cantidades de aire, hecho que aumenta la facilidad de encontrar algún microorganismo o partícula capaz de generar algún daño, ya sea por una exposición prolongada o esporádica. De este modo, el sistema inmune al interior de los pulmones es altamente sensible y se encuentra en constante actividad por medio de la mucosidad presente al interior. La mucosidad es una barrera protectora en los pulmones, considerada la primera línea de defensa en contra de microorganismos, está recubre las capas epiteliales y atrapa partículas pequeñas que se eliminan fácilmente. Para el caso particular del SARS-CoV 2, tiene la facultad de penetrar a través de esta barrera pues su tamaño le confiere esta capacidad de evasión (*Young Chung, 2020*).

Una vez que el virus ha infectado las células pulmonares se desencadena una respuesta inmunitaria con el principal objetivo de eliminar el virus, del mismo modo existen casos en los que se produce una respuesta inmune disfuncional, ocasionando daños graves en los pulmones provocando una inflamación a nivel sistémico. Hasta ahora no se conoce completamente la respuesta inmune que monta el hospedero en contra del SARS-CoV-2, sin embargo, existen algunos mecanismos bien estudiados que orientan acerca de los mecanismos llevados a cabo durante el proceso de infección (*Young Chung, 2020*).

## **RESPUESTA INMUNE INNATA.**

Para montar una respuesta antiviral, el sistema inmune innato detecta una infección mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), es decir, receptores que identifican moléculas particulares de los patógenos. Estas moléculas corresponden a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (*Rokni, 2020*).

Entre los receptores PRR, se incluyen principalmente los receptores tipo toll (TLR's) los cuales están conformados en su mayoría por proteínas transmembranales que presentan dos dominios, un dominio exterior que se une a PAMP y un dominio interior

que inicia las vías o cascadas de señalización, activando diferentes respuestas moleculares. Entre los PAMPs que tienen afinidad de ser reconocidos por los receptores TLR se encuentran presentes lípidos, lipoproteínas, proteínas y ácidos nucleicos de virus, bacterias y parásitos (Rokni, 2020). De manera particular se conoce que para la familia coronavirus sus PAMPs están representados esencialmente por sus RNAs (Rokni, 2020).

Una vez que se ha llevado a cabo el proceso de reconocimiento entre PAMPs-TLRs se activan diversas vías de señalización molecular mediante el factor nuclear kappa B (NFkB), factor de regulador del interferón 3 (IRF3), proteína activadora (AP-1), y factor regulador del interferón 7 (IRF7). NFkB y AP-1 son los principales encargados de la estimulación de la expresión de genes que codifican para las proteínas que actúan en el proceso inflamatorio (factor de necrosis tumoral (TNF), citocinas (IL-1, IL-6, IL-12) y quimiocinas (CCL2 y CXCL8). De manera particular se sabe que el papel de IRF3 e IRF7 es la promoción de la síntesis de interferón tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) que resultan esenciales frente a las respuestas antivirales, es por medio de estos que se confiere la capacidad de afectar la replicación y diseminación viral en etapas tempranas de la infección (Rokni et al.; Eakachai et al.; Yan-Rong et al.2020 ).

Los IFN tipo I participan directamente en la prevención de la propagación viral mediante el estímulo de otras células inmunes, de este modo se lleva a cabo la producción de citocinas inflamatorias, quimiocinas y enzimas antivirales, sin embargo, se sabe que al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de evadir los IFN de tipo I, suprimiendo la inducción de IFN. Se cree que este proceso de evasión es un factor relacionado con el desarrollo de casos graves de COVID-19 (Young, Chung 2020)

El montaje de la respuesta inmune cobra un importante relevancia sobre el estado de salud del individuo infectado, por ello, la transición entre las respuesta inmune innata y adaptativa es crucial para el combate de la infección en donde los principales actuadores son los linfocitos CD4 + y los linfocitos B por medio de la interacción entre

ambos, lo cual, va desencadenar en la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra el SARS CoV-2 (*Young Chung, 2020*).

### **RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA.**

La respuesta inmune adaptativa tiene una gran eficiencia para combatir la infección viral por SARS CoV-2 así como prevenir en fases posteriores a la infección, especialmente a través de la producción de anticuerpos. (***Sanz Montserrat, 2021***)

La respuesta inmune mediada por linfocitos T es esencial en la inmunidad adaptativa frente a las infecciones por SARS CoV-2, ya que estos son los principales responsables en actuar de manera celular específica contra el virus. El ambiente generado durante la etapa de respuesta innata será la encargada de dictaminar la directriz respecto al tipo de respuesta de los linfocitos T.

La activación de los linfocitos T ocurre de manera específica en los órganos linfoides secundarios, a través de la presentación de antígenos por medio de las células dendríticas de la fase anterior, de este modo los linfocitos T cooperadores (CD4+) resultan los encargados de montar la respuesta adaptativa mediante la activación de los linfocitos B a través de la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) que son imprescindibles para “asesinar” a las células infectadas. (***Sanz Montserrat, 2021***)

Se sabe que para el virus del SARS-CoV y MERS CoV, los determinantes antigénicos para los linfocitos T y B se dirigen específicamente hacia las proteínas estructurales del virus (las proteínas S, N, M o las ORF3a. (***Eakachai et al.***), de manera que se ha inferido que estas mismas proteínas juegan un papel bastante similar respecto a SARS CoV-2. De otro modo, los linfocitos B son los encargados de efectuar la respuesta humoral específica contra el SARS Cov-2 en la etapa infecciosa, por igual que los linfocitos T, los linfocitos B necesitan un periodo de diferenciación celular, periodo que toma entre 5-14 días para la producción específica y eficaz. (***Sanz Montserrat, 2021***)

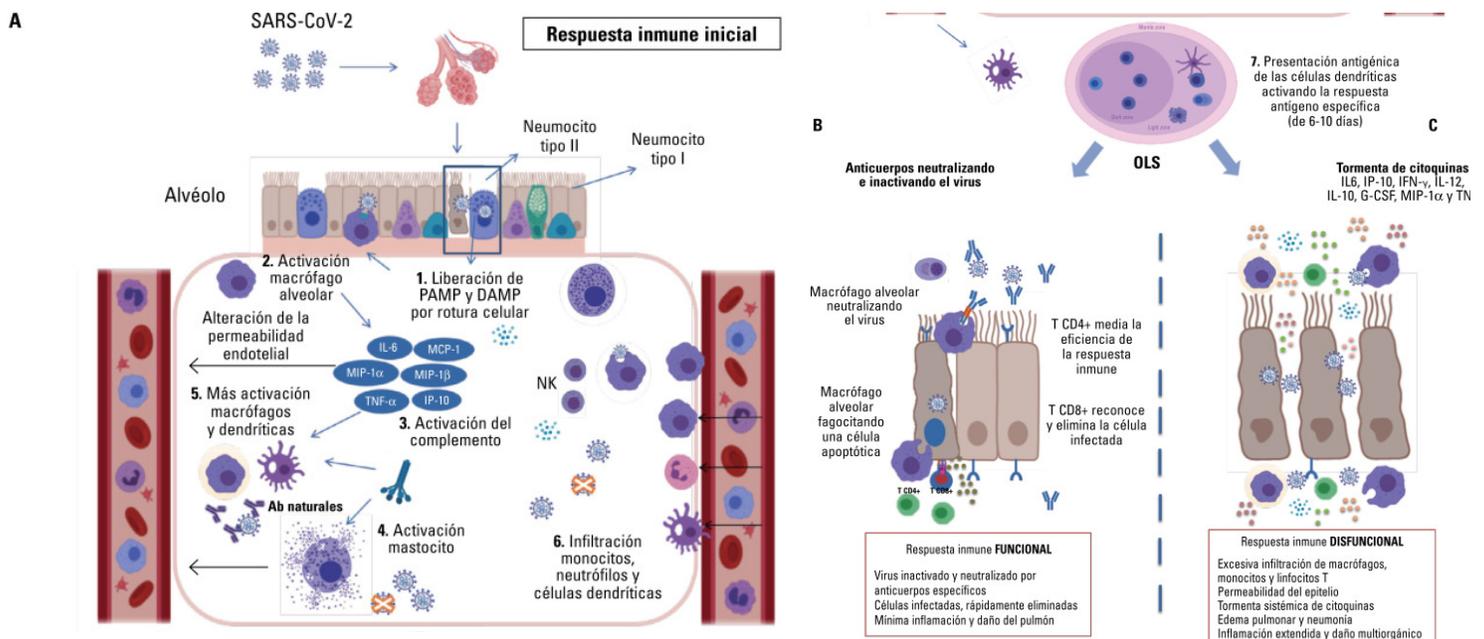
La activación de los linfocitos B se da en áreas de tejidos linfoides difusos y en órganos linfoides secundarios (ganglios linfáticos y el bazo principalmente). Una vez que las partículas antigénicas del SARS CoV-2 tienen una interacción específica con las inmunoglobulinas IgM e IgD de las membranas linfoides, una vez que la activación ha surgido efecto, es a partir de este punto donde se van a producir la activación de dos clases de linfocitos B con caminos y funciones distintas. Se activan dos estirpes celulares de linfocitos B; linfocitos B activados por el virus localizados en áreas extrafoliculares y linfocitos B secretores de IgM e IgG.

Los linfocitos B secretores son poco específicos y cuentan con periodos de activación muy cortos, estos presentan una vida media demasiado corta, entre 2-3 días para después morir, este tipo celular no cambia el isotipo, por lo cual no produce memoria antigénica, también, se caracterizan por actuar de manera independiente a los linfocitos T cooperadores. De este modo la principal función de los linfocitos B secretores (también llamados linfocitos B plasmáticos de vida corta) es contener la replicación viral por medio de su eliminación, mediante los procesos de activación del complemento, procesos de opsonización, fagocitosis y neutralización.

**(Sanz Montserrat, 2021)**

Por otro lado, se encuentran los linfocitos B activados por el virus, los cuales tienen la capacidad de cooperar con los linfocitos T que ya han sido activados previamente (fase de inmunidad innata), estos linfocitos B van a migrar a los centros germinales para realizar una conversión a linfocitos B plasmáticos de vida larga, que a diferencia de los de vida corta estos realizan el cambio de isotipo, de IgM a IgA, IgG o IgE, esta diferenciación está mediada por el tipo de citocinas proporcionadas a los linfocitos T cooperadores, aunado a dicho cambio de isotipo ésta estirpe celular cuenta con la generación de linfocitos B de memoria a través de una hipermutación somática de las regiones de reconocimiento antigénica. **(Sanz Montserrat, 2021)**

El desarrollo habitual de la COVID-19 ha demostrado que en la mayoría de los individuos infectados por SARS CoV-2 la producción de anticuerpos IgM es la primera en llevarse a cabo, lo anterior sucede en un periodo que comprende las primeras 24 horas posteriores a la infección, para así en días sucesivos incrementar la cantidad de IgM, de otro modo, los anticuerpos IgA e IgG específicas suelen aparecer transcurridos los primeros 5-15 días desde la aparición de los síntomas, estos anticuerpos en su mayoría van dirigidos contra a la proteína S y a la nucleocápside, siendo el tipo IgG el más predominante. **(Sanz Montserrat, 2021)**

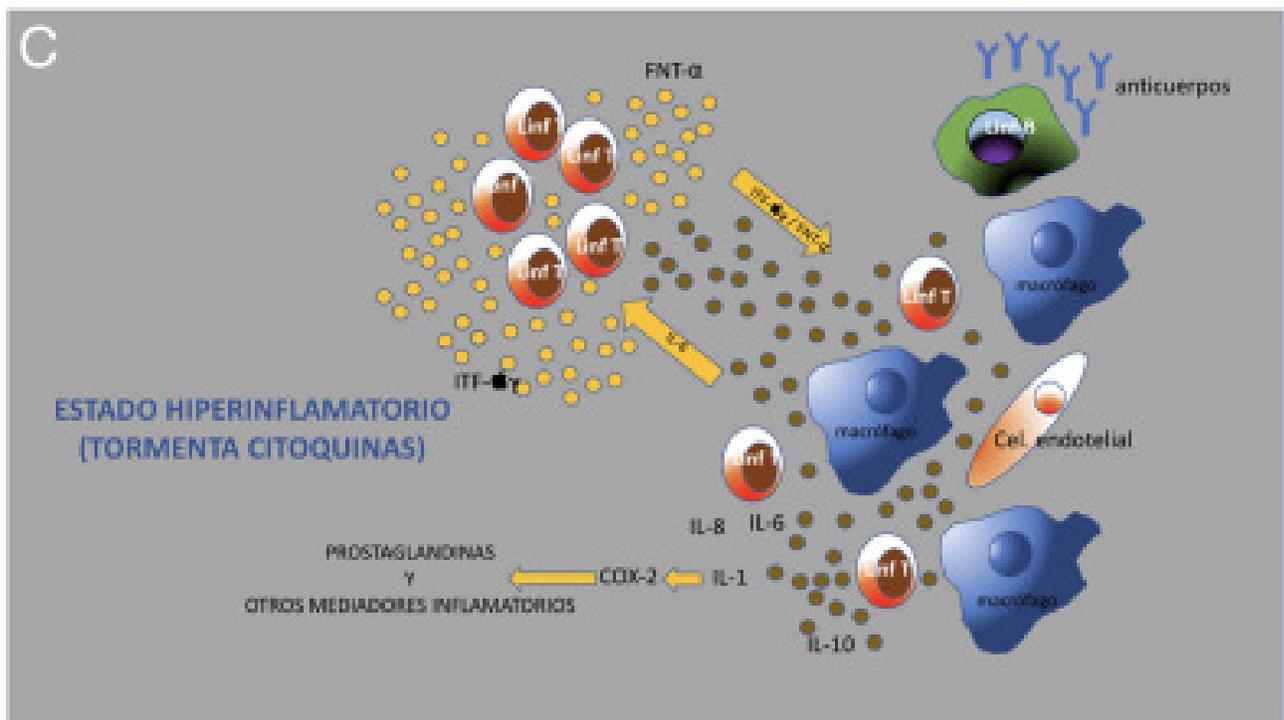


**FIGURA 25 FASE INICIAL DE LA INFECCIÓN POR SARS CoV2**

1. Se observa la liberación de PAMPs y DAMPs para su posterior 2. interacción con los macrófagos alveolares dando inicio al proceso inflamatorio. En 3. y 4. Se observa la activación del complemento y la desgranulación de mastocitos para la posterior activación de macrófagos provenientes de monocitos y células dendríticas. Por último aumenta la permeabilidad endotelial permitiendo la infiltración de monocitos, neutrófilos y células dendríticas. 7. La presentación del antígeno por parte de las células dendríticas a los linfocitos T seguido de una activación de linfocitos B. De manera general en A se da la fase de respuesta inmune inicial, es decir, donde el virus tiene interacción con su célula blanco, en B) Se lleva a cabo la neutralización del virus mediante los anticuerpos generados, mientras que en C sucede una respuesta inmune exacerbada, la llamada tormenta de citocinas.

Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/>

En algunos individuos infectados por SARS CoV-2 el sistema inmunológico puede estar mal regulado, siendo así que los macrófagos y linfocitos T experimentan una sobreproducción o hiperregulación de citocinas, ocasionando de esta forma un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), también conocido como “tormenta de citocinas”. Una respuesta inmunitaria innata rápida y bien coordinada contra la infección viral evitaría la replicación y los efectos del virus, pero si esta respuesta inmunitaria está mal regulada o es excesiva podría causar daño celular exacerbado, incluso más que el propio virus (Fernandez Perez, 2020).

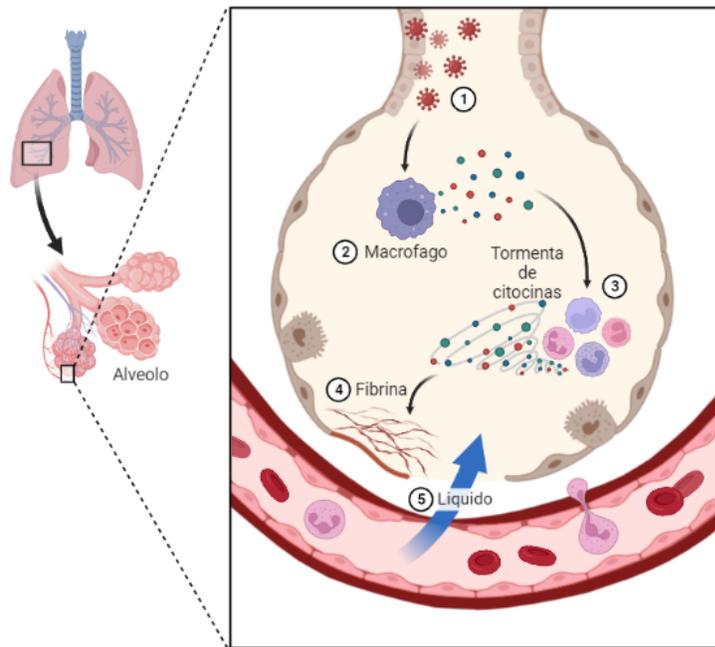


**FIGURA 26. TORMENTA DE CITOQUINAS**

Representación del estado proinflamatorio (tormenta de citocinas)

la activación tardía de macrófagos, y células dendríticas productoras de citocinas acompañada de la activación de linfocitos t produce una sobreproducción a través de itf y tnf ocasionando de este modo una hiperactivación en macrófagos y otras células (tormenta de citocinas)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833820301582>



### Estado hiperinflamatorio- Tormenta de citocinas

- ① El coronavirus infecta las células pulmonares
- ② Las células inmunitarias, incluidos los macrófagos, identifican el virus y producen citocinas
- ③ Las citocinas atraen más células inmunitarias, como los leucocitos, que a su vez producen más citocinas, lo que crea un ciclo de inflamación que daña las células pulmonares
- ④ El daño puede ocurrir a través de la formación de fibrina  
Los vasos sanguíneos debilitados permiten que el líquido se filtre y llene las cavidades pulmonares, lo que provoca insuficiencia respiratoria
- ⑤

Created in **BioRender.com** 

**FIGURA 27. TORMENTA DE CITOCINAS**

Representación gráfica de la tormenta de citocinas experimentada a nivel celular durante la infección por SARS CoV-2.  
Creado en plataforma "BioRender.com"

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Hacia finales del año 2021 e inicios del 2022 no se disponía de un tratamiento específico contra la COVID-19, ni de una vacuna capaz de prevenir completamente la infección por SARS-CoV-2, motivo por el cual las medidas masivas de salud pública, adoptadas por gran parte de la comunidad internacional, han sido y han demostrado ser las únicas formas efectivas para la contención de la propagación de la enfermedad y su mitigación. Tales medidas masivas de salud pública se han basado principalmente en el distanciamiento social y la cuarentena (Mojica, Crespo 2020).



FIGURA 28. MEDIDAS PREVENTIVAS CONTRA LA COVID-19

Medidas de prevención contra la infección por SARS-CoV-2 dispuestas en por el Gobierno Federal de México a través de la Secretaría de Salud durante la epidemia de la COVID-19

Imagen recuperada de: Laboratorio de Diagnóstico integral Universidad Nacional Autónoma de México; [https://www.canva.com/design/DAEpYZnBc3w/o\\_ZvWlOMNwnEP1MDP8G\\_HA/view](https://www.canva.com/design/DAEpYZnBc3w/o_ZvWlOMNwnEP1MDP8G_HA/view)

## **MÉTODOS DE DETECCIÓN**

La actual pandemia ocasionada por el SARS Cov-2 retó a los profesionales de la salud en todos los ámbitos, uno de los primeros retos fue la implementación de nuevas y distintas estrategias para el diagnóstico de la enfermedad COVID-19, en etapas tempranas de la pandemia se contaban con recursos muy limitados para la detección oportuna, sin embargo al transcurrir algunos meses se fueron validando metodologías eficaces y de gran calidad que permitieron orientar al profesional de la salud para lograr emitir un diagnóstico.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por SARS- CoV-2 no es tan distante al de otros agentes virales, dentro de los principales metodos de detección encontramos:

1. Técnicas de análisis directo; las cuales buscan la detección de determinantes específicos del virus (antígenos y secuencias del genoma)
2. Técnicas de análisis indirecto, las cuales se fundamentan en la detección de los anticuerpos específicos que el individuo infectado produce en respuesta a la presencia en su medio interno de los antígenos virales.

### **PRUEBAS DE INMUNOCROMATOGRAFÍA (ANTICUERPOS)**

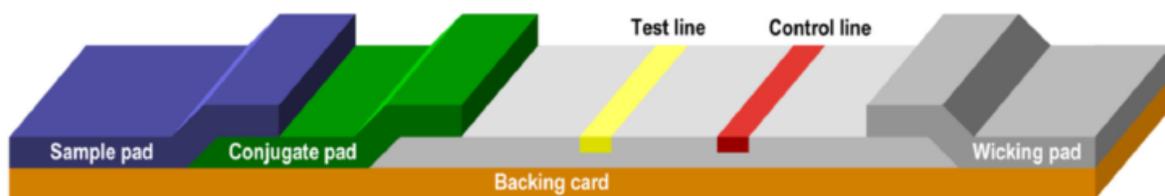
Las pruebas de inmunocromatografía de flujo lateral están constituidas por una serie de varias membranas de material poroso, las cuales se agrupan una sobre otra (superpuestas) y se encuentran sujetas a una tarjeta de soporte, generalmente el material de elección de estas membranas es de nitrocelulosa, sin embargo, actualmente en el mercado existen grandes variedades.

El comienzo de la prueba inicia con la adición de la muestra en la almohadilla de muestra, al tratarse de una prueba inmunológica la muestra de elección suele ser suero, aunque también existe la posibilidad de hacer uso de sangre entera o bien, de plasma. La muestra elegida va a viajar desde la almohadilla de muestra hasta la almohadilla del conjugado que contiene el conjugado inmovilizado en una zona específica de la membrana de nitrocelulosa, generalmente, la conjugación se lleva a cabo con partículas de oro coloidal, sin embargo también puede realizarse con partículas de látex coloreadas, paramagnéticas o fluorescentes (el conjugado es el

elemento de la prueba que favorecerá la producción de un color visible que ayude a revelar el resultado) (Biolan Health, 2022).

Como en toda cromatografía la muestra tiene que realizar el recorrido completo por la columna, placa o en este caso membrana cromatográfica, en este recorrido y en una nueva zona la muestra continúa su movilización ya con el conjugado del paso anterior, de este modo el conjugado interactúa con el analito cuando ambos migran a la siguiente sección de la tira, que es la zona de captura. En dicha zona de captura se han inmovilizado otros componentes de la prueba inmunocromatográfica, en este caso son componentes biológicos que se han dispuesto en zonas conocidas (líneas específicas) de la membrana, en donde se va a llevar a cabo la captura del analito y el conjugado a medida que continúa la movilización de la muestra-conjugado, estas “líneas específicas” son llamadas líneas de test (test line) (Biolan Health, 2022).

La captura del complejo muestra-conjugado solo se va a evidenciar si existe el analito de interés, de este modo se puede observar visualmente la aparición de una banda coloreada. Del mismo modo, durante la movilización también suelen participar moléculas control que en la zona de captura se transforman en una banda coloreada en la línea de control (control line) que indica que la prueba es válida. (Biolan Health, 2022)



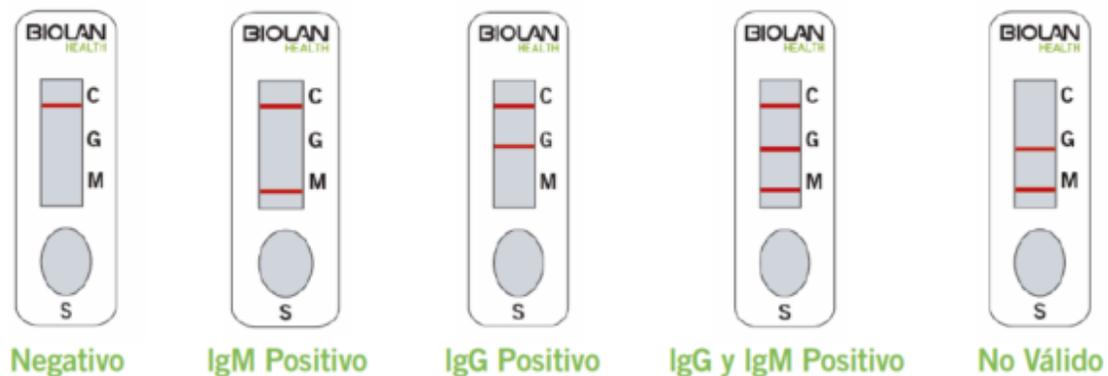
**FIGURA 29. ESTRUCTURA DE UNA PRUEBA DE INMUNOCROMATOGRAFIA DE FLUJO LATERAL**

Esquematación de la estructura de pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral (pruebas rápidas para la detección de anticuerpos IgM e IgG contra el virus SARS-CoV-2) en la cual podemos observar las diferentes zonas que las conforman.

Recuperado el 27 de diciembre 2022 de <https://biolanhealth.com/pruebas-de-flujo-lateral-lateral-flow/>

La prueba rápida de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es un inmunoensayo cromatográfico rápido y fiable destinado a la detección cualitativa de anticuerpos (IgM e IgG) contra el SARS-CoV-2 en suero, plasma o sangre entera humanos.

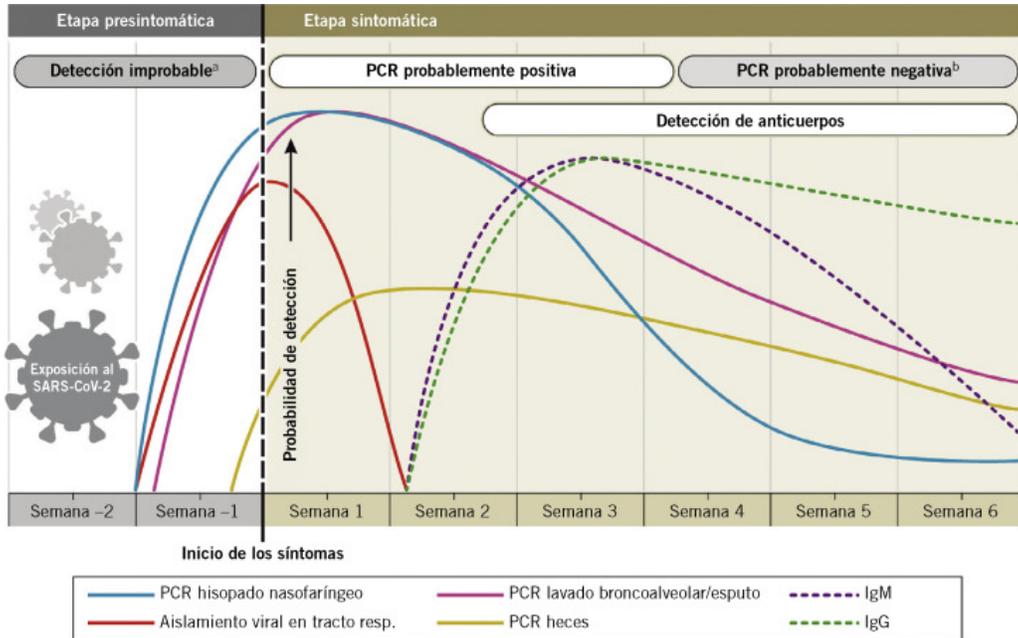
Cuando se añade un volumen adecuado de muestra (sangre, suero o plasma) seguido por el buffer de ensayo al pocillo de muestra, la muestra se moviliza por capilaridad a través de la tira de nitrocelulosa. Solo si en la muestra hay presentes anticuerpos IgG o IgM frente a SARS-CoV-2, estos van a interactuar con los conjugados SARS-CoV-2 para formar el complejo antígeno-anticuerpo. A medida que el complejo continúa movilizándose a través de la membrana de nitrocelulosa, es capturado por los anticuerpos inmovilizados correspondientes (anti-IgM y/o anti-IgG humanas) formando una línea de color, lo cual indica un resultado positivo para anticuerpos IgM y/o IgG frente a SARSCoV-2 (Biolan Health, 2022).



**FIGURA 30. PRUEBAS RÁPIDAS DE ANTICUERPOS**  
Esquematación del uso de pruebas rápidas para la detección de anticuerpos IgM e IgG contra el virus SARS-CoV-2  
Recuperado de: Roche, 2022

La prueba rápida de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 encuentra su principal función como ayuda para identificar a personas con una respuesta inmunitaria adaptativa al SARS-CoV-2, lo que indica una infección previa. Este tipo de ensayos consigue detectar los anticuerpos específicos (IgM o IgG) que el sistema inmunitario del individuo ha generado contra el virus, en un periodo de entre 7-15 días posteriores al contacto con dicho virus (Roche, 2022).

El uso de estas pruebas para determinar la eficacia de la inmunidad frente a futuras infecciones y/o infecciones por SARS CoV-2 carecen de estudios hasta nuestros días, sin embargo, con base en otros virus respiratorios se puede indicar que dichos anticuerpos cuentan con la capacidad de neutralizar al virus y con ello evitar una infección durante un tiempo indefinido, sin embargo se desconocen los niveles de estos anticuerpos necesarios para llevar a cabo un proceso neutralizante. El problema principal de este tipo de pruebas es que no pueden determinar una infección reciente del paciente. Es decir, que si el paciente acaba de ser infectado por SARS-CoV-2 puede dar un resultado falso negativo. Para evaluar la evidencia de infección previa en un individuo vacunado, se debe usar una prueba de anticuerpos que evalúe específicamente IgM/IgG a la proteína de la nucleocápside, ya que la mayoría de las vacunas han dirigido la producción de anticuerpos en contra de la proteína S del virus, de otro modo, realizar una prueba de anticuerpos contra la proteína S con resultado positivo podría suponerse a la generación de anticuerpos a través de la vacunación y/o infección. (CDC, 2020)



**FIGURA 31. COMPORTAMIENTO DE DIFERENTES MÉTODOS DE DETECCIÓN**

Periodos de identificación de infección por SARS-CoV-2 de diferentes pruebas diagnósticas con relación al tiempo transcurrido una vez iniciado el contacto con el virus, en ella se muestran los diferentes escenarios posibles y cuando es oportuno realizar una prueba diagnóstica u otra. Recuperado de <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=96110>

## ANTÍGENOS

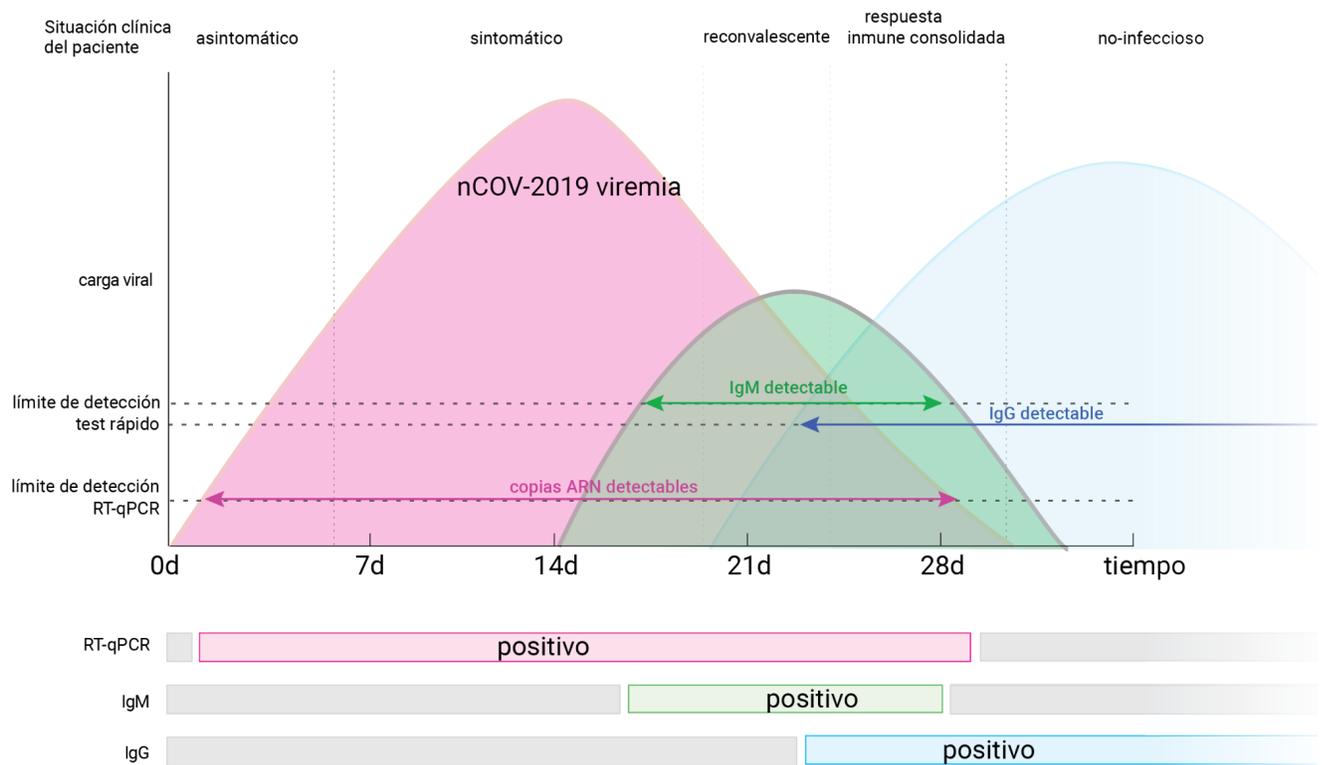
Como ya hemos mencionado la prueba por excelencia para la detección de SARS-CoV-2 es la RT-PCR, sin embargo, la infraestructura de muchos sistemas de salud públicos y privados cuentan con grandes rezagos lo cual imposibilita la implementación de estas pruebas como prueba de diagnóstico masivo, ante ello, en la segunda mitad de 2020 se desarrollaron unas pruebas diagnósticas fiables, con menor costo y de resultado casi inmediato, capaces de detectar antígenos específicos del virus SARS-CoV-2. Las pruebas se desarrollaron con la directriz de detectar directamente las proteínas del SARS-CoV-2 producidas por los virus que se están replicando en las secreciones respiratorias, y se han desarrollado como pruebas de laboratorio y pruebas en el lugar de consulta o de atención primaria, estas pruebas se han descrito bajo el nombre de pruebas diagnósticas rápidas (PDR) (OMS, 2020).

La mayoría de las PDR antigénicas se basan en un método de inmunodetección de tipo sándwich y emplean una modalidad de prueba de inmunocromatografía de flujo lateral, las cuales se caracterizan por su facilidad de uso, del mismo modo se basan en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S), debido a que es el determinante antigénico que se encuentra con mayor frecuencia y abundancia en la muestra. Las muestras biológicas empleadas para su análisis proceden de igual forma que en la RT-PCR, es decir, de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo (OMS, 2020).

*“Las PDR antigénicas suelen consistir en un cartucho de plástico con pocillos para la muestra y el tampón, una tira de matriz de nitrocelulosa con una línea de prueba en la que se han inmovilizado anticuerpos específicos contra los complejos antígeno de interés- anticuerpo conjugado y una fila de control en la que se han inmovilizado anticuerpos específicos contra los anticuerpos conjugados.” (OMS, 2020).*

Los datos sobre la sensibilidad y la especificidad de las PDR antigénicas del SARS-CoV-2 disponibles actualmente proceden de estudios que difieren en el diseño y en las pruebas comerciales evaluadas, por lo tanto se tienen datos aislados, sin embargo, dichos estudios reflejan que la sensibilidad de las PDR antigénicas en

muestras de las vías respiratorias altas (hisopados nasofaríngeos u orofaríngeos) es muy variable, y va del 0% al 94%, por el contrario la especificidad de las mismas es considerablemente alta (>97%) (OMS, 2020).



**FIGURA 32. SENSIBILIDAD ANALITICA DE RT-qPCR**

En el figura 31 se puede observar la evolución conforme al tiempo del método de detección RT-qPCR Recuperado de: <https://ggenomics.com/el-test-mas-rapido-para-detectar-covid-19-es-la-rt-pcr/>

Con las nuevas variantes del SARS- CoV-2 las PDR antigénicas han sufrido cambios en sus valores de sensibilidad y especificidad, por lo cual es necesario recopilar más datos sobre el rendimiento de éstas en la vida real. No fue hasta inicios del año 2021 que las PDR antigénicas ofrecieron un buen desempeño respecto a la significancia clínica de su resultado sobre todo en los pacientes con cargas virales elevadas (valores del umbral de ciclos  $\leq 25$  o  $> 106$  copias del genoma vírico/mL), que suelen aparecer en las fases presintomáticas (entre 1 y 3 días antes de la aparición de los síntomas) y en las fases sintomáticas iniciales de la enfermedad (en los primeros 5 a 7 días de esta) (OMS, 2020).

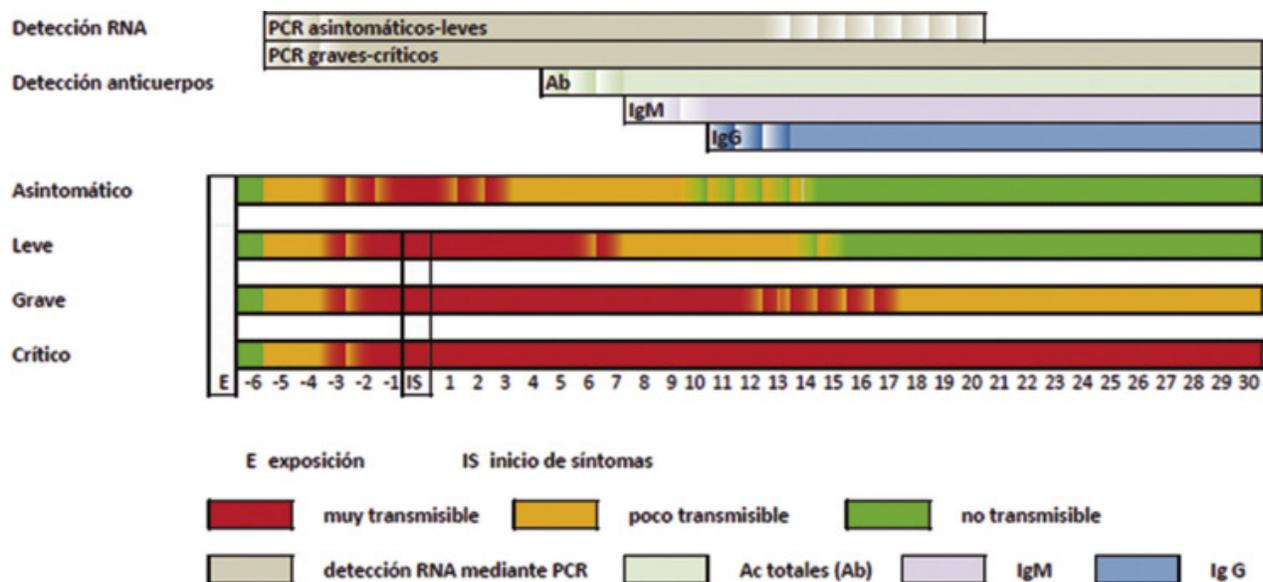
Esta prueba debe aplicarse tomando en cuenta que la replicación viral es más acentuada en la fase aguda, es decir, la prueba antigénica se debería realizar en los primeros 5-7 días del inicio de los síntomas. Estas pruebas no son tan sensibles como la RT-PCR para detectar bajas cargas virales, sin embargo su utilidad es bastante buena para un diagnóstico preliminar, para la confirmación de un caso positivo o negativo es recomendable realizar la RT-PCR si la sospecha de infección por SARS-CoV 2 es elevada (Laura Soldevila, 2021).

A pesar de las limitaciones sobre el rendimiento de las PDR antigénicas, durante la pandemia de la COVID-19 tuvieron una gran importancia para orientar la gestión de los pacientes, la toma de decisiones de salud pública y la vigilancia de la COVID-19. *“Como mínimo, las PDR antigénicas tendrían que identificar correctamente un número de casos significativamente mayor que el de los que pasarían inadvertidos (sensibilidad  $\geq 80\%$ ) y tener una especificidad muy alta ( $\geq 97-100\%$ )” (OMS, 2020).*

### **PCR**

La reacción en cadena de la polimerasa en su modalidad con transcripción inversa (RT-PCR) (recordemos que el SARS CoV-2 es un virus de RNA) se posicionó como la técnica de referencia y de uso por excelencia para la detección del virus. Al ser una prueba extremadamente sensible fue capaz de determinar bajas cargas virales y dar un diagnóstico oportuno. El tipo de muestra adecuada para esta prueba es una toma nasofaríngea, aunque existe evidencia que una toma en la zona faríngea es eficaz para algunas variantes del SARS COV-2, de manera particular, la variante Omicron.

En general los cebadores de amplificación se dirigieron a tres genes, el gen E, gen RpRd y al gen N. Algunos ensayos comerciales cuentan con mayor especificidad y sensibilidad respecto a otros, esto recae esencialmente en el diseño de cebadores, calidad de enzimas, nucleótidos, etc. Muchos ensayos emplearon el uso de dos o más pares de cebadores para aumentar la sensibilidad analítica de la técnica, buscando de este modo dos secuencias específicas de diferentes genes para SARS CoV-2.



**FIGURA 33 PERÍODOS DE TRANSMISIBILIDAD**  
 EN LA IMAGEN SE PUEDE OBSERVAR QUE LOS PERIODOS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS SON VARIABLES, LO ANTERIOR ES PRINCIPALMENTE EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN.  
 Fuente: Instituto Carlos III en colaboración con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2; V 2.0 [ACCESO 9 DE JUNIO, 2020]

### CUADRO DE INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SARS CoV-2

PCR	IgM	IgG	Interpretación
-	-	-	No ha existido contacto con el virus
+	-	-	Fase inicial de la infección Periodo de ventana
+	+	-	Fase temprana de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase final de la infección
-	+	-	Ha existido contacto con el virus en el periodo de 7-14 días previos
-	+	+	Infección pasada por el virus en un lapso de entre 14-21 días
-	-	+	Infección pasada por el virus mayor a 21 días

**TABLA 5. INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA SARS COV-2**  
 Basado en: <https://qgenomics.com/el-test-mas-rapido-para-detectar-covid-19-es-la-rt-pcr/>

## VACUNAS CONTRA SARS COV-2

Derivado de la grave contingencia sanitaria ocasionada a nivel mundial por el SARS CoV-2 a pesar de la implementación de medidas restrictivas, el uso de mascarillas respiratorias y rigurosos protocolos de seguridad, se han perdido millones de vidas a causa de la COVID-19. La infección por SARS CoV-2 se propagó rápida e inesperadamente a nivel internacional, con millones de casos en todo el mundo, ante la magnitud que enfrentaron los sistemas de salud. Los esfuerzos financieros y de capital humano se volcaron en busca de tratamientos preventivos y de combate a la infección con el principal objetivo de salvaguardar la salud de todas las personas ante un potencial riesgo de infección (Youn Choung, 2020).

El principal objetivo de las vacunas recientemente desarrolladas recae en evitar cuadros graves de la COVID-19, tales como la terapia respiratoria invasiva y las hospitalizaciones en general, si bien, aún vacunados se puede contraer la enfermedad, se espera que la probable infección por SARS CoV-2 tenga un impacto mínimo en la salud del individuo.

Distintas naciones e instituciones públicas y privadas implementan hacia finales de 2020 sus recursos disponibles en busca de una terapia preventiva que permitiera hacer frente a la emergencia sanitaria mundial, evitando de este modo el colapso de los sistemas de salud.



FIGURA 34. TECNOLOGÍA DE VACUNAS

Principales tecnologías empleadas para el desarrollo de una vacuna que tiene como objetivo principal la prevención de la enfermedad sin importar el origen etiológico (bacteriano, viral o parasitario) Recuperado de:

<https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>

## **VACUNAS INACTIVADAS**

Estas vacunas están constituidas por microorganismos incapaces de llevar a cabo la reproducción dentro del hospedero, sin embargo, tienen la facultad de inducir una respuesta inmune eficaz. Las primeras vacunas fundamentaron su funcionamiento en la inactivación o atenuación de virus o bacterias, esto significa que dichos microorganismos sufren inactivación de su factores de patogenicidad o simplemente la muerte mediante el uso de agentes físicos o químicos (*OMS,2021*).

## **VACUNA ATENUADA**

Este tipo de vacunas está constituida por microorganismos que han perdido su capacidad de generar enfermedad, sin embargo, dichos microorganismos mantienen la capacidad infectiva y con ello, la capacidad de reproducirse y replicarse en el interior de su hospedero, generalmente células permisivas; de este modo se orquesta una respuesta inmune específica entorno al organismo atenuado generando una protección inmunológica. Un ejemplo de esta vacuna fue la primera vacuna contra la viruela utilizada por Jenner. Dentro de las ventajas que presentan este tipo de vacunas es el prolongado periodo de exposición de los antígenos virales aumentando la eficacia en la respuesta inmune (*Romero Cabello, 2013*).

## **VACUNA DE VECTOR VIRAL**

En este tipo de vacuna se emplean virus o bacterias atenuadas (vectores) para introducir en su interior material genético encargado de codificar antígenos de patógenos. Cuando el vector viral ingresa a las células, entrega el inmunógeno del virus del SARS CoV-2 que desencadena una serie de procesos inmunológicos de defensa, produciendo de este modo inmunidad frente al virus. Por lo general los virus empleados como vectores se tienen bien estudiados y tienen la nula capacidad de generar enfermedad (*OMS,2021*).

## Método en el que se utiliza el agente patógeno Íntegro

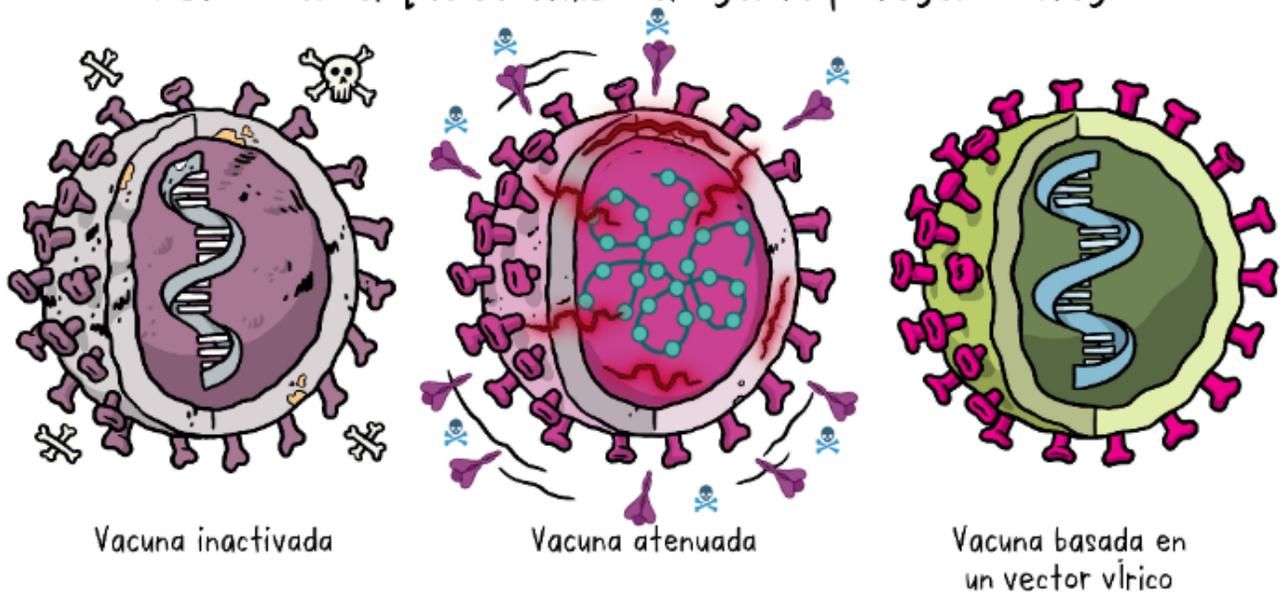


FIGURA 35. MÉTODOS EMPLEADOS EN LAS VACUNAS

La imagen representa 3 de las principales formas de presentación de una vacuna 1) Virus inactivado, 2) Virus atenuado y 3) Vector viral Basado en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained> y modificado en "BioRender.com"

### VACUNA DE RNA MENSAJERO (RNAm)

En este grupo de vacunas se emplea RNAm genéticamente modificado para transportar la información genética necesaria a nuestras células inmunitarias para que produzcan la proteína específica que queremos que nuestro sistema inmune reconozca y responda. Hasta antes de la pandemia por SARS CoV-2 ninguna vacuna de este tipo había sido aprobada para su uso en humanos, las primeras vacunas en hacer uso de esta tecnología fueron las farmacéuticas Pfizer y Moderna (OMS, 2021).

Este tipo de vacunas funcionan por medio de la integración del material genético en forma de episomas, generalmente esta información codifica a agentes inmunógenos que más tarde serán expresados en las células dendríticas, promoviendo de este modo la respuesta inmune. Dentro de las principales ventajas que tienen estas vacunas es que la integración de la proteína se expresa en el hospedero de forma natural, de tal manera que el proceso de inmunidad se da casi de manera idéntica a cuando se infecta con el patógeno real (Romero Cabello, 2013).

### **Vacunas de subunidades**

Las vacunas de subunidades son aquellas en las que se incluyen macromoléculas provenientes de patógenos previamente purificados (subunidades) las cuales tienen como principal objetivo la estimulación del sistema inmune. Existen tres modalidades de subunidades; los toxoides, los polisacáridos y proteínas recombinantes. En el caso de las vacunas contra SARS CoV-2 contienen la proteína “S”, que por sí solas carecen de poder infectivo. Una vez que el sistema inmunitario libera estas subunidades, crea mecanismos inmunes de defensa *(Romero Cabello, 2013)*.

Actualmente existe un gran número de vacunas, cada vacuna dirige su mecanismo de acción de forma particular, sin embargo todas tienen como objetivo central la estimulación del sistema inmune para poder defenderse contra el SARS CoV-2 . A Continuación se describirán las cinco marcas de vacunas empleadas durante los programas nacionales de vacunación en México durante el año 2021:

### **OXFORD/ASTRAZENECA (VACUNA CHADOX1-S [RECOMBINANTE])**

La vacuna **ChAdOx1-S/nCoV-19** fue desarrollada por la universidad de Oxford y la farmacéutica Astrazeneca, la vacuna está basada en la tecnología recombinante, el contenido se encuentra cubierto en un vector de adenovirus de chimpancé no replicativo frente a la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID 19). La vacuna contiene fragmentos de DNA encargados de expresar el gen de la proteína “S” del SARS CoV 2, enviando a las células receptoras la instrucción de sintetizar la proteína del antígeno S perteneciente al SARS CoV 2, ocasionando de este modo que el individuo produzca una respuesta inmunológica que tenga sentido de permanencia mediante el procesamiento de dicha información en las células de memoria inmunológica (Linfocitos B de memoria). Al contener un vector de Adenovirus sin capacidad replicativa y no contener SARS-CoV-2, la administración de la vacuna no puede producir enfermedad por adenovirus ni por SARS CoV-2 *(European Medicines Agency, 2021)*.

El 15 de febrero la OMS incluyó a (ChAdOx1-S [recombinante]), SK Bioscience en su lista de uso en emergencia (OMS,2021).

Cada dosis consiste en 0.5 mL de biológico, la cual contiene al menos  $2.5 \times 10^8$  unidades infectivas de Adenovirus de chimpancé que codifica la proteína S (espícula) del virus SARS-CoV-2. Dentro de los excipientes que la vacuna emplea para su aplicación se encuentran la L-Histidina; Hidrocloruro de L-histidina monohidrato; Cloruro de magnesio hexahidrato; Polisorbato 80 (E 433); Etanol; Sacarosa; Cloruro de sodio; Edetato disódico (dihidrato); Agua para preparaciones inyectables. La vía de administración es intramuscular siendo los músculos deltoides el sitio predilecto de aplicación.

La protección comienza aproximadamente 3 semanas después de la primera dosis, sin embargo, las personas inmunizadas pueden no estar completamente protegidas hasta 2 semanas después de la administración de la segunda dosis. Estudios recientes han referido la necesidad de una tercera dosis de refuerzo ante las nuevas variantes del SARS-CoV-2. Al igual que otras vacunas, la vacuna ChAdOx1-S/nCoV-19 podría no proteger a todas las personas que sean inmunizadas con este biológico (European Medicines Agency, 2021).

El manejo de ChAdOx1-S/nCoV-19 no requiere de consideraciones especiales, basta con mantener una cadena de refrigeración que oscile  $+2^{\circ}\text{C}$  a  $+8^{\circ}\text{C}$  sin necesidad de congelar pues al realizar este proceso se puede dañar la viabilidad de la misma (OMS, 2021).

La eficacia en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fue del 59,5% (IC95%: 45,8%-69,7%), mientras que la eficacia en participantes con una o más comorbilidades fue del 58,3% (IC95%: 33,6%-73,9%) (European Medicines Agency, 2021).

## **Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19:**

La vacuna está constituida por RNAm de una sola cadena sintetizada de manera “*in vitro*” sin la necesidad de células que protegen a dicho material, la información contenida en este RNAm codifica para la síntesis de la proteína viral “S”. El RNAm se puede hallar en nanopartículas de ácidos grasos previamente purificados. La vacuna estimula al sistema inmune por medio de las células especializadas para la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra SARS CoV-2, de este modo se pretende evitar la interacción entre las moléculas de adherencia y el receptor ACE-2 de las células pulmonares.

La dosis aplicada por vacuna es de 0.3 mL, para cubrir el esquema completo se recomiendan tres dosis, quedando de esta forma el esquema ideal de vacunación; la segunda dosis se aplica 21 días posteriores a la primera, mientras que la tercer dosis al menos 28 días después de la segunda dosis, en caso específicos es recomendable aplicar una cuarta dosis, denominada dosis de refuerzo al menos 5 meses después de la tercera dosis (FDA, 2021).

La conservación de esta vacuna en particular requiere de condiciones especiales, pues se requieren condiciones de ultra congelación durante su almacenaje hasta la aplicación de la vacuna, estas condiciones oscilan entre -80°C a -60°C, durante este proceso se debe evitar a toda costa la exposición a cualquier fuente de luz pero en especial a la UV y solar. Una vez que la vacuna Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 se va administrar se puede almacenar hasta por cinco días a un temperatura de +2°C a +8°C .

La vacuna **Pfizer BioNTech (BNT162b2)** tiene dentro de su formulación cloruro de potasio, fosfato de potasio monobásico, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico dihidratado y sacarosa (FDA, 2021).

La eficacia de la vacuna comienza los primeros 7 días posteriores a la aplicación, contando con un 95% (IC 95% 90.3%-97.6%) en los participantes sin

evidencia de infección previa con SARS-CoV-2, en el ensayo clínico de Fase III. El efecto protector de la vacuna puede verse afectado por factores como el manejo no adecuado de la cadena de frío, técnicas inadecuadas de dilución y de aplicación (*GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA BNT162B2 PFIZER 7 BIONTECH CONTRA EL VIRUS SARS COV2, 2021*).

## **SPUTNIK V**

La vacuna Sputnik V fue desarrollada por el instituto ruso de Gamaleya, es fabricada mediante biotecnología haciendo uso de dos distintos vectores virales (adenovirus serotipo 26 y adenovirus serotipo 5) haciendo de este modo, uso de un refuerzo heterogéneo. En su interior cada adenovirus contiene el gen que codifica para la proteína “S” del virus SARS CoV-2. Este enfoque crea una inmunidad más fuerte en comparación con las vacunas que utilizan el mismo mecanismo de administración para ambas inyecciones. De esta forma, la vacuna promueve a las células inmunes de las personas vacunadas, para la producción de anticuerpos dirigidos a la proteína “S”, en ausencia del virus SARS-CoV-2, la vacunación tiene el objetivo de producir anticuerpos neutralizantes específicos contra SARS CoV-2, que al unirse a la proteína S viral, impiden que el virus se acople a los receptores ACE2 de las células, dificultando la interacción con las células.

La eficiencia de SPUTNIK V para la población mexicana obtenida mediante ensayos clínicos fue del 91.4%, mientras que la eficacia frente a los casos graves de infección por SARS CoV-2 es del 100%. Sin embargo estas estimaciones se pueden ver afectadas por distintos factores, como el mal manejo de la red fría o una inadecuada aplicación.

La vacuna debe almacenarse a una temperatura que no supere los -18°C garantizando la cadena fría hasta antes de su aplicación. SPUTNIK V tiene una caducidad de 3 meses a partir de la fecha de producción. Una vez descongelada

se deberá usar dentro de los primeros 120 minutos y no se puede volver a congelar. La SPUTNIK V contiene como excipientes 1.21 mg de Tris (hidroximetil) aminometano, 2.19 mg de cloruro de sodio, 25 mg de sacarosa, 102 µg de cloruro de magnesio hexahidrato, 19 µg de sal sódica dihidrato de EDTA, 80-250 µL de polisorbato, 2.5 µL de etanol 95%, y solvente para preparaciones inyectables (GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA SPUTNIK V CONTRA EL VIRUS SARS COV-2, 2021).

## CORONAVAC

**CoronaVac** es una vacuna desarrollada por el laboratorio chino “Sinovac Life Sciences”, la CoronaVac hace uso de virus inactivados, provenientes de la cepa CZ02 de coronavirus. Este virus se obtiene de manera “*in vitro*” mediante su cultivo en células renales de mono verde africano (Células Vero), para posteriormente recuperarlo y purificarlo, una vez realizado lo anterior se procede a su inactivación para de este modo evitar su replicación. El virus tras su inactivación ha perdido toda capacidad de ocasionar la enfermedad, pero conservando la capacidad de inducir una respuesta inmune específica contra SARS-CoV-2.

La vacuna CoronaVac antígeno SARS-CoV-2 inactivado, utiliza excipientes como el hidróxido de aluminio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio. La vacuna es administrada vía intramuscular en la región deltoidea, en un esquema de dos dosis de 0.5 mL cada una, con un periodo de inmunización de 28 días entre ambas dosis.

La eficacia de seropositividad de anticuerpos contra SARSCoV-2 por ensayo ELISA a los 14 días y 3 meses después de la segunda inyección fue del 99.74% y del 99.23%, respectivamente mientras que la tasa de seroconversión 14 días después de la segunda inyección fue del 97.48%.

La vacuna “CoronaVac” se administra por vía intramuscular en un esquema de dos dosis (0,5 ml cada una). Para la vacunación de emergencia, el esquema es con un intervalo de 2 semanas (0, 14 días).

La vacuna debe almacenarse a una temperatura entre +2°C y +8°C sin llegar nunca a la congelación, así como protegerla de la luz (*GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA SINOVAC CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2, 2021*).

## COVIDENCIA

La vacuna **Covidencia** fue desarrollada por “CanSino Biologics Inc” y el Instituto de Biotecnología de Pekín utiliza como vector al adenovirus serotipo 5 sin capacidad replicante el cual porta en su interior el gen codificante para la proteína “S” del SARS-CoV2.

Su fabricación fue mediante el apoyo biotecnológico por medio de la clonación del adenovirus 5 sin sus principales factores de patogenicidad, el gen E1 y E3. La inmunización con Covidencia recae en una única dosis de 0.5 mL que induce a la respuesta inmune mediante la generación de anticuerpos neutralizantes específicos contra la proteína “S” y RbD una vez que han transcurrido 14 días después de la vacunación, obteniendo los mayores títulos de anticuerpos al día 28, por otro lado también se promueve una respuesta inmune de tipo celular, en específico células T (CD4+ y CD8+).

Dentro de los constituyentes de Covidencia se encuentran 25 mg de manitol, 12.5mg de sacarosa, 0.1 mg de cloruro de magnesio, 1.5 mg de cloruro de sodio, 0.30 mg de N-(2-Hidroxiethyl) piperazina-N’- (ácido 2- etanosulfónico), 0.05 mg polisorbato 80, 0.75 mg de glicerol y 459.8 mg de agua para la fabricación de inyectables. Para mantener la viabilidad de Covidencia basta con procurar su refrigeración a una temperatura de entre +2°C a +8°C. Los resultados del análisis intermedio del ensayo clínico de Fase III, mostraron que la vacuna tiene una eficacia general del 68.83 % para la prevención de todas las infecciones sintomáticas de COVID-19, 14 días después de la vacunación y 65.28 % 28 días después de su aplicación. Adicionalmente, la vacuna Ad5-nCoV tiene una eficacia del 95.47 % para la prevención de enfermedad grave 14 días después de la vacunación y 90.07 %, 28 días después de su aplicación. (*GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA RECOMBINANTE DE VECTOR DE ADENOVIRUS TIPO 5 CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2, 2021*)

## Resumen de las principales características de las vacunas disponibles en México\*

Vacuna (farmacéutica)	Nombre común	Plataforma de diseño	Dosis de esquema completo	Intervalo entre dosis	Edad de inicio de aplicación	Efectos secundarios más comunes
<b>BNT162b2</b> (Pfizer, Inc./BioNTech)	Pfizer	ARN mensajero	2	3-6 semanas	12 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, y fiebre
<b>AZD1222 Covishield</b> (AstraZeneca)	Astra	Vector viral no replicante	2	8-12 semanas	18 años	Dolor en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, y fiebre
<b>Gam-COVID-Vac</b> (Centro Nacional Gamaleya)	Sputnik V	Vector viral no replicante	2	3-12 semanas	18 años	Dolor e hinchazón en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, malestar general y escalofríos
<b>CoronaVac</b> (Sinovac Research and Development Co)	Sinovac	Virus inactivado	2	4-5 semanas	18 años	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea y escalofríos
<b>Ad5-nCoV Covidecia</b> (CanSino Biologics Inc)	Cansino	Vector viral no replicante	1	No aplica	18 años	Dolor, comezón, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, cansancio, dolor de cabeza, músculos y articulaciones, fiebre, diarrea, náusea, vómito, bajo apetito, mareo, tos y dolor de garganta
<b>BBV152 Covaxin</b> (CanSino Biologics Inc)	Covaxin	Virus inactivado	2	4 semanas	18 años	Dolor, comezón e hinchazón en el sitio de inyección, fiebre, dolor de cabeza, músculos o articulaciones
<b>Ad26.COV2-S</b> (Janssen-Cilag)	Janssen	Vector viral no replicante	1	No aplica	18 años	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de inyección, dolor de cabeza y musculares, cansancio, fiebre y náusea.
<b>Spikevax</b> (Moderna)	Moderna	ARN mensajero	2	4-6 semanas	18 años	Dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de la inyección, cansancio, dolor de cabeza y músculos, escalofríos, fiebre y náuseas.

FIGURA 36. VACUNAS EN MÉXICO

En la figura 35 se presentan las principales vacunas circundantes en el territorio mexicano durante la brigada de vacunación “Correcaminos” durante 2021-2022

Recuperado de <https://vacunacovid.gob.mx/informacion-de-la-vacuna/> el 11 de enero 2023

## VACUNACIÓN EN MÉXICO

El programa de vacunación en México llamada “brigada correccaminos” dió inicio el 24 de diciembre de 2020, con un claro y principal objetivo **“Disminuir la carga de enfermedad y defunciones ocasionada por la COVID-19”**, la brigada correccaminos se dividió en una serie de etapas diseñadas por el gobierno federal de México asesorado por la Secretaría de Salud, quedando dividido en 5 etapas:

- 1) Aplicación de vacunas a personal de salud de primera línea frente a SARS CoV-2 (diciembre 2020 - Febrero 2021)
- 2) Personal de salud restante y población mayor a 60 años (febrero 2021- abril 2021)
- 3) Población de 50 a 59 años (abril 2021- mayo 2021)
- 4) Población de 40 a 49 años de edad (mayo 2021 - junio 2021)
- 5) Resto de la población (junio 2021- marzo 2022) (SSA, 2021).

Mediante la aplicación de este esquema la autoridades sanitarias trazaron una vertiente respecto al rumbo de la epidemia de la COVID-19:

- Vacunar a las personas más susceptibles a desarrollar complicaciones por COVID-19.
- Reducir el número de hospitalizaciones y muertes.
- Facilitar la reapertura económica y regreso a las actividades normales.
- Vacunar al 70% de la población en México para lograr la inmunidad de grupo.

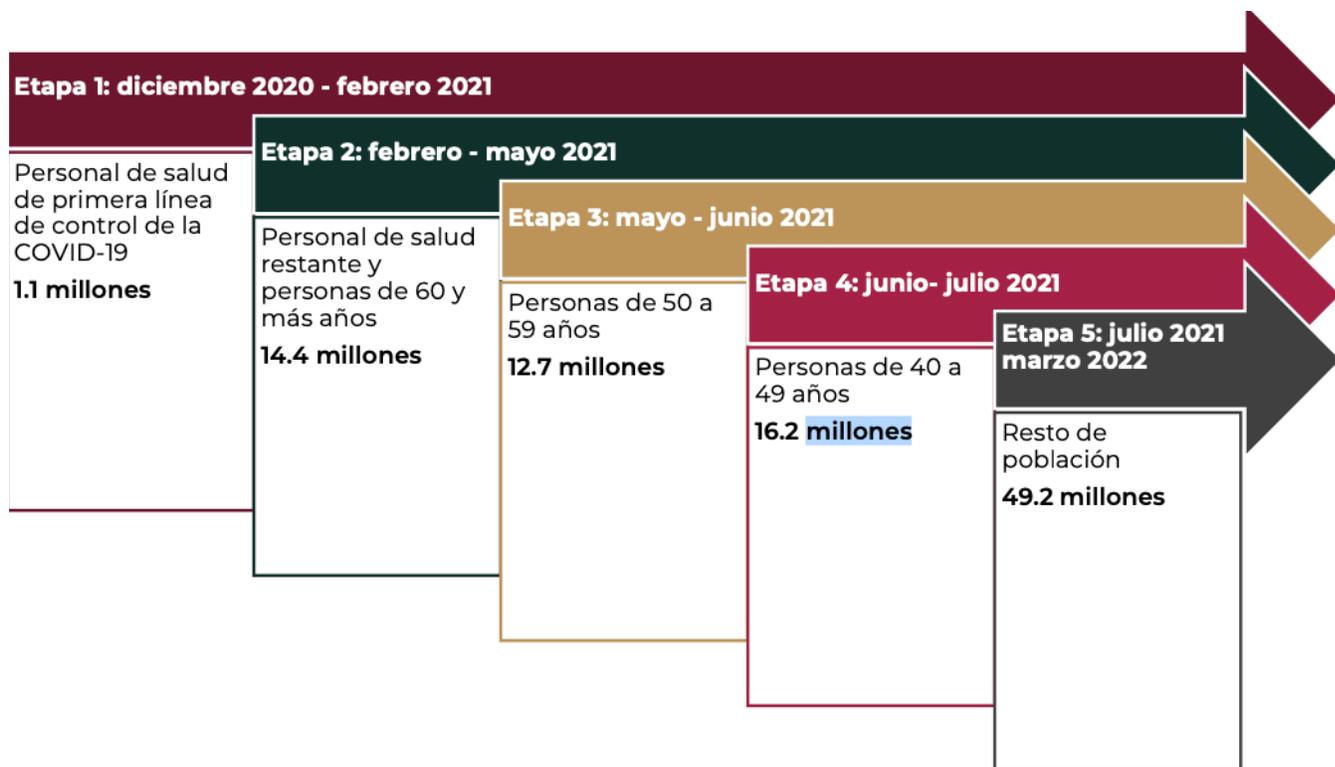
Los principales problemas a los que se enfrentó no sólo México, si no todas las naciones del mundo antes de planificar la estrategia de vacunación local, fue un desabasto generalizado en las cadenas de suministro y producción de las vacunas, a una limitada producción a nivel mundial de los biológicos y al acceso desigual a los mismos, infraestructura deficiente para el proceso de recepción, almacenaje y distribución de las diferentes vacunas (SSA, 2021).

Tomando en cuenta la realidad de 2020 a nivel global y las recomendaciones emitidas por organismos internacionales, así como diversos criterios éticos y socioculturales, el Gobierno de México definió en cuatro ejes de priorización la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en nuestro país:

1. Edad de las personas
2. Comorbilidades
3. Grupos de atención prioritaria
4. Comportamiento de la epidemia

La estrategia de vacunación en México con apoyo del GTAV (Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación) estimaron los siguientes números:

1. Personal sanitario que enfrenta COVID-19 (estimado en un 1.1 millones de personas)
2. Población de 50 y más años cumplidos (27,181,09115)
  - a. Mayores de 80 años (2,035,415)
  - b. Personas de 70 a 79 años (4,225,668)
  - c. Personas de 60 a 69 años (8,199,671)
  - d. Personas de 50 a 59 años (12,720,337)
3. Personas con comorbilidad o comorbilidades:
  - Obesidad mórbida
  - Diabetes mellitus
  - Hipertensión arterial sistémica
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - Asma
  - Enfermedades cerebrovasculares
  - Infección por VIH
  - Enfermedad renal crónica
  - Estados patológicos que requieren de inmunosupresión
  - Cáncer en tratamiento
4. Personal docente de las Entidades Federativas en semáforo epidemiológico verde.
5. Personas de 40 a 49 años.
6. Resto de la población de 16 y más años cumplidos.



**FIGURA 37.ETAPAS DE VACUNACIÓN SARS COV-2 EN MÉXICO DURANTE 2021-2022**

Étapas de la estrategia general de vacunación por grupos poblacionales prioritizados

Recuperado de

[https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021\\_13h00\\_PNVx\\_COVID\\_19.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021_13h00_PNVx_COVID_19.pdf) el 11 de enero de 2023

A través de las regulaciones impuestas por **COFEPRIS** las distintas farmacéuticas ingresaron sus vacunas a territorio mexicano a partir de diciembre de 2020, para febrero de 2021 México se convierte en el primer país a nivel mundial en contar con cinco vacunas distintas para proteger a la población contra el virus SARS- CoV-2(ssa, 2021).

No.	Titular	Fecha	Estatus	Fármaco	Denominación distintiva	Plataforma de Diseño
1	Pfizer S.A. de C.V.	11/12/2020	Autorización Temporal	BNT162b2 (PBS)	Pfizer BioNTech COVID-19 Vaccine	RNA mensajero
2	AstraZeneca S.A. de C.V.	04/01/2021	Autorización Temporal	AZD1222	Vacuna AstraZeneca COVID-19	Vector Viral no replicante
3	Cansino Biologics Inc.	08/02/2021	Autorización Temporal	Ad5-nCoV	Convidecia	Vector viral no replicante
4	FSBI Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia	02/02/2021	Autorización Temporal	Partículas Adenovirales recombinantes, serotipo 26 y Partículas Adenovirales recombinantes, serotipo 5	Gam-COVID-Vac (Sputnik)	Vector Viral no replicante
5	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	09/02/2022	Autorización Temporal	Antígeno SARS-CoV-2	Vacuna SARS-CoV-2 (Células Vero), inactivada (Sinovac/Coronovac)	Virus inactivado
6	Bharat Biotech International Limited	06/04/2021	Autorización Temporal	BBV152	Covaxin	Virus inactivado
7	Janssen-Cilag S.A. de C.V.	27/05/2021	Autorización Temporal	Ad26.COVS	Ad26.COVS	Vector viral no replicante
8	Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México, S.A. de C.V.	17/08/2021	Autorización Temporal	CX-024414	Spikevax (Moderna)	RNA Mensajero

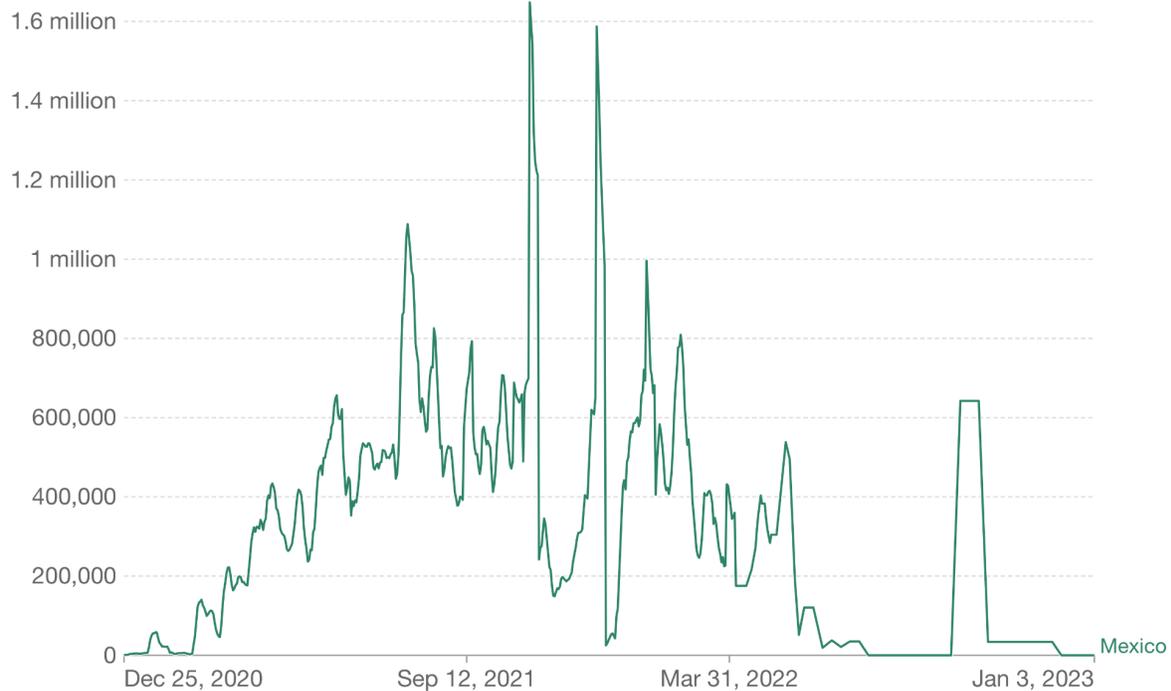
**TABLA 6. CRONOLOGIA DE REGISTRO ANTE LA COFEPRIS DE VACUNAS CONTRA SARS CoV-2 EN MÉXICO, RECUPERADA DE: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas> EL 25 DICIEMBRE 2022**

ETAPA	NÚMERO DE VACUNADOS	% RESPECTO AL GTAV
1	1,320,433	100%
2	13,008,623	87%
3	13,500,880	100%
4	14,786,679	91%
5	51,974,275	100%
EDUCATIVO	2,588,603	82%
<b>TOTAL</b>	<b>97,179,493</b>	<b>NA</b>

TABLA 7. Número de personas vacunadas al finalizar las 5 etapas de la brigada correccaminos hacia finales de marzo 2022, fuente: <https://vacunacovid.gob.mx>

## Daily COVID-19 vaccine doses administered

7-day rolling average. All doses, including boosters, are counted individually.



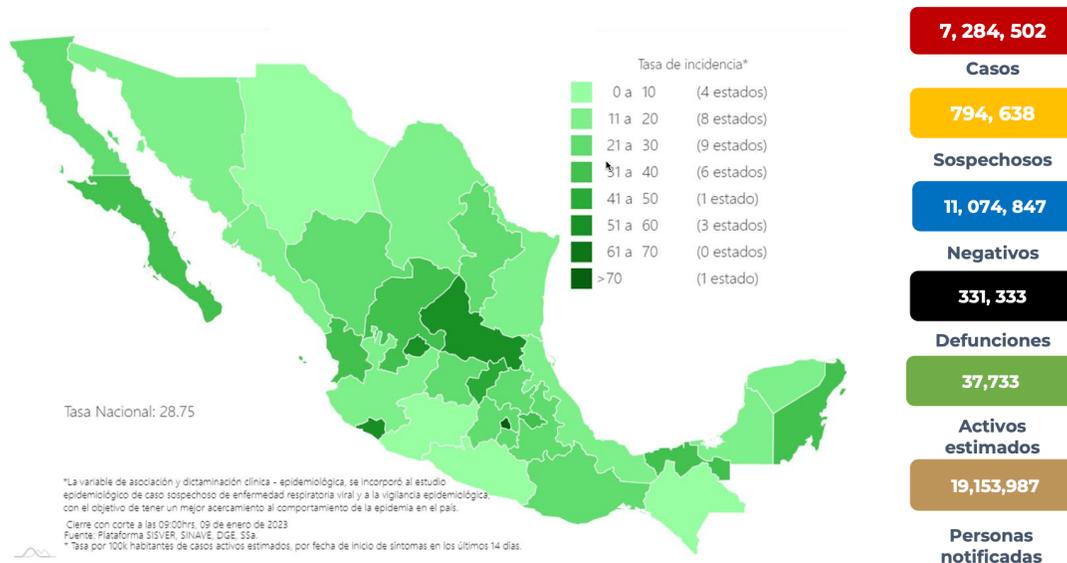
Source: Official data collated by Our World in Data

CC BY

FIGURA 38 Vacunas administradas en México a partir del 25 de diciembre de 202 al 3 de enero de 2023 Recuperado el 13 de enero de 2023 [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL)

## EPIDEMIOLOGÍA DE SARS CoV-2 EN MÉXICO

En México, hasta el día 9 de enero de 2023 se han confirmado **7,284,502** casos totales y **331,333** defunciones totales por COVID-19. (SSA, 2022) Los datos de casos totales posiciona a México en el lugar número 20 a nivel mundial, mientras que en defunciones está ubicado en el lugar 5. (Johns Hopkins University, 2020)

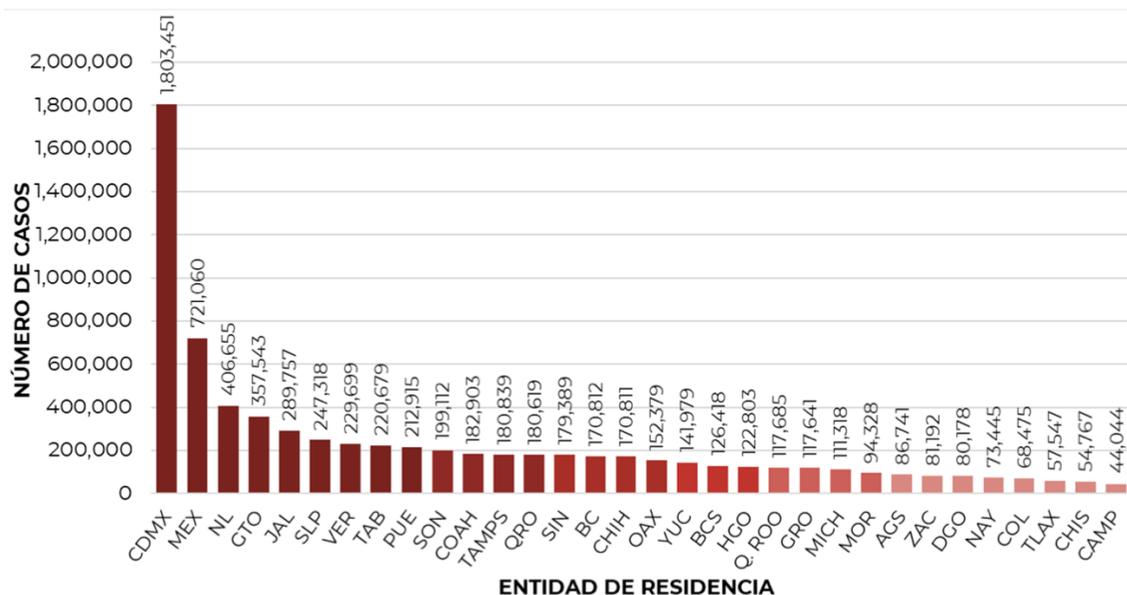


**FIGURA 39. MAPA CON LA TASA DE INCIDENCIA de casos activos estimados de COVID-19 por entidad de residencia al 9 de enero 2023**

En la imagen 35 se muestra el corte al 9 de enero de 2023, del lado derecho se aprecian el número total de casos, defunciones, casos activos estimados entre otra información. Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe\\_Tecnico\\_Semanal\\_COVID-19\\_2023.01.10.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.01.10.pdf)

Para inicios del año 2023 la tasa de incidencia de casos acumulados es de 5,550.9 por cada 100,000 habitantes. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en mujeres (53.3%). La mediana de edad en general es de 38 años. (ssa, 2023)

En la figura 34 se presenta una gráfica en donde se muestra los casos confirmados acumulados por entidad de residencia, las entidades que acumulan el mayor número de casos son: Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Guanajuato, Jalisco, San Luis Potosí, Veracruz, Tabasco, Puebla y Sonora, que en conjunto conforman el 64% de todos los casos acumulados registrados en el país. (ssa, 2023)



**FIGURA 40 INCIDENCIA ACUMULADA POR ENTIDAD DE RESIDENCIA** Recuperado 9 de enero 2023 de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe\\_Tecnico\\_Semanal\\_COVID-19\\_2023.01.10.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.01.10.pdf)

La figura 36 muestra la distribución de los casos estimados por los grupos de edad seleccionados y semanas epidemiológicas del 2020, 2021 y 2022, observando 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. Históricamente en México, la pandemia de COVID-19 afectó más al grupo de edad de 30-39 años (ssa, 2023).

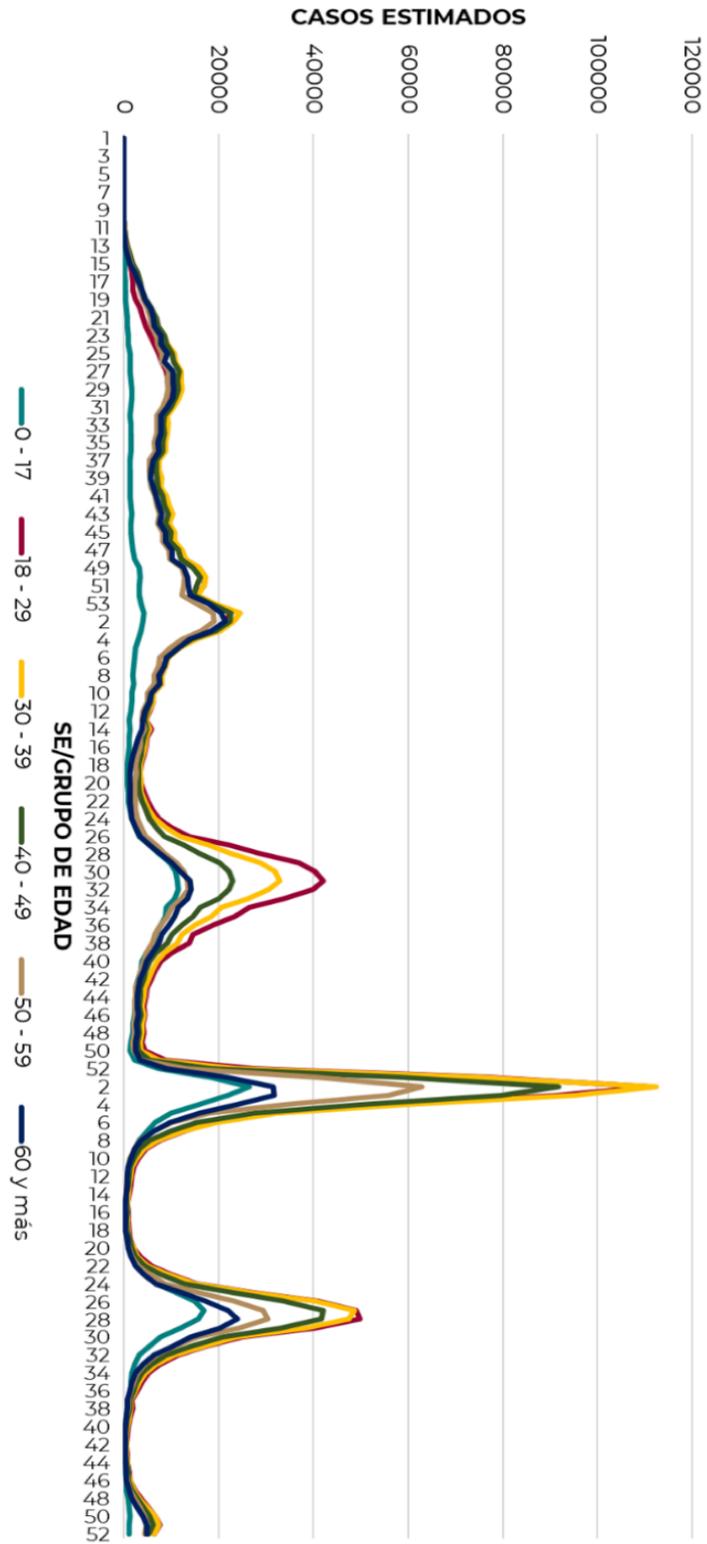


FIGURA 41 INCIDENCIA POR EDAD Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe\\_Tecnico\\_Semanal\\_COVID-19\\_2023.01.10.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.01.10.pdf)

Hacia finales de 2020 e inicios de 2021 se vivió una fase de la epidemia bastante aguda, altamente atribuible a la variante Delta (B.1.617.2) de SARS CoV-2, es en este periodo donde se puede atribuir al menos en México el mayor número de defunciones a lo largo de la pandemia. En la gráfica que se muestra a continuación se pueden observar los “picos” epidémicos en territorio mexicano, a su vez, se observa que en las primeras fases de la epidemia la tasa de mortalidad era mucho mayor a la que actualmente se vive, y esto es causado esencialmente porque después de esa fase de la epidemia la población mexicana comenzó a recibir por lo menos una dosis contra la COVID-19. (SSA,2023)

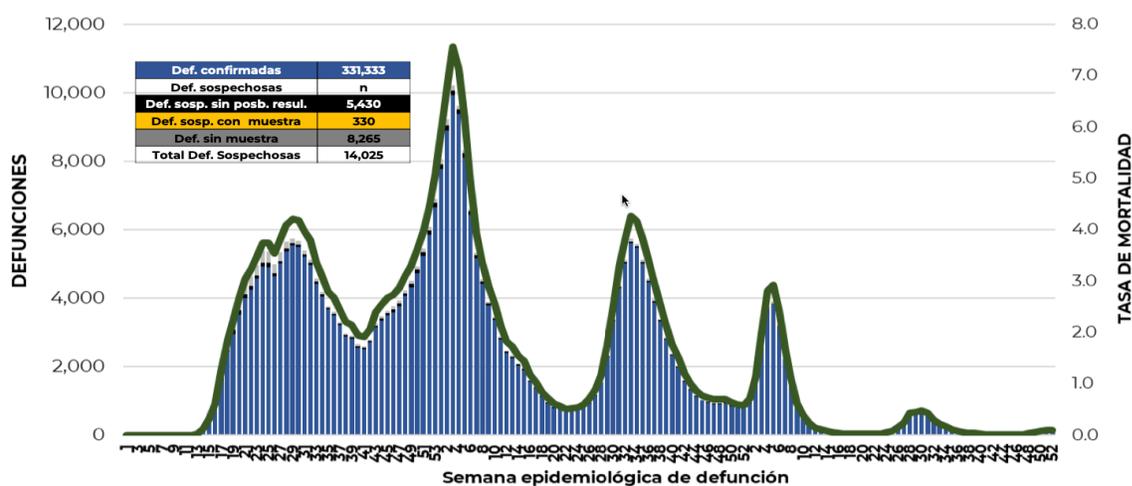


FIGURA 42 DECESOS OCASIONADOS POR COVID-19 en función de las semanas epidemiológicas de 2020, 2021 y 2022, 9 de enero 2023 Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe\\_Tecnico\\_Semanal\\_COVID-19\\_2023.01.10.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790546/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19_2023.01.10.pdf)

## EPIDEMIOLOGÍA DE SARS CoV-2 A NIVEL GLOBAL

Hasta la fecha, se han reportado casos en 237 países, territorios y áreas, los casos se han notificado en las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África). Con un acumulado de 763 casos y 13 defunciones ocurridas en embarcaciones internacionales. (SSA, 2023)

Al 10 de enero de 2023 a nivel mundial, se han reportado 660,131,952 casos confirmados y 6,690,473 defunciones. En los últimos 14 días el número de casos nuevos representa el 1% (6,144,623). La letalidad global es de 1%. (SSA, 2023)

<b>Posición</b>	<b>País</b>	<b>Total de casos</b>	<b>Incidencia por millón de habitantes</b>
1	Estados Unidos	101,408,234	307,711
2	India	44,682,467	32,842
3	Francia	38,414,502	572,701
4	Alemania	37,622,357	452,468
5	Brasil	36,640,787	173,376
6	Japón	31,493,153	250,045
7	Corea del Sur	29,861,234	576,688
8	Italia	25,363,742	421,021
9	Reino Unido	24,243,389	364,916
10	Rusia	21,552,364	386,498
18	México	7,593,896	57,820

Tabla 8. Mayor número de casos absoluto en los primeros diez países, recuperado el 17 de enero de 2023 de <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>

La cifra de dosis administradas de cualquier vacuna contra la COVID-19 es de 13,200,877,398, de las cuales solo 5,064,175,983 personas cuentan con un esquema completo, lo anterior representa aproximadamente al 65.1% del total de la población, como es posible observar, la lucha contra la COVID-19 aún no acaba (*Ritchie, 2020*).

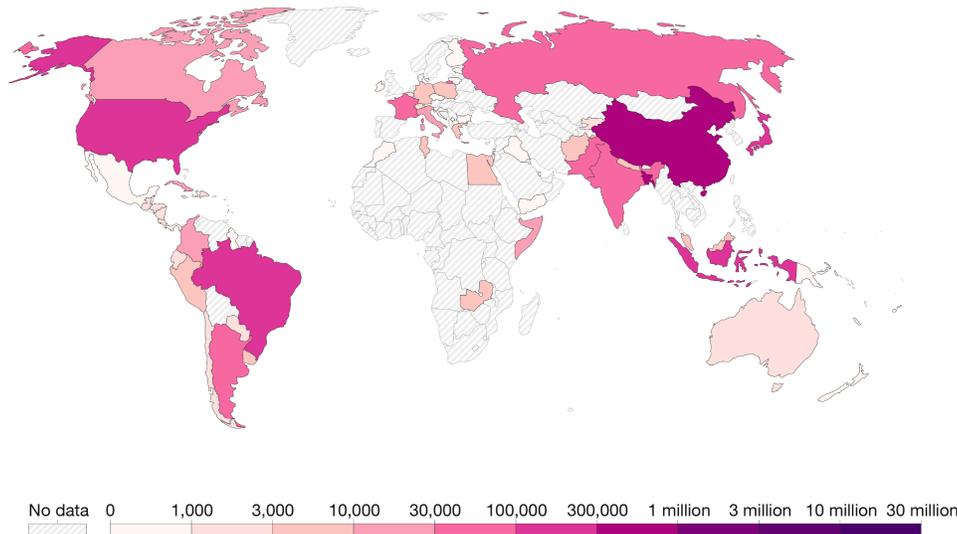
El número de decesos ocasionados por la COVID-19 se reporta al 17 de enero de 2023 asciende a 6,724,495 con una incidencia mundial de 8,579 por cada 100 mil habitantes, el número de defunciones se presenta en la siguiente tabla:

Posición	País	Muertes	Total de casos
1	Estados Unidos	1,107,403	101,408,234
2	Brasil	695,410	36,640,787
3	India	530,726	44,682,467
4	Rusia	386,498	21,552,364
5	México	331,595	7,314,891

TABLA 9. Número de defunciones en los cinco primeros países recuperado el 17 de enero de 2023 de <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>

Al corte del 17 de enero de 2023 el número de vacunas administradas a nivel mundial es de 13,213,065,471, mientras que sólo 5,067,772,442 personas han alcanzado un esquema de vacunación completo. (Johns Hopkins University, 2023)

Daily COVID-19 vaccine doses administered, Jan 11, 2023  
7-day rolling average. All doses, including boosters, are counted individually.



Source: Official data collated by Our World in Data

CC BY

FIGURA 43 MAPA DE VACUNAS ADMINISTRADAS A NIVEL MUNDIAL con corte del 11 de enero de 2023 Recuperado el 13 de enero de 2023 [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL)

Actualmente se estima que alrededor del 65.2% de la población mundial cuenta con el esquema de vacunación completo contra la COVID-19, sin embargo, el acceso a las vacunas ha sido totalmente desigual sobretodo en las fases tempranas de la epidemia (finales de 2020 y principios de 2021), ante ello organismos internacionales impulsaron un programa llamado **COVAX** con la finalidad de apoyar en el suministro mundial de vacunas. **COVAX** está codirigido por la **Alianza Gavi para las Vacunas, la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)**. Su objetivo es acelerar el desarrollo y la fabricación de vacunas contra la COVID-19 y garantizar un acceso justo y equitativo a ellas para todos los países del mundo. (OMS, 2020)

Posición	País	Vacunas administradas	%Población
1	China	3,488,058,000	90.9%
2	India	2,201,682,359	69.9%
3	Estados Unidos	666,511,603	69.6%
4	Brasil	482,332,927	82.9%
5	Indonesia	4477,461,191	65.5%
6	Japón	375,354,643	81.9%
7	Bangladesh	346,044,434	77.5%
8	Pakistán	317,696,373	59.9%
9	Vietnam	238,750,550	65.3%
10	México	190,630,147	76.4%

*Tabla 10. Lista de países con mayor cantidad de dosis absolutas de vacunas contra la COVID-19 han administrado a su población. Recuperado el 17 de enero de 2023 de <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>*

Posición	País	Vacunas administradas	%Población
1	Burundí	56, 781	0.26%
2	Haití	512,556	2.1%
3	Yemen	1,826,584	2.6%
4	Papúa Nueva Guinea	713,099	3.5%
5	R.D. del Congo	17,425,502	7.5%
6	Madagascar	4,146,210	7.5%
7	Senegal	3,922,606	8.4%
8	Camerún	3,998,508	11.7%
9	Gabón	572,672	11.8%
10	Congo	833,210	11.9%

*Tabla 11. Lista de países con menor porcentaje de vacunas administradas a su población contra la COVID -19. Recuperado el 17 de enero de 2023 de <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>*

## TRATAMIENTOS CONTRA LA COVID-19

En el año 2021 las opciones de tratamiento para combatir la infección por SARS CoV-2 eran realmente limitadas y poco o nada estudiadas, durante este año y parte de 2022 los tratamientos se enfocan en contener los daños ocasionados por la inflamación pulmonar que en muchos casos derivaron en la muerte.

### DEXAMETASONA

La dexametasona fue de gran aliada para tratar en especial los casos de individuos que requirieron ventilación pulmonar, en primera instancia con oxígeno y posterior a con ventilación mecánica (ventiladores), según las conclusiones preliminares enviadas a la OMS, el suministrar dexametasona en fases tempranas de la infección reduce en alrededor de una tercera parte la mortalidad de los pacientes conectados a respiradores y en torno a una quinta parte la de los pacientes que solo necesitan oxígeno (*Recovery, 2020*).

La dexametasona es un antiinflamatorio del grupo de los esteroides, tiene gran poder para reducir la inflamación y es aquí donde participa en el proceso de la COVID-19,

sobretudo en la fase de “la tormenta de citocinas” en la cual se experimenta un estado de hiper inflamación de los pacientes, complicando de este modo el estado de salud del individuo (OMS,2022).

### **REMDESIVIR**

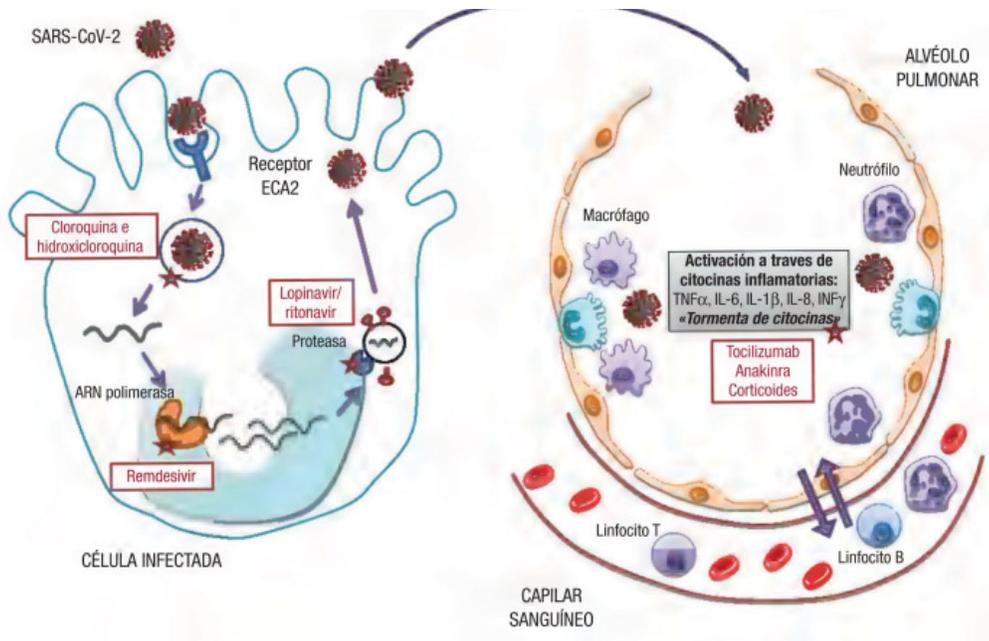
Es un antiviral inhibidor de la RNA polimerasa, deteniendo de este modo la replicación viral. Fue desarrollado para tratar las infecciones por el virus del Ébola y de Marburg y ha mostrado actividad frente a otros virus, como es el caso con SARS CoV-2, en especial remdesivir es considerado el fármaco más prometedor para el tratamiento de la COVID-19 (MFER, 2022).

### **TOCILIZUMAB**

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG de origen recombinante, fungen como antirreceptor de interleucina 6 (IL-6) humana, es fabricado en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante. Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm) e inhibe la señalización mediada por los mismos. La IL-6 es una citocina producida por diversos tipos celulares, como células T y B, monocitos y fibroblastos, que participan en muchos procesos fisiológicos estrechamente relacionados con la activación del sistema inmunológico, de este modo se encuentra implicada en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias(AEP, 2022).

### **PAXLOVID**

**Paxlovid** es una combinación de dos fármacos en comprimidos diferentes, por un lado tenemos el ritonavir, empleado como potenciador de otros fármacos, ya que suele inhibir su degradación en el organismo, aumentando así el tiempo que permanecen en él, algunos tratamientos para el VIH incluyen este fármaco. El otro fármaco que incluye Paxlovid es **PF-07321332** o nirmatrelvir, el cual es el primer inhibidor específico de la principal proteasa del SARS-CoV 2 (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID).



**FIGURA 44 MECANISMO GENERAL DE LOS FÁRMACOS**

Mecanismo de acción de los principales tratamientos que existen para el control, contención y combate a SARS CoV-2

RECUPERADO DE:

<https://www.revespcardiol.org/es-tratamientos-farmacologicos-pacientes-con-covid19-articulo-S1131358720300339>

### **VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE MEDICAMENTOS**

El uso de los medicamentos mencionados se emplearon en casos específicos, sobretodo en función de la gravedad de la infección y la presentación de síntomas, en casos graves el uso de dexametasona resultó imprescindible para contener la inflamación pulmonar, mientras que en casos de mediana o baja moderación (sobretodo antes del uso de respiración asistida) el uso de la misma era contraproducente al existir evidencia de ser un medicamento inmunosupresor. Tocilizumab por ejemplo fue un medicamento desarrollado durante la emergencia sanitaria que como principal desventaja estaba en primera instancia su escasez y posteriormente sus elevados costos, hecho que limitó su acceso, por el contrario, Remdesivir fue el primer tratamiento aprobado por la FDA para su uso contra la COVID-19, al ser un medicamento ya existente tomó ventaja sobre el desarrollo y evaluación de nuevos fármacos, posicionándolo como una de las mejores alternativas salvo sus consideraciones (OMS, 2023).

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir detalladamente al virus SARS CoV-2 a través de una revisión bibliográfica que ayude a explicar y comprender la respuesta inmune ocasionada por la infección y/o por la vacunación contra el mismo, en este contexto se tiene la finalidad de evaluar la producción de anticuerpos tipo IgM e IgG mediante pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral inducida por las vacunas aplicadas en México a finales de mayo 2021.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Comprender el contexto histórico que involucra la pandemia por SARS CoV-2.
- Explicar la inmunopatología que experimenta el cuerpo humano frente a la infección por el virus del SARS CoV-2.
- Describir los polimorfismos más relevantes y el impacto de ellos en la pandemia.
- Detallar las vacunas administradas contra el virus SARS-CoV-2 en la brigada “Correcaminos” en México durante 2021-2022.
- Evaluar cualitativamente la producción de anticuerpos IgM e IgG mediante pruebas inmunocromatográficas de flujo lateral.

## **JUSTIFICACIÓN**

La pandemia ocasionada por la COVID-19 significó un enorme reto para todos los sistemas de salud públicos y privados, por ello es de interés popular y en forma predominante para el profesional de la salud encontrar una fuente bibliográfica que englobe los aspectos más importantes del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, por medio de la recopilación de información en diversas fuentes bibliográficas; artículos de divulgación científica, libros, medios electrónicos, etc., así como la recopilación en campo de información que ayude a comprender acerca del propio virus ( recordemos que para 2020 y 2021 la escasez de métodos diagnósticos para SARS CoV-2 se vieron muy limitados en todo el mundo, en este punto circulaban en nuestro país pruebas de detección de anticuerpos, las primeras formas de evaluar la infección por SARS CoV-2, México experimentó hacia 2021 las campañas de vacunación masiva y ante la oportunidad de evaluar la respuesta inmune humoral ocasionada, resultó de gran interés averiguar la respuesta de los procesos que se derivan de él), ciclo viral, composición molecular, respuesta inmune ocasionada en el humano, prevención, etc.),

con ello se pretende otorgar las herramientas mínimas necesarias para conocer al agente causal de la COVID-19 y poner a disposición de la sociedad una nueva fuente de información que ayude y contribuya al estudio del SARS-CoV-2.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

- Población de 100 individuos vacunada contra SARS CoV-2
- Puncionador capilar
- 100 pruebas rápidas de IgM-IgG de SARS CoV-2
- Contenedor rojo RPBI
- Alcohol
- Torunda
- Lanceta capilar

## **DISEÑO EXPERIMENTAL**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>
Los individuos han sido vacunados contra SARS CoV-2	Presencia de anticuerpos tipo IgM o IgG en individuos que han recibido un esquema de vacunación completo contra SARS CoV-2

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Estar vacunado contra SARS CoV-2
- ≥ 50 años de edad al recibir la vacuna contra SARS CoV-2
- Ser mexicano de nacionalidad

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- No estar vacunado contra SARS CoV-2
- < 50 años
- Haber recibido una vacuna distintas a las descritas en el trabajo

## **PLAN DE ANÁLISIS**

La información recabada durante la fase experimental será analizada a través de un análisis de varianza de datos no paramétricos mediante la prueba de Shapiro-Wilk y Friedman, con la finalidad de establecer una relación entre los individuos vacunados contra SARS CoV-2 y la presencia de anticuerpos tipo IgM/IgG contra el propio virus.

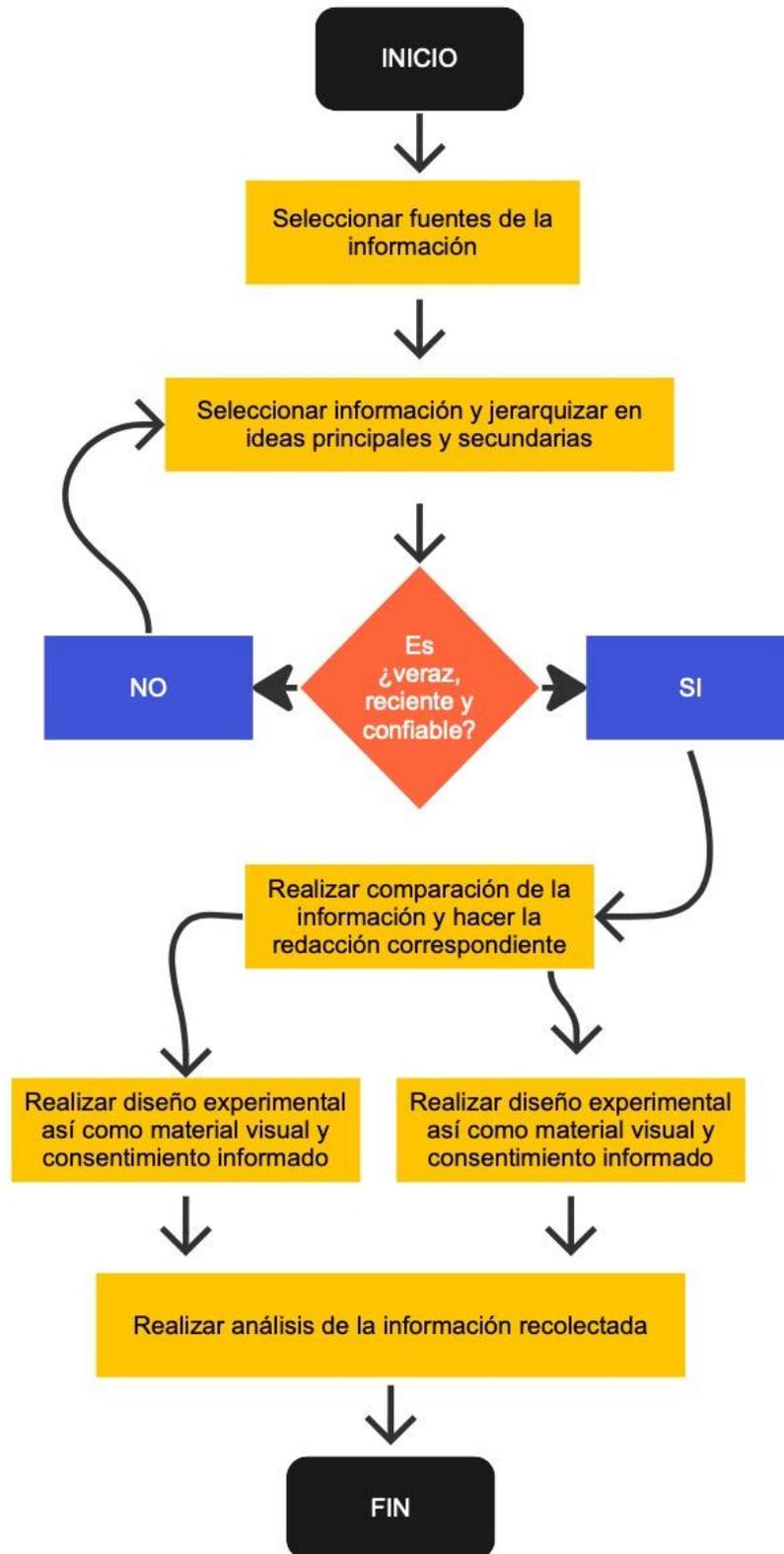
## **OBTENCIÓN DE MUESTRA SANGUÍNEA POR PUNCIÓN CUTÁNEA**

La técnica a emplear para la obtención de sangre es la punción percutánea, la cual proviene de los vasos y capilares sanguíneos y de manera general, es considerada de características iguales a la sangre venosa aunque, es cierto, no se han establecido diferencias significativas es muy usada para pruebas que requieren cantidades ínfimas del tejido biológico, para el caso de los **TEST 2019-nCoV IgG/IgM** se requiere una cantidad cercana a los 10 microlitros, es decir con una gota de sangre podemos obtener el resultado para la prueba (Villatoro, 2001).

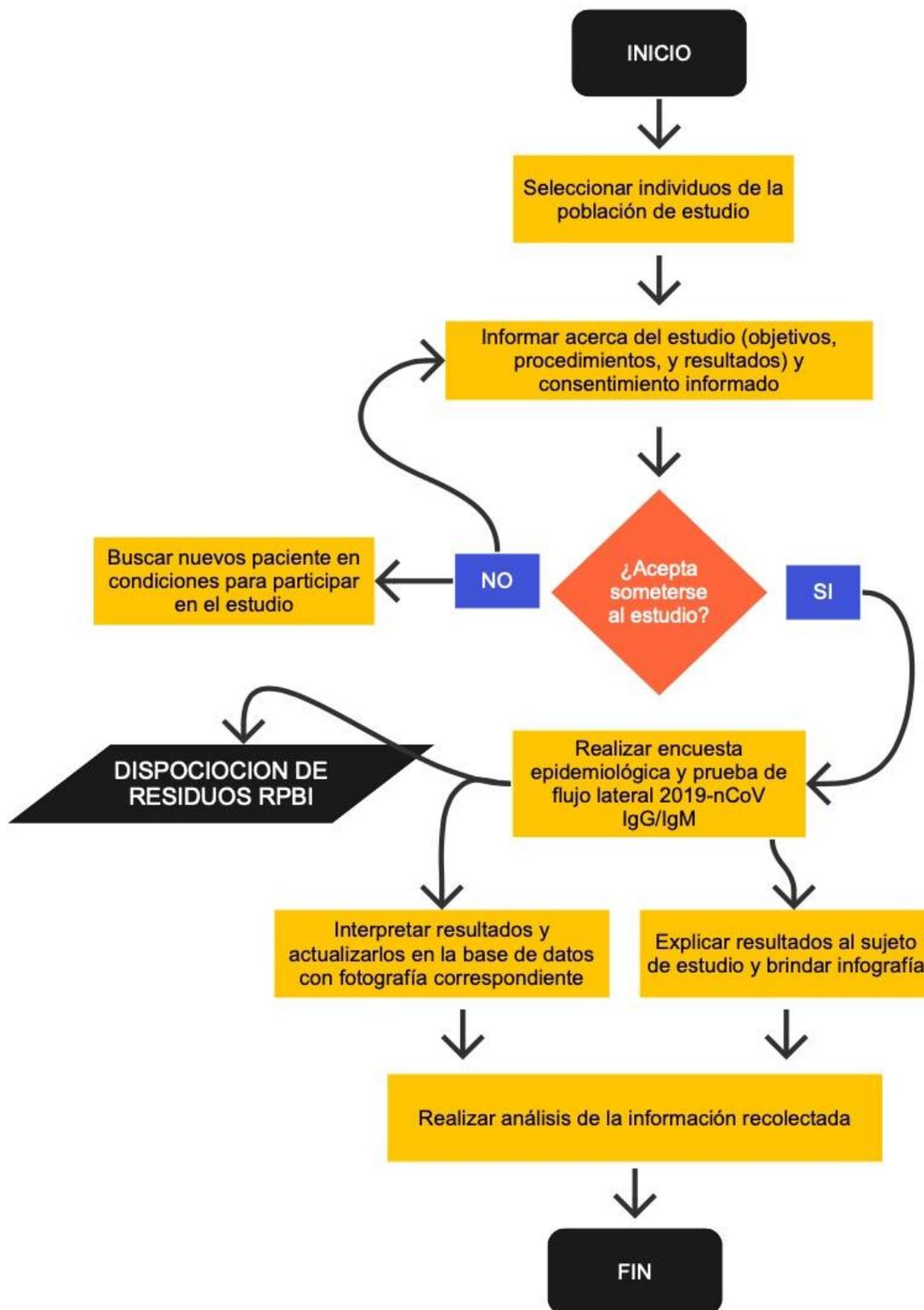
Para efectuar la punción percutánea es necesario:

1. Seleccionar el punto de punción por la lanceta
2. Se recomienda inducir el flujo sanguíneo con un pequeño masaje en dicha zona
3. Realizar el asepsia del área elegida con alcohol isopropílico al 70%
4. Dejar secar por completo el área
5. Proceder a la punción con el dispositivo elegido, asegurándose de usar lancetas nuevas y estériles.
6. Desechar la primera gota en un algodón estéril y proceder a la toma de muestra colocando una gota de sangre en la prueba TEST 2019-nCoV IgG/IgM

## DIAGRAMA GENERAL



## DIAGRAMA PARA REALIZAR LA PRUEBA





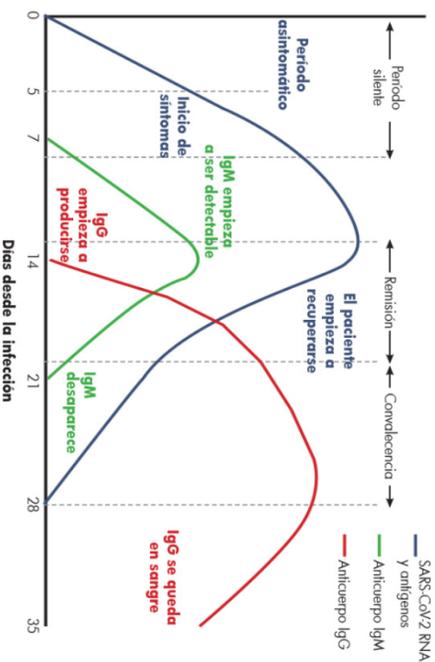
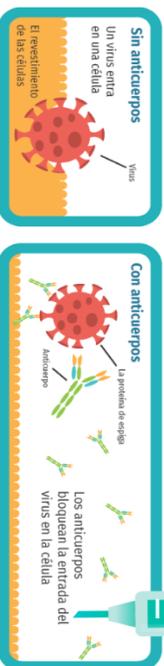
#COVID19

# ¿CÓMO INTERPRETO MIS RESULTADOS?

FUENTE: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

¿Qué son los anticuerpos?

Los anticuerpos se producen de forma natural en nuestro cuerpo para combatir las infecciones.



ELABORADO POR: VIEYRA SANTILLÁN EDUARDO ALAIN

**IgM NEGATIVO-IgG POSITIVO**

La persona está pasando una infección relativamente reciente (2-4 semanas) y está desarrollando anticuerpos.

**IgM POSITIVO-IgGNEGATIVO**

Puede significar una infección muy reciente (1-4 semanas posterior al contacto con el virus).

**IgG POSITIVO-IgM NEGATIVO**

Muestra que la persona ha estado en contacto con el virus y ha generado anticuerpos. Es la situación ideal y en principio la persona tiene protección frente a una nueva infección.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN LA LICENCIATURA EN  
BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA  
SARS CoV-2: UN ANÁLISIS CUALITATIVO DE IgM E IgG MEDIANTE INMUNOENSAYOS DE  
FLUJO LATERAL EN PERSONAS VACUNADAS DURANTE LA ETAPA 1 DE VACUNACIÓN EN  
MÉXICO

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRA CAPILAR**

**¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA?**

Es la recolección de una pequeña cantidad de sangre mediante una lanceta, con el objetivo de obtener sangre cutánea.

**¿PARA QUÉ SIRVE?**

La prueba rápida ((TEST 2019-nCoV IgG/IgM) de anticuerpos al que se someterá la muestra sanguínea, puede aportar información muy útil sobre el comportamiento del sistema inmunológico después de la vacunación contra SARS CoV-2, precisamente nos otorgará información sobre el tipo de inmunidad humoral que tenemos al momento de realizar la prueba rápida. Al concluir el ensayo se sabrá si el individuo ha generado o esta atravesando alguna fase de inmunidad frente a SARS CoV-2 o en su defecto, si es indetectable dicha inmunidad.

**¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?**

La toma de la muestra sanguínea trae consigo riesgos mínimos, como lo puede ser la formación de un hematoma alrededor de la zona de punción, sin embargo, la realización de la prueba no compromete su salud física ni mental.

**¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO?**

Existen otros métodos de mayor eficacia, sensibilidad y precisión para el correcto diagnóstico para SARS CoV-2, sin embargo, el objetivo de esta investigación se limita a los recursos con los que se cuentan a principios del 2021, pues el acceso a pruebas como la PCR, pruebas rápidas de antígenos y pruebas serológicas con metodologías más robustas son muy escasas al menos en nuestro país y de manera generalizada a nivel mundial en esta etapa temprana de la pandemia de la COVID-19.

Tras haber recibido información verbal clara y sencilla y leer este escrito explicativo sobre la **toma de muestras capilar para la tesis SARS CoV-2: UN ANÁLISIS CUALITATIVO DE IgM E IgG MEDIANTE INMUNOENSAYOS DE FLUJO LATERAL EN PERSONAS VACUNADAS DURANTE LA ETAPA 1 DE VACUNACIÓN EN MÉXICO**, he logrado comprender por cuenta propia y sin ningún tipo de presión un poco acerca del objetivo de dicha investigación, a su vez he podido realizar preguntas y aclarar mis dudas sobre ¿qué es?, ¿cómo se hace?, ¿para qué sirve?, ¿qué riesgos conlleva? y ¿por qué es importante en mi caso?. Así, tras haber razonado de forma libre la información recibida, doy libremente mi consentimiento para la realización de dicho procedimiento. También se me ha indicado que puedo tener una copia de este documento y que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento.

A continuación, el paciente:

Declaro bajo protesta de decir verdad que he leído en su totalidad este consentimiento informado y |  
entiendo plenamente su alcance y contenido

Nombre Completo del Titular o Representante Legal

\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

FOLIO: 000

## RESULTADOS

Para la determinación cuantitativa de anticuerpos tipo IgM/IgG apoyados con el sistema **TEST 2019-nCoV IgG/IgM** (con inserto en el apartado 1 del anexo) basado en una inmunocromatografía de flujo lateral; se contaron con 4 controles positivos que como requisitos tuvieron estudios de confirmación positiva para infección por SARS-CoV-2 para los estudios de PCR y antígenos, y no haber recibido ninguna vacuna contra SARS-CoV-2 al momento del **TEST 2019-nCoV IgG/IgM**, de este modo se obtuvieron por muestra capilar de sangre entera que los 4 individuos no reportaron presencia de anticuerpo tipo IgM, mientras que para los anticuerpos tipo IgG se reportó 100% de prevalencia en los individuos analizados.

Por otro lado, se seleccionaron 4 individuos que no hubieran presentado la infección por SARS CoV-2 ni haber recibido la inmunización por alguna vacuna, lo anterior para garantizar los controles negativos para el **TEST 2019-nCoV IgG/IgM**, obteniendo en el 100% de los casos un resultado negativo tanto para IgG como para IgM.



FIGURA 45. Pruebas de flujo lateral 2019-nCoV IgG/IgM

En la figura 45 se pueden observar las pruebas de flujo lateral aplicadas para evaluar la respuesta inmune humoral a pacientes vacunados durante la etapa 1 de Vacunación en México

Se evaluaron a 44 individuos que fueron inmunizados por alguna de las cinco vacunas que circularon en las jornadas nacionales de vacunación entre 2020-2021, estos individuos se agruparon de acuerdo a la marca de vacuna que se les fue administrada para su posterior análisis. Tomando en cuenta los 8 controles positivos y los 44 individuos vacunados el estudio constó de un total de 52 personas con la aplicación de 96 TEST 2019-nCoV IgG/IgM en total.



**FIGURA 46** Controles de pruebas de flujo lateral 2019-nCoV IgG/IgM

Se observan 6 pruebas de flujo lateral, las muestras A evidencias un revelado de resultados positivos para IgM, IgG y el control , por otro lado las muestras B reflejan los resultados positivos para IgG y el control, mientras que para IgM el resultado es negativo, por último, observamos las muestras C en las que tanto para IgG-IgM el resultado es negativo y la banda evidencia el control.



**FIGURA 47. PRUEBAS REALIZADAS**

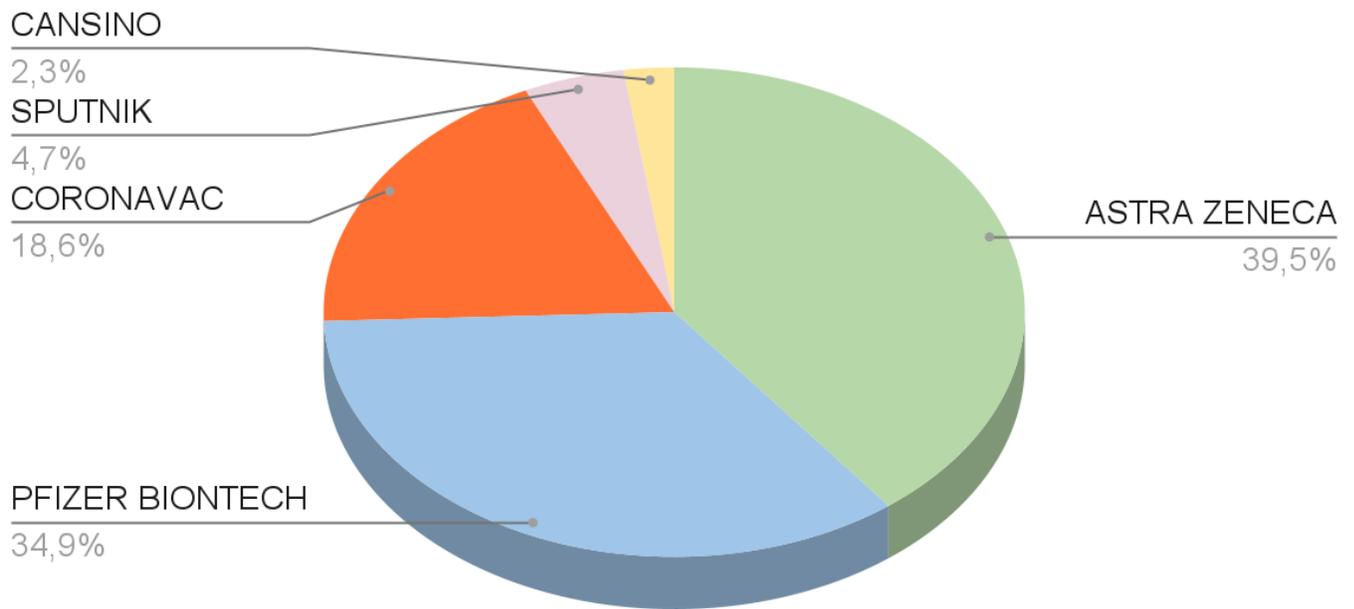
La figura 47 representa la mitad de las pruebas realizadas en el presente estudio, en ella se pueden observar la diversidad de resultados obtenidos en las pruebas de inmunocromatografía de flujo lateral, al mismo tiempo, se puede observar la identificación de cada estudio.

## BASE DE DATOS GENERADA A PARTIR DE LAS ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICAS

ID TEST	EDAD	SEXO	OCUPACIÓN	PADECIMIENTOS	CONTACTOS CON PACIENTES COVID	INFECCIÓN POR SARS Cov-2	FECHA 1	FECHA 2	DÍAS TRANSCURRIDOS	MARCA DE LA VACUNA	DOSIS	IgM 1ra prueba	IgG 2da prueba
P11	28	H	EMPLEADO	NINGUNO	0	SI	N/A	N/A	N/A	CONTROL POSITIVO	N/A	NEGATIVO	POSITIVO
P12	29	M	SERVIDOR PÚBLICO	SECUELAS POST COVID	0	SI	N/A	N/A	N/A	CONTROL POSITIVO	N/A	NEGATIVO	POSITIVO
P14	42	M	DOCENTE	NINGUNO	1	SI	N/A	N/A	N/A	CONTROL POSITIVO	N/A	NEGATIVO	POSITIVO
PV15	29	H	EMPLEADO	NINGUNO	1	SI	N/A	N/A	N/A	CONTROL POSITIVO	N/A	NEGATIVO	POSITIVO
PX9	31	H	EMPLEADO	NINGUNO	2	NO	NA	NA	NA	CONTROL NEGATIVO	NA	NEGATIVO	NEGATIVO
PX10	30	M	DOCENTE	NINGUNO	5	NO	NA	NA	NA	CONTROL NEGATIVO	NA	NEGATIVO	NEGATIVO
PX15	44	H	CHOFER	NINGUNO	1	NO	NA	NA	NA	CONTROL NEGATIVO	NA	NEGATIVO	NEGATIVO
PX16	29	H	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	NA	NA	NA	CONTROL NEGATIVO	NA	NEGATIVO	NEGATIVO
PV1	60	M	COMERCIANTE	OSTEOPOROSIS	0	NO	01-marzo-21	N/A	N/A	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO
PV2	66	M	HOGAR	NINGUNO	0	NO	30-marzo-21	N/A	N/A	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO
PV3	68	H	DOCENTE	NINGUNO	1	NO	1-abril-21	N/A	N/A	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO
PV4	60	H	PENSIONADO	NINGUNO	0	NO	01-marzo-21	N/A	N/A	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO
PV8	81	M	PENSIONADO	DIABETES, HIPERTENSION	1	NO	31-marzo-21	N/A		ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO
PV9	74	H	PENSIONADO	HIPERTENSION Y ALERGIAS	0	NO	20-FEBRERO-21	16-ABRIL-21	24	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PV19	55	H	EMPLEADO	CARDIOPATÍA	1	NO	28-mayo-21	24-julio-21	55	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV20	54	M	HOGAR	DIABETES	0	NO	28-mayo-21	24-julio-21	55	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV21	54	M	HOGAR	NINGUNO	1	NO	28-mayo-21	24-julio-21	55	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX5	80	M	HOGAR	HTA	1	NO	2-abril-21	N/A		ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PX6	67	M	HOGAR	ENF. RESPI	0	NO	31-marzo-21	N/A	17	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	NEGATIVO

				RATORIA									
PX13	53	M	EMPLEADO	NINGUNO	2	NO	30-agosto-21	N/A	132	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX18	79	H	PENSIONADO	NINGUNO	0	NO	11-febrero-21	15-marzo-21	35	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PX19	74	M	HOGAR	HIPOTIROIDISMO	0	NO	11-febrero-21	15-marzo-21	35	ASTRAZENECA	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX22	77	M	HOGAR	HIPOTIROIDISMO	0	NO	31-marzo-21	N/A	20	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	POSITIVO
PX23	50	M	EMPLEADA	NINGUNO	1	NO	31-marzo-21	N/A	20	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	POSITIVO
PX24	59	M	ENFERMERA	PLAQUETOPEÑIA	0	NO	2-abril-21	N/A	20	ASTRAZENECA	1	NEGATIVO	POSITIVO
PX11	56	M	DOCENTE	NINGUNO	1	NO	30-mayo-21	N/A	20	CANSINO	1	POSITIVO	POSITIVO
PV10	64	M	HOGAR	NINGUNO	2	NO	18-marzo-21	21-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV11	68	M	HOGAR	DIABETES, HIPERTENSION	0	NO	18-marzo-21	21-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PV12	67	M	HOGAR	CÁNCER	0	NO	17-marzo-21	20-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV12'	67	H	PENSIONADO	NINGUNO	0	NO	18-marzo-21	21-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PV13'	65	M	HOGAR	NINGUNO	0	NO	19-marzo-21	22-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PV13	67	M	HOGAR	DIABETES, HIPERTENSION, CARDIOMEGALIA	3	SI	18-marzo-21	19-abril-21	32	CORONAVAC	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV14	73	H	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	19-marzo-21	22-abril-21	34	CORONAVAC	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PX12	54	H	EMPLEADO	NINGUNO	6	NO	N/A	N/A		N/A	N/A	NEGATIVO	NEGATIVO
PV5	69	H	DOCENTE	NINGUNO	0	NO	11-marzo-21	15-abril-21	35	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV6	70	M	DOCENTE	NINGUNO	0	NO	11-marzo-21	15-abril-21	35	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV7	69	H	DOCENTE	NINGUNO	0	NO	11-marzo-21	15-abril-21	35	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PV17	42	M	HOGAR	NINGUNO	0	NO	08-junio-21	N/A		PFIZER	1	NEGATIVO	POSITIVO
PV18	46	H	EMPLEADO	DIABETES	0	NO	09-junio-21	N/A		PFIZER	1	NEGATIVO	POSITIVO
PX1	61	M	EMPLEADO	NINGUNO	1	SI	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	POSITIVO	POSITIVO
PX2	62	M	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX3	51	M	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX4	56	H	EMPLEADO	NINGUNO	1	SI	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX7	44	H	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX8	65	M	EMPLEADO	NINGUNO	1	SI	11-enero-21	2-febrero-21	21	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO

PX14	60	M	EMPLEADO	DISAUTONOMÍA Y CARDIOPATÍA	0	NO	28-marzo-21	N/A	20	PFIZER	1	POSITIVO	POSITIVO
PX17	41	H	EMPLEADO	NINGUNO	0	NO	9-febrero-21	11-marzo-21	33	PFIZER	2	POSITIVO	POSITIVO
PX20	66	M	PENSIONADO	HTA	1	NO	30-marzo-21	19-abril-21	20	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX21	71	H	PENSIONADO	NINGUNO	1	NO	30-marzo-21	19-abril-21	20	PFIZER	2	NEGATIVO	POSITIVO
PX25	69	M	DOCENTE	DBZ	1	NO	17-marzo-21	21-abril-21	35	SINOVAC	2	NEGATIVO	NEGATIVO
PV15	65	M	HOGAR	DIABETES	1	SI	04-marzo-21	30-abril-21	57	SPUTNIK IV	2	POSITIVO	POSITIVO
PV16	67	H	PENSIONADO	NINGUNO	0	SI	04-marzo-21	30-abril-21	57	SPUTNIK IV	2	POSITIVO	POSITIVO

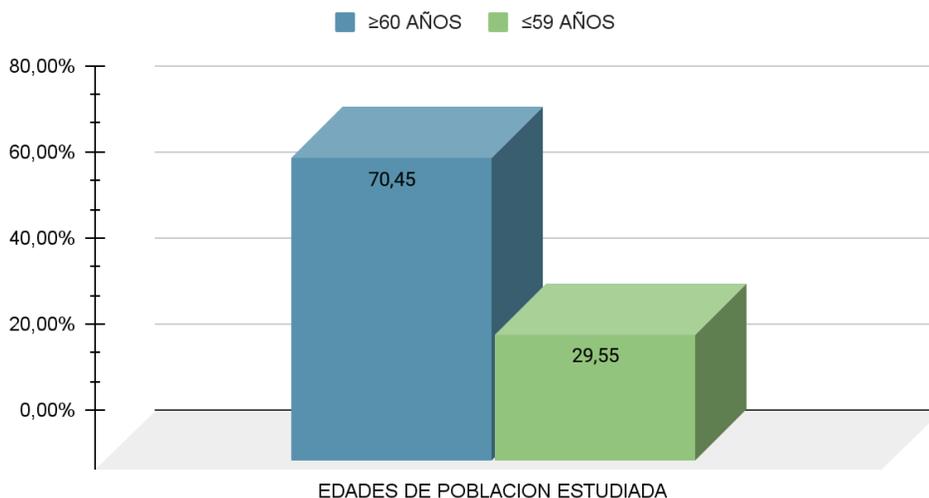


**FIGURA 48 FRECUENCIA DE PERSONAS VACUNADAS**

Gráfico del número de personas vacunadas por las cinco marcas evaluadas en el experimento.

El gráfico 48 muestra la distribución por marca de vacuna recibida de las personas estudiadas, la mayor parte de la población recibió el biológico de Astra zeneca 39.5% (17 personas), Pfizer BionTech 34.9% (15 personas), Coronavac 18.6%.

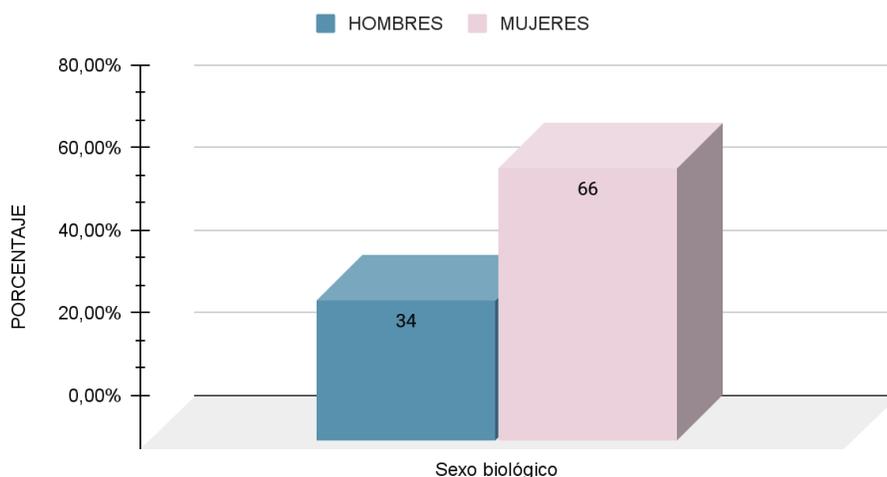
Del total de las 44 personas evaluadas (exceptuando los 8 controles) el **29.55%** (13 individuos) corresponde a menores de 60 años, mientras que el **70.45 %** del total (31 individuos) está representado por adultos mayores (recordemos que fueron el objetivo principal durante la etapa 1 de vacunación), los controles positivos y negativos abarcan el **15.4%** del total (8 individuos) que rondan entre los 29-44 años de edad.



**FIGURA 49 FRECUENCIA DE LOS INDIVIDUOS MAYORES Y MENORES DE 60 AÑOS**

Gráfico del número de personas mayores y menores de 60 años, podemos ver que la población predominante está representada por las personas de la tercera edad.

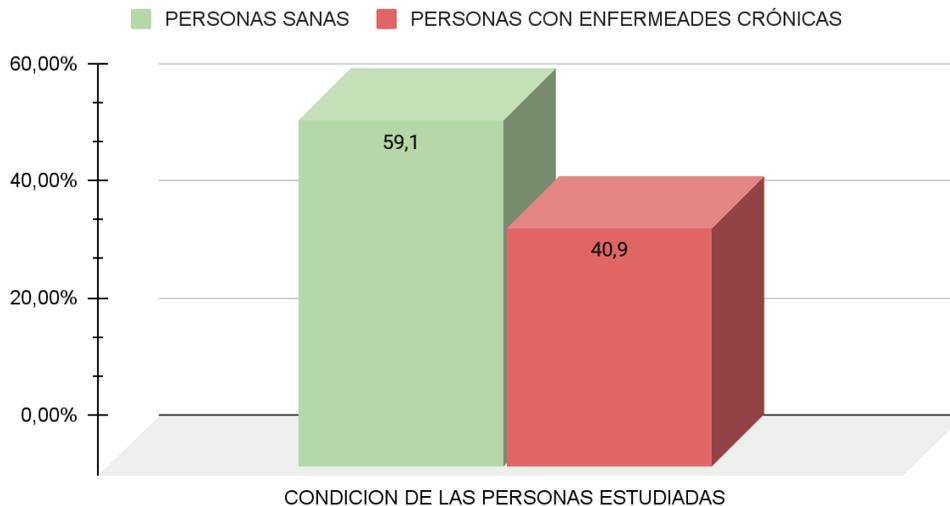
Dentro de nuestras variables independientes se encuentra el sexo biológico de los individuos analizados, para esto se obtuvo:



**FIGURA 50 FRECUENCIA DEL SEXO BIOLÓGICO DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS**

Gráfico del número de personas que corresponden al sexo masculino (hombres) y femenino (mujeres).

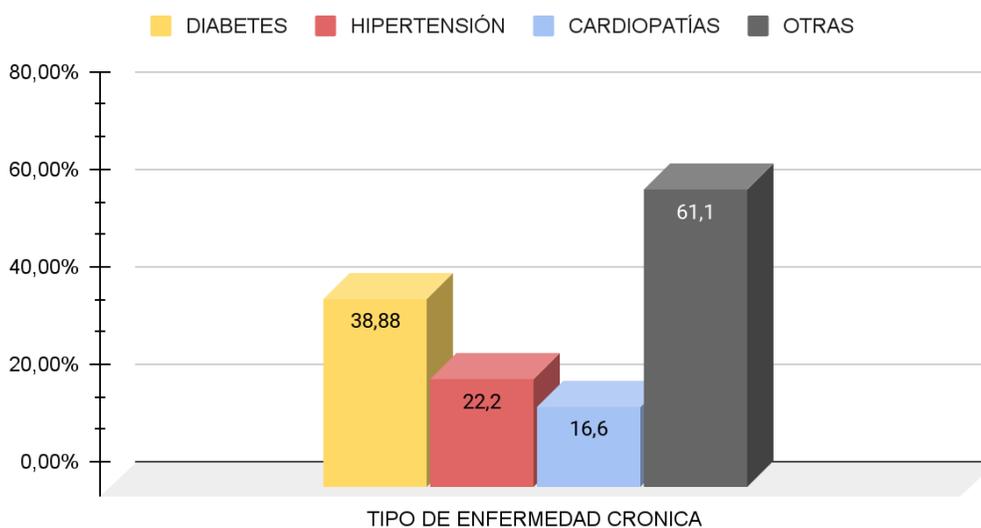
Dentro de las persona analizadas se sabe que algunas de ellas padecían alguna enfermedad crónica al momento de realizar las pruebas, de este modo, se procedió a llenar la encuesta epidemiológica obteniendo:



**FIGURA 51 FRECUENCIA DEL PADECIMIENTO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**

Gráfico del porcentaje de personas que refirieron padecer o no alguna enfermedad crónica antes de recibir alguna vacuna contra la COVID-19.

Dentro de la población de estudio se pueden observar constantes en el estado del individuo, en este punto nos referimos a los padecimientos a su salud, encabezados principalmente por diabetes, hipertensión y obesidad, de los individuos analizados se presentan las principales enfermedades crónicas:



**FIGURA 52 FRECUENCIA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS PRESENTES EN LOS INDIVIDUOS**

Gráfico del porcentaje de personas que refirieron padecer DIABETES, HIPERTENSIÓN, CARDIOPATÍA u otra.

Durante la encuesta epidemiológica, se recopiló información sobre la ocupación de los individuos estudiados, obteniendo un gran número de personas en el retiro, docentes, profesionales o personas dedicadas al hogar, lo anterior se distribuye de la siguiente manera:



**FIGURA 53 FRECUENCIA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS PRESENTES EN LOS INDIVIDUOS**  
Gráfico del porcentaje de personas que refirieron padecer DIABETES, HIPERTENSIÓN, CARDIOPATÍA u otra.

Los resultados obtenidos y la información recopilada durante la encuesta epidemiológica se almaceno en la “Base de datos” contenida en este texto, una vez completada la información se proceso a manera de presentar los resultados obtenidos, derivado de esa información se construyeron las tablas 12 y 13 en las cuales podemos observar la prevalencia de anticuerpos (IgM/IgG) evaluados en la primera y segunda prueba.

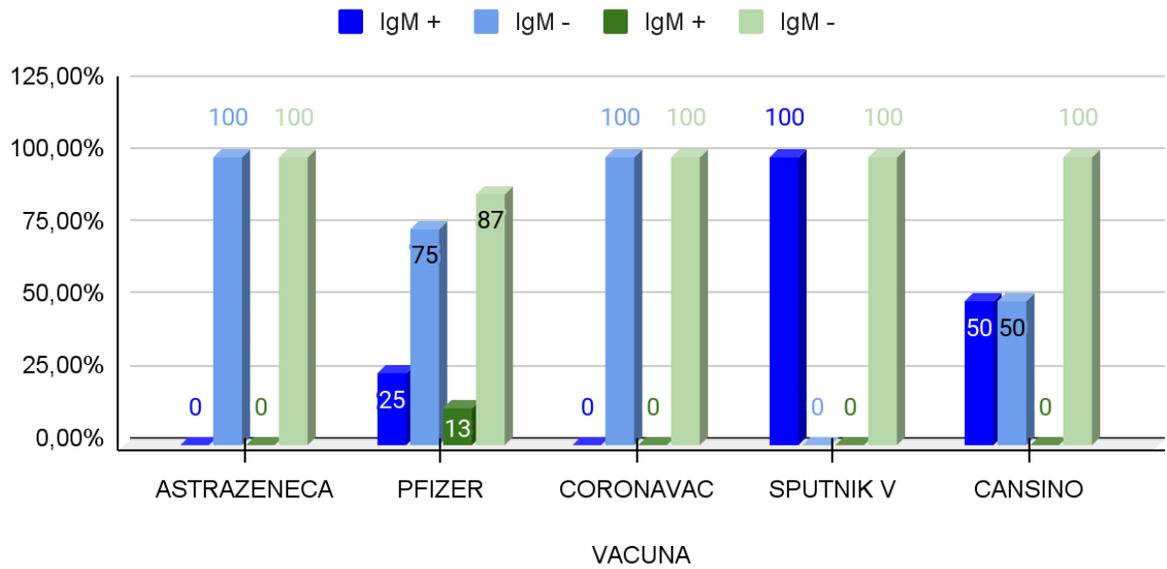
**TABLA 12. PREVALENCIA ABSOLUTA DE ANTICUERPOS EN LAS VACUNAS EVALUADAS**

FRECUENCIA ABSOLUTA DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS								
VACUNA	RESULTADOS DE LA PRIMERA PRUEBA				RESULTADOS DE LA PRIMERA PRUEBA			
	IgM +	IgM -	IgG +	IgG -	IgM +	IgM -	IgG +	IgG -
ASTRAZENECA	0	17	0	17	0	17	8	9
PFIZER	3	12	0	15	2	13	15	0
CORONAVAC	0	7	0	7	0	7	3	4
SPUTNIK V	2	0	0	2	0	2	2	0
CANSINO	1	1	0	2	0	2	1	1

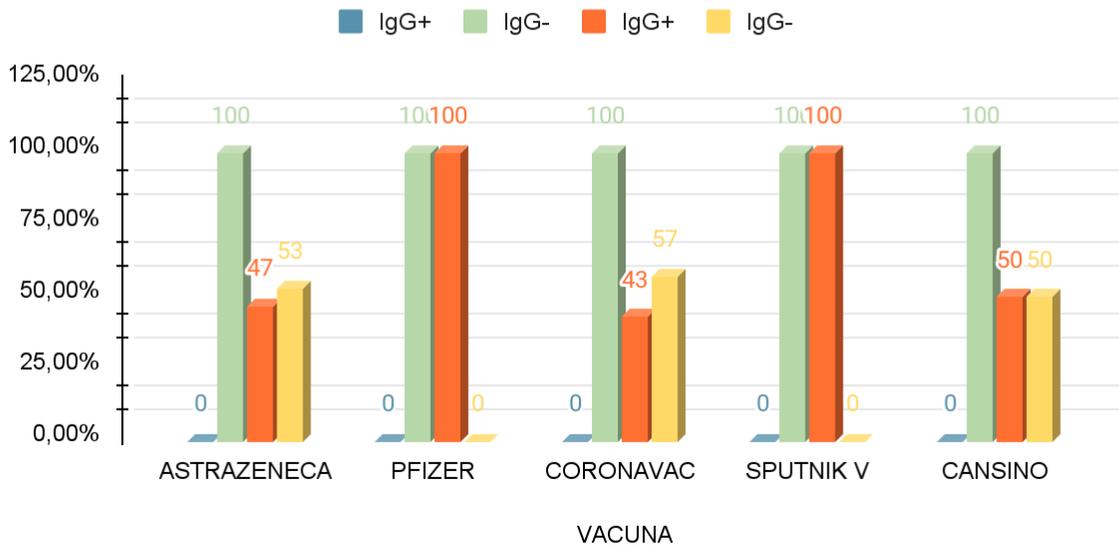
**TABLA 13. PREVALENCIA PORCENTUAL DE ANTICUERPOS EN LAS VACUNAS EVALUADAS**

FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS								
VACUNA	RESULTADOS DE LA PRIMERA PRUEBA				RESULTADOS DE LA PRIMERA PRUEBA			
	IgM +	IgM -	IgG +	IgG -	IgM +	IgM -	IgG +	IgG -
ASTRAZENECA	0%	100%	0%	100%	0%	100%	47%	53%
PFIZER	25%	75%	0%	100%	13%	87%	100%	0%
CORONAVAC	0%	100%	0%	100%	0%	100%	43%	57%
SPUTNIK V	100%	0%	0%	100%	0%	100%	100%	0%
CANSINO	50%	50%	0%	100%	0%	100%	50%	50%

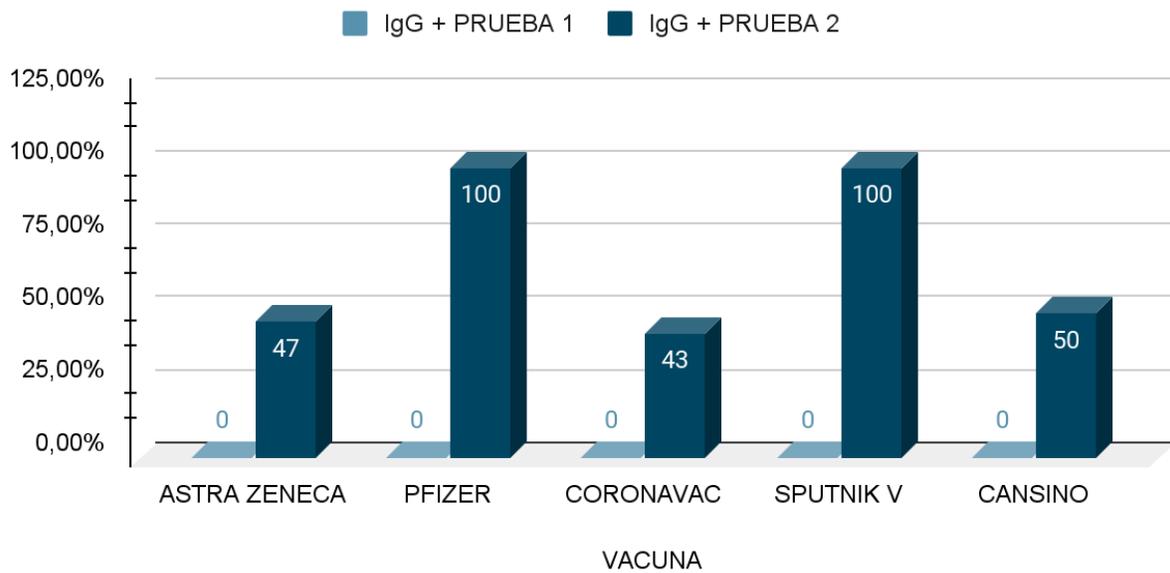
Derivado de la tabla 12, se presentan a continuación el análisis gráfico de dichos resultados:



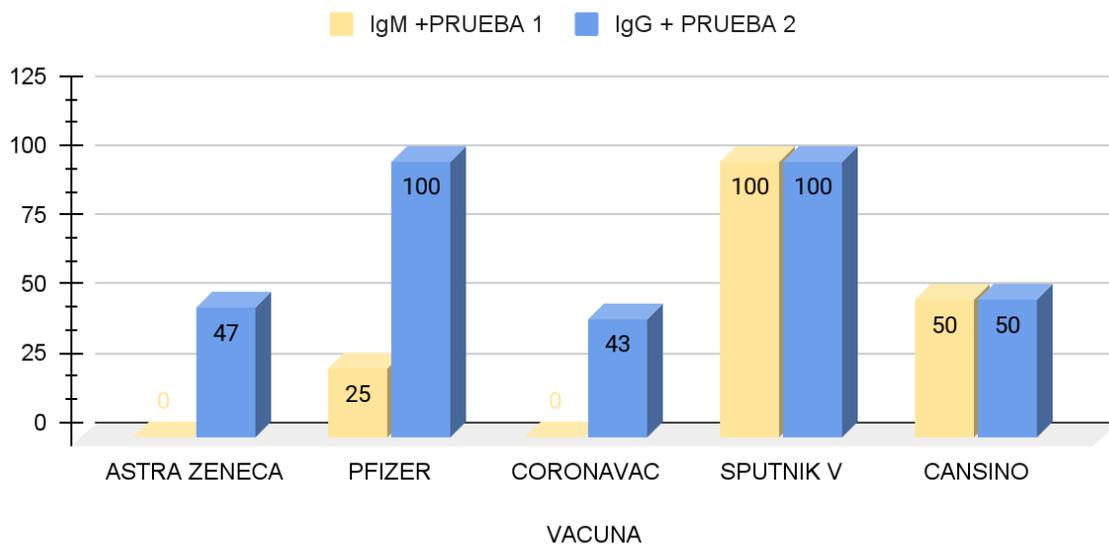
**GRÁFICO 54 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgM**  
 El gráfico de barras representa los resultados de IgM tanto positivos como negativos de la población evaluada.



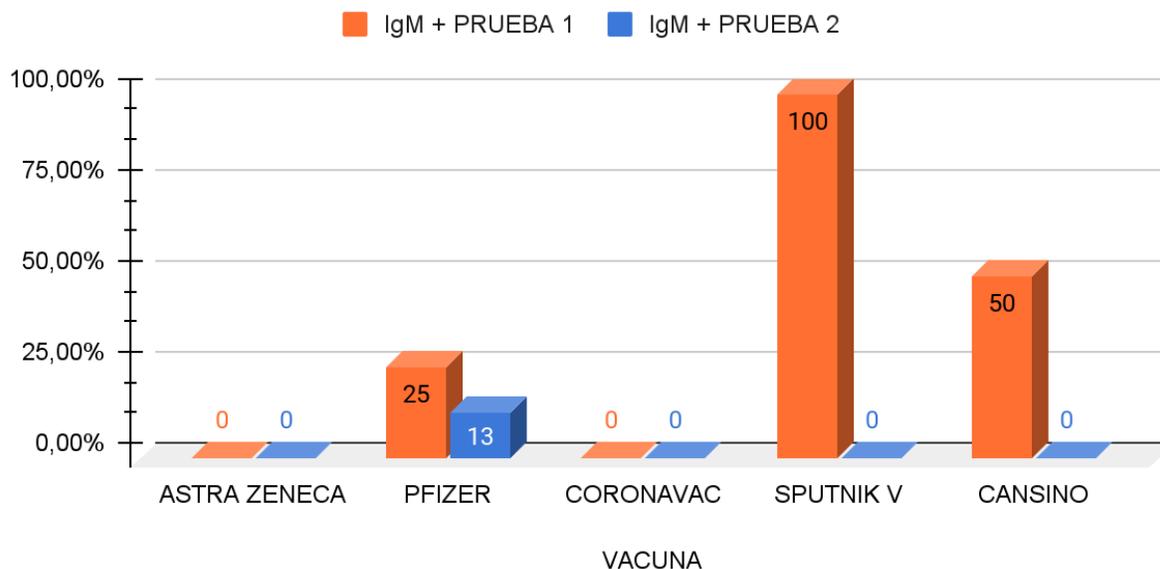
**GRÁFICO 55. FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG**  
 El gráfico de barras representa los resultados de IgG tanto positivos como negativos de la población evaluada.



**GRÁFICO 56 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG +**  
**El gráfico de barras representa los resultados IgM de las vacunas analizadas**



**GRÁFICO 57 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgM+ (PRUEBA 1) vs IgG + (PRUEBA 2)**  
**El gráfico de barras representa los resultados de las vacunas de IgM (prueba 1) vs IgG+ (prueba 2)**



**GRÁFICO 58 FRECUENCIA EN % DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgM +**  
 El gráfico de barras representa los resultados IgM de las vacunas analizadas

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

A partir del gráfico número 54 se puede observar que las vacunas que tuvieron la capacidad para producir una respuesta positiva de anticuerpos IgM por medio de las inmunocromatografías de flujo lateral (TESTS 2019-nCoV IgG/IgM) posteriores a la primer dosis del esquema de vacunación fueron los biológicos Sputnik V (100%) , Pfizer (25%) y Cansino (50%), mientras que el resto no tuvo la capacidad de evidenciar un resultado positivo, sin embargo, **“se sabe que la producción de anticuerpos en una respuesta primaria se caracteriza por ser “lenta”. El anticuerpo formado durante una primoinfección es de tipo M (IgM), el cual lo encontraremos en circulación a partir del 3 día del inicio de su estimulación, llegando a encontrar un máximo en su concentración alrededor del día 14 después del estímulo antigénico, de forma general, la concentración de estos anticuerpos (IgM) es baja en comparación a anticuerpos de una respuesta secundaria”** (Carmona, 2023), sólo el 10% de IgM se encuentra circundante en suero, mientras que para anticuerpos tipo IgG, se encuentra alrededor del 75% en suero, sin embargo, también es probable que los límites de detección de los TESTS 2019-nCoV

IgG/IgM no hayan sido capaces de detectar la presencia de anticuerpos IgM en los individuos vacunados con AstraZeneca y Coronavac o que bien, la respuesta ocasionada por la vacuna haya sido tan débil que no logró inducir dicha respuesta inmune en los linfocitos B naïve (Regeiro, 2022).

Por otro lado, respecto a los resultados de la prueba posterior a la segunda dosis del esquema de vacunación en los casos que aplica (recordemos que el biológico CanSino corresponde a un esquema de una sola dosis), se observa que la vacuna Pfizer es la única capaz de presenciar respuesta frente a IgM (13%), lo anterior se puede sustentar en el tiempo que tarda en cambiar el isotipo del anticuerpo, es decir, el tiempo que tardan los anticuerpos IgM en cambiar a IgG, el cambio de isotipo se lleva a cabo en un periodo de 15-28 días posteriores al estímulo y va de forma paulatina (Carmona, 2023), de este modo, el período de menor tiempo entre una dosis y otra corresponde precisamente para la vacuna Pfizer, para nuestro caso el período de tiempo va de los 20-35 días entre dosis, teniendo un promedio de 26 días entre dosis, cayendo dentro de los límites de detección de anticuerpos IgM (Regeiro, 2022).

Con base en el gráfico 55 se puede observar que después de la primer prueba, ninguna vacuna presento la capacidad de producir un resultado positivo frente a los anticuerpos IgM/IgG, sin embargo, esto se encuentra dentro de lo esperado, pues como ya se mencionó, en un primer contacto con SARS CoV-2 el desarrollo de anticuerpos va de IgM a IgG, pasando por un cambio de isotipo que convierte la inmunoglobulina M a inmunoglobulina G con diferente comportamiento, estructura y actividad molecular (Regeiro, 2022).

Por otro lado, tenemos la evaluación posterior a la segunda dosis, en este caso todas las vacunas presentaron la capacidad de producir resultados positivos frente a IgG; Astrazeneca (47%), Pfizer (100%), Coronavac (43%), Sputnik (100%) y Cansino (50%), siendo así, podemos decir que las mejores vacunas son Pfizer y Sputnik V.

Retomando el tema de cambio de isotipo, nuevamente en el gráfico 47 se puede observar el comportamiento ya descrito, es decir, como pasaron los individuos estudiados de no tener presencia de anticuerpos IgG después de la primer prueba a

tener anticuerpos IgG después de la segunda prueba, lo anterior encuentra su respuesta en que en una primoinfección (en nuestro caso el primer contacto con la vacuna) el primer estímulo va encaminado a anticuerpos tipo IgM, los cuales se sintetizan en mayor cantidad comparada con una segunda infección, de este modo, los anticuerpos IgM se van especializando contra el agente infeccioso generando así anticuerpos IgG, los cuales tienen una mayor producción en una segunda infección respecto a la primera (refuerzo de la primer vacuna), así, dentro de las vacunas evaluadas se sabe que las de menor producción de anticuerpos corresponden a Astrazeneca (48%), Coronavac (43%) y CanSino (50%), quedando mejor posicionadas Pfizer (100%) y Sputnik V (100%), el promedio de producción de anticuerpos de la población analizada para IgG se encuentra en el 60%.

Si bien podemos observar vacunas que no presentaron un resultado frente a IgM incluso después de la segunda dosis no es un resultado aislado, pues recordemos que las pruebas elegidas en este trabajo no son las ideales para cuantificar o evaluar la respuesta inmune ocasionada por las vacunas, así mismo, los anticuerpos IgM se encuentran en nuestro sistema por tiempos cortos en comparación con los anticuerpos IgG que pueden durar inclusive por años, de este modo, resultaría más satisfactorio encontrar anticuerpos tipo IgG que van a proteger al individuo durante una cantidad de tiempo más prolongada (Regeiro, 2022).

En el gráfico 56 y gráfico 58 se puede apreciar la seroconversión llevada a cabo por los individuos analizados, este cambio se puede observar por el comportamiento en los porcentajes de IgM (+) a IgG (+), es decir, se observa el intercambio de prevalencia de un anticuerpo al otro según el mecanismo descrito (cambio de isotipo). En algunos casos de individuos que recibieron la vacuna Astrazeneca y Coronavac no es visible dicha conversión, sin embargo, no significa que dicha seroconversión no se llevó a cabo, factores como el tiempo al que se realizó la prueba, sustancias interferentes, estado de salud del individuo y cantidad de anticuerpos generados, pueden afectar en la forma en que se produce la respuesta inmune, por el contrario, para Pfizer, Sputnik V

y Cansino el caso es muy visible y se puede visualizar dicha seroconversión (Regeiro, 2022).

Respecto a la vacuna **Oxford/AstraZeneca (vacuna ChAdOx1-S)** 17 individuos inmunizados con un esquema completo fueron evaluados en el estudio, en donde se conoció que el 100% de los individuos reportó ausencia en anticuerpos de tipo IgM en un periodo posterior a los 12 días de la primer aplicación de la vacuna, mientras que para los anticuerpos tipo IgG el 47% (8 individuos) los presentaron evaluandolos 55 días después de la aplicación de la primer vacuna.

El 53% (9 personas) de los individuos evaluados dentro de este grupo refirieron algún tipo de enfermedad crónica relacionada con un incremento en la mortalidad de COVID-19, las enfermedades en cuestión fueron hipertensión y diabetes. Ambas enfermedades afectan los procesos fisiológicos normales del cuerpo humano.

Para la diabetes mellitus se sabe que los órganos principalmente afectados son los riñones, corazón, nervios y vasos sanguíneos, atacando directamente a las células beta del páncreas, una vez adquirida la enfermedad innumerables consecuencias vienen detrás tan sólo en lo que al sistema inmunológico concierne: reducción de las células dendríticas (ocasionando de este modo una escasa y reducida presentación de patógenos para su correcto procesamiento), disminución en la expresión de moléculas de adhesión, elevación de los niveles de moléculas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) y disminución de la actividad en macrófagos (ocasionando niveles bajos de capacidad fagocítica), por lo cual, encontrar personas con diabetes puede limitar-afectar directamente la manera en que reacciona el sistema inmune de estos individuos, ya sea, frente a la propia infección por SARS-CoV-2 o a la respuesta inducida por alguna vacuna administrada, impactando en la producción o no de alguna inmunoglobulina (IgM o IgG), en la cantidad producida de anticuerpos y en los tiempos de producción conocidos para IgM e IgG (Moreno, 2021).

***“La desregulación del sistema inmunitario y el estado de inflamación persistente en las personas con DT2 provocan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades***

***infecciosas y hasta dos veces más la probabilidad de muerte en comparación con las personas no diabéticas***" (Hodgson et al., 2015). Muchos estudios derivados de la pandemia por SARS CoV-2 evaluaron la relación entre diabetes y cuadros graves de la COVID-19, hallando resultados significativamente elevados respecto a la prevalencia de diabetes entre los pacientes que fallecen o necesitan cuidados intensivos derivados de la infección por SARS CoV-2, encontrando estudios que reportan entre un 7.5%-39.5% de relación directa (Salazar, 2020).

El 29% de los individuos analizados dentro de este grupo son hombres, mientras que el 61% restante corresponde al sexo femenino. Únicamente el 20% de los hombres vacunados presentó un resultado positivo para IgG, mientras que el 100% reportó un resultado negativo para IgM. Por otro lado, el 58% de las mujeres estudiadas presentó una producción de IgG y 100% de resultados negativos para IgM.

La asociación entre el desarrollo de cuadros clínicos graves y factores como edad, sexo y enfermedades preexistentes a la COVID-19 se encuentra bien documentada en la mayoría de servicios epidemiológicos de salud del mundo. A través de un metaanálisis elaborado por la Organización Panamericana de la Salud (**PAHO**) se encontró una mayor disposición de los hombres frente al riesgo de padecer una infección grave por SARS-CoV-2, debido a que el número de hombres en comparación al de las mujeres se registró hasta en un 50% superior respecto al otro sexo, en dicho análisis se evaluaron las diferencias biológicas entre ambos sexos respecto al comportamiento que se tiene frente a los virus, de manera general la mujeres cuentan con una capacidad mas refinada de producir respuestas inmunes de mayor eficiencia, derivando así en infecciones virales de menor gravedad (PAHO, 2021).

En los datos mostrados de las personas vacunadas en relación a la producción de anticuerpos se puede observar el mismo comportamiento reportado por la PAHO descrito con anterioridad, ya que las principales células de éste sistema entre las que se encuentran las células T, natural killer, macrófagos y células dendríticas cuentan con receptores hormonales, principalmente para estrógenos y progesterona, aumentando a través de la presencia de estas hormonas la capacidad de respuestas tanto humorales

como celulares (*Galbadage, 2020*), ambas hormonas se encuentran principalmente en el sexo femenino, mientras que en el sexo masculino podemos encontrar a la testosterona, que entre otras funciones principales actúa dentro del sistema inmune como un supresor de la respuesta inmune (*Chanana, 2020*) lo anterior sustenta la idea de que las mujeres tienen una mejor capacidad para enfrentar un proceso inmunológico frente a patógenos.

Del mismo modo se evaluó la producción de anticuerpos para 15 individuos vacunados con el biológico **Pfizer BioNTech (BNT162b2)** con un período entre vacunas de 21-35 días, el 25% de los individuos presentaron producción de anticuerpos contra SARS CoV-2 de tipo IgM al cabo de 14 días posteriores a la aplicación de la primera dosis, mientras que el 100% de individuos obtuvieron un resultado positivo a IgG al cabo de la segunda prueba.

El 20% (3 personas) de los individuos evaluados refirieron padecer alguna enfermedad al momento de recibir la vacuna, en este grupo prevalecen enfermedades crónicas como lo son diabetes, hipertensión y cardiopatías.

La hipertensión arterial se asocia principalmente a individuos adultos y con obesidad, al igual que la diabetes comprometen la salud de quienes las padecen y suponen un factor de riesgo para otras enfermedades. La hipertensión arterial en pacientes que sufren de COVID-19 se ha reportado en nuestro país en alrededor del 45% de los individuos (*Alcocer, 2020*).

Los decesos por COVID-19 se asociaron con enfermedades crónicas, encontrando una estrecha relación a ellas, como ya mencionamos anteriormente, padecer alguna enfermedad condiciona en gran o menor medida la respuesta que monta el organismo frente a la infección por SARS CoV-2, hablando específicamente de las defunciones se conoce que de la cifra total reportada a principios de 2023 el 55% del total presentaba al momento del deceso alguna comorbilidad, del cual el 67% se asoció a individuos con hipertensión, el 55% con diabetes, el 31% con obesidad, el 3% con inmunodepresión, el 8% con enfermedades cardiovasculares mientras que el 11% a tabaquismo (*Ghilardi, 2020*).

En otro grupo tenemos a 7 individuos vacunados con **CORONAVAC** con 34 días de diferencia entre la primer dosis y la segunda dosis, para el caso de la producción de anticuerpos tipo IgM el 100% de los TESTS 2019-nCoV IgG/IgM resultó negativo, mientras que para los anticuerpos tipo IgG el 43% tuvo producción de los mismos.

En el cuarto grupo se presentan a los individuos vacunados con **SPUTNIK V**, el grupo está conformado por 2 individuos inmunizados con 2 dosis del biológico, entre ambas aplicaciones transcurrieron 57 días y se puede observar que el 100% de los TESTS 2019-nCoV IgG/IgM de los individuos evaluados presentan producción de anticuerpos tipo IgM aún superando el tiempo de vida medio de los mismos, por otro lado, respecto a anticuerpos IgG se puede observar una producción del 100% de los mismos.

En el quinto grupo se presentan a los individuos inmunizados con la vacuna **CANSINO**, este grupo está integrado por 2 individuos que se les fue administradas 1 dosis, los resultados arrojan para los TESTS 2019-nCoV IgG/IgM una producción del 50% para anticuerpos tipo IgM, del mismo modo se puede observar la producción del 50% para IgG.

### **ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LAS VACUNA EVALUADAS POR EL MÉTODO DE FRIEDMAN**

**TABLA 14. PRUEBA DE SHAPIRO-WILK TEST**

	<i>ASTRAZENECA</i>	<i>PFIZER</i>	<i>CORONAVAC</i>	<i>SPUTNIK V</i>	<i>CANSINO</i>
W-stat	0.80543842	0.8105054	0.80784726	0.6646559	0.84891099
p-value	0.03272173	0.03704593	0.0347118	0.0008917	0.09287782
alpha	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
normal	No	No	No	No	SI

Para el análisis de varianza de datos no paramétricos se empleó el complemento XRealStatsMac para Excel, en el que se sometieron en primera instancia a una prueba de estadística descriptiva y de normalidad, empleando la prueba de Shapiro-Wilk en la cual se evaluó la normalidad de los datos ingresados, para este caso se empleó la información contenida en la tabla 14, como resultado de ello se obtuvo la tabla 15 en la

que se nos indica que la distribución de los datos corresponden a datos no paramétricos, por lo cual, emplear la prueba de Friedman resulta viable para nuestro análisis.

Para la prueba de Friedman se empleó un  $\alpha = 0.05$  y los resultados obtenidos son:

**Hyp Med=0, Tails=2, Mediana=2 y p-value=2.9802x10<sup>-8</sup>**

Los resultados obtenidos por medio de la prueba de Friedman (**p-value< $\alpha$** ) arrojan que entre las cinco marcas de vacunas evaluadas (AstraZeneca, Pfizer, Coronavac, Sputnik V y CanSino) existe diferencia estadísticamente significativas para la producción de anticuerpos tipo IgM/IgG (TOMÁS-SÁBADO, 2010).

El virus SARS CoV-2 mantiene una estrecha relación con los virus MERS y SARS CoV-1, desde aspectos moleculares hasta clínicos, sin embargo, no es correcto mencionar que SARS CoV-2 es un descendiente directo de alguno de los virus anteriores, si bien guardan ciertas semejanzas existen hallazgos genéticos que evidencian que se tratan de virus totalmente distintos, de igual forma los linajes y sublinajes derivados del virus secuenciado en diciembre de 2019 proveniente de la ciudad de Wuhan, China, se pueden considerar descendientes cercanos pero muy distintos al original, recordemos primordialmente a la variante Omicron que ha mutado en muchas de sus estructuras moleculares como los sitios de acoplamiento en la proteína S.

La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2 radicará y dependerá totalmente del estado de salud del individuo, existiendo la posibilidad de verse comprometido por enfermedades que compliquen la respuesta inmune esperada. Factores como la edad, padecimiento de enfermedades crónicas como la hipertensión, diabetes y/o tabaquismo afectarán las probabilidades de una buena evolución de aquellos individuos que sufrieron alguna infección, de igual manera los procesos de inmunización a través de vacunas basadas en distintas tecnologías, también se verán afectados por estos factores, aunados a estos, la edad, infecciones previas, e inclusive el género biológico jugarán un papel muy importante en el montaje de la respuesta inmune.

La aplicación masiva de pruebas rápidas en busca de SARS CoV-2 fueron una herramienta imprescindible durante las fases agudas de la epidemia, pues no requieren una alta especialización para su uso, el costo es relativamente bajo y la rapidez con la que se obtienen los resultados es prácticamente instantánea.

De forma puntual las pruebas rápidas de flujo lateral para la detección de SARS CoV-2 IgG/IgM resultan de gran utilidad para la detección de una infección en su fase tardía, es decir, no debe ocuparse como instrumento de diagnóstico para la COVID-19, pues como ya hemos mencionado la respuesta mediada por anticuerpos comienza aproximadamente alrededor del séptimo día de la presencia de síntomas, por otro lado, evaluar la respuesta inmune basado en este estudio resulta igualmente erróneo pues el mecanismo de vacuna puede ir dirigido a otro estímulo inmunológico, es decir, la inmunidad inducida a través de las vacunas pueden ir en contra de un inmunógeno distinto al anticuerpo evaluado en los las pruebas de flujo lateral, aunque bien, la mayoría de las vacunas dirigieron su producción de anticuerpos contra la proteína s del virus SARS CoV-2.

Según las especificaciones del fabricante del TEST 2019-nCoV IgG/IgM (Genrui Biotech Inc.) refiere niveles de sensibilidad y especificidad de acorde al tipo de muestra empleada, para el caso de sangre entera refiere una especificidad del 99%, una sensibilidad del 87.8% y una precisión del 96.8% de manera general, sin embargo, de forma puntual refiere tener valores mínimos y máximos para cada analito (IgM e IgG), para el caso de los resultados para IgM el acuerdo de porcentaje positivo es del 79.63%, en este caso se podría inferir que el número real de individuos con producción a anticuerpos tipo IgM es mayor al reportado en nuestros resultados, por otro lado, el acuerdo de porcentaje positivo para IgG es del 87.04%, del mismo modo que para IgM se puede inferir que el número obtenido en campo respecto a los resultados positivos para IgM/IgG puede ser mayor y el número se ve afectado por algunos factores como lo son la presencia de sustancia interferentes, dentro de este grupo se encuentran varias moléculas del metabolismo humano, como lo son la hemoglobina, niveles altos de bilirrubinas, el colesterol, triglicéridos, anticuerpos HAMA y la presencia del factor reumatoide (*Xiaoling, 2018*).

La aplicación de los 92 TEST 2019-nCoV IgG/IgM son de carácter cualitativo y jamás podrán sustituir una determinación de anticuerpos mediante Inmunoensayo de Fluorescencia, las consideraciones que se tomaron en cuenta para analizar la información obtenida se encuentra sesgada y limitada por el número de población evaluada, recordemos del mismo modo que al momento de la aplicación de estas pruebas las vacunas evaluadas contaban únicamente con el permiso de uso de emergencia y faltaba ahondar en la investigación, realizar evaluaciones o estudios por confirmar la viabilidad de estas, si bien, en el futuro próximo muchas de estas vacunas consiguieron los permisos necesarios para administrarse sin ninguna restricción en los países afectados, también es cierto que se fueron modificando algunas características de las propias vacunas, se ahondó en el estudio de las Fases 1 y 2. En la fase 1, la vacuna se administra a un número pequeño de personas generalmente sanas para evaluar su seguridad en dosis crecientes y obtener información temprana sobre la eficacia de la vacuna para producir una respuesta inmunológica en las personas, hasta este punto se tenía una estimación de cada vacuna respecto a su eficiencia pero no era un dato certero debido al limitado número de personas y variables entre las poblaciones receptoras. Debido a la severidad de la pandemia por COVID 19, se continuó de manera acelerada con el proceso de regulación, para así dar lugar a los estudios de la fase 2, la cual se caracteriza por incluir a más personas respecto a la fase anterior, en estos nuevos análisis se prueban diversas dosis en cientos de personas con estados de salud variables y de diferentes grupos demográficos, en estudios controlados aleatorios. Estos estudios proporcionan información adicional de seguridad sobre los efectos secundarios y los riesgos comunes a corto plazo, examinan la relación entre la dosis administrada y la respuesta inmunológica, y pueden proporcionar información inicial sobre la eficacia de la vacuna (FDA, 2021).

Las eficiencias de cada una de las cinco vacunas analizadas por medio de los TEST 2019-nCoV IgG/IgM para evaluar la producción de anticuerpos tipo IgM e IgG se obtuvieron a través de la aplicación de dichas pruebas a los individuos vacunados, de este modo se sabe que 17 personas fueron vacunadas con **Oxford/AstraZeneca** la cual refiere una eficacia del 59%, de este modo el resultado esperado es que

aproximadamente 10 personas reportaron un resultado positivo para IgM o IgG, contrastado con los resultados se obtuvo que únicamente 8 personas tuvieron un resultado positivo para IgG, es decir, el 47.05% , de este modo se ve disminuido un 12% la eficiencia de la vacuna respecto a nuestros datos obtenidos y los indicados por el fabricante. Para **Pfizer BioNTech (BNT162b2)** se refiere una eficiencia del 95%, al haber analizado 15 personas que se les administró dicha vacuna, el resultado esperado sería que al menos 14 personas reportaron un resultado positivo para IgM o IgG al momento de aplicar las pruebas y precisamente las 15 personas tuvieron una respuesta favorable a IgG, es decir, el 100% tuvo producción de anticuerpos contra SARS-CoV-2. Respecto a **SPUTNIK V** el fabricante menciona que la eficiencia de la vacuna ronda el 91.4% de los individuos inmunizados con su biológico, contrastado con los datos recabados se obtuvo que el 100% de las personas analizadas con esta vacuna produjeron anticuerpos IgM/IgG contra SARS-COV-2, coincidiendo con la información publicada por el fabricante. La vacuna **CANSINO** reporta un 68.83% de eficiencia en las personas vacunadas, de este modo se espera que un poco más de la mitad de la población que reciba este biológico desarrollará algún tipo de respuesta ante los anticuerpos tipo IgM/IgG, comparado con nuestros resultados se sabe que el 50% de los individuos respondió a la vacuna generando anticuerpos IgM e IgG. Por último tenemos a la vacuna **CORONAVAC** que reporta el 97.48% de eficiencia después de la segunda dosis, de este modo y con la cantidad de individuos analizadas en el presente estudio, el resultado esperado sería que por lo menos 7 individuos reportan resultados positivos para IgM e IgG, sin embargo sólo 3 individuos, es decir, sólo el 37.5% logró responder a la vacuna a través de la generación de anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2.

Si bien, los datos sobre la eficiencia comparados con la información emitida por los fabricantes o dependencias de salud ( locales o internacionales) no coinciden, no significa que sea un error o un hecho aislado, recordemos que en un estudio de este tipo los factores que se deben controlar deben ser muy rigurosos y se debe contar con métodos bien estructurados, metodologías muy robustas y usualmente son encabezados por equipos multidisciplinarios, factores como una reducida población de estudio, la adecuación a un determinado grupo de personas (el estudio se encaminó a

personas de la tercera edad) y las propias limitaciones de los TEST 2019-nCoV IgG/IgM y de las propias vacunas, fueron blanco de discrepancias significativas en los valores de las eficiencias comparadas, del mismo modo, asegurar que por medio del uso de pruebas rápidas una vacuna es o no eficaz, así como señalar que alguna pudiera ser mejor respecto a otra es totalmente erróneo, pues no es el mecanismo adecuado para evaluar una respuesta inmune de este tipo, algunas de las vacunas encaminaron su inmunidad hacia un camino celular y o meramente humoral, y ahí existe una gran limitante que con estos TESTS no se puede evaluar, es muy importante mencionar esto pues el objetivo del análisis de dicha información no se dirige a calificar a ninguna vacuna ni poner en entredicho sus cualidades individuales o colectivas, únicamente tuvo como vertiente el análisis de la respuesta a través de estos instrumentos de novedosa y rápida generación ante el problema inminente de salud, a si mismo, como es que estas pruebas fueron una parte fundamental en la implementación de nuevas técnicas de diagnóstico y como sirvieron de apoyo en las etapas tempranas de la pandemia.

## CONCLUSIONES

A través de la recopilación de la información más reciente entorno a SARS CoV-2 es posible describir la respuesta inmune ocasionada por el propio virus, así como la descripción a detalle de SARS CoV-2 hasta el momento. SARS CoV-2 estimula al sistema inmunológico por la vía de defensa innata y adaptativa, siendo esta última capaz de producir anticuerpos neutralizantes contra el virus. Por medio de la aplicación de 96 **TESTS 2019-nCoV IgG/IgM** se conoce que el 14% de la población mexicana analizada en este estudio, después de recibir un esquema de vacunación completo contra la COVID-19 logró producir anticuerpos tipo IgM, mientras que el 66% logró producir anticuerpos tipo IgG.

Por medio de la prueba de Friedman en las cinco vacunas evaluadas (AstraZeneca, Pfizer, Coronavac, Sputnik V y CanSino) los resultados mostraron que el tipo de vacuna empleada para cubrir un esquema de vacunación completo dio lugar a diferencias estadísticamente significativas ( $p=2.9802 \times 10^{-8}$ ). De acuerdo a la evaluación llevada a cabo se puede decir que la vacuna que tiene una mayor capacidad de generar anticuerpos es **Sputnik V** mientras que la más deficiente es **Coronavac**.

Se sabe que SARS CoV-2 cambio en función del tiempo dando origen a variantes más contagiosas y virulentas, como el caso de **DELTA.1.617.2** y **OMICRON BA.2.75** lo cual trajo consigo nuevos brotes aún en personas vacunadas, sin embargo, el éxito de estas no se basó en evitar la enfermedad, sino más bien, en contrarrestar la agresividad de la infección, otorgando por medio de la vacunación protección anticipada frente al virus, de este modo se logró plantar cara a la epidemia y de la mano al desarrollo de nuevos fármacos como **REMDESIVIR**, **TOCILIZUMAB** y **PAXLOVID** los brotes epidémicos se fueron mitigando.

**Instrucciones para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) Kit de prueba IgG / IgM (oro coloidal)**

**1. Nombre de Producto**

Nombre genérico: Nuevo coronavirus (2019-nCoV) Kit de prueba IgG / IgM (oro coloidal) Nombre comercial: 2019-nCoV IgG / IgM

**2. Empaquetado**

Especificaciones 1: 25T/kit REF: 52026069  
Especificaciones 2: 50T/kit REF: 52027072

**3. Uso previsto e indicación**

Para la detección cualitativa in vitro de nuevos coronavirus (2019-nCoV) IgG e IgM en suero humano, plasma o sangre completa, de casos sospechosos de infección por coronavirus novedosos en neumonía, pacientes con casos sospechosos de agrupamiento y otros casos que deben identificarse.

**4. Principio de la prueba**

Cuando la muestra de prueba se agrega al puerto de muestra en la tarjeta de prueba, IgM 2019-nCoV, la IgG en la muestra se combina con el anticuerpo recubierto en una fibra de vidrio y se combina con oro coloidal para formar oro coloidal - anticuerpo - complejos de IgM 2019-nCoV y oro coloidal - anticuerpo - complejos de IgG 2019-nCoV. Este complejo inmunitario llega al área de prueba (T) a lo largo de la membrana de nitrocelulosa y se combina con el nuevo antígeno de coronavirus nuevo recubierto, si la muestra contiene el nuevo coronavirus IgM, IgG. Las bandas visibles (líneas de detección) se forman en el área de prueba 1 (T1) y el área de detección 2 (T2), respectivamente. , y el resultado será positivo. Los anticuerpos de oro coloidal IgG de conejo restantes se cromatografiarán a la IgG anti-conejo de cabra pre-recubierta, formando una banda visible (línea de control de calidad) en el área de control de calidad (C) Si la muestra no contiene el nuevo coronavirus IgM o IgG, no aparece la línea de detección, solo aparece la línea de control de calidad.

**5. Componentes principales y equipo adicional requerido**

El kit de prueba consta de una tarjeta de prueba, un diluyente de muestra y las instrucciones.

Componentes	Contenido	
Tamao Kit (#de tests)	25	50
Tarjeta de prueba (#)	25	50
Diluyente de muestra	2.5mL	2 x 2.5 mL

(1) La tarjeta de prueba consta de la carcasa de la tarjeta y la tira de prueba. La tira de prueba contiene una almohadilla de muestra, fibra de vidrio (recubierta con conjugados de IgM antihumana de oro colorante anti-rata, conjugados de IgG antihumana de oro coloidal anti-rata, conjugados de IgG colorante oro-bilbit), membrana de nitrocelulosa (NC) (área de prueba (T) está recubierta con un nuevo antígeno de coronavirus, el área de control de calidad (C) está recubierta con IgG anti-conejo de cabra, papel absorbente y placa de PVC.

(2) Diluyente de muestra: el componente principal es el tampón fosfato (PBS).

**6. Accesorios necesarios pero no incluidos**

- (1) (1) Pipetas y puntas de pipeta: 100 µL.
- (2) Temporizador

**7. Condiciones especiales de almacenamiento y transporte.**

(1) El kit de prueba se puede almacenar a 2-30 °C, la bolsa de papel de aluminio en un estado sellado es válida durante 12 meses, una vez abierta, es válida durante 1 hora cuando la temperatura es de 2-35 °C, la humedad es menor del 65%. Asegúrese de usar el producto inmediatamente después de abrir las bolsas de embalaje cuando la humedad sea superior al 65%. El período de apertura de la solución de muestra es de 1 mes. Y la fecha de producción se muestra en la caja de embalaje exterior.

(2) Transporte a 2-30 °C.

**8. Requisitos de muestra**

- (1) La muestra óptima es suero, plasma o sangre entera no hemolizada fresca. Recomendado para usar sangre venosa, los resultados de otros fluidos corporales y muestras pueden no ser precisos.
- (2) Complete la prueba de muestra dentro de las 24 horas a temperatura ambiente después de que la muestra esté recogido. Mantenga el suero y el plasma refrigerados a 2-8 °C por no más de 7 días y congelados por debajo de -18 °C por no más de 1 mes. La muestra de sangre entera no debe congelarse, almacénela a 2-8 °C durante no más de 7 días.
- (3) Lieve las muestras a temperatura ambiente antes de la prueba. Las muestras congeladas deben derretirse por completo, recalentarse y mezclarse antes de su uso, evite congelar y descongelar repetidamente.
- (4) Se recomienda utilizar suero o plasma humano para las pruebas. Se recomienda usar EDTA como anticoagulante

**9. Método de prueba**

Lea atentamente las instrucciones del reactivo antes de usar el kit de prueba y opere

estrictamente de acuerdo con las instrucciones para garantizar resultados confiables. Lleve todos los reactivos a temperatura ambiente (18-25 °C) antes de usar.

(1) preparar

(a) Retire la muestra de prueba y los reactivos necesarios de las condiciones de almacenamiento y equilibre a temperatura ambiente.

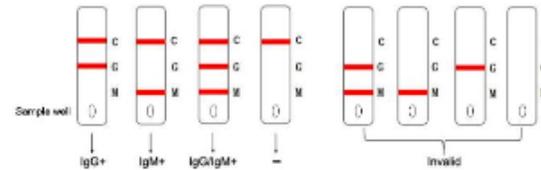
(b) Retire la tarjeta de prueba de la bolsa de embalaje y colóquela sobre una superficie seca.

(2) Muestreo:

(a) Muestras de suero / plasma: tome 10 µL de muestras de suero o plasma y agréguelas al pocillo de la muestra, y agregue verticalmente 4 gotas (aproximadamente 100 µL) de diluyente de muestra.

(b) Muestras de sangre completa: tome 20 µL de muestras de sangre completa y agréguelas al pocillo de la muestra, y agregue 4 gotas (aproximadamente 100 µL) de solución diluyente de muestra verticalmente. (c) Después de agregar la muestra, la muestra positiva se puede detectar en 15 minutos. El experimento confirma que el tiempo de reacción (calculado después de agregar la muestra) superior a 15 minutos afectará la observación de los resultados de la prueba. Por lo tanto, se recomienda que los resultados finales de la prueba se registren y se registren en 15 minutos.

**10. Explicación de los resultados de la prueba**



(1) Resultado positivo, solo G: si aparecen tanto la línea de control de calidad (C) como la línea de detección G, entonces se ha detectado el nuevo anticuerpo IgG de coronavirus y el resultado es positivo para el anticuerpo IgG.

(2) Resultado positivo, solo M: si aparecen tanto la línea de control de calidad (C) como la línea de detección M, entonces se ha detectado el nuevo anticuerpo IgM de coronavirus y el resultado es positivo para el anticuerpo IgM.

(3) Resultado positivo, G y M: si aparecen la línea de control de calidad (C) y ambas líneas de detección G y M, se detectaron los nuevos anticuerpos IgG e IgM de coronavirus y el resultado es positivo para los anticuerpos IgG e IgM .

(4) Resultado negativo: si solo aparece la línea de control de calidad (C) y las líneas de detección G y M no son visibles, entonces no se ha detectado un nuevo anticuerpo de coronavirus y el resultado es negativo.

(5) Resultado no válido: no aparece la línea de control de calidad (C), lo que indica que la prueba no es válida y que la muestra debe analizarse nuevamente.

**11. Limitaciones**

(1) Este kit de prueba es solo para uso diagnóstico in vitro y los resultados no pueden usarse como base para el diagnóstico. Se debe hacer un juicio exhaustivo en combinación con síntomas clínicos, condiciones epidemiológicas y otros datos clínicos.

(2) Un resultado negativo de la prueba no excluye la posibilidad de una nueva infección por coronavirus.

(3) Este producto solo puede detectar cualitativamente el nuevo coronavirus IgM, el anticuerpo IgG en la muestra, y no puede determinar la concentración del anticuerpo en la muestra. (4) El diagnóstico y el tratamiento no solo pueden basarse en el resultado de esta prueba, teniendo en cuenta la historia clínica y otros resultados de las pruebas de laboratorio.

(5) Solo para uso profesional médico.

**12. Característica de rendimiento**

(1) Límite de detección

Utilice los materiales de referencia de límite de detección de la empresa para probar, el resultado L1 es negativo, el resultado L2 puede ser positivo o negativo, el resultado L3 debe ser positivo.

(2) Tasa de coincidencia positiva

La prueba se realizó con materiales de referencia positivos de la empresa, y la tasa de coincidencia (+ / +) de 10 materiales de referencia de la empresa fue 10/10.

(3) Tasa de coincidencia negativa

La prueba se realizó con materiales de referencia negativos de la empresa, y la tasa de coincidencia (- / -) de 20 materiales de referencia de la empresa fue 20/20.

(4) precisión

El material de referencia de precisión negativa de la empresa P1, el material de referencia de precisión positivo crítico de la empresa P2 y el material de referencia de precisión positiva medio-fuerte de la empresa P3 se midieron 10 veces en paralelo. Los resultados de P1 fueron negativos, los resultados de P2 fueron positivos y los resultados de P3 fueron positivos.

#### (5) Rendimiento clínico

Para probar la detección del Acuerdo de porcentaje positivo y el Acuerdo de porcentaje negativo, se recogieron muestras de sangre de múltiples hospitales chinos y laboratorios de los CDC. Los resultados de las pruebas se resumen en la tabla a continuación:

Resultados en suero y plasma:

			Comparador		Subtotal
			Pos	Neg	
Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgG/IgM Test Kit (Oro Coloidal)	Pos	IgG+/IgM+	137	0	137
		IgG-/IgM+	6	5	11
		IgG+/IgM-	19	5	24
	Neg	IgG-/IgM-	16	206	222
Subtotal			178	216	394

Acuerdo de porcentaje positivo: 162/178, 91.01% (85.81%~94.77%)

Acuerdo de porcentaje negativo: 206/216, 95.37% (91.65%~97.76%)

Acuerdo de porcentaje general: 368/394, 93.40% (90.48%~95.64%)

Acuerdo de porcentaje positivo de IgM: 143/178, 80.34% (73.73%~85.91%)

Acuerdo de porcentaje positivo de IgG: 156/178, 87.64% (81.89%~92.09%)

Resultados en sangre entera:

			Comparador		Subtotal
			Pos	Neg	
Novel Coronavirus (2019-nCoV) IgG/IgM Test Kit (Oro Coloidal)	Pos	IgG+/IgM+	41	0	41
		IgG-/IgM+	2	1	3
		IgG+/IgM-	6	2	8
	Neg	IgG-/IgM-	5	53	58
Subtotal			54	56	110

Acuerdo de porcentaje positivo: 49/54, 90.74% (79.70%~96.92%)

Acuerdo de porcentaje Negativo: 53/56, 94.64% (85.13%~98.88%)

Acuerdo de porcentaje general: 102/110, 92.73% (86.17%~96.81%)

Acuerdo de porcentaje positivo IgM: 43/54, 79.63% (66.47%~89.37%)

Acuerdo de porcentaje positivo IgG: 47/54, 87.04% (75.10%~94.63%)

#### 13. Control de calidad interno

Cada tarjeta de prueba tiene un control incorporado. Una línea de color rojo en la línea de control puede considerarse un control interno positivo de procedimiento. La línea de control aparecerá si el procedimiento se realizó correctamente. Si la línea de control no aparece, la prueba no es válida y se debe realizar una nueva prueba.

Si el problema persiste, el uso de este lote de productos debe detenerse de inmediato, comuníquese con su proveedor local para obtener asistencia técnica.

#### 14. Sustancia interferente

(1) La hemoglobina, la bilirrubina, el colesterol, los triglicéridos, el anticuerpo HAMA y el factor reumatoide en las muestras pueden interferir con los resultados de la prueba, las concentraciones máximas permitidas de hemoglobina son 5 g / L, la bilirrubina es 2 mg / ml, el colesterol es 15 mg / ml, los triglicéridos son 30 mg / ml, el anticuerpo HAMA es 40 ng / ml, el factor reumatoide es 525 UI / ml.

(2) Este producto no reacciona de forma cruzada con el virus de influenza A, virus de influenza B, virus sincitial respiratorio, virus de parainfluenza, Mycoplasma pneumoniae y muestras positivas de Chlamydia pneumoniae.

#### 15. Precauciones

(1) Una vez abierto, use las tarjetas de prueba lo antes posible, lo que puede causar humedad. No reutilice las tarjetas de prueba.

(2) No use productos vencidos. Los reactivos no deben usarse si la bolsa de embalaje del producto está dañada o si el diluyente de muestra tiene fugas.

(3) Los componentes en el kit de prueba de diferentes lotes no se pueden usar indistintamente.

(4) Para sustancias que contienen fuentes de infección o sospechosas de contener fuentes de infección, debe haber procedimientos adecuados de garantía de bioseguridad. Presta atención a los siguientes asuntos:

- Usar ropa protectora, gafas protectoras y guantes al manipular muestras, procesos operativos y desinfectar tarjetas de prueba y consumibles después del uso.
- Desinfecte la muestra derramada o el reactivo con desinfectante.
- Desinfecte o manipule las posibles fuentes de contaminación de todas las muestras o reactivos de acuerdo con las regulaciones locales.
- La eliminación del dispositivo después de su uso está de acuerdo con las regulaciones locales.

#### 16. Explicación del símbolo gráfico

	Consulte las instrucciones de uso		Temperature Limitation
	Nº Lote		Fecha Caducidad
	Reactivo de diagnóstico in vitro		Conformidad Europea
	Fecha producción		Peligro biológico
	Fabricante		Volumen
	Contiene suficiente para <n> pruebas		Manténgase alejado de la luz solar
	No reutilizar		Mantener seco
	Representante autorizado en la comunidad europea.		Referencia del Catalogo

#### 17. Referencias

(1) Heshui Shi, Xiaoyu Han, et al. Clinical features and imaging manifestations of pneumonia infected with novel coronavirus (2019-nCoV) [J] Journal of Clinical Radiology ISSN 1001-9324, CN 42-1187 / R.

(2) Miaomiao Ma, Xiaoling Shen, et al. Research progress on serological detection methods of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [J] Chinese Journal of Virology, 2018, 8 (2): 156-161.

(3) Baoxing Fan, Jingfen Sun et al. Changes in IgM and IgG antibody levels of coronary disease in patients with SARS in Beijing area [J] Chinese Journal of Nosocomiology, 2005, 15 (3): 241-243.

#### 18. Información de ayuda

Si necesita ayuda, póngase en contacto con el servicio postventa

#### 19. Fabricante

Genrul Biotech Inc.

Address: 4-10F, Building 3, Geya Technology Park, Guangming District, 518106, Shenzhen, China.



Wellkang Ltd (www.CE-marking.eu)  
16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK

## REFERENCIAS

1. Alcocer-Díaz-Barreiro, L., Cossio-Aranda, J., Verdejo-Paris, J., Odin-De-Los-Ríos, M., Galván-Oseguera, H., Álvarez-López, H., & Alcocer-Gamba, M. A. (2020). Covid-19 Y El Sistema Renina, Angiotensina, Aldosterona. Una Relación Compleja. Archivos De Cardiología De Mexico, 90(91). <https://doi.org/10.24875/Acm.M20000063>
2. Aleem, A., Ab, A. S., & Slenker, A. K. (2022). Emerging Variants Of Sars-Cov-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (Covid-19). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033342/>
3. Arandia-Guzmán, J. (2020, Diciembre). Sars-Cov-2: Estructura, Replicación Y Mecanismos Fisiopatológicos Relacionados Con Covid-19. Scielo. [http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662020000200009](http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009)
4. Biociencia, R. G. G., & De C. V., S. A. (S/F). *Enfermedades Virales En Jitomate Y Chile Ocasionadas Por Especies Del Género Tobamovirus*. Gob.Mx. Recuperado El 11 De Enero De 2022, De <http://sinavef.senasica.gob.mx/eventos/content/multimedia/enfermedades%20viales%20en%20jitomate%20y%20chile%20ocasionadas%20por%20tobrfv.pdf>
5. Bosch, Á. (2004). Sars, Una Neumonía Atípica De Etiología Desconocida. *Offarm*, 23(1), 60–64. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-sars-una-neumonia-atipica-etilogia-130572>
6. C. (2021). *Clasificación Ictv (Nueva)*. Microbiología. Recuperado 15 Enero De 2022, <https://microbiologia.net/virus/clasificacion-ictv-nueva/>
7. Carbajal G., (2014, 792 Pp.) *Virología Médica*. (4a Ed.). Argentina, Corpus Libros Médicos Y Científicos
8. Carballal, Guadalupe, And José Raúl Oubiña. *Virología Médica (4a. Ed.)*, Corpus Editorial, 2014. Proquest Ebook Central, <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodg/Detail.Action?Docid=3226733>.
9. Centers For Disease Control And Prevention (Cdc.Gov)
10. Centers For Disease Control And Prevention, Cdc. (2020). Clark T. Anaphylaxis Following M-Rna Covid-19 Vaccine Receipt. Disponible (Consultado El 21 De Diciembre De 2020) En: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-12/slides-12-19/05-covid-clark.pdf>

11. Chung, J. Y., Thone, M. N., & Kwon, Y. J. (2021). Covid-19 Vaccines: *The Status And Perspectives In Delivery Points Of View*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 1–25. Recuperado 2 Febrero De 2022 <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>
12. Comisión Federal Para La Protección Contra Riesgos Sanitarios. (N.D.). *Vacunas Covid 19 Autorizadas*. Gob.Mx. Retrieved January 12, 2023, From <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>
13. Coronavirus. In: Riedel S, Hobden Ja, Miller S, Morse Sa, Mietzner Ta, Detrick B, Mitchell Tg, Sakanari Ja, Hotez P, Mejia R. Eds. *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica, 28e*. Mcgraw Hill; 2020. Accessed Febrero 11, 2022.
14. Coronavirus. Riedel S, & Hobden J.A., & Miller S, & Morse S.A., & Mietzner T.A., & Detrick B, & Mitchell T.G., & Sakanari J.A., & Hotez P, & Mejia R(Eds.), (2020). *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica, 28e*. Mcgraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=2955&sectionid=251554311>
15. *Covax: Colaboración Para Un Acceso Equitativo Mundial A Las Vacunas Contra La Covid-19*. (S/F). Who.Int. Recuperado El 18 De Enero De 2023, De <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>
16. Covid-19 Unam-México. (N.D.). Unam.Mx. Retrieved January 12, 2023, From <https://covid19.ciga.unam.mx>
17. *Covid-19: Novel Coronavirus (Covid-19) Cases, Provided By Jhu Csse*. (2020).
18. Cronología De La Respuesta De La Oms A La Covid-19. (N.D.). Who.Int. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
19. Detección De Antígenos Para El Diagnóstico De La Infección Por El Sars-Cov-2 Mediante Inmunoanálisis Rápidos. Who.Int. Retrieved January 12, 2022, From <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336028/who-2019-ncov-antigen-detection-2020-1-spa.pdf?sequence=1&isallowed=Y>
20. Díaz-Armas, M. T., Sánchez-Artigas, R., Matute-Crespo, T. Z., Llumiquinga-Achi, R. A. (2021). Proteína De La Espícula Del Virus Sars-Cov-2 Y Su Relación Con La Enzima Convertidora De Angiotensina-2. *Revista Información Científica*, 100(5). [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-9933202100050001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-9933202100050001)

21. E. (2021). *Virología. Estructura Del Virión, La Partícula Vírica*. Elsevier Connect. Recuperado 19 Enero De 2022, De <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-virologia-estructura-del-virion-particula-virica>
22. E. Rt-Pcr En Tiempo Real Para El Diagnóstico De Sars-Cov-2. Protocolo De Berlín. (N.D.). Gob.Mx. Retrieved January 11, 2023, From [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/lvl\\_vr-e\\_rt-PCR\\_en\\_tiempo\\_real\\_para\\_el\\_diagnostico\\_de\\_sars-cov-2\\_protocolo\\_de\\_berlin.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/647401/lvl_vr-e_rt-PCR_en_tiempo_real_para_el_diagnostico_de_sars-cov-2_protocolo_de_berlin.pdf)
23. Ema. (2021, January 25). *Vaxzevria (Previously Covid-19 Vaccine AstraZeneca)*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca>
24. Envelope Small Membrane Protein; Short=E Protein; Short= - Protein - Ncbi. (N.D.). Nih.Gov. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/30173401>
25. *Explicación De La Autorización De Uso De Emergencia Para Las Vacunas*. (S/F). U.S. Food And Drug Administration; Fda. Recuperado El 20 De Enero De 2023, De <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/explicacion-de-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-las-vacunas>
26. Fernández-Pérez, G. C., Oñate Miranda, M., Fernández-Rodríguez, P., Velasco Casares, M., Corral De La Calle, M., Franco López, Á., Díez Blanco, M., & Cuchat, J. M. O. (2021). Sars-Cov-2: What It Is, How It Acts, And How It Manifests In Imaging Studies. *Sars-Cov-2: Cómo Es, Cómo Actúa Y Cómo Se Expresa En La Imagen*. *Radiología*, 63(2), 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.10.006>
27. Fernández-Pérez, G. C., Oñate Miranda, M., Fernández-Rodríguez, P., Velasco Casares, M., Corral De La Calle, M., Franco López, Á., Díez Blanco, M., & Cuchat, J. M. O. (2021). Sars-Cov-2: Cómo Es, Cómo Actúa Y Cómo Se Expresa En La Imagen. *Radiología (English Edition)*, 63(2), 115–126. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.10.006>
28. Ficha Técnica Vacuna AstraZeneca. Disponible En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf)

29. García Osorno, Z. R., Perón Medina, L. Á., Ramírez Velázquez, I. O., Morales Fernández, J. A., Mosqueda Martínez, E. E., Vilchis, H. J., Cruz Salgado, A. X., Chávez Aguilar, J. E., Gutiérrez Bautista, D., Vásquez Martínez, L. M., Valadez González, Y., Cortázar Maldonado, L. A., Vite Velázquez, X., Ángel Ambrocio, A. H., García León, M. L., Bautista Carbajal, P., Díaz Ramírez, J. B., & Wong Chew, R. M. (2021). Vacunas Contra La Covid-19. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19(3), 429–444.  
[https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032021000300429&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032021000300429&script=sci_arttext)
30. Ghilardi, A., Ruiz-Mercado, I., Navarrete, A., Sturdivant, E., Larrazábal, A., Velasco, R., Gascón Núñez, M., Franch, I. (2020). **Plataforma De Información Geográfica De La Unam Sobre Covid-19 En México**. Morelia, Mor; Mérida, Yuc: Centro De Investigaciones En Geografía Ambiental [Ciga], Laboratorio Nacional De Análisis Y Síntesis Ecológica [Lanase], Escuela Nacional De Estudios Superiores, Unidad Mérida [Enes, Mérida] Y Escuela Nacional De Estudios Superiores, Unidad Morelia [Enes, Morelia]. Recuperado De: <https://Covid19.Ciga.Unam.Mx>
31. Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., Ciccozzi, A., Fabris, S., Ceccarelli, G., Tambone, V., Caruso, A., Angeletti, S., Zella, D., & Ciccozzi, M. (2021). Evolution Patterns Of Sars-Cov-2: Snapshot On Its Genome Variants. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 538, 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.102>
32. Gobierno De México, Secretaría De Salud. Lineamiento Para La Prevención Y Mitigación De Covid-19 En La Atención Del Embarazo, Parto, Puerperio Y De La Persona Recién Nacida. Disponible En: <https://Coronavirus.Gob.Mx/Personal-De-Salud/Documentos-De-Consulta/>
33. 35. Goulding, J. *Viruses: Introduction. British Society For Immunology*. Recuperado 20 Enero De 2022, De <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/virus-introducci%C3%B3n>
34. Gran Diccionario Enciclopédico Ilustrado De Selecciones Del Reader`S Digest (16.A Ed.). (1981). Readers`S Digest México.
35. Grupo Técnico Asesor De Vacunación Covid-19. Priorización Inicial Y Consecutiva Para La Vacunación Contra Sars-Cov-2 En La Población Mexicana. Recomendaciones Preliminares. Salud Publica Mex. 2020.<https://doi.org/10.21149/12399>
36. Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y., & Yan, Y. (2020). The Origin, Transmission And Clinical Therapies On Coronavirus Disease 2019

- (Covid-19) Outbreak - An Update On The Status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.  
<https://doi.org/10.1186/S40779-020-00240-0>
37. Hemagglutinin-Esterase; Short=He Protein; Altname: Full= - Protein - Ncbi. (N.D.). Nih.Gov. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/156630927>
  38. *Home*. (S/F). Ictvonline.Org. Recuperado El 14 De Marzo De 2022, De <https://talk.ictvonline.org>
  39. Horcajada, J. P., & Padilla, B. (2013). Endemia Y Epidemia. Investigación De Un Brote Epidémico Nosocomial. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 31(3), 181–186.  
<https://doi.org/10.1016/J.Eimc.2012.10.010>
  40. Hussell T, Bell Tj. Alveolar Macrophages: Plasticity In A Tissue-Specific Context. *Nat Rev Immunol*. 2014 Feb;14(2):81-93. Doi: 10.1038/Nri3600. Epub 2014 Jan 21. Pmid: 24445666.
  41. Infección Por Sars-Cov-2: Implicaciones Para La Salud Sexual Y Reproductiva. Una Declaración De Posición De La Asociación Española De Andrología, Medicina Sexual Y Reproductiva (Asesa. (2021, 27 Enero). Elsevier. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351068/pdf/main.pdf>
  42. Infecciones Víricas. (2010, 1 Junio). Pubmed Central (Pmc).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143705/>
  43. *Información De La Vacuna*. (2021, February 10). Vacuna Covid.  
<https://vacunacovid.gob.mx/informacion-de-la-vacuna/>
  44. Jaimes, J. A., André, N. M., Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2020). Structural Modeling Of 2019-Novel Coronavirus (Ncov) Spike Protein Reveals A Proteolytically-Sensitive Activation Loop As A Distinguishing Feature Compared To Sars-Cov And Related Sars-Like Coronaviruses. *Biorxiv.Org: The Preprint Server For Biology*, 2020.02.10.942185. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942185>
  45. *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica, 28e*. (S/F). Mhmedical.Com. Recuperado El 11 De Enero De 2023, De <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2955&sectionid=248861450>
  46. Lam Cabanillas, E. R., León Risco, A. O., León Risco, K. B., Llamó Hoyos, G. L., López Zavaleta, R. M., Luzuriaga Tirado, E. Del R., Mendoza Blas, A. M., & Huamán Saavedra, J. J. (2021). Molecular Basis Of Covid-19 Pathogenesis And In Silico Studies Of Potential Pharmacological Treatment. *Revista De La Facultad De Medicina Humana*, 21(2), 417–432.  
<https://doi.org/10.25176/Rfmh.V21i1.3327>

47. Langa, L. S., Sallent, L. V., & Díez, S. R. (2021). Interpretación De Las Pruebas Diagnósticas De La Covid-19. *Fmc : Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 28(3), 167–173. <https://doi.org/10.1016/J.Fmc.2021.01.005>
48. Ledo, M. V., Rodríguez, H. O.-0002-0293-5999 W. B., García, H. O.-0001-9231-7109 F. D., & Bermejo, H. O.-0003-2228-2670 P. M. (N.D.). Número Básico De Reproducción (R) Basic Reproduction Number (R). *Medigraphic.Com*. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.medigraphic.com/Pdfs/Educacion/Cem-2020/Cem204r.Pdf>
49. Mandal, A., Md. (2019). *Virus Classification*. *News-Medical.Net*. Recuperado 27 Marzo De 2022, De <https://www.news-medical.net/Health/Virus-Classification.aspx>
50. Mar, 8. (N.D.). Diferencias Por Razones De Sexo En Relación Con La Pandemia De Covid-19 En La Región De Las Américas. *Paho.Org*. Retrieved January 12, 2023, From <https://www.paho.org/es/documentos/diferencias-por-razones-sexo-relacion-con-pandemia-covid-19-region-america>
51. Mathieu, E., Ritchie, H., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., & Roser, M. (2020). Coronavirus Pandemic (Covid-19). *Our World In Data*. [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=owid\\_wri](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=owid_wri)
52. Membrane Protein; Short=M Protein; Altname: Full=E1 Glyc - Protein - Ncbi. (N.D.). *Nih.Gov*. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P59596>
53. *Microbiología Médica + Studentconsult*, Edited By Patrick R. Murray, Et Al., Elsevier, 2014. *Proquest Ebook Central*, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/detail.action?docid=1746508>. Created From Unam On 2022-02-11 22:43:35.
54. *Microbiología, Bacteriología Y Virología*, José Molina López Y María Eugenia Manjarrez Zavala, 2a Ed, México ,Méndez Editores, 2015, 957 Pp.
55. Ministerio De Salud-Chile, (2021). Ficha De Vacuna Contra Sars Cov2-Vacuna Coronavac. *Minsal.Cl*. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/03/Ficha-Vacuna-Sinovac-4-De-Marzo.Pdf>
56. *Modificada De Balows A Y Cols. Laboratory Diagnosis Of Infectious Diseases: Principles And Practice*, Nueva York, 1988, Springer-Verlag.*Microbiología Médica + Studentconsult*, Edited By Patrick R. Murray, Et Al., Elsevier, 2014. *Proquest Ebook Central*,<http://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/detail.action?docid=1746508>. Created From Unam On 2022-02-11 19:50:12.

57. Mojica-Crespo, R., & Morales-Crespo, M. M. (2020). Pandemia Covid-19, La Nueva Emergencia Sanitaria De Preocupación Internacional: Una Revisión. *Semergen*, 46 Suppl 1, 65–77. <https://doi.org/10.1016/J.Semerg.2020.05.010>
58. 63. Molina J.& Manjarrez M., (2015, 957 Pp.) *Microbiología, Bacteriología Y Virología*. (2a Ed.). México, Méndez Editores
59. Moreno-González, J. G., Siqueiros-Cendón, T., Moreno-Brito, V., Licón Trillo, Á., González-Rodríguez, E., Leal-Berumen, I., & Rascón Cruz, Q. (2021). Covid-19, Diabetes Y El Sistema Inmunológico. *Nova Scientia*, 13(Spe), 00–00. <https://doi.org/10.21640/Ns.V13ie.2751>
60. *Ncov – Jhu Csse*. (S/F). Jhu.Edu. Recuperado El 18 De Enero De 2023, De <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>
61. Página, Í. (N.D.). Anexo . Vacuna Vaxzevria (Astrazeneca®. Comunidad.Madrid. Retrieved January 11, 2023, From [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/anexo\\_3\\_vacuna\\_de\\_astrazeneca.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/anexo_3_vacuna_de_astrazeneca.pdf)
62. Palacios Cruz, M., Santos, E., Velázquez Cervantes, M. A., & León Juárez, M. (2020). Covid-19, A Worldwide Public Health Emergency. Covid-19, Una Emergencia De Salud Pública Mundial. *Revista Clinica Espanola*, 221(1), 55–61. Advance Online Publication. <https://doi.org/10.1016/J.Rce.2020.03.001>
63. Pan American Health Organization. (2022). Ongoing Living Update Of Potential Covid-19 Therapeutics Options: Summary Of Evidence. Rapid Review. Paho.
64. Pandemia Covid-19, La Nueva Emergencia Sanitaria De Preocupación Internacional: Una Revisión. (2020, 16 Mayo). Ncbi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229959/>
65. 73. Pastrian-Soto, G. (2020). *Bases Genéticas Y Moleculares Del Covid-19 (Sars-Cov-2). Mecanismos De Patogénesis Y De Respuesta Inmune*. Scielo. Recuperado 23 Enero De 2022, [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381x2020000300331](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381x2020000300331).
66. Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas Y Moleculares Del Covid-19 (Sars-Cov-2). Mecanismos De Patogénesis Y De Respuesta Inmune. Scielo. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381x2020000300331&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381x2020000300331&script=sci_arttext&tlng=en)
67. Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas Y Moleculares Del Covid-19 (Sars-Cov-2). Mecanismos De Patogénesis Y De Respuesta Inmune. Scielo. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718381x2020000300331&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718381x2020000300331&script=sci_arttext&tlng=en)

68. Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas Y Moleculares Del Covid-19 (Sars-Cov-2). Mecanismos De Patogénesis Y De Respuesta Inmune. *International Journal Of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. <https://doi.org/10.4067/S0718-381x2020000300331>
69. Payne S. (2017). Family *Coronaviridae*. *Viruses*, 149–158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>
70. 78. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). Covid-19, Sars And Mers: Are They Closely Related? *Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
71. Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). Covid-19, Sars And Mers: Are They Closely Related? *Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
72. Polimorfismo. (N.D.). Genome.Gov. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/polimorfismo>
73. *Política Rectora De Vacunación Contra Covid-19*. (N.D.). Gob.Mx. Retrieved January 12, 2023, From [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28abr2021\\_13h00\\_Pnvx\\_Covid\\_19.Pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28abr2021_13h00_Pnvx_Covid_19.Pdf)
74. Preguntas Y Respuestas Sobre La Transmisión De La Covid-19. (N.D.). Who.Int. Retrieved January 11, 2023, From <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
75. Protein Data Bank In Europe. *Pdb 6wps Biological Assemblies And Structure Analysis* < *Protein Data Bank In Europe (Pdbe)* < *Embl-Ebi*. Recuperado 4 Marzo De 2022 <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/6wps/analysis>
76. Quimicaviva - Rna Virus, Emergencia Y Coronavirus. (N.D.). Uba.Ar. Retrieved January 11, 2023, From <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v19n1/E0176.html>
77. Rahman, B., Sadraddin, E., & Porreca, A. (2020). The Basic Reproduction Number Of Sars-Cov-2 In Wuhan Is About To Die Out, How About The Rest Of The World?. *Reviews In Medical Virology*, 30(4), E2111. <https://doi.org/10.1002/Rmv.2111>
78. Reina, J., & Suarez, L. (2020). Evaluación De Diferentes Genes En La Detección Por Rt-Pcr Del Sars-Cov-2 En Muestras Respiratorias Y Su Evolución En La Infección [Evaluation Of Different

- Genes In The Rt-Pcr Detection Of Sars-Cov-2 In Respiratory Samples And Its Evolution In Infection]. *Revista Española De Quimioterapia : Publicacion Oficial De La Sociedad Española De Quimioterapia*, 33(4), 292–293. <https://doi.org/10.37201/Req/045.2020>
79. Ridenhour, B., Kowalik, J. M., & Shay, D. K. (2014). Unraveling R0: Considerations For Public Health Applications. *American Journal Of Public Health*, 104(2), E32–E41. <https://doi.org/10.2105/Ajph.2013.301704>
  80. Ruiz-Mercado, I., Ghilardi, A., Navarrete, A., Sturdivant, E., Larrazábal, A., Velasco, R., Gazcón Núñez, M., Franch, I. (2020). **Tablero De Datos Covid-19 Monitoreo De Comorbilidades Por Municipios**[Defunciones Covid-19 Por Municipios: Obesidad]. Morelia, Mor; Mérida, Yuc: Centro De Investigaciones En Geografía Ambiental [Ciga], Laboratorio Nacional De Análisis Y Síntesis Ecológica [Lanase], Escuela Nacional De Estudios Superiores, Unidad Mérida [Enes, Mérida] Y Escuela Nacional De Estudios Superiores, Unidad Morelia [Enes, Morelia]. Recuperado De: <https://arxiv.org/abs/1805.08111>
  81. Saavedra Hernández, D., & García Verdecia, B. (2014). Inmunosenescencia: Efectos De La Edad Sobre El Sistema Inmune. *Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, 30(4), 332–345. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000400005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400005)
  82. Saiki Rk Et Al. Primer-Directed Enzymatic Amplification Of Dna With A Thermostable Dna Polymerase. *Science*. 1988; 239: 487-491
  83. Salazar, M., Barochiner, J., Espeche, W., & Ennis, I. (2020). Covid-19, Hipertensión Y Enfermedad Cardiovascular. *Hipertension Y Riesgo Vascular*, 37(4), 176–180. <https://doi.org/10.1016/J.Hipert.2020.06.003>
  84. Salazar, M., Barochiner, J., Espeche, W., & Ennis, I. (2020). Covid-19, Hipertensión Y Enfermedad Cardiovascular [Covid-19 And Its Relationship With Hypertension And Cardiovascular Disease]. *Hipertension Y Riesgo Vascular*, 37(4), 176–180. <https://doi.org/10.1016/J.Hipert.2020.06.003>
  85. Salud Pública-Ministerio De Salud Exterior. (2017). Enfermedades Infecciosas De Riesgo Potencial Para El Viajero. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludpublica/sanidadexterior/docs/capitulo-5.pdf>
  86. Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A. M., & Martín, R. O. (2021). Papel Del Sistema Inmune En La Infección Por El Sars-Cov-2: Inmunopatología De La Covid-19. *Medicine*, 13(33), 1917–1931. <https://doi.org/10.1016/J.Med.2021.05.005>

87. Secretaria De Salud. (2021). Guía Técnica Para La Aplicación De La Vacuna Gam-Covid-Vac (Sputnik-V) Contra El Sars Cov-2. Gob.Mx. [https://Coronavirus.Gob.Mx/Wp-Content/Uploads/2021/03/Gtapp\\_Sputnikv\\_050321.Pdf](https://Coronavirus.Gob.Mx/Wp-Content/Uploads/2021/03/Gtapp_Sputnikv_050321.Pdf)
88. Serrano-Cumplido, A., Antón-Eguía Ortega, P. B., Ruiz García, A., Olmo Quintana, V., Segura Fragoso, A., Barquilla Garcia, A., & Morán Bayón, Á. (2020). Covid-19. La Historia Se Repite Y Seguimos Tropezando Con La Misma Piedra [Covid-19. History Repeats Itself And We Keep Stumbling On The Same Stone]. *Semergen*, 46 Suppl 1, 48–54. <https://doi.org/10.1016/J.Semerg.2020.06.008>
89. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolate Wuhan-Hu-1, Co-Nucleotide - Ncbi. (S/F). Nih.Gov. Recuperado El 11 De Enero De 2023, De <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1798174254>
90. Shors, T. (2009). *Virus. Estudio Molecular Con Orientación Clínica*. Google Books. Recuperado 14 Diciembre De 2022, De <https://books.google.com.mx/books?id=T7q1cbulq0cc&pg=Pa76&dq=Clasificacion+De+Baltimore&hl=Es-419&sa=X&ved=2ahukewjmx6rzjqx0ahxommmofhxz5agmq6wfw6baqceae#V=Onepage&Q=Clasificacion%20de%20baltimore&F=False>
91. Shorts Teri, Virus: Estudio Molecular Con Orientación Médica, 1a Ed, Argentina, Medica Panamericana, 2009
92. Simon-Loriere, E., & Schwartz, O. (2022). Towards Sars-Cov-2 Serotypes? *Nature Reviews. Microbiology*, 20(4), 187–188. <https://doi.org/10.1038/S41579-022-00708-X>
93. Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, Et Al. The Intracellular Sites Of Early Replication And Budding Of Sars-Coronavirus. *Virology*. 2007 May;361(2):304-315. Doi: 10.1016/J.Virol.2006.11.027. Pmid: 17210170; Pmcid: Pmc7103305.
94. Tamay DI, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos De La Reacción En Cadena De La Polimerasa (Pcr) Y De La Pcr En Tiempo Real. *Investigación En Discapacidad*. 2013;2(2):70-78.
95. Tema 4: Virología. | Uvs Fajardo. (2013, 16 Septiembre). Universidad Virtual De Salud- Catedra De Ciencias Médicas. <http://uvsfajardo.sld.cu/tema-4-virologia>
96. The Uniprot Consortium, Uniprot: The Universal Protein Knowledgebase In 2023, *Nucleic Acids Research*, Volume 51, Issue D1, 6 January 2023, Pages D523–D531, <https://doi.org/10.1093/Nar/Gkac1052>

97. Tomás-Sábado, J. (2010). Fundamentos De Bioestadística Y Análisis De Datos Para Enfermería. España: Servei De Publicacions De La Universitat Autònoma De Barcelona.
98. Torrades, S. (2002). Diversidad Del Genoma Humano: Los Polimorfismos. *Offarm*, 21(5), 122–125. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diversidad-del-genoma-humano-polimorfismos-13031745>
99. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2010). Principios De Anatomía Y Fisiología (11a. Ed., 4a. Reimp.). Buenos Aires: Medica Panamericana
100. Uniprot. (S. F.-B). [https://www.uniprot.org/uniref/uniref100\\_P59596](https://www.uniprot.org/uniref/uniref100_P59596)
101. Uniprot. (S. F.). <https://covid-19.uniprot.org/uniprotkb/P59594>
102. Uniprot. *Neuropilin-1 Facilitates Sars-Cov-2 Cell Entry And Infectivity*. (S. F.). Recuperado 23 Septiembre De 2022 <https://www.uniprot.org/citations/33082293>
103. Uniprot. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (2019-Ncov) (Sars-Cov-2)*. (S. F.). Recuperado 4 Noviembre De 2022 <https://www.uniprot.org/taxonomy/2697049>
104. Vacunacion Contra Covid-19 En Las Americas. (N.D.). Paho.Org. Retrieved January 12, 2023, From [https://ais.paho.org/imm/Im\\_Dosisadmin-Vacunacion-Es.Asp](https://ais.paho.org/imm/Im_Dosisadmin-Vacunacion-Es.Asp)
105. Vega Rgb. La Respuesta Inmune. *Rev Fac Med Unam* . 2008;51(3):128-129.
106. Velázquez-Silva, R. I. (2020). Historia De Las Infecciones Por Coronavirus Y Epidemiología De La Infección Por Sars-Cov-2. *Revista Mexicana De Trasplantes*, 9(S2), 149–159. <https://doi.org/10.35366/94504>
107. *View Large*. (S/F). Mhmedical.Com. Recuperado El 11 De Enero De 2023, De <https://accessmedicina.mhmedical.com/viewlarge.aspx?figid=251554327&gboscontainerid=0&bosid=0&groupid=0&sectionid=251554311&multimediaid=undefined>
108. *Virología Médica* , Guadalupe Carbajal, 4a Ed, Argentina, Corpus Libros Médicos Y Científicos, 2014, 792 Pp.
109. Volcy, C. (2009). *The Dogma Of Bacteriology And Other Events As Spearheads Of Virology*. Scielo. Recuperado 20 Enero De 2022, De [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932009000400009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932009000400009)
110. Who. Guidance On Developing A National Deployment And Vaccination Plan For Covid-19 Vaccines. Disponible En: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-vaccine-deployment-2020.1>

111. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-Em Structure Of The 2019-Ncov Spike In The Prefusion Conformation. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
112. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A New Coronavirus Associated With Human Respiratory Disease In China. *Nature*, 579(7798), 265–269. Recuperado 14 Agosto De 2022 <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2008-3>
113. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A New Coronavirus Associated With Human Respiratory Disease In China. *Nature*, 579(7798), 265–269. Recuperado 13 Septiembre De 2022 <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2008-3>
114. Yan-Rong, G.; Qing-Dong, C.; Zhong-Si, H.; Yuan-Yang, T.; Shoudeng, C.; Hong-Jun, J.; Kai-Sen, T.; De-Yun, W. & Yan, Y. The Origin, Transmission And Clinical Therapies On Coronavirus Disease 2019 (Covid 19) Outbreak - An Update On The Status. *Mil. Med. Res.*, 7:11, 2020
115. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa Ss, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang Mh. Preliminary Estimation Of The Basic Reproduction Number Of Novel Coronavirus (2019-Ncov) In China, From 2019 To 2020: A Data-Driven Analysis In The Early Phase Of The Outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92:214-217. Doi: 10.1016/J.Ijid.2020.01.050. Epub 2020 Jan 30. Pmid: 32007643; Pmcid: Pmc7110798