



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

CORONAVIRUS Y VARIANTES DE SARS-CoV-2
CIRCULANTES EN MÉXICO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

CINTHYA ANAHÍ VILLANUEVA ROMERO

Ciudad Universitaria, CD. MX. 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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: VAZQUEZ RAMOS JORGE MANUEL
VOCAL: Profesor: TIRADO MENDOZA ROCIO GABRIELA
SECRETARIO: Profesor: HUGO GILDARDO CASTELÁN SÁNCHEZ
1er. SUPLENTE: Profesor: GARCIA LOZANO ALBERTO
2° SUPLENTE: Profesor: RAMIREZ CARRETO RICARDO JAIR

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Grupo de Genómica y Dinámica Evolutiva de Microorganismos Emergentes;
Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT).**

ASESOR DEL TEMA:

HUGO GILDARDO CASTELÁN SÁNCHEZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

GAMALIEL LÓPEZ LEAL

SUSTENTANTE:

CINTHYA ANAHÍ VILLANUEVA ROMERO

INDICE GENERAL

RESUMEN	8
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS PARTICULARES.....	9
AGRADECIMIENTOS.....	10
1. CORONAVIRUS	11
1.1 Familia de Coronavirus	14
1.2 Géneros de la familia <i>Coronaviridae</i>	15
Tabla 1. Géneros y Subgénero de Coronavirus	15
1.3 Coronavirus humanos comunes alfacoronavirus	16
1.3.1 Alpha coronavirus HCoV-229E (Coronavirus humano 229E).....	16
1.3.1 Alpha coronavirus HCoV-NL63 (Coronavirus humano NL63).....	17
1.3.2 Beta coronavirus HCoV-OC43	18
1.3.3 HKU1 Beta coronavirus.....	18
1.4 Coronavirus Pandémico-Epidémicos	19
1.4.1 MERS-CoV	20
1.4.2 SARS-CoV-1.....	21
1.5 Entrada a la célula	21
1.7 Replicación del virus.....	23
1.8 Genoma de los coronavirus.....	25
2. ¿QUÉ ES EL SARS-COV-2?	28
2.1 Origen del SARS-COV-2.....	28
2.2 Genoma del SARS-COV-2	32
2.3¿Qué es COVID-19?.....	33
2.4 Detección y diagnóstico.....	34
Tabla 2 Características de la COVID-19	38
2.5 ¿Cómo se generan las variantes?	38
2.6 Variantes de SARS-CoV-2	39
Tabla 3 Linajes de preocupación del virus SARS-CoV-2	41

3.PROCESOS EVOLUTIVOS EN SARS-COV-2.....	42
3.1 Mutación de los virus	42
3.2 Recombinación	44
Tabla 4 Linajes recombinantes en el virus SARS-COV-2	45
3.3 Selección Natural en los genes ORF3, ORF8, S.....	46
3.4 Cuasiespecies virales	47
4.DESCRIPCIÓN DE LAS VARIANTES CIRCULANTES EN MÉXICO	48
4.1 Primera ola	48
4.2 Segunda ola.....	51
4.3 Tercera ola.....	54
4.4 Cuarta ola	57
4.5 Quinta ola.....	60
5.SECUENCIACIÓN DE SARS-COV-2 EN MÉXICO.....	63
5.1 ¿Qué es la secuenciación?	63
5.2 Plataformas de secuenciación en México.....	64
5.3 Muestras secuenciadas por estados	67
Tabla 5. Estados con menos secuencias de SARS-CoV-2.....	68
5.4 Instituciones que secuenciaron (Secuencias por laboratorio)	75
6.VACUNAS PARA SARS-COV-2.....	77
6.1 Vacunas aplicadas en México para SARS-COV-2.....	78
Tabla 6. Desarrollos vacunales contra SARS-CoV-2 aplicados en México.....	78
ARNm-1273	78
6.1.1 Vacuna Pfizer	79
6.1.2 Vacuna AstraZeneca.....	82
6.1.3 Vacuna Sputnik V (Vacuna no aprobada por la OMS).....	83
6.1.4 Vacuna Abdala (Vacuna no aprobada por la OMS).....	84
6.1.5 Vacuna Soberana 02 (Vacuna no aprobada por la OMS)	85
6.2 Vacunas desarrolladas en México: PATRIA (Vacuna no aprobada por la OMS).....	86

7.FÁRMACOS CONTRA SARS-COV-2	87
7.1 Remdesivir.....	88
7.2 Paxlovid.....	89
7.3 Molnupiravir	89
7.4 Baricitinib	90
7.5 Otros fármacos.....	90
8. Conclusiones.....	91

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Géneros y Subgénero de Coronavirus.....	15
Tabla 2 Características de la COVID-19.....	38
Tabla 3 Linajes de preocupación del virus SARS-CoV-2	41
Tabla 4 Linajes recombinantes en el virus SARS-COV-2.....	45
Tabla 5. Estados con menos secuencias de SARS-CoV-2.....	68
Tabla 6. Desarrollos vacunales contra SARS-CoV-2 aplicados en México.....	78

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del virión, tomada de (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).....	13
Figura 2: Entrada del coronavirus a la célula huésped, tomada de Kirtipal, Bharadwaj, y Kang (2020).....	23
Figura 3: Ciclo de replicación de coronavirus, tomada de(Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).....	25
Figura 4: Organización genómica de los coronavirus tomada de (Brant et al. 2021)....	27
Figura 5: Árbol filogenético de las secuencias completas del genoma de SARS-COV-2, SARS-COV y otros <i>betacoronavirus</i> tomada de Hu et al. (2021).	31
Figura 6: estructura del genoma del SARS-COV-2, tomada de (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).....	32
Figura 7: Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), tomada de (“Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) NHGRI” 2022).	37
Figura 8. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la segunda ola.	54
Figura 9. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la tercera ola.....	57
Figura 10. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 en las regiones geográficas del país durante la cuarta ola.....	60
Figura 11. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la tercera ola.....	62
Figura 13. Ilustración del sistema Nanopore (“ Unnatural DNA nucleotides & nanopore sequencing. (a) Chemical...” 2023).	66
Figura 14. Distribución de secuencias en México. Los estados de la república en color más oscuro, son aquellos que tienen un mayor número de secuencias.....	69
Figura 15. Tiempo del desarrollo de las vacunas en la historia vs tiempo de desarrollo de vacuna contra la Covid-19 (“Vacunas seguras en tiempo récord: cómo se aceleró el desarrollo contra el COVID en menos de un año” 2023).....	77
Figura 16. interacción célula-vacuna (Corum y Zimmer 2021).....	80

Figura 17. Presentación de los fragmentos de la proteína S en la superficie de la célula (Corum y Zimmer 2021).	81
Figura 18. Función de la vacuna Sputnik V. (“Sobre Sputnik V” 2023).	84
Figura 19. Resultados relevantes en estudios preclínicos y clínicos de la vacuna Patria (“REGÍSTRATE – Estudio clínico fase final vacuna Patria” 2023).	87
Figura 21. Estructura química de Remdesivir (Lamb 2020).	88

INDICE DE GRÁFICOS

Grafica 6. Genomas secuenciados en el Noreste del país en los años 2020, 2021 y 2022	70
Gráfica 7. Genomas secuenciados en el Noroeste del país en los años 2020, 2021 y 2022.	71
Gráfica 8. Genomas secuenciados en la zona Centro-Norte del país en los años 2020, 2021 y 2022.	72
Gráfica 9. Genomas secuenciados en la zona Centro-Sur del país en los años 2020, 2021 y 2022.	73
Grafica 10. Genomas secuenciados en la zona Este del país en los años 2020, 2021 y 2022.	73
Gráfico 11. Genomas secuenciados en la zona suroeste del país en los años 2020, 2021 y 2022.	74
Gráfico 12. Genomas secuenciados en la zona sur del país en los años 2020, 2021 y 2022.	74
Gráfico 13. Laboratorios de mayor importancia en México, que han secuenciado genomas de SARS-CoV-2 del año 2020 a 2022.	76
Gráfico 14. Laboratorios de menor importancia en México, que han secuenciado genomas de SARS-CoV-2 del año 2020 a 2022.	76

RESUMEN

Miembros de la familia *Coronaviridae* son capaces de causar enfermedades tanto en humanos como en animales. Estos virus son los culpables de una amplia gama de enfermedades, desde el resfriado común hasta afecciones más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio atípico grave (SARS). El nombre "coronavirus" proviene de la apariencia distintiva de su estructura viral, que se asemeja a una corona cuando se observa bajo un microscopio electrónico.

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus de la familia de coronavirus causante de la enfermedad COVID-19 y responsable de la pandemia de COVID-19 en 2020. El SARS-CoV-2 se caracteriza por su alta transmisibilidad entre humanos cuyo origen se presume que fue a partir de un evento zoonótico y puede provocar síntomas que van desde leves hasta grave.

En México se han registrado casos de COVID-19 desde febrero de 2020. La situación del virus en el país ha experimentado diferentes fases a lo largo del tiempo, con periodos de incremento en los casos y etapas de control y disminución de la propagación. Hasta noviembre de 2021 circulaban en México más de 200 linajes diferentes de SARS-COV-2, donde cinco linajes distintos de SARS-COV-2, fueron predominantes.

Por ejemplo, durante la primera ola de la pandemia de SARS-CoV-2, se observó la dominancia de las variantes autóctonas B.1.222 y B.1.519, las cuales se consideraron originadas en el país según los análisis filogenómicos. Estas variantes cocirculaban con la variante B.1.1.7 (Alfa), la cual no logró prevalecer a nivel nacional, pero tuvo una mayor incidencia en el norte de México. De manera similar, la variante P.1 (Gamma) se convirtió en dominante en el sur del país durante esa misma etapa. En la tercera ola de la pandemia, la variante B.1.617.2 (Delta) llegó y desplazó a todas las variantes previas, manteniendo su dominio gran parte del 2021. No fue sino hasta finales de ese mismo año cuando la variante B.1.1.529 (Omicron) llegó desplazando a todas las demás variantes, manteniendo su predominio hasta la actualidad.

En México, se llevaron a cabo importantes esfuerzos para secuenciar el virus SARS-CoV-2, lo que permitió comprender la dinámica de transmisión del virus y determinar las introducciones de distintas variantes. Estos estudios brindaron información sobre las variantes dominantes en cada etapa. Además, se administraron millones de dosis de vacunas contra el virus, logrando una amplia cobertura de vacunación en el país. Estas acciones fueron fundamentales para combatir la propagación del virus y proteger a la población mexicana.

OBJETIVO GENERAL

Investigar y recopilar información sobre los coronavirus, con un enfoque particular en el virus SARS-CoV-2, abordando los procesos evolutivos, el origen del virus, las variantes circulantes durante las principales olas epidemiológicas en México, así como las vacunas y fármacos disponibles para su prevención.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir las características generales de la familia *Coronaviridae*, incluyendo su estructura viral, ciclo de replicación y patrones de transmisión.
2. Investigar los posibles orígenes del virus SARS-CoV-2 a nivel mundial, y los eventos de transmisión zoonótica.
3. Investigar y analizar los principales procesos evolutivos de los coronavirus, como mutaciones, recombinaciones y cuasiespecies.
4. Analizar y describir las variantes circulantes del SARS-CoV-2 durante las principales olas de la pandemia en México.
5. Describir las principales vacunas y fármacos utilizados en la prevención y tratamiento del SARS-CoV-2.

*“Estoy entre aquellos que piensan que la ciencia tiene una gran belleza”
Marie Curie, premio Nobel de Física y Química.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y a mis profesores por todo el conocimiento y las herramientas que recibí de ellos para ser una profesionista integral.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), en particular, al grupo de Genómica y Dinámica Evolutiva de Microorganismos Emergentes, por su tiempo, conocimientos y consejos compartidos para llegar a la culminación de esta investigación.

Al Dr. Hugo Castelán, mi supervisor de investigación, por su paciente orientación, su entusiasta aliento y sus útiles críticas de este trabajo de investigación.

Al Dr. Gamaliel López, por sus valiosas y constructivas sugerencias durante el desarrollo de este trabajo.

¡GRACIAS!

CINTHYA ANAHÍ

1. Coronavirus

Los coronavirus han sido patógenos de interés desde décadas atrás y hasta la actualidad, porque son los responsables de diversas enfermedades tales como leves resfriados, infecciones entéricas, respiratorias, renales e incluso multisistémicas, que han aquejado a distintos animales y humanos, afectando principalmente a la población mundial (Andersen et al. 2020; Hu et al. 2015).

Hidalgo, Valdés y González 2021, mencionan que los coronavirus fueron identificados por primera vez durante la década de 1960. Y para la década de 1990, se habían explorado muchos aspectos de la biología molecular básica, la epidemiología y la patogenia que poseen los coronavirus (Hidalgo, Valdés y González 2021).

Los coronavirus son virus envueltos, y su denominación surge de la apariencia morfológica que poseen, similar a una corona en su superficie, porque tienen picos que sobresalen de sus membranas (envoltura). Esto fue observado a partir de estudios sobre la relación antigénica, mediante microscopía electrónica de partículas virales y el efecto citopático observado en neumocitos infectados del tejido pulmonar (Bakhiet y Taurin 2021; Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

El virión es la partícula que va a contener la información genética para la replicación del mismo. Tiene forma pleomórfica con un diámetro aproximado de 125 nm, su principal característica son los picos que le sobresalen, en forma de corona de sol, de ahí reciben su nombre de coronavirus, los que corresponden a la proteína espícula (S) (Hidalgo, Valdés y González 2021; Elsevier y Connect 2022).

Las partículas virales comúnmente se encuentran envueltas y tienen un diámetro de 120 nm. También se caracterizan por una molécula infecciosa monocatenaria de ARN genómico.

Poseen diversas proteínas, tres de ellas, se consideran de mucha importancia:

- Proteína de nucleocápside fosforilada.
- Glicoproteína S o proteína de espiga (*Spike* en inglés).
- Proteína transmembranal (matriz).

A consecuencia de esto, se caracterizan por contar con 3 antígenos correspondientes a cada uno de los tipos de proteínas ya mencionados.

Hacia el interior, la partícula viral se conforma de la nucleocápside (N) helicoidal simétrica (característica poco común en los virus de RNA positivo) formada por el genoma de ARN asociado a la proteína N, la cual está rodeada por una envoltura lipídica donde están incrustadas las glicoproteínas transmembranales Membrana (M), espícula (S), Envoltura (E) que están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020; Hidalgo, Valdés y González 2021). La envoltura del virión está compuesta por lípidos, proteínas y glicoproteínas, además es la encargada del transporte, la protección y el empaquetado durante la transmisión del virus de un hospedero a otro y para la extensión dentro del hospedero a la célula diana.

La cápside es una estructura rígida capaz de soportar condiciones ambientales adversas, sin embargo, sus propiedades la vuelven sensible al entorno, por lo que puede degradarse con facilidad ante ácidos, detergentes, desecación y calor, lo que resulta en la inactivación del virus (Hidalgo, Valdés y González 2021; Elsevier y Connect 2022).

El virus se compone de proteínas estructurales, y se enlistan a continuación sus características. La proteína espiga (S) tiene una masa de aproximadamente 150 kDa y se caracteriza por estar muy glicosilada con enlaces N. Se encarga de codificar la estructura característica de picos en la superficie del virus y de mediar la unión al receptor del hospedero.

Se divide en dos dominios: S1 que se encarga de la unión al receptor de la proteína S, y S2 que forma el tallo de la molécula de pico o espícula.

La proteína membrana (M) es la más abundante en el virión, su función es dar la forma

al virión. Su masa se encuentra entre 25–30 kDa y se compone de tres dominios transmembranales.

La proteína envoltura (E) se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión y su masa oscila entre 8 y 12 kDa. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus, además de ser necesaria para la patogénesis de algunos coronavirus.

Aunque no hay estudios suficientes, se sugiere que es una proteína transmembranal. La proteína E tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal con actividad de canal iónico.

La proteína Nucleocápside (N) es la única que está presente en la nucleocápside y se compone por dos dominios separados: un dominio N-terminal (NTD) y un dominio C-terminal (CTD) y se requiere de ambos dominios para su unión correcta al RNA (Fehr y Perlman 2015).

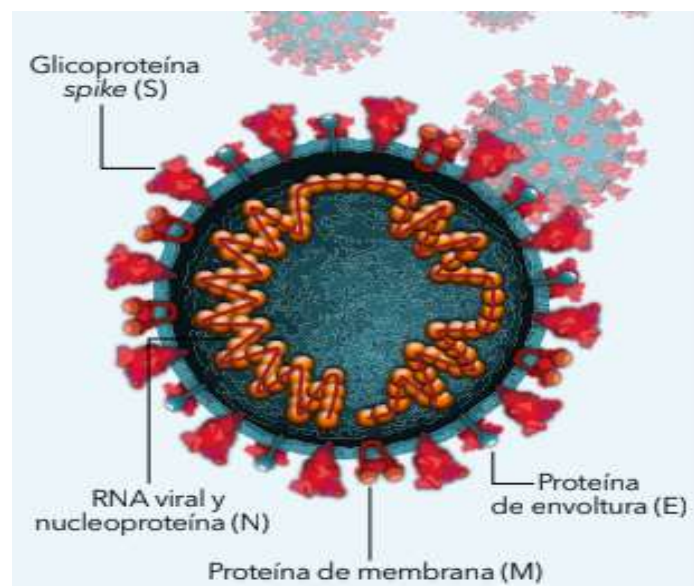


Figura 1. Estructura del virión, tomada de (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

La proteína fosforilada de nucleocápside se encuentra envuelta por bicapas de fosfolípidos (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

Como se menciona, las proteínas que componen a los coronavirus son espiga,

membrana y envoltura. Las proteínas de espiga, membrana y de envoltura, se encuentran incrustadas en la envoltura viral, mientras que la nucleocápside protege el ARN viral (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

Otra característica de los coronavirus, es que la proteína de espiga contiene el dominio que favorece la unión con la célula del receptor (S1; también conocido como RBD por sus siglas en inglés (*Receptor Binding Domain*), se encarga de reconocer a la célula ideal para iniciar su ciclo de replicación. No obstante, dicha estructura suele ser la más variable entre esta familia de virus.

Gracias a estudios realizados, se ha descubierto que hay dos tipos diferentes de esta proteína: en todos los coronavirus se puede encontrar la glicoproteína espiga o espícula (*spike*), y en algunos coronavirus específicos se encuentra la esterasa de hemaglutinina.

La infección viral comienza cuando el coronavirus se une al receptor de la célula huésped, a través de las estructuras del virus, las cuales le permiten acoplarse de mejor forma. De manera más específica, la proteína espiga (proteína S), que es una proteína de fusión trimérica de clase I y consta de dos subunidades principales, un dominio de unión al receptor (S1; RBD) y un segundo dominio (S2), es la que permite que se ensamble a la superficie de la célula del hospedero.

Posteriormente, ocurre la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped, a causa de la unión del dominio S1 y el receptor celular del hospedero, lo que permite la división de la glicoproteína S a través de la actuación de las proteasas de la célula huésped, lo que, a su vez, desencadena la interacción del dominio S2 y así, la entrada del virus a la célula (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

1.1 Familia de Coronavirus

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, la cual proviene del orden *Nidovirales*. Esta familia, a su vez, se divide en la subfamilia *Coronavirinae* y *Torovirinae*.

Específicamente, la subfamilia *Coronavirinae*, se clasifica en cuatro géneros: *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* (Hidalgo, Valdés y González 2021).

De estos géneros, se conocen siete coronavirus que infectan a los humanos: 229E, NL63, OC43, HKU1, coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y SARS-CoV-2 (Hidalgo, Valdés y González 2021). Los cuatro primeros se consideran endémicos; sin embargo, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son responsables de epidemias y pandemias. A continuación, se describen los géneros de la sub-familia *Coronavirinae*.

1.2 Géneros de la familia *Coronaviridae*

Como se mencionó anteriormente, los coronavirus que infectan a humanos son siete y se dividen principalmente en *Alfa-coronavirus* y *Beta-coronavirus* y se propone que los murciélagos son los principales huéspedes de estos coronavirus porque se han encontrado en esta especie animal (Hu et al. 2015).

El género *Beta-coronavirus* se desglosa en cinco subgeneros: *Embecovirus*, *Sarbecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* e *Hibecovirus*. HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, pertenecen al primer subgénero. SARS-CoV y SARS-CoV2 a *Sarbecovirus* y MERS-CoV a *Merbecovirus*.

En la siguiente tabla (tabla 1) se muestra dicha clasificación según (Hidalgo, Valdés y González 2021):

Tabla 1. Géneros y Subgénero de Coronavirus

GÉNERO	SUBGÉNERO
<i>Alfa-coronavirus</i>	HCoV-229E HCoV-NL63

<i>Beta-coronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	HCoV-OC43 HCoV-HKU1
	<i>Sarbecovirus</i>	SARS-CoV SARS-CoV-2
	<i>Merbecovirus</i>	MERS-CoV

Tabla 1: Los siete coronavirus conocidos hasta el momento, que infectan a humanos con su división por género.

1.3 Coronavirus humanos comunes alfacoronavirus

Múltiples cepas de coronavirus circulan por todo el mundo y son las responsables de enfermedades del sistema respiratorio, gastrointestinal, e incluso renal (Hu et al. 2015; Hidalgo, Valdés y González 2021). No obstante, hay siete coronavirus que han sido de interés e importancia para la comunidad científica y el mundo dada su actividad y consecuencias que han provocado como a continuación se describe.

Los tipos 229E (alfa coronavirus), NL63 (alfa coronavirus), OC43 (beta coronavirus) y HKU1 (beta coronavirus) comúnmente causan enfermedades respiratorias leves a moderadas, mientras que los coronavirus MERS-CoV y SARS-CoV, con frecuencia causan enfermedades graves (Hu et al. 2015; Pyrc, Berkhout y van der Hoek 2007).

En los siguientes numerales, se describen generalidades de cada uno de estos coronavirus.

1.3.1 Alpha coronavirus HCoV-229E (Coronavirus humano 229E)

Este coronavirus fue descubierto en 1960, su origen procede, como en la mayoría de

los virus de este género, de los murciélagos, en particular de los *Hipposideros caffer ruber* que se ubican en Ghana (Hu et al. 2015). Sin embargo, su transmisión a los humanos fue a través de las alpacas de acuerdo con un análisis filogenético que reveló que el virus se agrupa en el clado del virus de alpacas. Estos virus comparten un 92% de identidad de la secuencia de nucleótidos con su ancestro común más cercano que, se estima, tiene como mínimo 200 años (Hu et al. 2015; Hidalgo, Valdés y González 2021).

Hidalgo, Valdés y González (2021) destacan que el virus 229E principalmente causa infecciones respiratorias y gastrointestinales. Este virus utiliza la aminopeptidasa-N como receptor celular para su transmisión, al igual que el coronavirus respiratorio porcino y el HCoV 229E.

Al ser uno de los virus mayormente estudiados, se tiene identificado con precisión que es causante de un resfriado común, por lo que se considera un patógeno relativamente inofensivo (Pyrce, Berkhout y Van Der Hoek 2007).

1.3.1 Alpha coronavirus HCoV-NL63 (Coronavirus humano NL63)

El coronavirus HCoV-NL63 se encuentra en todo el mundo y se caracteriza por generar enfermedades respiratorias como neumonía y bronquiolitis, que es una hinchazón y acumulación de moco en las vías aéreas más pequeñas en los pulmones (bronquiolos), provocando hospitalizaciones.

Fue aislado en 2010 a partir de muestras de pacientes con dichas enfermedades, en particular de una niña de siete meses con síntomas de conjuntivitis, fiebre y bronquiolitis.

En cuanto a su origen, el virus HCoV-NL63 tienen una estrecha relación con el coronavirus ARCoV.2, aislado (Appalachian Ridge CoV) y detectado en el murciélago norteamericano *Perimyotis subflavus*. Posteriormente, se indicó que puede replicarse en líneas celulares derivadas de los pulmones de murciélagos tricolores, por lo que se sugiere un origen a partir del murciélago (Kahn y McIntosh 2005). Además, se predijo

que el ancestro común más cercano para HCoV-NL63 y ARCoV.2 existió hace 563 a 822 años (Hu et al. 2015).

Una característica notoria de este coronavirus, es la parte N-terminal de la proteína espícula (*Spike*) que contiene un dominio único de 179 aminoácidos que no está presente en ningún otro coronavirus. Esto le da como ventaja el tener varios sitios potenciales de glicosilación, convirtiéndola en la región más variable del genoma del virus y en una característica importante para su factor de virulencia y evasión de la respuesta inmune (Pyrce, Berkhout, y van der Hoek 2007)

1.3.2 Beta coronavirus HCoV-OC43

El HCoV-OC43 fue descubierto en 1967; este virus pasó de los roedores a los humanos a través del ganado. HCoV-OC43 se caracteriza por causar síntomas similares a una gripe principalmente (Leao et al. 2022)..

El genoma del virus HCoV-OC43 tiene una delección de 290 nucleótidos en el gen espícula lo que le ha permitido adaptarse al ser humano, en comparación con su ancestro BCoV (Leao et al. 2022).

Aun con ello, se desconoce el receptor para este virus, se estima que puede ser una de varias moléculas de la superficie celular, incluido el ácido neuramínico 9-O - acetilado y la molécula HLA-I (Kahn y McIntosh 2005).

Este coronavirus se caracteriza por contener una proteína de hemaglutinina-esterasa de superficie, además de una ARN polimerasa dependiente de ARN que le permite replicar su genoma, al igual que una helicasa que le permite desdoblar la cadena de ARN.

1.3.3 HKU1 Beta coronavirus

El coronavirus HCov-HKU1 fue descubierto en 2005 en Shenzhen, China en un paciente de 71 años con neumonía, sin embargo, ha sido poco estudiado, por lo que

se conoce muy poco al respecto de su comportamiento epidemiológico (Woo et al. 2005).

El brote de SARS-CoV que surgió en 2002 desencadenó una investigación sobre nuevos coronavirus y de esta forma HCoV-HKU1 fue descubierto en 2005. Además, se logró descubrir que el ácido siálico 9-O-acetilado es el receptor para HCoV-HKU1 (Hidalgo, Valdés, y González 2021).

En un estudio realizado a 4,181 pacientes, 13 dieron positivo a este coronavirus. Los principales síntomas se relacionan a enfermedades del tracto respiratorio superior y una porción de ellos presentaron neumonía adquirida. También se observó una tasa elevada de convulsiones febriles, sobre todo en niños con esta infección. Las infecciones por el coronavirus HKU1, al igual que HCoV-OC43 ocurrieron principalmente en los meses de otoño e invierno, por lo que son catalogados como virus estacionales (Lau et al. 2006).

1.4 Coronavirus Pandémico-Epidémicos

En la actualidad, se conocen diversos tipos de coronavirus que son capaces de infectar a seres humanos, sin embargo, se tiene especial atención en aquellos que han logrado desencadenar pandemias y enfermedades más severas en ciertos grupos poblacionales como son los individuos inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas como diabetes mellitus.

En cuanto a coronavirus epidémicos, se tiene dentro de este grupo a SARS-CoV, a MERS-CoV y recientemente al SARS-CoV-2, clasificando a SARS-CoV y MERS-CoV como los subgéneros Sarbecovirus y Merbecovirus respectivamente (Kirtipal, Bharadwaj, y Kang 2020).

1.4.1 MERS-CoV

El Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS) es causado por el MERS-CoV. Surge en 2012 en Arabia Saudita, detectado a través del análisis de esputo en un humano con 60 años.

El brote se propagó y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a noviembre de 2019 se confirmaron 2,494 casos, y 858 muertes. La transmisión del MERS-CoV se produce a través del contacto directo con camélidos, a partir del consumo de leche sin pasteurizar o carne poco cocida de alguna de esas especies. Una vez que ha ingresado al humano, tiene la capacidad de infectar las células T y de desencadenar una producción masiva de citocinas y quimiocinas. También, estudios in vitro, han mostrado que este virus tiene la capacidad de infectar células dendríticas y macrófagos (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

Gracias al análisis de secuencia genómica, estos coronavirus de murciélago se agruparon en el género *Betacoronavirus*. También se demostró que las muestras derivadas de camellos muestran una gran similitud con el MERS-CoV humano, con más del 99,5 % de coincidencia, lo que confirma que las muestras de humanos y de camello tienen la misma especie de coronavirus (Hu et al. 2015).

A su vez, el contagio entre humanos se considera que es a causa de gotitas de saliva y por fómites. Adicionalmente, Leao et al. (2022) mencionan algunos factores de riesgo independientes que favorecen la infección de MERS-CoV, tales como la diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MERS-CoV es causante de síntomas respiratorios, sin embargo, se ha asociado también a complicaciones renales importantes y su tasa de mortalidad ronda en un 35%, más alta en comparación con el SARS-CoV. A pesar de esto, aún no existe un tratamiento específico para MERS (Leao et al. 2022; Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

1.4.2 SARS-CoV-1

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es una enfermedad humana asociada a la neumonía grave, cuyo período de incubación promedio depende de la vía de transmisión, pero oscila entre 2 y 10 días (Leao et al. 2022).

El primer caso de SARS-CoV se registró en noviembre de 2002 en Foshan, China, a partir de ese país, comenzó a dispersarse por el mundo hasta alcanzar a 28 países. Se obtuvieron cifras de 8,096 casos y 774 muertes. De los casos registrados, un 28% de los infectados resultaron ser profesionales de la salud, por lo que la transmisión hospitalaria es una característica del brote, según lo reportado por Leao et al. (2022).

El SARS-CoV fue identificado inicialmente en civetas de palma enmascaradas y en un perro mapache, también se detectaron anticuerpos contra el virus en tejones y hurones en un mercado de animales vivos en Shenzhen, por lo que se consideran una fuente de infección para los humanos (Leao et al. 2022; Kirtipal, Bharadwaj, y Kang 2020).

El cuadro clínico del SARS-CoV comienza con síntomas similares a la gripe: fiebre, fatiga y malestar general. Hacia el final de la primera semana el paciente puede presentar tos seca, dificultad para respirar y posiblemente hipoxia. Los síntomas menos comunes incluyen diarrea acuosa, vómitos y náuseas, creatinina y alanina aminotransferasa elevadas.

Los pacientes infectados tienen radiografías de tórax anormales en el 60-100% de los casos, sin embargo, solo el 20-30% de los pacientes con SARS requieren cuidados intensivos (Leao et al. 2022).

1.5 Entrada a la célula

El ciclo de vida de los coronavirus comienza con su entrada a la célula. Dicho ingreso ocurre una vez que el virus se une al receptor de la célula huésped, hasta llegar a la liberación de nuevos virus generados a partir de las células infectadas.

El virus se une mediante la proteína S que posee en su superficie. Autores como Kirtipal, Bharadwaj y Kang (2020) y Hu et al. (2015) mencionan que el dominio de unión al receptor (dentro de la subunidad S1 conocido como receptor-binding domain, RBD) es el encargado de reconocer y unirse al receptor de la célula del hospedero como se observa en la figura 2. Por ejemplo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para SARS-CoV y SARS-CoV-2, o bien un receptor alternativo CD209L (una lectina tipo C, también llamada L-SIGN) con baja afinidad por el SARS-CoV y dipeptidil peptidasa-4 (DPP4, también conocida como CD26) por el MERS -CoV (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020).

Luego de eso, el dominio S2 es el encargado de que las membranas del virus y del receptor se fusionen y así, el genoma viral ingresa e infecta.

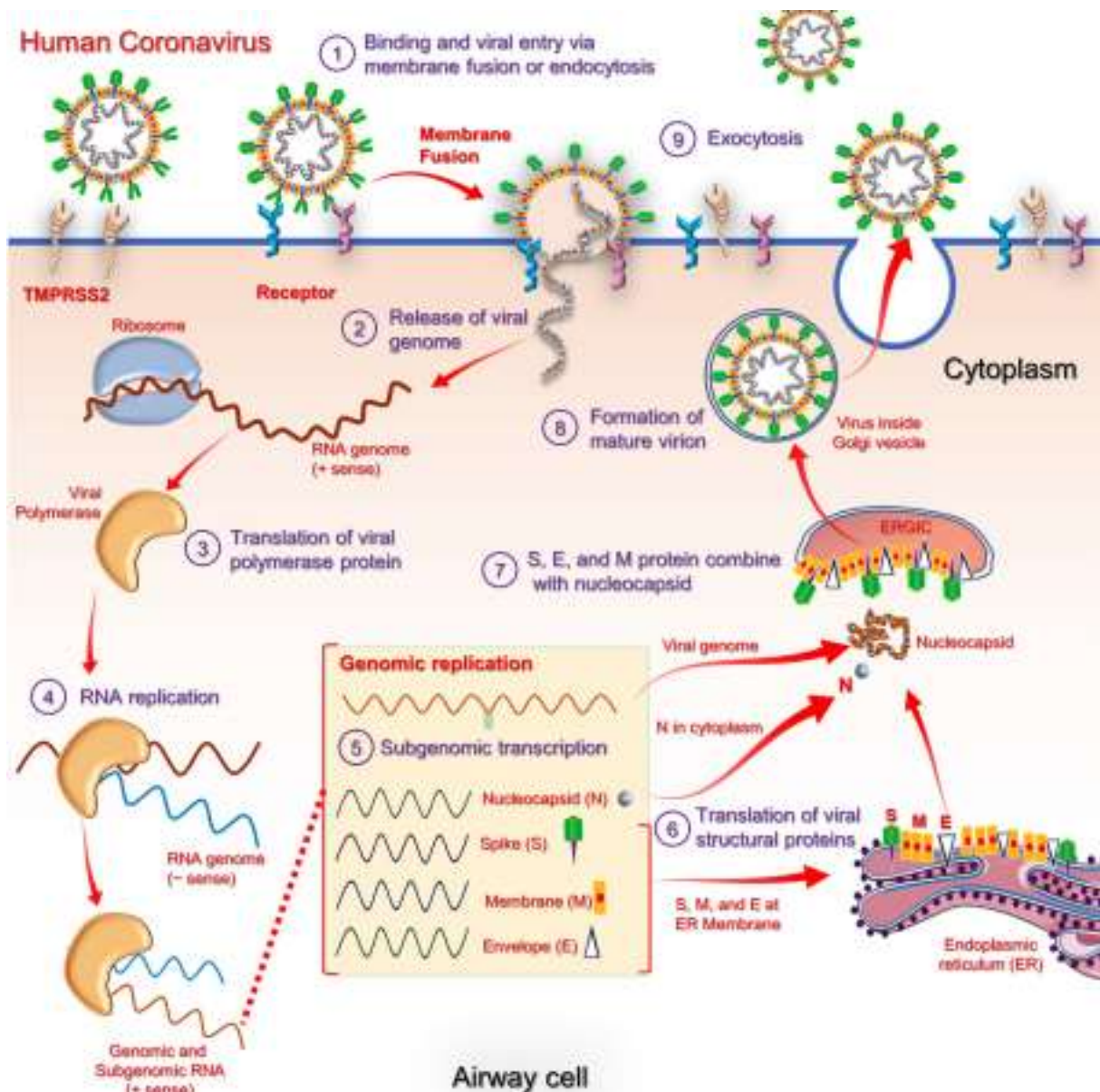


Figura 2: Entrada del coronavirus a la célula huésped; tomada de Kirtipal, Bharadwaj, y Kang (2020).

1.7 Replicación del virus

La replicación del genoma de los coronavirus implica un ciclo muy complejo. Esto a causa de la alta capacidad de adaptación que poseen por su cambio de nichos ecológicos.

Se caracteriza por la producción de Ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) subgenómicos anidados y muchas proteínas virales involucradas en el

procesamiento proteolítico.

El virión se une a través de la endocitosis celular en donde existen proteasas, tales como la furina o la serina proteasa 2 transmembranal (TMPRSS2) las cuales pueden participar en la escisión de los dominios S1/S2 pertenecientes a la proteína de espícula (S), lo que facilita la fusión de la membrana y el virus (Hidalgo, Valdés, y González 2021). Después de la fusión de la membrana de la superficie del virus con el plasma o la membrana del endosoma, la nucleocápside viral se libera en el citoplasma. Posteriormente, los ribosomas celulares traducen el genoma viral, particularmente el extremo 5' del genoma, a través de un mecanismo dependiente de cap para sintetizar las poliproteínas pp1a y pp1ab.

Estas poliproteínas están codificadas en marcos de lectura abiertos superpuestos ORF1a y ORF1b, que se traducen a través de un mecanismo donde el ribosoma cambia un nucleótido en el marco de lectura -1 de ORF1a al marco ORF1b.

Los pp1a y pp1ab resultantes se procesan cotraduccional y autoproteolíticamente para producir entre 15 y 16 proteínas no estructurales (nsp). Las nsp 3, 4 y 6 participan en la formación de orgánulos de replicación en donde se localiza el genoma viral. Las proteínas no estructurales codificadas en los genes ORF1a y 1ab forman el complejo replicasa/transcriptasa (RTC) que transcribe el ARN genómico de cadena positiva de longitud completa para dirigir la síntesis de ARN de cadena negativa de longitud completa que funciona como molde para la síntesis de nuevo ARN genómico. El RTC se reúne en una red reticulovesicular de membrana modificada inducida en la célula infectada, donde tiene lugar la replicación del ARN viral.

El ARN de cadena positiva también se transcribe en estos sitios produciendo el ARN de cadena negativa de longitud completa que sirve como molde para la replicación del genoma viral.

Los ribosomas se encargan de la traducción de las proteínas estructurales. Estos se asocian con el retículo endoplasmático para ser translocados, glicosilados y procesados a través del retículo y el aparato de Golgi. Luego de la asociación de la proteína N con genomas de ARN viral que llevan a la formación de la nucleocápside y las proteínas S, M, E, se llega a la conformación del virión que, a través de vesículas es liberado de la célula. Este proceso se puede apreciar con mayor detalle en la figura 3.

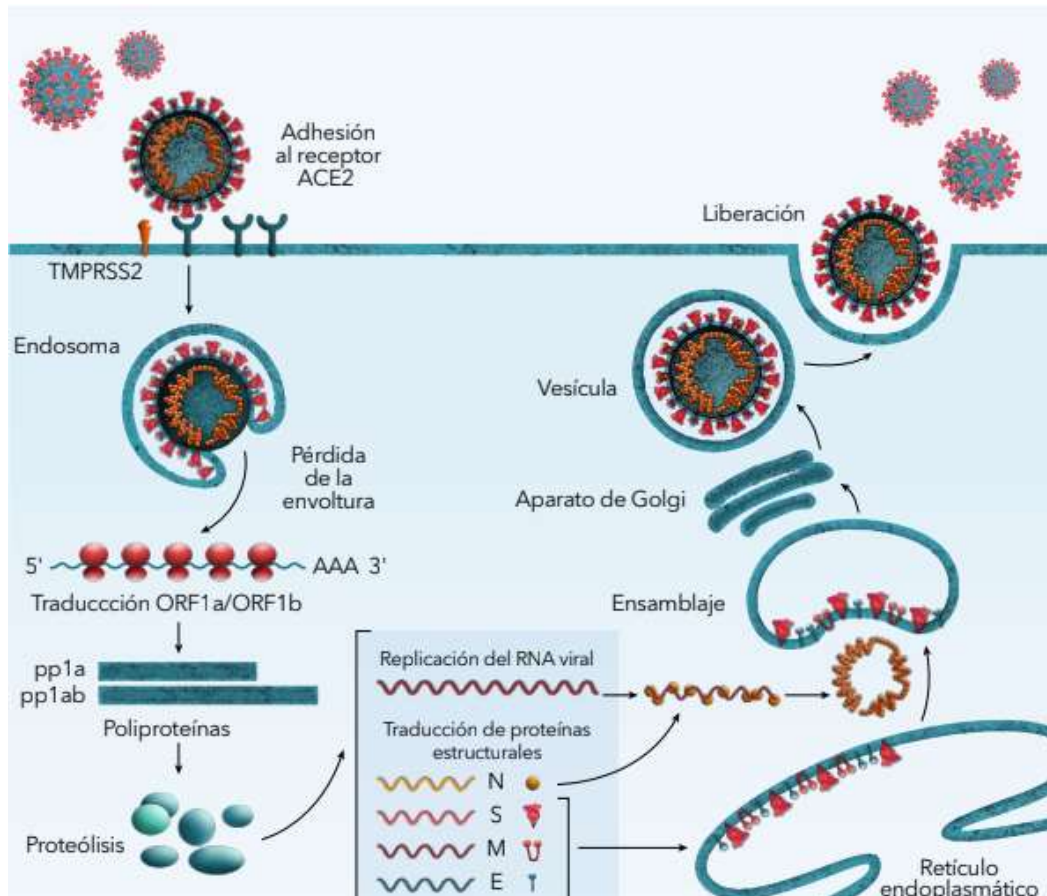


Figura 3: Ciclo de replicación de coronavirus, tomada de(Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

1.8 Genoma de los coronavirus.

El genoma que poseen los coronavirus se caracteriza por ser monocatenario positivo de aproximadamente 30kb.

Fehr y Perlman (2015) especifican que el genoma contiene una estructura 5' que tiene cap y en 3' posee una cola de poli A, por lo que actúa como un RNA mensajero (RNAm) en la traducción de sus poliproteínas.

El genoma de los coronavirus se caracteriza por estar organizado de la siguiente forma: 5'-líder-UTR-replicasa-S(Espícula/Spike)-E(envoltura)-M(Membrana)-N(Nucleocápside)-3' UTR-poliA (Fehr y Perlman 2015).

En la figura 4 se puede observar dicho orden, donde Orf1a y Orf1b ocupan casi dos tercios del extremo 5' del genoma (aproximadamente 20 kb), que posteriormente

se traducen para producir las poliproteínas pp1a y pp1ab procesadas autoproteolíticamente, respectivamente y que serán responsables de producir las proteínas no estructurales (nsp1 a nsp 16) (Fehr y Perlman 2015; Hidalgo, Valdés y González 2021).

El último tercio del genoma (10kb) se constituye de proteínas estructurales accesorias, así como estructuras de ARN necesarias para la replicación y síntesis del RNA viral, además de su importancia en la patogénesis viral (Fehr y Perlman 2015; Hidalgo, Valdés y González 2021).

El genoma de RNA de cadena positiva de longitud completa se transcribe para producir un RNA antígenómico de cadena negativa de longitud completa que sirve como molde para la síntesis del RNA de cadena positiva durante la replicación del genoma (Hidalgo, Valdés y González 2021).

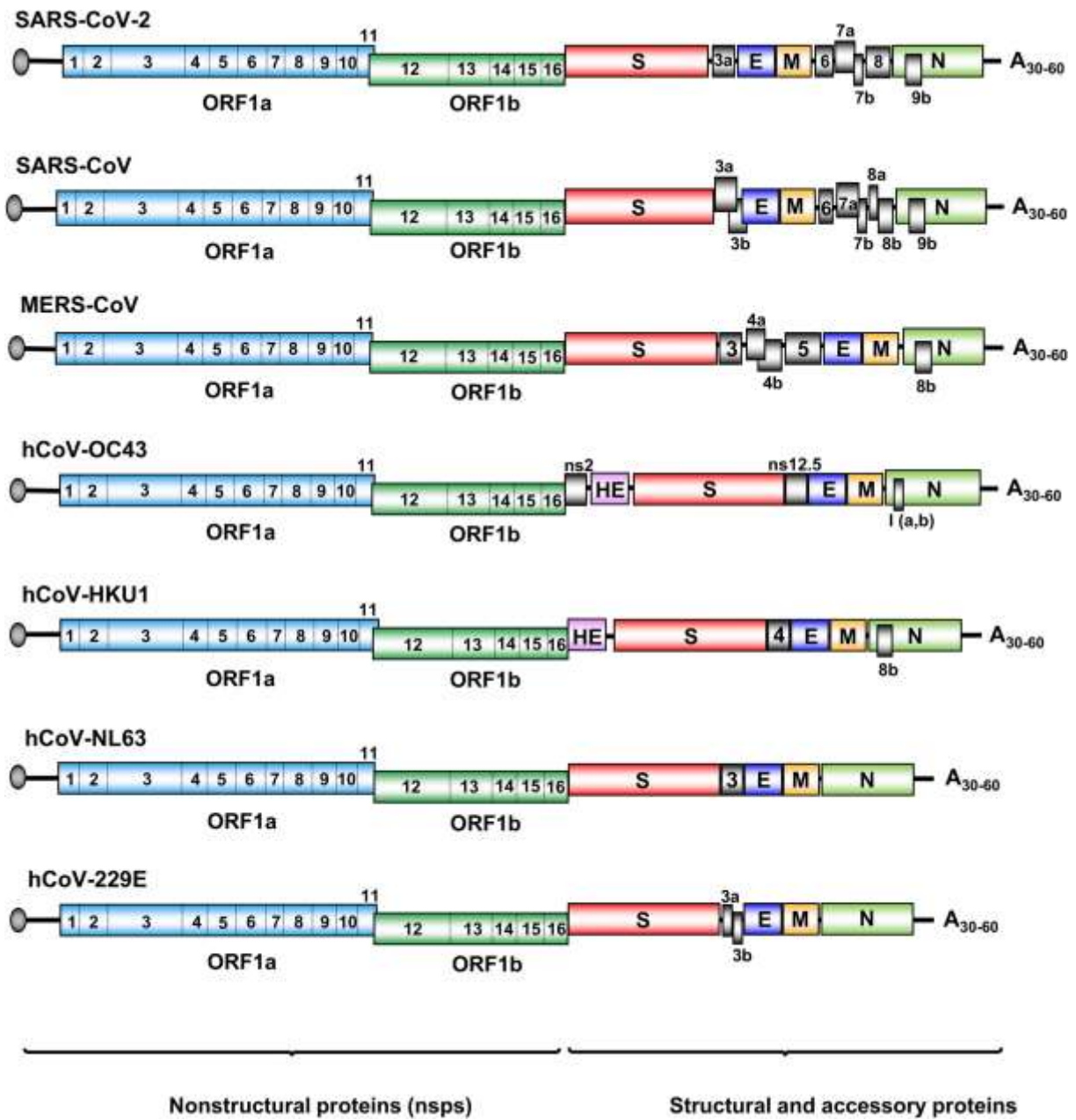


Figura 4: Organización genómica de los coronavirus tomada de (Brant et al. 2021)

2. ¿Qué es el SARS-COV-2?

El SARS-CoV-2 es un virus, perteneciente al género *Betacoronavirus*, caracterizado por provocar infecciones del tracto respiratorio, de ahí su nombre Síndrome Respiratorio Agudo severo (SARS) (Bakhiet y Taurin 2021).

Su origen se vincula con un mercado de alimentos que vendía animales vivos en Wuhan, China, donde, en 2019, se detectó por primera vez.

A través del análisis genético, se sugiere a los murciélagos como portadores nativos del SARS-COV-2, debido a que esta muestra un 96 % de similitud del genoma con dos CoV reportados en murciélagos, sin embargo, hay diversas teorías de su origen por las diversas especies de mamíferos que mantienen un estrecho contacto con la población humana. Incluso, los murciélagos son considerados como intermediarios o amplificadores y que provocaron la transmisión zoonótica (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020; Bakhiet y Taurin 2021).

El SARS-COV-2, al igual que otros coronavirus, es un virus de genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, con contenidos variados de G+C del 32% al 43%, posee 4 proteínas estructurales y al menos 6 o 9 proteínas accesorias (3, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 10b, 13, 14) (Bakhiet y Taurin 2021).

La velocidad de propagación ó contagiosidad (R_0) del virus se estima entre 2,2 y 3,5. Lo anterior indica que cada individuo puede potencialmente transmitir el virus a dos o tres personas, similar al SARS-COV y mayor que el del MERS-COV, calculados en 2 a 3, y <1 , respectivamente (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

2.1 Origen del SARS-COV-2

El origen de SARS-COV-2, como se menciona, se considera que ocurrió en Wuhan China en el año 2019. Desde entonces, se han realizado diversas investigaciones científicas para determinar de dónde proviene. Las teorías han pasado desde un contagio zoonótico hasta el escape de dicho virus de un laboratorio.

La teoría de un origen zoonótico se apoya en que, al igual que coronavirus anteriores, han surgido mediante una transmisión de este tipo, por lo que, lo más lógico y gracias

a la investigación realizada es que el SARS-COV-2 haya brincado a la especie humana de la misma manera (Holmes et al. 2021).

Holmes et al. (2021) refieren que existen muchas similitudes entre HCOV-OC43, HCOV-HKU1, HCOV-229E, HCOV-NL63 y SARS-COV-2 lo que brinda certeza de su origen zoonótico, y de su trasmisión a humanos. Además de ello, los datos epidemiológicos señalan al mercado Huanan de Wuhan como el epicentro de la infección dado que comercializa miles de animales salvajes vivos, incluidas especies de alto riesgo como las civetas y los perros mapaches.

Los estudios reflejan que hay una coincidencia geográfica entre la ubicación del mercado Huanan en Wuhan y los primeros tres casos registrados, al igual que el 28% de todos los casos registrados en diciembre de 2019 en esa misma localidad. Además de ello, el 55% de los casos durante diciembre de 2019 estuvieron expuestos a Huanan u otros mercados en Wuhan, lo que sustenta que el virus pudo brincar de una especie animal al humano (Holmes et al. 2021).

Holmes et al. 2021 mencionan que, posterior al cierre del mercado, se encontraron muestras ambientales con presencia de SARS-COV-2. También se analizaron a algunos de los animales que ahí se comercializan y aunque no se encontró la presencia del virus, no se puede confirmar o negar la presencia de este en los animales vivos que se habían vendido anteriormente.

Otra teoría que puede describir el origen de este virus es su brinco a la especie humana a través del pangolin (*Manis spp.*). Esta especie se comercializa en el mercado Huanan, es un tipo de mamífero de piel escamosa, que se contagia del SARS-COV.

Las investigaciones realizadas han arrojado que el primer proceso de selección natural en el animal de origen del SARS-COV-2 ocurrió en pangolines y no en murciélagos, lo anterior se define por la evidencia un proceso de selección natural mediante transmisiones no detectadas entre humano-humano, hasta que ocurrieron los cambios genéticos necesarios para que iniciara la pandemia (Andersen et al. 2020)

Se descubrió que el SARS-CoV-2, comparte una homología genética del 99 % (en la figura 5 se pueden apreciar los eventos de cruce entre los diferentes coronavirus) con los COV detectados en los tejidos de pangolines malayos introducidos de contrabando desde el sudeste asiático al sur de China entre 2017 y 2019, donde en particular, el RBD de los coronavirus de pangolín de Guangdong es muy similar al del SARS-COV-2 (Andersen et al. 2020; Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020; Hu et al. 2021).

No obstante, a diferencia de los murciélagos, que son portadores de coronavirus, los pangolines infectados muestran signos clínicos y cambios histopatológicos, incluyendo neumonía intersticial e infiltración de células inflamatorias en diversos órganos, además de una variación del 1% entre el genomas de SARS-COV-2 obtenido de pangolín y el SARS-COV-2 de humano, lo cual se considera una diferencia significativa en términos de la secuencia estudiada; por lo anterior se considera que los datos disponibles son insuficientes para determinar que los pangolines son el huésped intermedio del SARS-COV-2 y por ende los responsables del evento zoonótico y la pandemia de SARS-COV-2 (Kirtipal, Bharadwaj y Kang 2020; Hu et al. 2021).

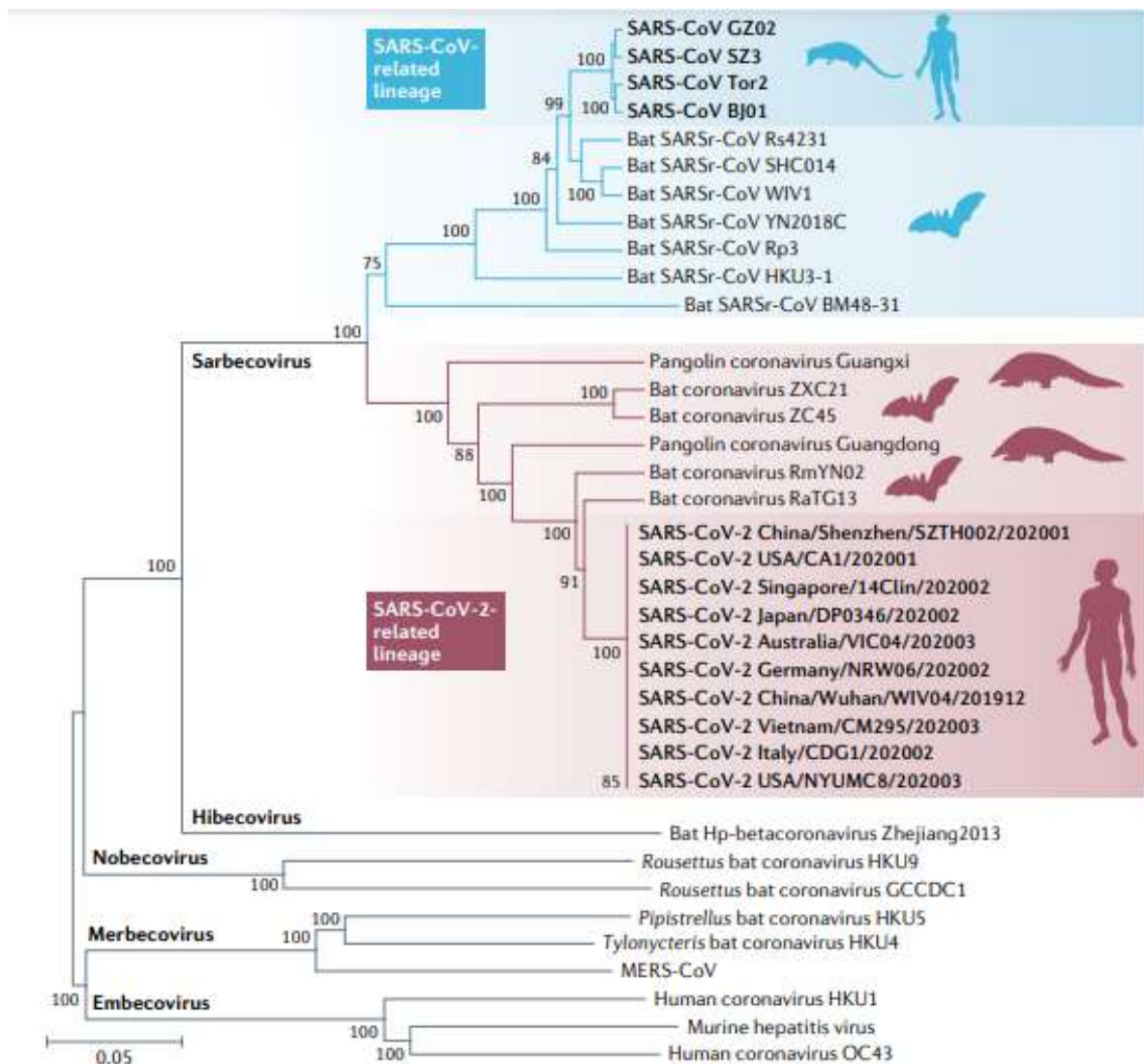


Figura 5: Árbol filogenético de las secuencias completas del genoma de SARS-COV-2, SARS-COV y otros *betacoronavirus* tomada de Hu et al. (2021).

A lo largo de la pandemia se desarrollaron teorías de que el virus SARS-COV-2 salió del Instituto de Virología de Wuhan (WIV), ubicado al sur del Yangtze en China; sin embargo, no hay evidencia sólida que lo confirme.

El único ejemplo documentado de una epidemia a causa de un ensayo de laboratorio es el de influenza A/H1N1 de 1977 a causa de una vacuna que estaba en desarrollo, en contraste, no hay ninguna evidencia documentada en ninguna publicación o estudio, de que el WIV o cualquier otro laboratorio estuvieran trabajando con el virus y tampoco existen casos relacionados con ningún integrante del personal (Holmes et al. 2021).

El WIV posee un extenso catálogo de muestras derivadas de murciélagos y, según se informa, ha cultivado con éxito tres Coronavirus de murciélagos: WIV1, WIV16 y Rs4874; sin embargo, el SARS-COV-2 no presenta evidencia de marcadores genéticos que lo relacionen directamente (Holmes et al. 2021).

2.2 Genoma del SARS-COV-2

Luego de detectar el inicio del brote de COVID-19 en diciembre de 2019, el 13 de enero de 2020 se reportó el primer genoma de SARS-CoV-2 y tan solo 8 meses después, se reportó en la base de datos GISAID más de 126,000 genomas a nivel mundial, de los cuales más de 2,200 provenían de Latinoamérica y el Caribe (Álvarez-Díaz et al. 2020).

GISAID es una Iniciativa que promueve el intercambio rápido de datos de todos los virus de la influenza, viruela del simio (Monkey pox) y coronavirus que causa el COVID-19, así como GenBank, que es la base de datos de secuencias genéticas de diversos virus como son el MERS-COV, SARS-COV y SARS-COV-2. Esta plataforma permite la identificación de los cambios acumulados en el genoma del virus desde su origen en China hasta su dispersión por el mundo (“GISAID - Misión” 2022; “Resumen de GenBank” 2022; Hu et al. 2015)

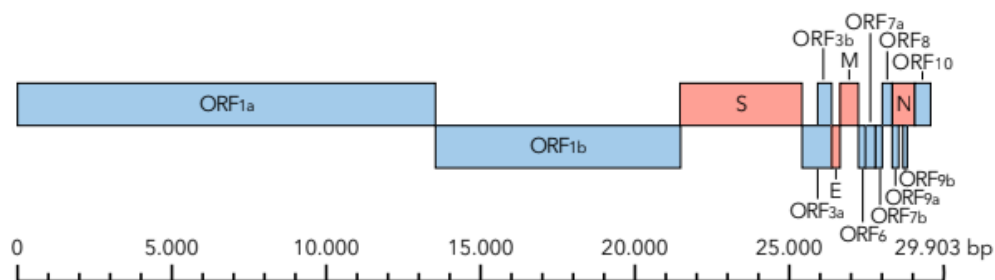


Figura 6: estructura del genoma del SARS-COV-2, tomada de (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020)

Una de las características principales del genoma de este virus muestra que el dominio de unión al receptor de la proteína S, tiene una similitud de aminoácidos del 73% entre el SARS-COV-2 y el SARS-COV. La similitud de aminoácidos en el dominio de unión

al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína S (espícula) entre el virus SARS-COV-2 (causante de la COVID-19) y el virus SARS-COV (causante del brote de SARS en 2002-2003). El RBD es crucial porque es la parte de la proteína S que se une al receptor en las células humanas y permite la entrada viral. La similitud en este dominio sugiere que ambos virus utilizan mecanismos similares para interactuar con las células humanas. La similitud en aminoácidos sugiere que la función biológica del RBD se ha mantenido en gran medida en ambos virus. Esto implica que la unión al receptor y la entrada viral en las células humanas podrían estar gobernadas por mecanismos similares en ambos virus.

Otra característica genómica específica del SARS-COV-2 es la inserción de cuatro residuos de aminoácidos en la unión de las subunidades S1 y S2 de la proteína los cuales facilitan la fusión a la membrana celular (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Una mutación de alto interés para la comunidad científica es la D614G en la proteína S del SARS-CoV-2 del linaje B.1, ya que se asocia a una mayor dispersión e infectividad del virus y que podría ser el factor que generó el desplazamiento del linaje A.1.

No obstante, un punto a favor es su antigenicidad reducida, que podría abrir la posibilidad de una adaptación de las vacunas y las pruebas serológicas (Álvarez-Díaz et al. 2020).

2.3 ¿Qué es COVID-19?

La enfermedad por coronavirus, COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease-2019) es una enfermedad infecciosa causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2) (“Coronavirus” 2022; Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

El COVID-19 se presenta como una enfermedad respiratoria de leve a moderada y la mayoría de estos casos se recuperarán sin requerir un tratamiento especial. No obstante, algunos pacientes se enfermarán gravemente y requerirán atención médica. Las personas mayores y aquellas con afecciones médicas subyacentes, como

enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades graves (“Coronavirus” 2022).

Las pruebas empleadas para su detección son la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR). Con ella, se hace una búsqueda del RNA viral en las muestras de secreciones respiratorias, saliva y de hisopado nasal y faríngeo al amplificar en corto tiempo un segmento determinado de ADN para su estudio, como se observa en la figura 6. Por otro lado, se han aprobado solo seis pruebas serológicas, dos de ellas, como pruebas rápidas, las cuales detectan anticuerpos contra el SARS-COV-2 (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020; “Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | NHGRI” 2022).

Las tasas de letalidad se estiman entre 1% y 3%, en promedio 2.3% mundial, no obstante, puede ser un dato variable porque hay una gran cantidad de casos que no se registran y/o detectan a tiempo, lo que modifica la cifra. Durante la duración de la pandemia se ha observado que afecta principalmente a los adultos mayores y a personas con comorbilidades tales como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020; Medeiros de Figueiredo et al. 2021)

2.4 Detección y diagnóstico

El periodo de incubación del virus es en promedio de cinco días. La OMS determinó que el proceso lleva entre 1 y 14 días, mientras que el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) consideró un día menos (1-13). No obstante, se observó alta variación en los pacientes (Quesada et al. 2021; Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020)

Lo anterior se considera a partir de la fecha de exposición al virus. El Centro de control y prevención de enfermedades (CDC), puntualiza que el contagio puede ocurrir de tres formas principales:

- Respirar aire cuando se está cerca de una persona infectada que exhala pequeñas gotas y partículas que contienen el virus.
- Que estas pequeñas gotas y partículas que contienen virus caigan en los ojos, la nariz o la boca, especialmente a través de salpicaduras y aerosoles como la tos o el estornudo.
- Tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos que tienen el virus.

Por otro lado, la OMS (WHO, 2020) expone una clasificación de las formas de contagio:

- Transmisión por contacto y por gotículas: se da por contacto estrecho, no mayor a un metro de distancia con la persona infectada.
- Transmisión aérea: inhalando núcleos goticulares (aerosoles) que siguen siendo infectantes. Estos permanecen suspendidos en el aire por tiempos prolongados y viajan distancias largas hasta que son inhalados.
- Transmisión por fómites: Las secreciones respiratorias o las gotículas que las personas infectadas expulsan pueden contaminar las superficies y los objetos, los cuales son tocados y generan la transmisión del virus.
- Otras vías de transmisión: tras varios estudios, se detectó que la orina y excremento de pacientes infectados tuvo presencia de viriones viables, y en tres estudios se logró cultivar el SARS-CoV-2 a partir de muestras de heces. Aún no hay información suficiente al respecto; sin embargo, representa otra posible forma de contagio.

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera:

Caso sospechoso:

- Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda, y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.

- Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), y que requiera hospitalización, y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.

Caso probable:

- Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-COV-2.
- Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.

Caso confirmado:

- Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARS- COV-2, sin importar su situación clínica (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D, marcador para el diagnóstico de procesos trombóticos, y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

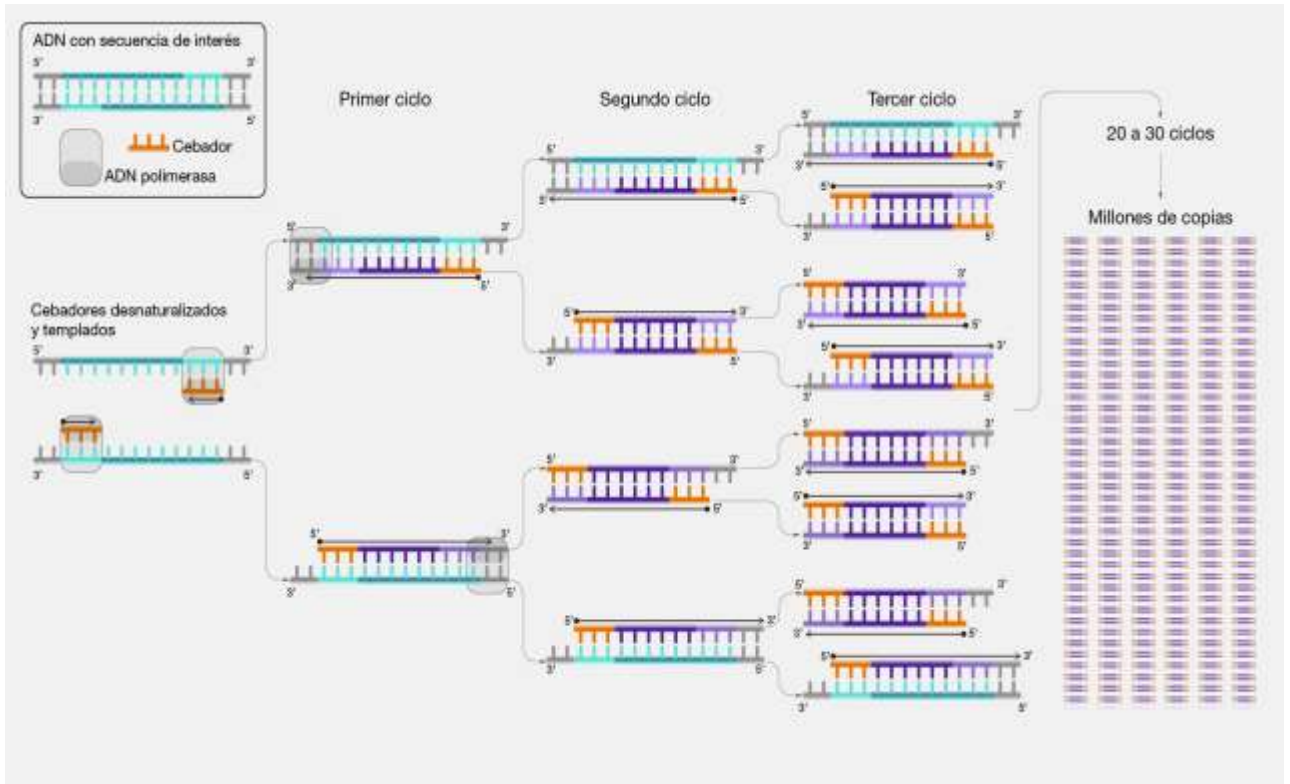


Figura 7: Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), tomada de (“Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | NHGRI” 2022).

Tabla 2 Características de la COVID-19

CARACTERÍSTICA	COVID-19
<i>Virus causante</i>	SARS-COV-2
<i>Aparición del virus</i>	Wuhan China, 2019
<i>Periodo de incubación</i>	5-13 días
<i>R0 del virus</i>	2,2-3,5
<i>Letalidad estimada</i>	1-3%
<i>Síntomas comunes registrados</i>	Fiebre, tos, fatiga, neumonía, mialgia y disnea
<i>Diagnóstico</i>	rRT-PCR (otros), serología (otros), LAMP, Secuenciación Masiva (NSG), PCR de variantes.

2.5 ¿Cómo se generan las variantes?

Una variante nueva surge porque los virus, al momento de su replicación, son propensos a cometer errores de copia, lo que lleva a que, en su secuencia genética, se den mutaciones puntuales, lo cual, en ocasiones, los lleva a expresar una mayor virulencia, transmisibilidad y tropismo celular, por decir algunos cambios importantes que se ven reflejados directamente en el comportamiento de la enfermedad. Se ha observado que algunas variantes aparecen y luego desaparecen, mientras que otras variantes persisten.

En el caso particular del SARS-COV-2, la estabilidad de su secuencia es superior a la de otros virus, debido a que dispone de un mecanismo intrínseco de corrección de errores. Este se basa en una proteína codificada en la ORF1ab denominada nsp14, con actividad 3'–5' exonucleasa, que mantiene la estabilidad del genoma vírico minimizando las modificaciones, por lo que los coronavirus en general

están acumulando mutaciones mucho más lentamente que otros virus de RNA (Eiros y Hernández 2022).

2.6 Variantes de SARS-CoV-2

La OMS, en colaboración con asociados, redes de expertos, autoridades nacionales, instituciones e investigadores, ha estado vigilando y evaluando la evolución del SARS-CoV-2 desde enero de 2020, ya que, al haber una alta tasa de contagios, se generan millones de copias de su genoma, acto que lleva a la aparición de mutaciones en la secuencia genómica misma que da paso a diversas variantes del virus. Cada una tiene características diferentes que pueden conferir características favorables para el virus y, en este caso, perjudiciales para el ser humano (“Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2” 2022; Salud 2022)

Se evita asignar nombres a las variantes basados en su origen geográfico, para evitar estigmatizar países o regiones y facilitar su pronunciación, una recomendación establecida por la OMS desde 2015. En su lugar, se utilizan letras del alfabeto griego para denominarlas. Además, los sistemas de nomenclatura establecidos por GISAID, Nextstrain y Pango, que funcionan como un árbol genealógico, continúan siendo ampliamente utilizados en círculos científicos e investigaciones para nombrar y rastrear los linajes genéticos del SARS-CoV-2, los cuales utilizan letras griegas. Mientras que Nextstrain es una plataforma pública que proporciona datos científicos actualizados para el beneficio de la comunidad científica. (“Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2” 2022; Eiros y Hernández 2022).

Hasta el año 2022 se han designado 13 variantes: alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), épsilon (B.1.427/B. 1.429), dseta (P.2), eta (B.1.525), zeta (P.3), iota (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37), mu (B .1.621) y ómicron (B.1.1.529), correspondiendo los nombres a la siguiente clasificación:

- OMS: Nombre en griego
- Linaje Pango: combinación de letras y números (“Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2” 2022).

Lo anterior surge de la propuesta que dicta que las principales etiquetas de linaje comiencen con una letra. En la raíz de la filogenia del SARS-CoV-2 hay dos linajes, los cuales fueron denominados linajes A y B, seguido de esto se asigna un valor numérico (por ejemplo, linaje A.1 o linaje B.2) utilizando el siguiente conjunto de condiciones: cada linaje descendiente debe mostrar evidencia filogenética de emergencia de un linaje ancestral a otra población geográficamente distinta, lo que implica una transmisión sustancial hacia adelante en esa población (Rambaut et al. 2020).

En el caso de un linaje global en rápida expansión, la población receptora puede comprender varios países. En el caso de países grandes y poblados, puede representar una nueva región o provincia. Un nuevo linaje debe mostrar evidencia filogenética y cumplir con todos los siguientes criterios: tener una o más diferencias de nucleótidos compartidas con el linaje ancestral; comprender al menos cinco genomas con >95% del genoma secuenciado; los genomas dentro del linaje exhiben al menos un cambio de nucleótido compartido entre ellos; y un valor de soporte estadístico Bootstrap >70% para el nodo que define el linaje (Rambaut et al. 2020).

La organización mundial de la salud y el CDC plantearon, también, una clasificación para las diferentes variantes que han aparecido alrededor del mundo: variante de interés (VOI), variante de preocupación (VOC), variantes supervisadas (VBM), variante de alta consecuencia (VOHC) (CDC 2020). Los VOC incluyen linajes como B.1.1.7 (variante 20I/501Y.V1), P.1 (variante 20J/501Y.V3), B.1.351 (variante 20H/501Y.V2) y B.1.617.2. Por el contrario, la categoría VOI incluye B.1.525, B.1.526, P.2 y B.1.427/B.1.429 (Chakraborty et al. 2021)

Las variantes de interés tienen una prevalencia relativamente creciente, lo que genera más casos en menos tiempo. Se han asociado con cambios en la unión al receptor, neutralización reducida por anticuerpos generados contra infecciones o vacunas previas, eficacia reducida de los tratamientos, impacto diagnóstico potencial o aumento previsto en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad. Aun con eso, por el momento no hay VOI circulantes (CDC 2020; Eiros y Hernández 2022). Algunas de estas variables son Epsilon, Zeta, Kappa y Lambda.

Las variantes de preocupación entran en esta clasificación, ya que aumenta su virulencia, transmisibilidad y cambia los síntomas con los que se presentan los pacientes. Por lo anterior, disminuyen la acción de los posibles tratamientos y vacunas. Las VOC son Alfa, Beta, Gamma, Delta y Omicron (CDC 2020; Eiros y Hernández 2022) .

Las variantes supervisadas son aquellas que indican que existe un impacto potencial o claro en las contramedidas médicas aprobadas o autorizadas que se han asociado con una enfermedad más grave o una mayor transmisión, pero que ya no se detectan o circulan a niveles muy bajos. Estas variantes no representan un riesgo significativo para la salud pública (CDC 2020).

Tabla 3 Linajes de preocupación del virus SARS-CoV-2

NOMBRE OMS	LINAJE PANGO	CLASIFICACIÓN OMS	CLADO GISAID
Alfa	B.1.1.7	VOC	GRY
Beta	B.1.351		GH/S9.Y.V2
Delta	B.1.617		G1478K.V1
Gamma	P.1		GR/501Y.V3
Omicron	B.1.5.29		GRA

3. Procesos evolutivos en SARS-COV-2

Los procesos evolutivos del SARS-CoV-2 registrados a lo largo de la pandemia se han determinado principalmente por la selección natural, la cual resulta de una variación en algún atributo de una población y que posteriormente es heredada a su descendencia.

La existencia de diversas variables del virus es un problema mundial, ya que dificulta aún más la contención del mismo, así como los posibles tratamientos y vacunas que se pudieran desarrollar. Las mutaciones se han generado por la alta tasa de mutación en la recombinación del virus, misma que afecta su transmisibilidad, su tropismo celular y patogenicidad. Un claro ejemplo es la sustitución del ácido aspártico 614 de la proteína S por una glicina, lo que ha aumentado la infectividad del virus (Giovanetti et al. 2021). Por lo tanto, entender los mecanismos de evolución del virus puede permitir que variantes emergentes sean pronosticadas; los especialistas anticipan que la evolución viral combinará mutaciones RBD en estos sitios, creando variantes futuras que son decenas de veces más infecciosas que el SARS-CoV-2 ancestral (Chen, Wang, y Wei 2021).

3.1 Mutación de los virus

La tasa de mutación es una función de la fidelidad de la replicación y representa la tasa intrínseca a la que surgen los cambios genéticos, sobre los cuales puede actuar la selección (Amicone et al. 2022). Estimar la tasa de mutación en los virus es fundamental, pero también desafiante para rastrear sus caminos de rápida evolución (Zhao et al. 2004). Los factores ambientales, por ejemplo, la temperatura, la densidad de población y la contaminación del aire, parecen afectar la propagación viral y la tasa de mortalidad (Giovanetti et al. 2021).

La tasa de mutación de un virus se refiere a la frecuencia con la que ocurren cambios en su material genético (RNA o DNA) a medida que se replica y se propagan. La tasa de mutación se mide en mutaciones por sitio por generación o por tiempo. La numeración de sitios y la estructura del genoma utilizada como referencia es del

genoma Wuhan-Hu-1/2019 dio como resultado una tasa de sustitución de nucleótidos de 8×10^{-4} sustituciones por sitio por año, lo que equivale a 24 sustituciones por año (“GISAID - NextStrain” 2022).

La filogenia global da una tasa ligeramente más alta de 26,6 sustituciones por año ($8,9 \times 10^{-4}$ sustituciones/sitio/año), lo que es una tasa de sustitución más alta que la mayoría de las demás secuencias, que es aproximadamente 1,7 veces más rápida que la tasa global actual y 1,8 veces más rápida que la estimación inicial de la evolución del SARS-CoV-2. Lo anterior sugiere que un solo evento, seguido de la amplificación de los casos, es lo que condujo a una evolución viral más rápida (Bhiman, 2021).

Un estudio realizado infectando células tipo Vero E6 ($2,0 \times 10^4$ células) con dos cepas virales de SARS-CoV-2 de dos pacientes no relacionados para la propagación continua, cuya mutación D614G en la proteína S surgió temprano en la pandemia, aumentó la infectividad del virus y se hizo frecuente en todo el mundo, arrojó que la tasa de mutación espontánea es de $1,3 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$ por base por ciclo de infección (media en ambos linajes de SARS-CoV-2 ± 2 SEM) (Amicone et al. 2022).

Esta fue una de las primeras mutaciones identificadas y altamente prevalentes, en la que el ácido aspártico en el residuo 614 (D614) se reemplaza por glicina (G614). Se ha demostrado que D614G en el dominio RBM aumenta la densidad de la proteína S en la superficie viral, lo que mejora la infectividad. La sustitución D614G se encuentra en la mayoría de los VOC circulantes, incluidos Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), Gamma (P.1) y el linaje Delta plus (Linaje AY) y variantes Omicron (B.1.1.529) (Thakur et al. 2022).

Recientemente surgieron las mutaciones T478K, Q493K y Q498R en el VOC B1.1.529, las cuales duplican el potencial electrostático, lo que aumenta la afinidad de unión de RBD-ACE2 (Thakur et al. 2022).

Las variantes Delta portan las mutaciones L452R y T478K en el RBD y E156del-F157del en el extremo N que están implicadas en el escape inmunitario. Además, se cree que la mutación P681R en el sitio de escisión S1-S2 aumenta la replicación viral, lo que lleva a cargas virales más altas y a una mayor transmisión referente a la

proteína de membrana. Las mutaciones más comunes detectadas en el dominio N-terminal son V5F, E8D, V5I e Y2H, que podrían afectar la eficiencia viral, a su vez, el gen N está altamente conservado entre los Coronavirus y es más estable con tasas de mutación más bajas, en comparación con la proteína S (Thakur et al. 2022).

3.2 Recombinación

La recombinación es un proceso fundamental en la evolución, a partir de ella se genera un tipo de variación genética sobre la que puede actuar la selección natural, lo que ocurre es que el material genético de dos linajes parentales genéticamente distintos se combina en un genoma de virus descendiente viable, lo cual, en lo referente a los patógenos, abre la posibilidad de dar paso a variaciones genéticas que generen una mayor tasa de contagios (Jackson et al. 2021; Gutierrez et al. 2022).

La recombinación viral puede generar nuevos genotipos con características fenotípicas únicas, incluidas la transmisibilidad y la virulencia.

El análisis genético indica que la recombinación ocurre con frecuencia en los betacoronavirus (Jackson et al. 2021), no obstante, se estima que como máximo, el 5% de los virus que circulan en los EE. UU. y el Reino Unido son recombinantes (VanInsberghe et al. 2021).

Los recientes estudios describen que las mutaciones detectadas son quimeras, hechas de dos segmentos de genomas unidos y tomados de dos linajes diferentes del SARS-COV-2. En otras palabras, también podrían explicarse como la creación de un virus nuevo a partir de otros dos virus distintos (Dillón, Juan 2021 2022).

El mecanismo molecular de la recombinación homóloga en virus de ARN de sentido positivo no segmentados, como el SARS-COV-2, es generalmente por replicación por elección de copia, un modelo sugerido por primera vez en el poliovirus (Copper et al., 1974). En este proceso, se forma un ARN híbrido o mosaico cuando el complejo ARN-polimerasa cambia de una molécula molde de ARN a otra durante la replicación (Jackson et al. 2021).

A su vez, se ha propuesto que los datos de la secuencia del genoma global del SARS-COV-2 (GISAID) contienen señales de recombinación, eventos que han sucedido a lo largo de la pandemia: Existe evidencia que, desde finales del 2020 y principios del 2021, hay virus recombinantes SARS-CoV-2 en el Reino Unido. Sus genomas portan polimorfismos y deleciones de un solo nucleótido que son característicos de la variante B.1.1.7 en cuestión, pero carecen del complemento completo de mutaciones que definen el linaje (Jackson et al. 2021).

Un análisis filogenético detallado para el linaje B.1.628 demostró que es un linaje recombinante, este estudio reveló diferencias o incongruencia filogenéticas en el patrón de las ramas, entre la región ORF 1ab que codifica proteínas virales no estructurales y el resto del genoma, incluida la proteína Spike y los marcos de lectura restantes. Este estudio comprendió 1,055 secuencias genómicas completas de 1,950 secuencias filtradas para excluir todas las secuencias en las que >10 % de los sitios eran ambiguos. En este estudio se usó como genoma de referencia al Wuhan-Hu-1 (Gutiérrez et al. 2022). La conclusión que arroja lo anterior es que el linaje B.1.628, ahora designado como linaje XB, se originó a partir de un evento de recombinación entre virus de los linajes B.1.631 y B.1.634 (Gutiérrez et al. 2022).

Existen 49 extrañas variantes recombinantes ahora catalogadas para SARS-COV-2 por PangoNetwork, en una colaboración abierta de científicos de todo el mundo. PANGO nombra variantes recombinantes de SARS-COV-2 con un nombre que comienza con 'X' como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Linajes recombinantes en el virus SARS-COV-2

XA	B.1.1.7 y B.1.177	XAA	B.1.1.7 y B.1.177	XBA	AY.45 y tal vez BA.2
XB	B.1.634 y B.1.631	XAB	B.1.634 y B.1.631	XBB	BJ.1 y BA.275
XC	AY.29 y B.1.17	XAC	AY.29 y B.1.17	XBC	BA.2 y B.1.617.2*
XD	Delta y BA.1	XAD	Delta y BA.1		
XE	BA.1 y BA.2	XAE	BA.1 y BA.2		

XF	BA.1 y BA.2	XAF	BA.1 y BA.2
XG	BA.1 y BA.2	XAG	BA.1 y BA.2
XH	BA.1 y BA.2	XAH	BA.1 y BA.2
XJ	BA.1 y BA.2	XAJ	BA.2.12 y BA.4
XK	BA.1 y BA.2	XAK	BA.1 y BA.2
XL	BA.1 y BA.2	XAL	BA.1 y BA.2
XM	BA.1 y BA.2	XAM	BA.1.1 y BA.2.9
XN	BA.1 y BA.2	XAN	BA.2 y BA.5.1
XP	BA.1 y BA.2	XAP	BA.2* y BA.1*
XQ	BA.1 y BA.2	XAQ	BA.1* y BA.2*
XR	BA.1 y BA.2	XAR	BA.1* y BA.2*
XS	Delta y BA.1.1	XAS	BA.5* y BA.2
XT	BA.1 y BA.2	XAT	BA.2.3.13 y BA.1*
XU	BA.1 y BA.2	XAU	BA.1.1* y BA.2.9*
XV	BA.1 y BA.2	XAV	BA.2* y BA.5*
XW	BA.1 y BA.2	XAW	BA.2* y AY.122
XY	BA.1 y BA.2	XAY	BA.2 y AY.45
XZ	BA.1 y BA.2	XAZ	BA.2.5 y BA.5

3.3 Selección Natural en los genes ORF3, ORF8, S

Se ha observado que las proteínas virales ORF3 y ORF8 son puntos críticos mutacionales, mientras que ORF6, ORF7a, ORF7b y ORF10 se han conservado con tasas de mutación más bajas (56). En los EE.UU. se encontró que prevalecía la mutación Q57H en la región ORF3a y S24L y L84S en ORF8, lo que sugiere un efecto positivo sobre la transmisión o la virulencia (Thakur et al. 2022).

Además de ello, las investigaciones arrojan que seis regiones no recombinantes de ORF1ab, proteína S y ORF N muestran evidencia de selección positiva diversificadora episódica en el clado nCoV, favoreciendo así el proceso de maduración de los timocitos o las células T inmaduras en el timo, nombrado así para fines del experimento. Lo que se observó fue que el clado de *Sarbecovirus* de donde SARS-

COV-2 proviene, presenta la evidencia de selección positiva en sus ramas más profundas, junto con un cambio adaptativo en la composición de los dinucleótidos CpG en este linaje. Lo anterior sugiere que la mayoría de los cambios adaptativos que dieron paso al SARS-COV-2, tuvieron lugar antes de su aparición en el ser humano (MacLean et al. 2021).

Adicionalmente, existe una investigación donde se analizaron genomas completos de SARS-CoV-2. Se observa una evolución temprana de SARS-CoV-2 en al menos tres grupos filogenéticos, caracterizados por una selección positiva en residuos específicos de las proteínas accesorias ORF3a y ORF8. En particular, 75 codones ubicados dentro de cinco genes (ORF1ab > S > N > ORF8 > ORF3a) mostraron evidencia de una mayor fijación de mutaciones no sinónimas. Cabe mencionar que las mutaciones en ORF8 podrían ser muy relevantes, ya que esta proteína se ha implicado en la patogénesis viral al regular la respuesta innata inicial en el SARS-COV, y la proteína ORF3a se ha asociado con la virulencia (Velázquez-Salinas et al. 2020).

3.4 Cuasiespecies virales

La teoría de las cuasiespecies estableció un vínculo entre la evolución darwiniana y la teoría de la información y representó un enfoque determinista de la evolución. Lo anterior resulta en que los genomas individuales (copia de un virus) logran alcanzar un dominio, es decir persisten y se fijan en la población viral sin que formen como tales nuevas variantes. Adicionalmente, la dinámica de las cuasiespecies otorga a los virus de ARN una gran adecuación para el tropismo celular y el rango de hospederos. La definición química utilizada para definir una cuasiespecie dice que son genomas de ARN no idénticos, pero estrechamente relacionados (Domingo 2002; Sun et al. 2021).

En un estudio sobre el SARS-CoV-2, se analizaron las variantes presentes en un paciente y se encontraron en promedio 38 variantes diferentes, cada día durante la infección. Sorprendentemente, prácticamente no había variantes comunes de un día para otro. Esto sugiere que el virus se presenta como una compleja y dinámica distribución de cuasiespecies, es decir, diferentes variantes genéticas coexisten

dentro del mismo paciente, y también pueden variar entre diferentes partes del cuerpo (Jary et al. 2020).

La dinámica de las cuasiespecies otorga al SARS-CoV-2 una gran capacidad para el tropismo celular, actividad que determina a qué células específicas se dirige el virus durante la evolución intrahuésped (“Tropismo tisular en virus animales” 2022). Se intuye que el proceso ocurre con el cambio de características genéticas de los genes funcionales clave (Sun et al. 2021).

4.Descripción de las variantes circulantes en México

A lo largo de toda la pandemia ha habido diversos eventos de mutación y variaciones en el genoma del SARS-COV-2, como se describe en el capítulo 3. Hasta noviembre de 2021 circulaban en México más de 200 linajes diferentes de SARS-COV-2, lo anterior representado en los cinco linajes de mayor relevancia médica de SARS-COV-2, designados como COV: B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B .1.617.2 (Delta), y más recientemente, el linaje B.1.1.529 (Ómicron) (Castelán-Sánchez et al. 2021).

4.1 Primera ola

La primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2 tuvo duración del 23 de febrero de 2020 al 3 de octubre de 2020 (32 semanas) con un total de 827,454 casos registrados. El día con más casos registrados fue el primero de agosto del 2020.

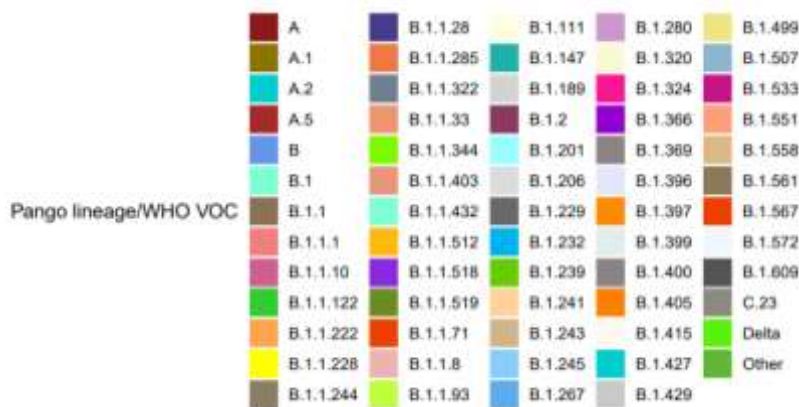
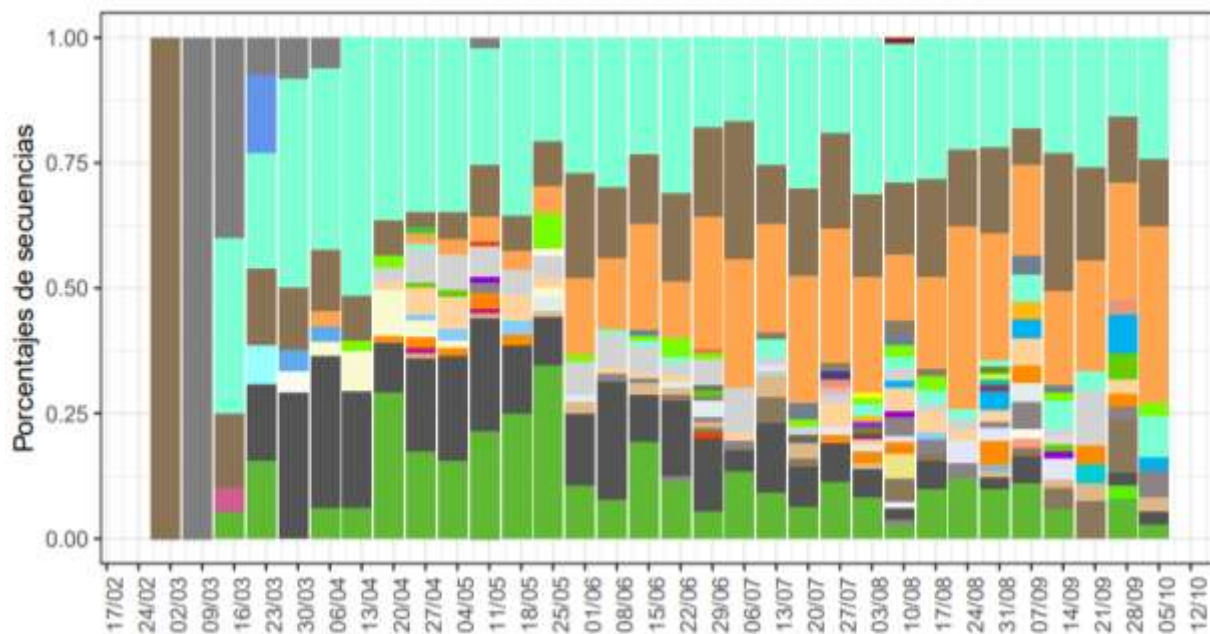
Como se observa en la gráfica 1, la variante con mayor predominancia es B.1. Desde los primeros días de marzo de 2020 y durante toda esta ola tuvo el mayor número de casos identificados a nivel nacional, teniendo aún más presencia en el centro y noroeste del país.

La variante B.1.1.222 fue clasificada como variante de interés (VOI), y se mantuvo a la par de B.1 con más casos a partir de junio de 2020. Al observar la figura 7, se puede determinar que su circulación constante en México inicia en abril de 2020, misma que finaliza hasta mayo de 2021 y se incrementó en agosto, de la mano del pico máximo de casos de esta primera ola. En México se tuvo el 22 % de todas las secuencias (el primer genoma el 4 de abril de 2020) y en Estados Unidos un 77%. La disminución constante en la detección se observó hasta después de julio de 2021 (Castelán-Sánchez et al., 2021; “Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2” 2022).

La mayor parte del muestreo del genoma corresponde a la región centro sur del país, como se observa en la figura 7 (Castelán-Sánchez et al., 2021). De igual forma se puede observar que a finales de febrero de 2021, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) informó que B.1.1.222 fue la variante más predominante en el país, observándose la mutación “T478K”, ubicada en la proteína S (“¿Qué es lo que sabemos acerca de B.1.1.222, la variante detectada en México? - Medical+Health Clúster A.C.” 2021).

Como se observa en la figura 7, durante el primer mes de esta ola, B.1 fue la variante predominante en el norte, mientras que en la zona centro-sur y sureste, dominó B.1.1. Sin embargo, al avanzar los meses tomó presencia el linaje B.1 en la mayoría del país y B.1.1.222 en la zona centro.

En la zona Oeste hubo solamente presencia del linaje B en febrero. Para marzo predominó B.1.1 y B.1.229 en su mayoría.



Linaje OMS

A	B.1.1.33	B.1.229	B.1.405
A.1	B.1.1.344	B.1.232	B.1.415
A.2	B.1.1.403	B.1.239	B.1.427
A.5	B.1.1.432	B.1.241	B.1.429
B	B.1.1.512	B.1.243	B.1.499
B.1	B.1.1.518	B.1.245	B.1.507
B.1.1	B.1.1.519	B.1.267	B.1.533
B.1.1.1	B.1.1.71	B.1.280	B.1.551
B.1.1.10	B.1.1.8	B.1.320	B.1.558
B.1.1.122	B.1.1.93	B.1.324	B.1.561
B.1.1.222	B.1.111	B.1.366	B.1.567
B.1.1.228	B.1.147	B.1.369	B.1.572
B.1.1.244	B.1.189	B.1.396	B.1.609
B.1.1.28	B.1.2	B.1.397	C.23
B.1.1.285	B.1.201	B.1.399	Delta
B.1.1.322	B.1.206	B.1.400	Other

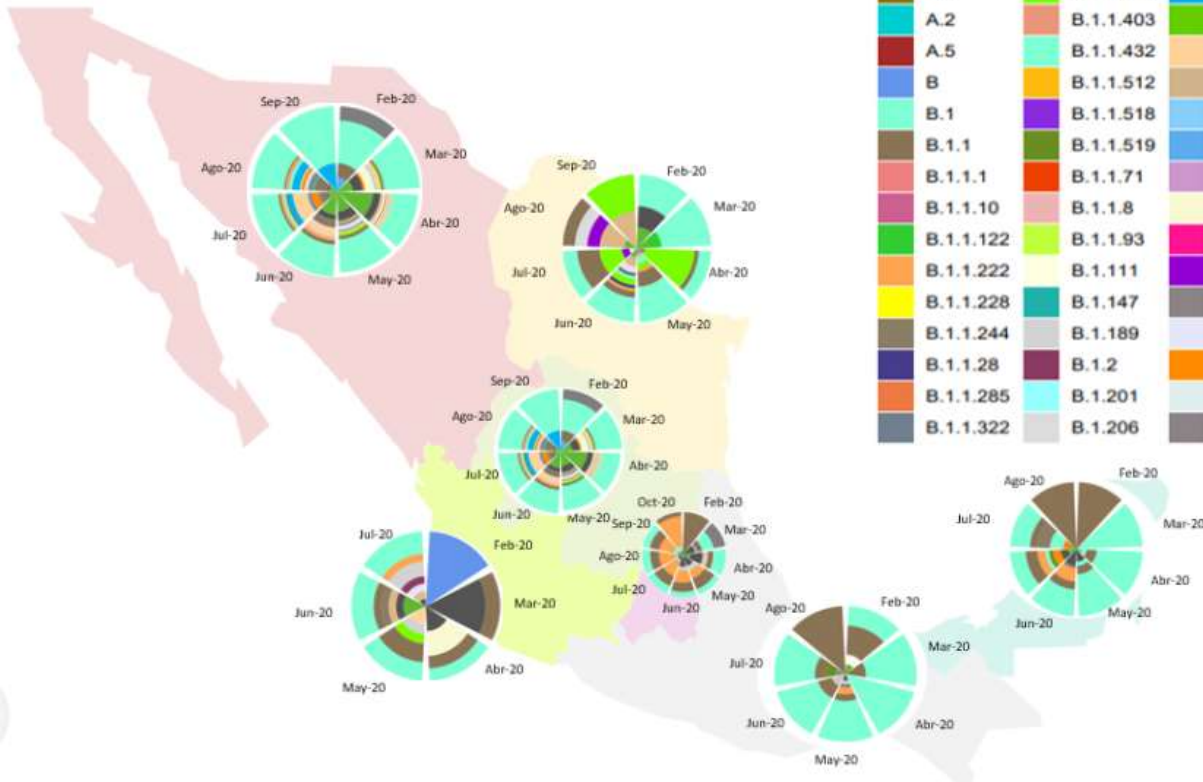


Figura 7. Distribución de variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la primera ola.

4.2 Segunda ola

La segunda ola de COVID-19 inició el 4 de octubre de 2020, y llegó a su pico el 31 de enero del 2021 y finalizó el 15 de mayo de 2021 con un total de 1,585,001 casos.

Al inicio, como se observa en la figura 8, aún se tiene la presencia de B.1.1.222 en la zona oeste del país y de B.1 en el resto del territorio nacional de octubre a diciembre. Sin embargo, a partir de diciembre de 2020, la variante B.1.1.519 desplazó a su variante antecesora en todo México y tomó predominancia en los meses de enero-febrero del 2021, aunque ya había sido detectada en el territorio por primera vez el 28 de agosto de 2020.

La variante B.1.1.519 es descendiente de B.1.1.222 y se detectó por primera vez en EE. UU. con un 58 % de todas las secuencias y en México un 32 % de todas las secuencias. No obstante, el primer genoma de B.1.1.519 se registró en Estados Unidos el 31 de Julio de 2020 (Castelán-Sánchez et al. 2021).

Para fines de febrero de 2021, ya representaba la mayoría de los genomas virales del país, convirtiéndose en VUM (Variante de Monitoreo) en junio de 2021, es decir, que fue la variante

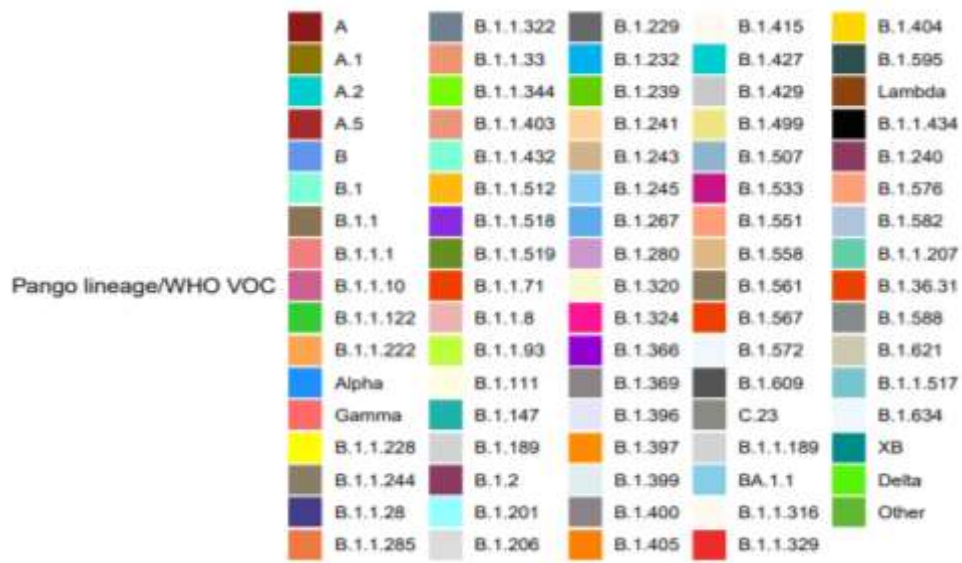
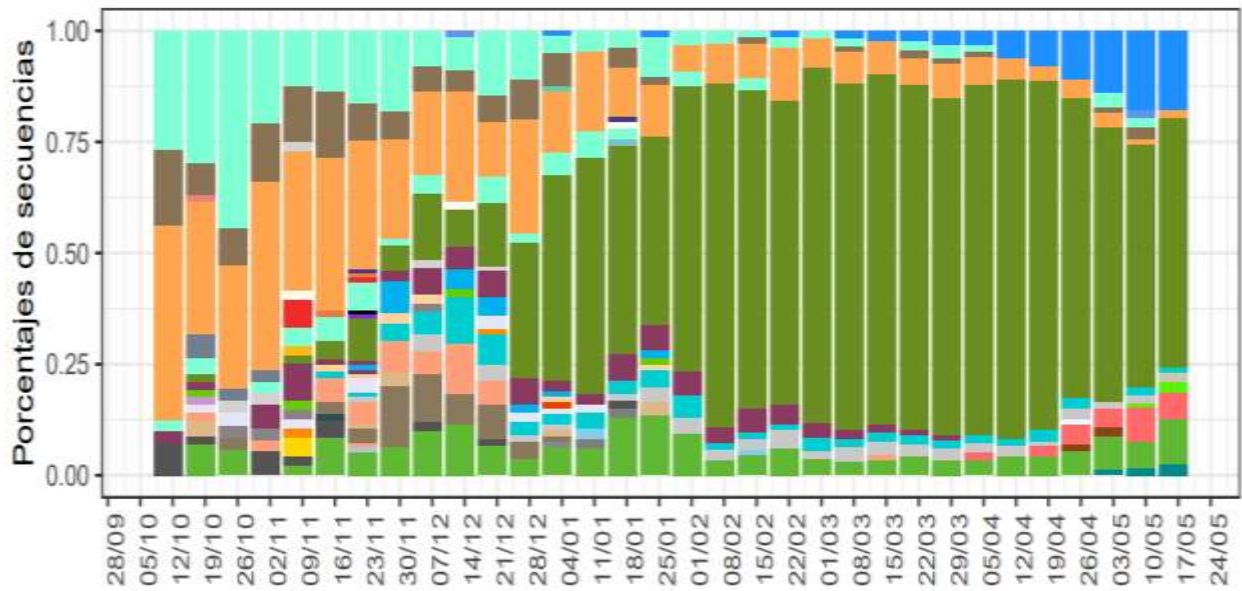
dominante en el país a inicios de ese año, misma información que se corrobora en el gráfico 2 (Castelán-Sánchez et al. 2021; Rodríguez-Maldonado et al. 2021).

Al ser descendiente de B.1.1.222, igual presenta la mutación en “T478K” referente a la proteína S, no obstante, cuenta con 20 mutaciones más, encontradas en el análisis del genoma, lo que le permitió ganar terreno entre la población y ser predominante en gran parte de esta ola (Castelán-Sánchez et al. 2021; Rodríguez-Maldonado et al. 2021).

Las secuencias genómicas de esta variante fueron encontradas en su mayoría en la Ciudad de México, sin embargo, en 24 estados de la República Mexicana se registró su presencia: Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Colima, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Estado de México, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán y Zacatecas (Rodríguez-Maldonado et al. 2021).

La variante B.1.1.7 se detectó por primera vez en el Reino Unido durante septiembre de 2020 y se extendió a más de 175 países en más de un año gracias a su alta capacidad de transmisibilidad (entre 43% y 100% en comparación con otros linajes circulantes), además de ser asociada a un mayor número de pacientes hospitalizados y defunciones. La clasificación B.1.1.7 la recibe por el sistema de nomenclatura de linajes Pango, y se denominó variante Alfa de acuerdo a la nomenclatura asignada por la OMS, además de ser la primera clasificada como VOC (Zárate et al. 2022; Castelán-Sánchez et al. 2021).

El primer genoma asignado a B.1.1.7 de México se recolectó por primera vez el 31 de diciembre 2020 como se aprecia en la gráfica 2, teniendo mayor presencia en los estados al norte de México (Figura 8) que colindan con Estados Unidos y con algunos eventos de introducción en estados del sureste mexicano, aunque se observa que el período de circulación fue de aproximadamente dos meses, con un pico en mayo del 2021; en este sentido, nunca llegó a ser predominante en el país al tener una disminución constante desde fines de agosto de 2021. Los linajes circulantes, como B.1.1.222 y en su mayoría B.1.1.519, fueron los dominantes en todo el país de febrero a mayo del 2021 (Zárate et al. 2022; Castelán-Sánchez et al., 2021).



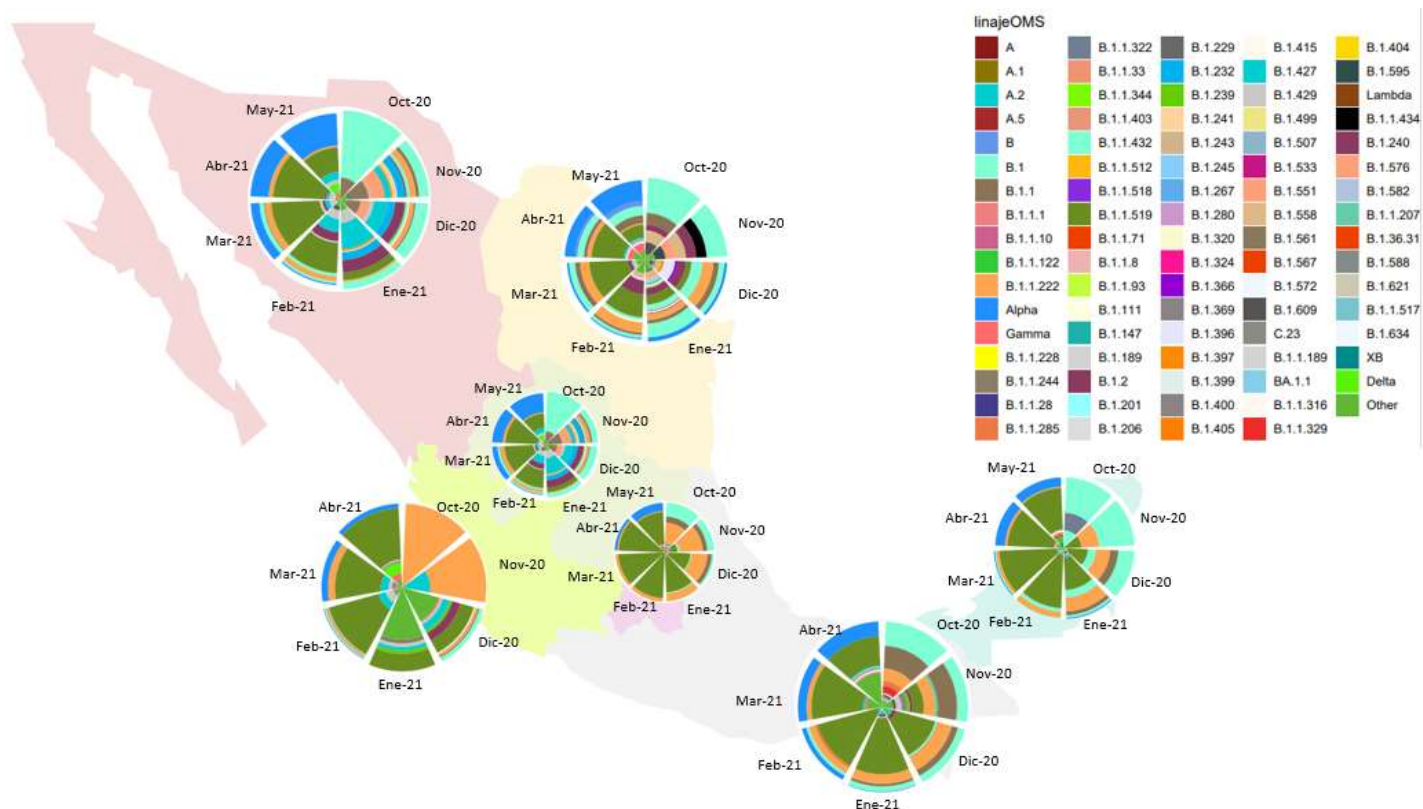


Figura 8. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la segunda ola.

4.3 Tercera ola

La tercera ola tuvo una duración de 31 semanas, que comprende del 16 de mayo de 2021 al 18 de diciembre de 2021, donde el 19 de agosto del 2021 fue el día de mayor número de casos registrados. Esta ola sumó un total de 1,570,617 casos.

Durante esta ola, el linaje P.1 (Pango) o Gamma, fue identificado en México y se detectaron al menos 13 sublinajes en el país, de los cuales, la mayoría pertenecen al sublinaje P.1.17 (66%) y en menor medida al linaje parental P.1 (25%). Este linaje fue detectado por primera vez en Brasil en el mes de octubre de 2020 y es hasta un año después que se detecta en el país (Castelán-Sánchez et al., 2021).

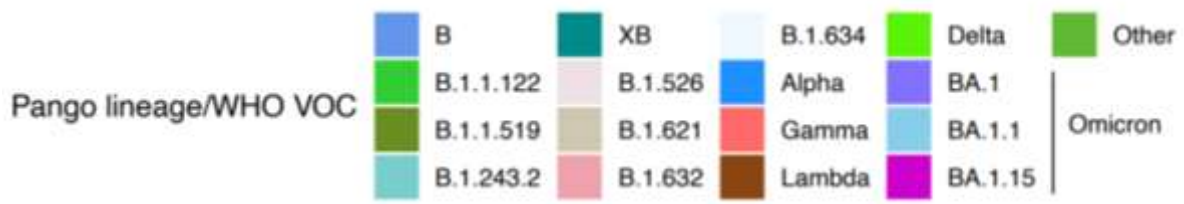
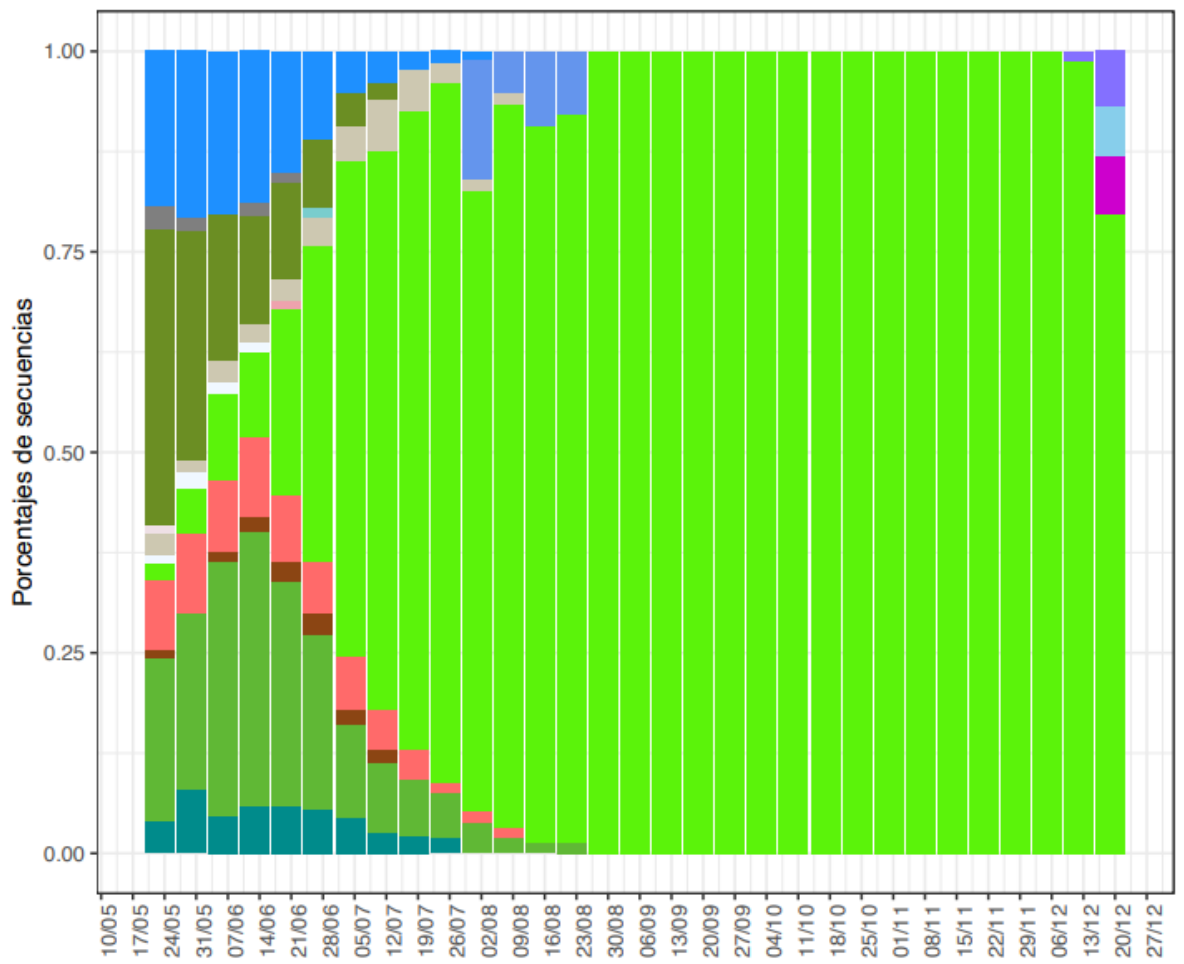
Como se ilustra en la gráfica 3, llegó a su punto máximo en junio de 2021, sin embargo, no tuvo tanta presencia, ya que después de septiembre de ese mismo año fue desplazado y no se identificó en los genomas muestreados. La mayor parte del

muestreo del genoma corresponde a la región sur del país (Figura 9), representada por los estados de Yucatán y Quintana Roo, con un número mínimo de 126 eventos de introducción a México (Castelán-Sánchez et al. 2021). No obstante, también tuvo una presencia importante en la región noreste del país, como se observa en el mapa de la figura 9.

El linaje B.1.617.2 o linaje Delta, fue detectado en India durante octubre de 2020. El 4 de abril de 2021 fue clasificado por La OMS como una variante de interés (VOI), posteriormente se identificó como una variante de preocupación (VOC) el 11 de mayo de 2021. Se infiere que su origen fue en México, ya que los sublinajes detectados en el mundo (AY.1–AY.133), tuvieron una prevalencia muy baja (<1%), en contraste a su prevalencia en el país. Los sublinajes detectados fueron AY.20 predominante en el Centro de México, AY.26 en el Norte y AY.100 en el Noroeste y Sur/Sureste, mismos que representan el 81.5% de los genomas secuenciados en esta ola (Taboada et al. 2022; Castelán-Sánchez et al. 2022).

Esta variante logró desplazar por completo a las anteriores circulantes en México, incluyendo al linaje Gamma. Alcanzó una prevalencia superior al 90 % en agosto de 2021 y al 99 % en septiembre, como se puede ver en la gráfica 3, sobre todo en la región norte donde se ve la alta tasa de casos derivados de esta variante, a comparación del sur y del sureste, donde hay casos por este linaje, pero también por B.1.1.519 como se observa en la figura 9. El linaje se mantuvo dominante hasta que comenzó a ser desplazado a finales de diciembre de 2021 por la variante Omicron, principalmente por los sublinajes BA.1 y BA.1.15.

Las diversas mutaciones centrales que presenta esta variante a lo largo de su circulación por el país, le confiere ventajas tales como: mayor transmisibilidad en el linaje original, por ejemplo el sublinaje B.1.617.2, evasión inmunitaria y mayor afinidad de unión al receptor y por ello se sugiere que dichas ventajas le permitieron predominar en nuestro país y desplazar a todas las variantes que ya existían (Taboada et al. 2022).



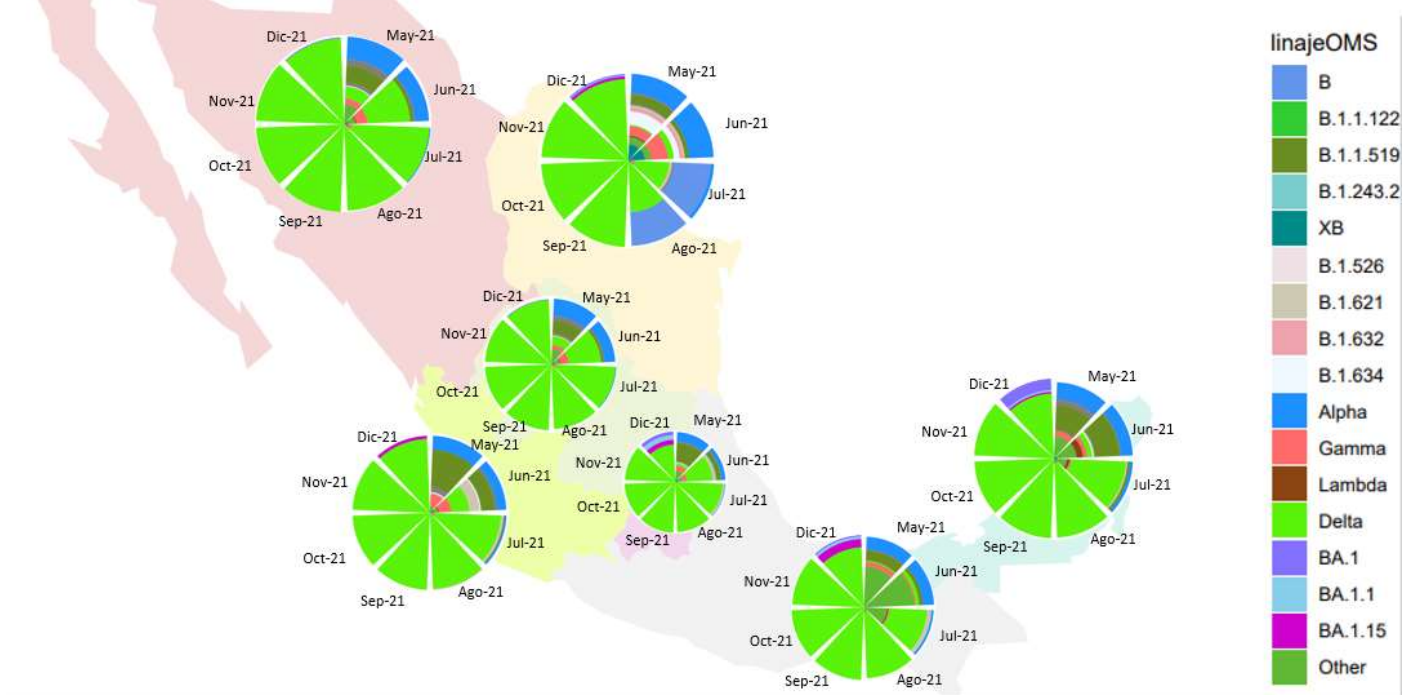


Figura 9. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la tercera ola.

4.4 Cuarta ola

La cuarta ola de la pandemia por SARS-CoV-2 transcurrió del 19 de diciembre del 2021 al 24 de abril del 2022 con un total de 1,765,099 casos. Su pico tuvo registro el 19 de enero de 2022, exactamente un mes después de su inicio.

A inicios de esta cuarta ola se pudo observar todavía la presencia del linaje Delta hasta el mes de enero de 2022. Sin embargo, a finales de este mes ya había sido desplazada completamente por el linaje Ómicron y sus sublinajes, en particular por BA.1.1 (figura 10).

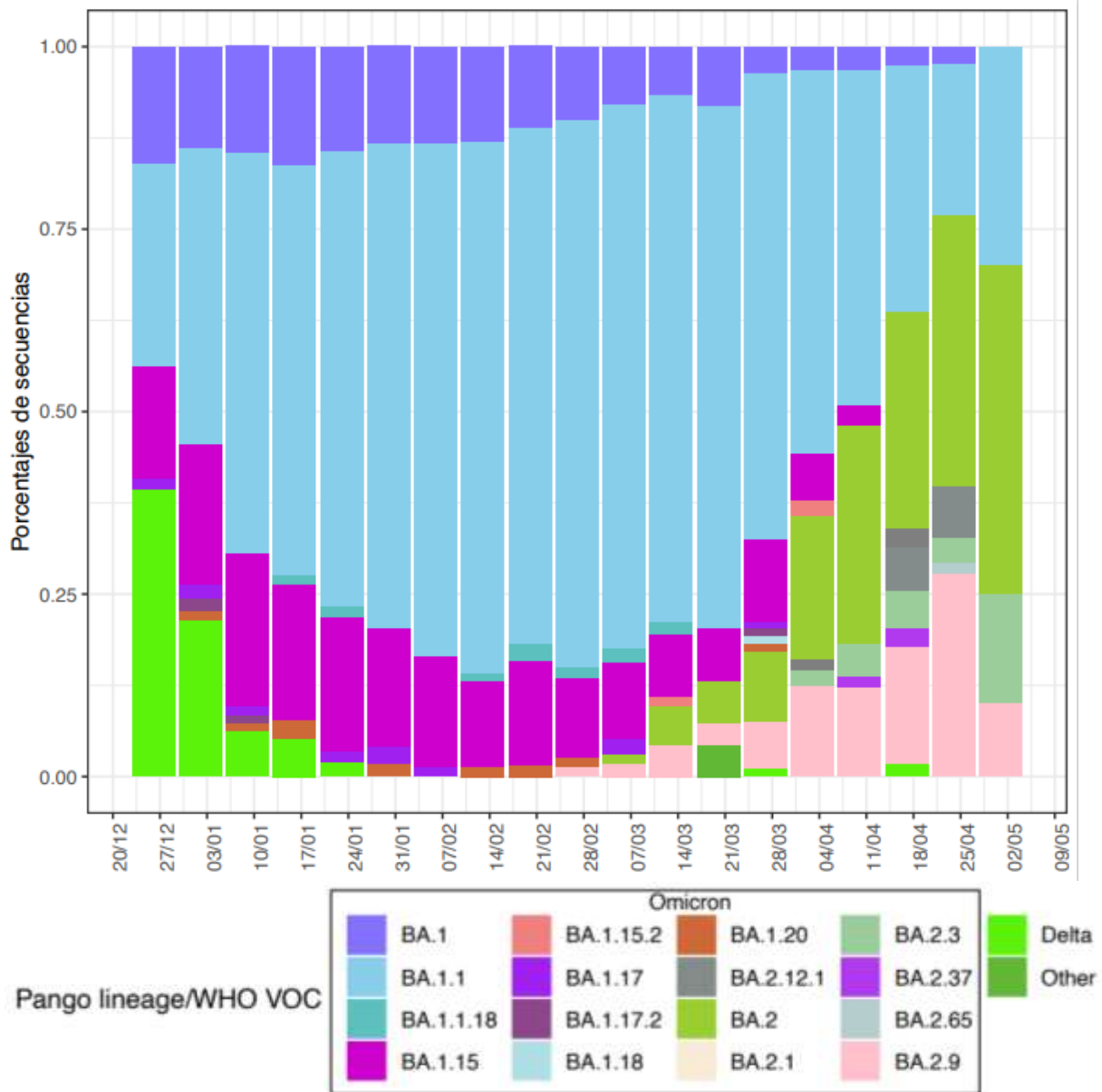
Esta variante, designada como B.1.1.529 (linaje Pango), se reporta por primera vez en Sudáfrica el 24 de noviembre de 2021 y es clasificada como COV por la OMS, a su vez, se estima que llega a México en el mismo mes y el primer caso confirmado es reportado el 3 de diciembre de 2021 por el InDRE. Su entrada es propiciada por

aproximadamente 173 eventos de introducción en sólo dos meses. Esos eventos se dieron sobre todo en ciudades con aeropuertos internacionales, tales como Ciudad de México, Quintana Roo, Baja California Sur y Yucatán (Castelán-Sánchez et al. 2022).

Como principal característica, posee 32 mutaciones (lo que la convierte en la más mutada) asociadas a mayor transmisibilidad y propiedades de escape inmune, ya que presenta más afinidad hacia la enzima convertidora de angiotensina 2 (receptor ACE2), mejorando la entrada a la célula huésped y la capacidad de escapar de la neutralización por anticuerpos inducidos por la infección natural o la vacunación. Lo anterior se refleja en una tasa de replicación de casi 70 veces más alta en tejido bronquial que en tejido pulmonar en contraste con la variante Delta (Castelán-Sánchez et al. 2022; Cedro-Tanda et al. 2022).

Durante esta ola, se aprecia que, en el mes de diciembre de 2021 y enero de 2022, principalmente circularon los sublinajes de Ómicron: BA.1.15, BA.1.1 y BA.1, aun en conjunto con Delta (gráfica 4).

Para febrero de 2022 predomina BA.1.1 en el país y se tiene presencia de BA.1.15. Ya para los meses de marzo, abril y mayo, se observan esos sublinajes y adicionalmente BA.2.9, BA.2 y BA.2.12.1, sobre todo en la zona sur de México.



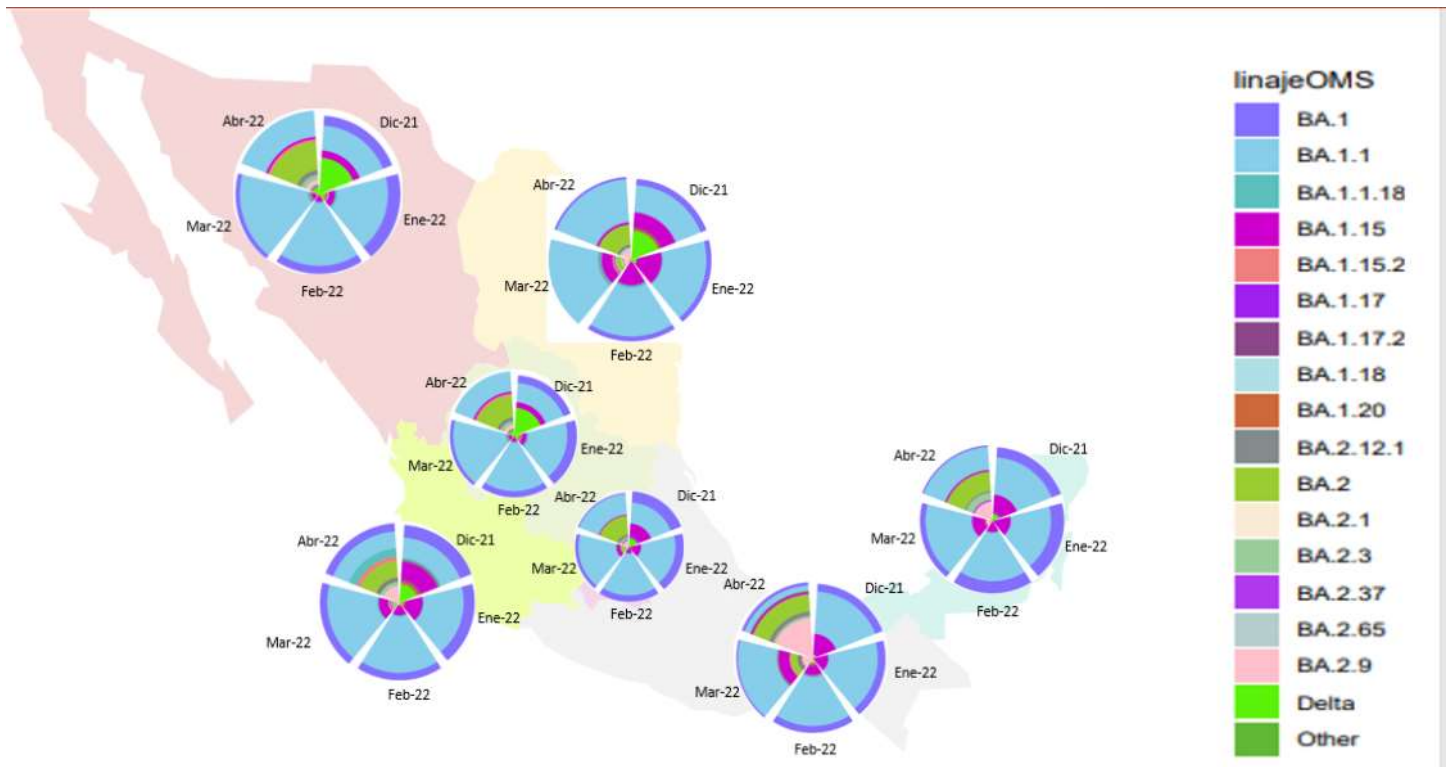


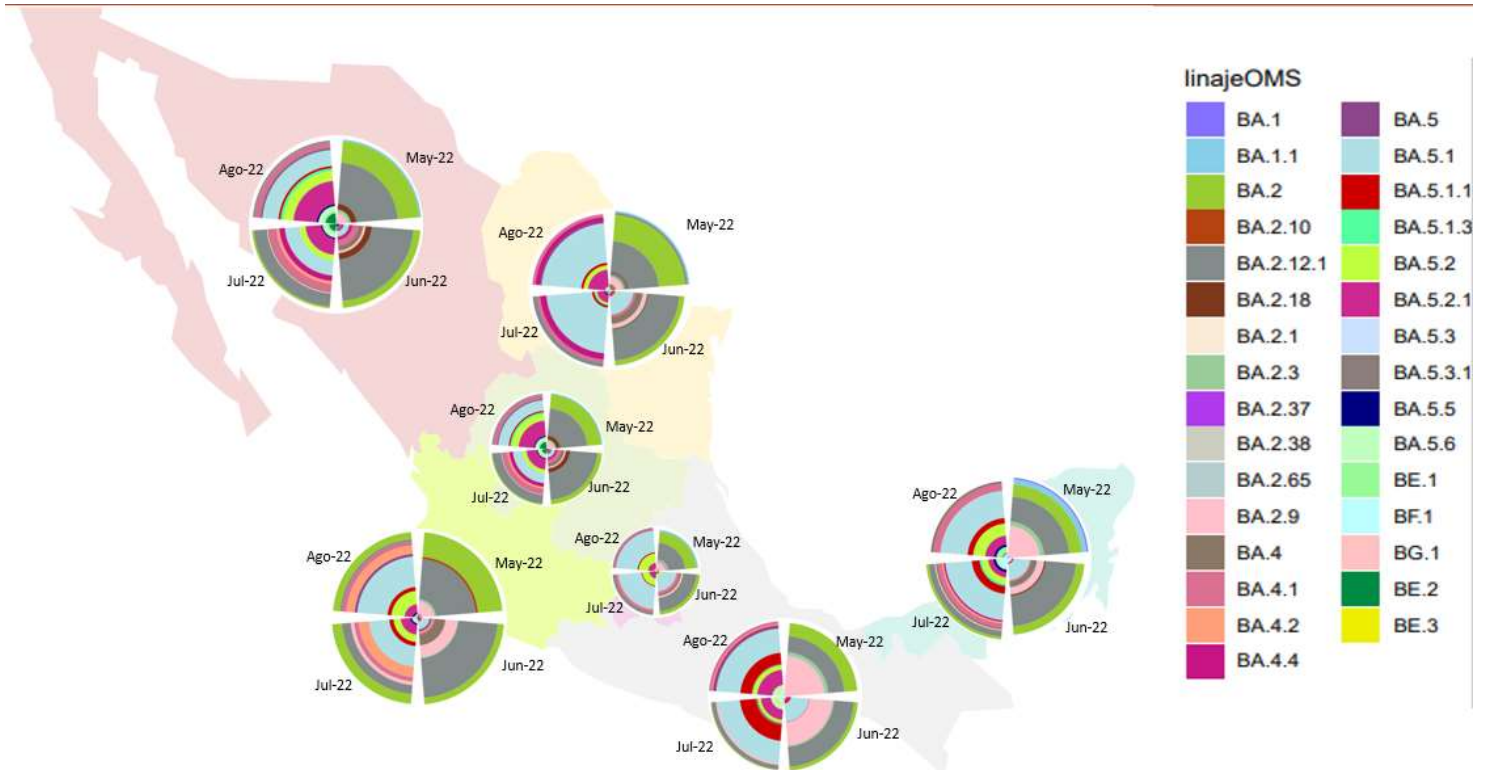
Figura 10. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 en las regiones geográficas del país durante la cuarta ola.

4.5 Quinta ola

La quinta ola dio inicio el primero de mayo de 2022 y finalizó el 27 de agosto del mismo año. Se contabilizaron 439,875 casos, todos a causa del linaje Ómicron y sus sublinajes.

Durante mayo se observó la presencia de BA.2.9, BA.2.12.1, BA.2 y BA.1.1 en la zona sur. En el resto del territorio se observa mayormente a BA.2.12.1. A finales de este mes y durante junio hubo un incremento de BA.2.12.1 y BA.5.1 e inversamente, disminuyó BA.2, y BA.1.1.

Para julio y agosto se puede ver que BA.5.1 tiene un incremento en el número de casos de todo el país, así como BA.4.4, BA.4.1, BA.5.1.1 y particularmente BA.55.2 que es totalmente predominante en septiembre de este año en la región oeste.



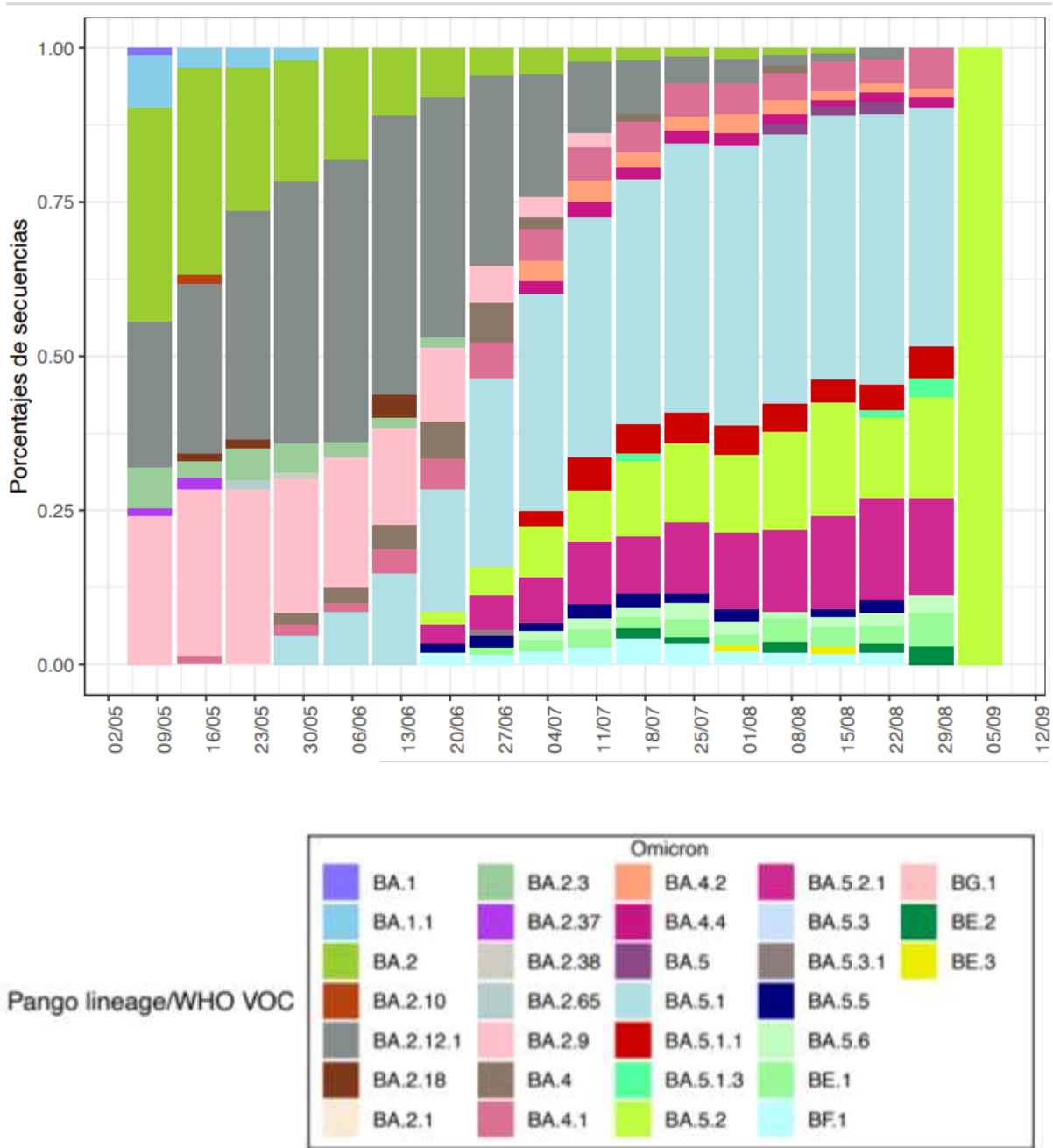


Figura 11. Distribución de las variantes de SARS-CoV-2 a nivel nacional y regional en México durante la tercera ola.

5. Secuenciación de SARS-COV-2 en México

5.1 ¿Qué es la secuenciación?

Es la determinación del orden de las bases nitrogenadas que conforman a un ADN en particular, con el fin de obtener un estudio detallado del genoma de un microorganismo.

Actualmente, la técnica empleada es la secuenciación masiva o NGS (por sus siglas en inglés, Next Generation Sequencing). Esta técnica permite obtener un gran volumen de la secuencia deseada de forma simultánea y en un grupo amplio de genes en menos tiempo. Además, brinda información de la estructura de los genomas, que permite realizar análisis funcionales de genes, proteínas, enzimas y metabolitos secundarios, análisis filogenéticos y taxonómicos con respecto a especies y análisis de transferencia horizontal de genes (Cadena-Zamudio et al. 2016). Lo anterior abre un horizonte para entender más la interacción del virus y su hospedero, así como toda la capacidad funcional del virus.

Más específicamente, los pasos para efectuar la secuenciación de un genoma son:

1. Se genera una colección de fragmentos a secuenciar, con el tamaño requerido. Cada extremo debe quedar romo, es decir, sin nucleótidos sobresaliendo en los extremos (Cadena-Zamudio et al. 2016).
2. Amplificación de los fragmentos mediante PCR y deposición individualizada en un soporte sólido (Estos dos pasos pueden cambiar de orden dependiendo de cada tecnología) (Cadena-Zamudio et al. 2016).
3. Reacción de secuenciación masiva mediante ciclos de adición y retirada de reactivos (Cadena-Zamudio et al. 2016).

5.2 Plataformas de secuenciación en México

La vigilancia genómica en México es de vital importancia para dar seguimiento epidemiológico de las variantes de SARS-COV-2 y así conocer la dinámica evolutiva del virus y su dispersión en el país.

México ha hecho un gran esfuerzo para dar seguimiento a las variantes de SARS-COV-2 mediante la articulación de CONAHCYT, diferentes instituciones públicas y la Secretaría de Salud, lo que dio origen, por ejemplo, al Consorcio de Vigilancia Genómico para SARS-COV-2 (CoviGen) integrado por el Instituto de Biotecnología (IBT-UNAM), Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el Laboratorio Nacional Genómica para Biodiversidad (LANGEBIO-CINVESTAV), y el Centro de Investigación para la Alimentación y Desarrollo (CIAD-CONAHCYT) Mazatlán, en el marco del Proyecto Nacional Estratégico de Investigación e Incidencia en Virología del CONAHCYT.

El proyecto se realiza en coordinación con el InDRE, y de acuerdo con los lineamientos para vigilancia de variantes. Adicionalmente, a estas instituciones otras instituciones públicas y privadas se han sumado a la secuenciación de genomas entre las que participan:

Los Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP) de Hidalgo, Nuevo León, y Aguascalientes, Centro Médico Naval (CEMENA), el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMN), Hospital Nacional de Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California (CICESE), Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), ALSR, Biomédicos, LABOPAT, NHRC, NYGC, SEARCH.

Todas estas instituciones han compartido su información a la base de datos internacional “Global Initiative on Sharing All Influenza Data” GISAID, donde actualmente México participa. Los centros que están en México utilizaron las siguientes plataformas para secuenciar los genomas de SARS-COV-2:

- Plataforma de secuenciación illumina

Esta técnica, también denominada “secuenciación por síntesis de la cadena complementaria”, se basa en la amplificación en puente y detección por fluorescencia de nucleótidos: se genera la fragmentación aleatoria de ADN y la ligación de fragmentos de ADN mediante adaptadores presentes en una lámina (“Secuenciación: tecnología de Illumina” 2023).

Esta técnica hace posible leer un fragmento de ADN por los dos extremos. Se secuencia el fragmento amplificado por los dos extremos en vez de por uno solo (González y Rosales, 2018).

Durante cada ciclo se adiciona una mezcla de los cuatro nucleótidos (adenina, guanina, timina y citosina), individualmente marcados con un fluoróforo específico para ese tipo de base y que están bloqueados en el 3´ desoxinucleótido (dNTP). Posteriormente, cada base insertada se determina mediante microscopía de fluorescencia de reflexión interna total, que utiliza de dos a cuatro canales láser (“Secuenciación: tecnología de Illumina” 2023).

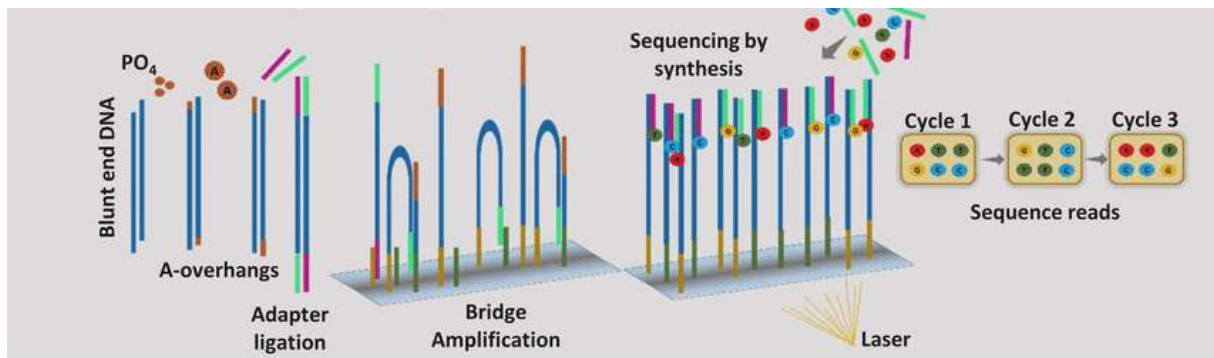


Figura 12. Ilustración del proceso de secuenciación a través de la tecnología Illumina (Major short-read and long-read sequencing technologies. (A)...” 2023).

- Plataforma de secuenciación Oxford nanopore

Esta técnica forma parte de las tecnologías de nueva generación para la secuenciación de genomas. Se basa en la identificación de las distintas bases de la cadena de ADN gracias a una señal óptica o por la variación que se produce en una corriente eléctrica al pasar la cadena a través de un nanopore anclado a una

membrana (González y Rosales, 2018). Lo que ocurre es que, al paso de la cadena de ADN O ARN, cada base en ellas genera una interrupción de la corriente eléctrica que es específica para cada base y con ello se logra identificar la secuencia en tiempo real (“How Nanopore Sequencing Works” 2021).

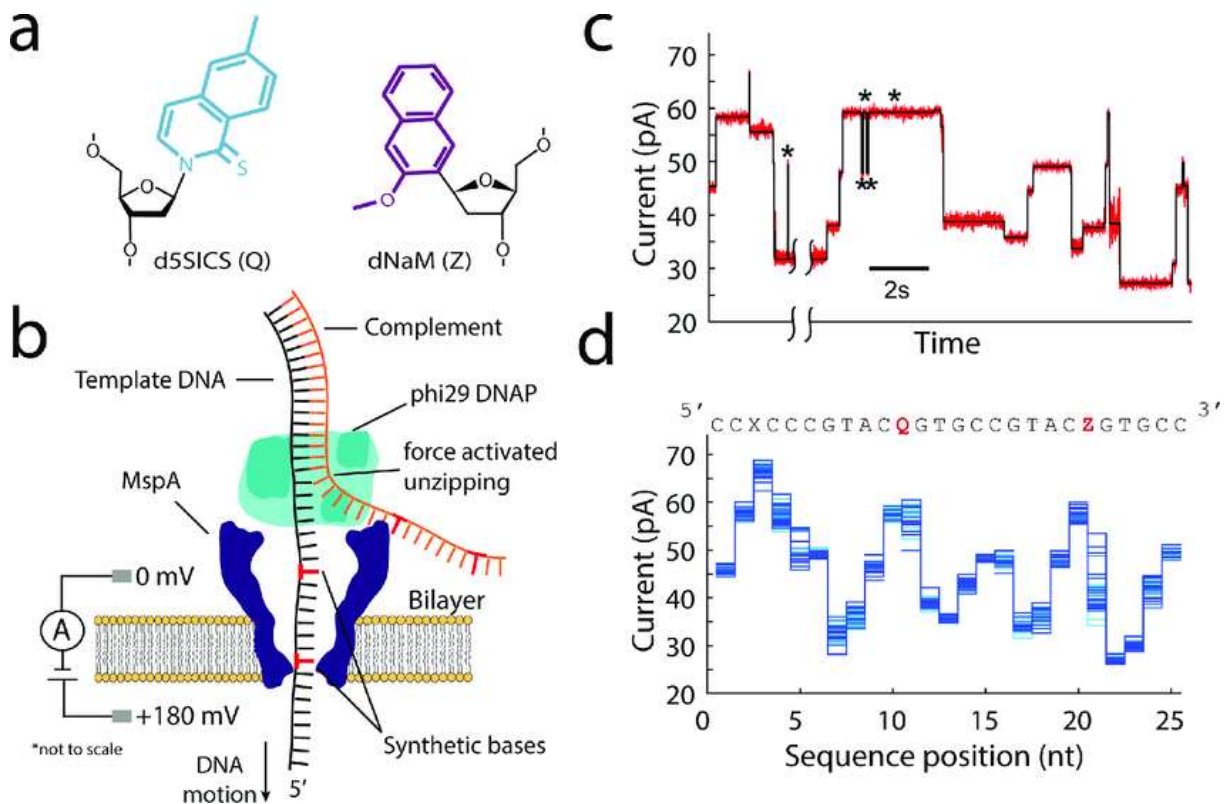


Figura 13. Ilustración del sistema Nanopore (“ Unnatural DNA nucleotides & nanopore sequencing. (a) Chemical...” 2023).

- Plataforma de Secuenciación de Ion Torrent

La secuenciación de Ion Torrent es un tipo de tecnología de secuenciación NGS que utiliza un chip semiconductor para detectar la liberación de iones de hidrógeno (H+) a medida que los nucleótidos se incorporan a una cadena de ADN en crecimiento. Este proceso se denomina secuenciación de detección de protones.

Cuando se incorpora un nucleótido a una cadena de ADN, se libera un ion H+ como subproducto. El chip Ion Torrent contiene millones de pequeños pozos, cada uno de los cuales está recubierto con una capa de material sensible al pH. Cuando se libera

un ion H⁺ en un pozo, cambia el pH de la solución en el pozo. Este cambio de pH es detectado por el material sensible al pH, que genera una pequeña señal eléctrica. Luego, la señal eléctrica se amplifica y se convierte en una lectura digital, que representa la identidad del nucleótido que se incorporó.

La secuenciación de Ion Torrent es una tecnología relativamente rápida y económica. También es muy escalable, lo que significa que se puede utilizar para secuenciar genomas grandes de forma rápida y sencilla. La secuenciación de Ion Torrent se utiliza en una variedad de aplicaciones de investigación, que incluyen:

- Secuenciación del genoma humano
- Investigación sobre el cáncer
- Investigación de enfermedades infecciosas
- Monitoreo ambiental
- Medicina forense

Cabe resaltar que estas nuevas metodologías permiten procesar más rápido y de forma más sencilla los genomas grandes, a comparación de las técnicas de primera generación. Ello dio paso a un proceso más rápido de conocimiento y entendimiento del virus, así como la creación de vacunas y posibles medicamentos para contrarrestar al SARS-CoV-2.

5.3 Muestras secuenciadas por estados

Los estados de México con menos cobertura de secuenciación del virus SARS-CoV-2 se muestran en la tabla 1. A continuación, se muestra un resumen de los datos presentados en la tabla:

Tabla 5. Estados con menos secuencias de SARS-CoV-2

Estados	No de Secuencias
Colima	347
Durango	301
Guerrero	284
Nayarit	239
Oaxaca	382
Tlaxcala	175

Estos datos indican que, en comparación con otros estados de México, estos seis estados han tenido una menor cantidad de muestras del virus SARS-CoV-2 secuenciadas. La secuenciación genómica del virus es importante para comprender la diversidad genética, las variantes y la propagación del virus en diferentes regiones. La falta de secuenciación en estos estados puede limitar la capacidad de monitorear y comprender completamente la evolución del virus y sus variantes en esas áreas específicas.

En el mapa de México (Figura 13), se muestran en color azul claro, los estados con menos secuencias listados anteriormente en la tabla 1. A su vez, se puede observar que la CDMX se encuentra en azul marino y esto es porque es la entidad con mayor número de muestras secuenciadas, ello como prueba de la centralización de esta actividad. En segundo lugar, se encuentra el estado de México y en tercer lugar Yucatán.

Percentages of SARS-CoV-2 genomes sequenced

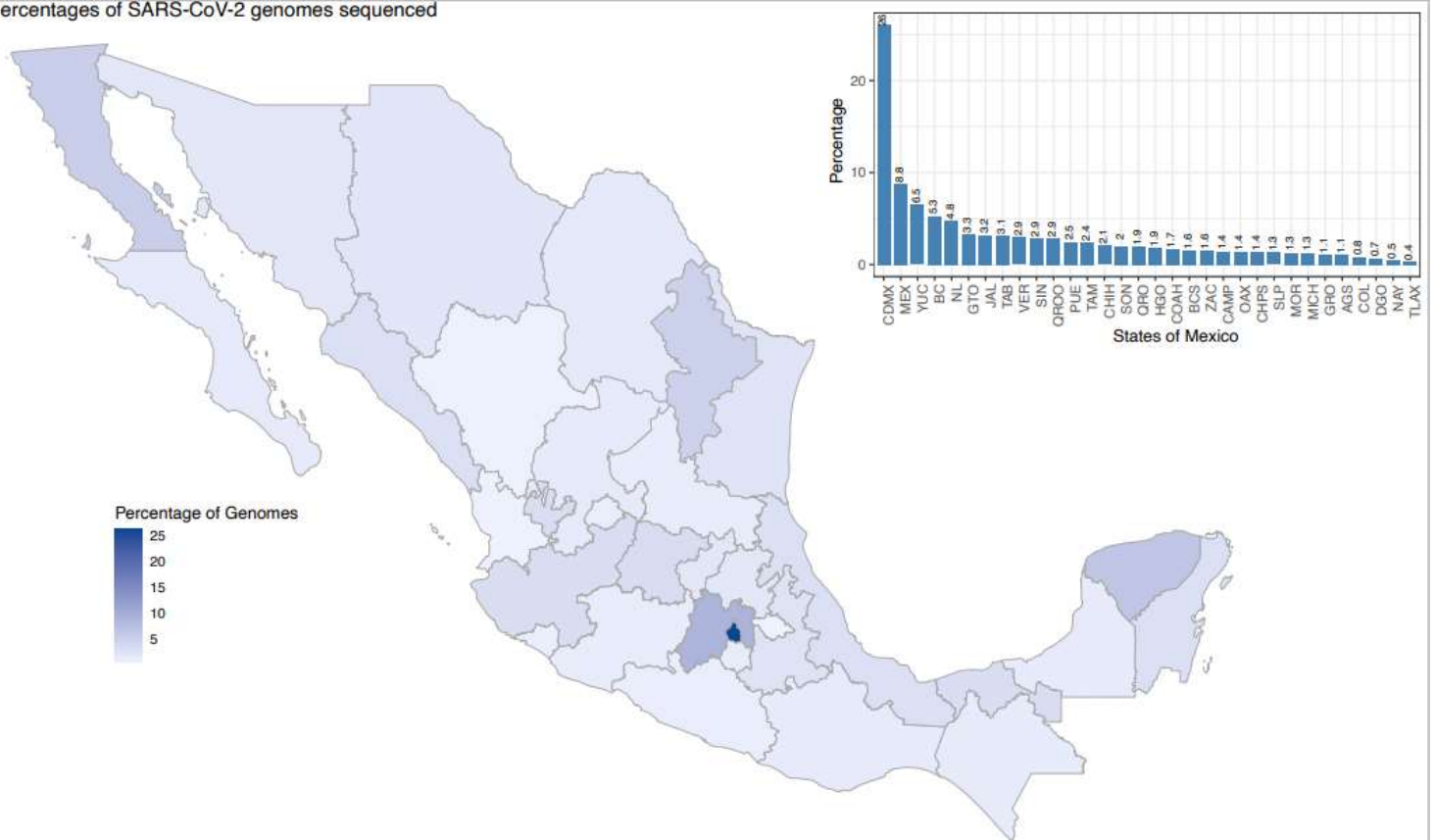
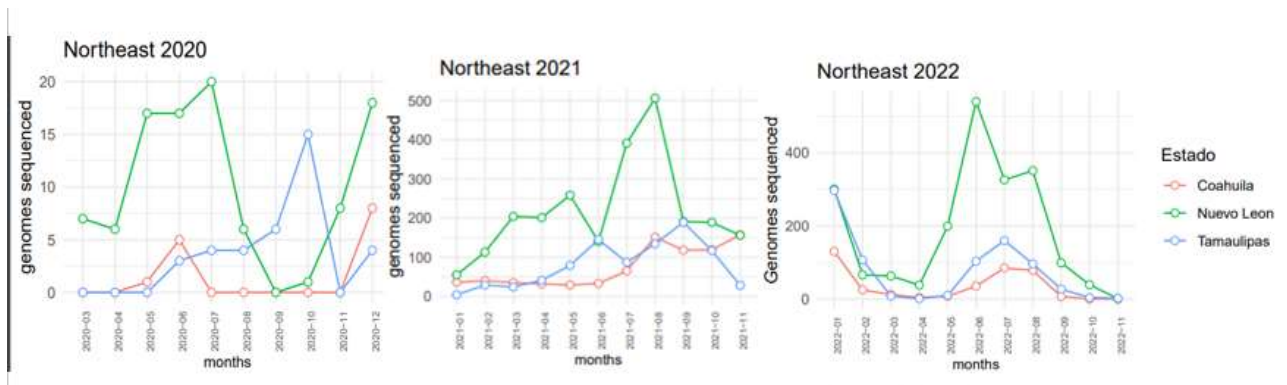


Figura 14. Distribución de secuencias en México. Los estados de la república en color más oscuro, son aquellos que tienen un mayor número de secuencias.

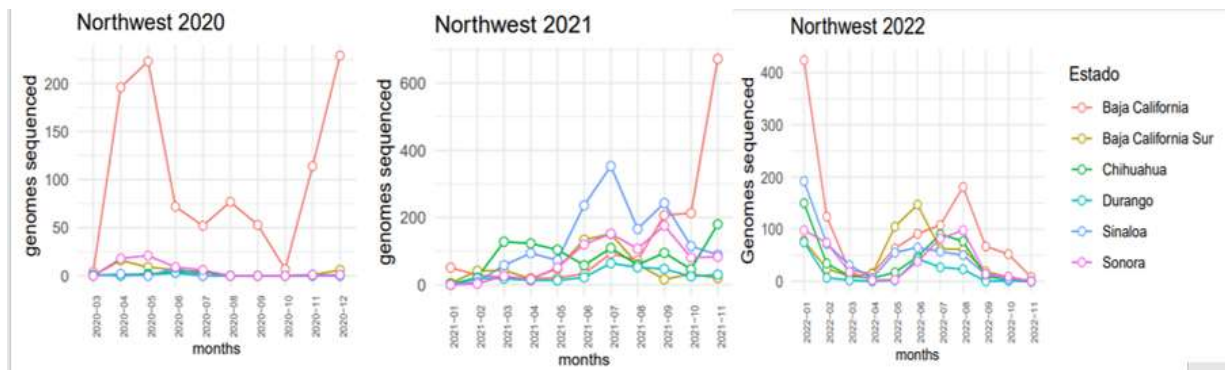


Grafica 6. Genomas secuenciados en el Noreste del país en los años 2020, 2021 y 2022

En el año 2020, para la zona noreste se puede observar en la gráfica 6, que el estado de Nuevo León es en donde más se obtuvieron secuencias de genomas de SARS-COV-2 en el mes de julio, sin embargo, la cifra bajó a cero en septiembre. A su vez, Tamaulipas, de tener un conteo nulo en la primera mitad de ese año, a partir de junio elevó sus cifras y en octubre obtuvo una importante cantidad en consideración a esa zona.

La gráfica 6 nos muestra también que, en el año 2021 en esta misma zona, Nuevo León se mantiene como la entidad que secuenció más genomas y Coahuila se mantuvo muy por debajo de esas cifras. También se aprecia que mientras que en el 2020 el máximo fue de 20 genomas secuenciados, un año después, logran llegar a 500.

Ya para el año 2022, la cantidad de genomas secuenciados se mantuvo en el promedio y nuevamente, la mayor cantidad de secuencias fueron obtenidas en Nuevo León, en este año, Coahuila y Tamaulipas no tuvieron mucha diferencia.



Gráfica 7. Genomas secuenciados en el Noroeste del país en los años 2020, 2021 y 2022.

En el año 2020, el único estado de la zona noroeste que sobresalió en lo referente a los genomas secuenciados, fue Baja California, con un promedio de 200 muestras, cifra que fue alcanzada en abril-mayo, posteriormente bajó, pero en diciembre de ese mismo año se obtuvieron nuevamente altas cifras (gráfica 7). Para el resto de estados de la zona (Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sinaloa y Sonora), la cantidad contabilizada fue muy poco significativa, ya que no alcanzaron ni 50 muestras en ningún mes de ese año.

En esa misma gráfica se aprecia que en 2021 estuvo más homogéneo el muestreo y secuenciación de genomas, sobre todo en la primera mitad del año, donde todas las entidades del noroeste de México obtuvieron alrededor de 150 muestras, solo Durango sobresalió para el mes de junio y en julio alcanzó su mayor cifra con casi 400 genomas. Los meses restantes del año bajaron nuevamente para todos los estados, como se observa en la ilustración. Solo Baja California se separó de los demás estados al reportar más de 600 secuencias.

En el año 2022 observamos que Baja California mantuvo sus cifras finales del 2021 en enero, sin embargo, eso bajó rápidamente y, al igual que Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sinaloa y Sonora, sus cifras bajaron casi a cero para marzo y abril. El resto del año solo se logró un máximo de casi 200 muestras secuenciadas igualmente obtenidas en Baja California.

En la zona centro norte existe una variación significativa al paso de los años: mientras que en 2020 el estado con más genomas secuenciados fue Aguascalientes, en 2021

el estado que tuvo más muestras fue Querétaro y se puede observar que Aguascalientes pasó de una cantidad de 30 en el 2020, a 200 en agosto de 2021. Ya en el año 2022, se puede ver una similitud entre los estados de esta zona, sólo para agosto Guanajuato tuvo una máxima de 250 genomas.

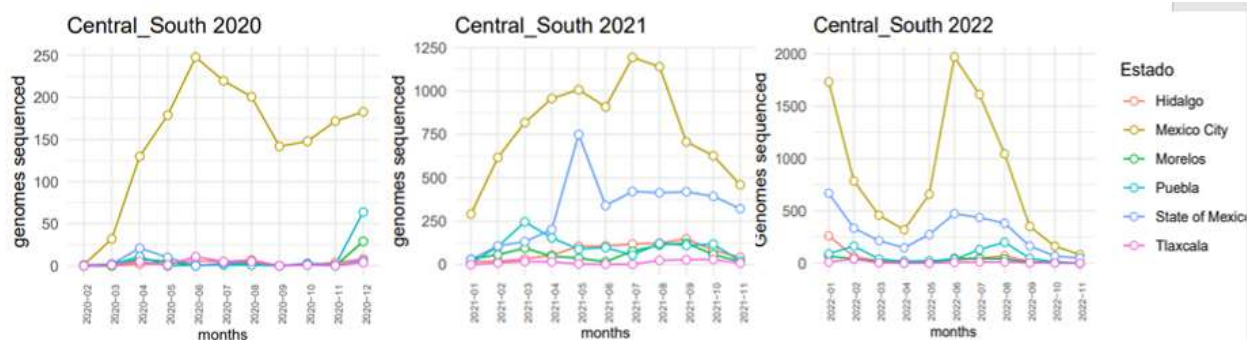


Gráfica 8. Genomas secuenciados en la zona Centro-Norte del país en los años 2020, 2021 y 2022.

En la gráfica 9 se aprecia como en la zona centro-sur y principalmente en la Ciudad de México se concentra la mayor cantidad de genomas secuenciados, tanto de esa zona, como en general del país. En el primer año de la pandemia se obtuvieron hasta 250 muestras en el mes de junio, en 2021 se estuvo cerca de los 1250 y se llegó a un punto máximo de 2000 genomas en el año 2022. Lo anterior se puede explicar, ya que es la zona en donde se encuentran la mayoría de las entidades encargadas de dicho proceso.

En segundo lugar, se encuentra el Estado de México, aunque la cantidad es mucho menor con respecto a la CDMX: en el año 2020 no alcanzó ni 50 genomas secuenciados, para 2021 su mayor número fue en mayo con 750 secuencias realizadas y de manera similar para el 2022.

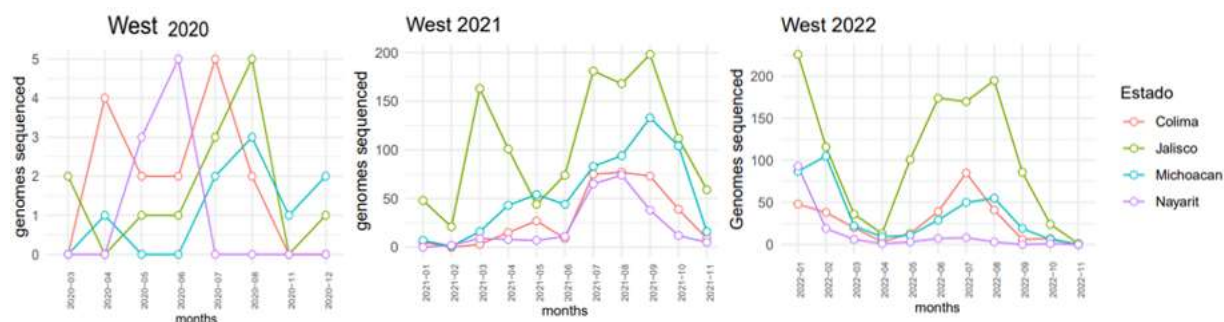
El resto de los estados de esta zona, como se aprecia en la gráfica 9, no alcanzan una cantidad muy significativa.



Gráfica 9. Genomas secuenciados en la zona Centro-Sur del país en los años 2020, 2021 y 2022.

La zona Este (gráfica 10) en el año 2020 se comportó de forma similar en cuanto a la cantidad de secuencias obtenidas por estado, con una pequeña cantidad de 5, a excepción de Michoacán, que solo contabilizó un máximo de 3 en agosto de 2020. Para los años 2021 y 2022, Jalisco sobresalió al incrementar la cantidad de secuencias obtenidas hasta más de 200 en 2022.

El segundo estado fue Michoacán en el año 2021, quien en septiembre de ese año llegó casi a las 150 secuencias. No obstante, en el año 2022 si se notó su separación comparada con Jalisco, al igual que Colima y Nayarit, ya que ninguna de las tres entidades supera los 100 genomas.



Gráfica 10. Genomas secuenciados en la zona Este del país en los años 2020, 2021 y 2022.

Los genomas secuenciados en la zona Suroeste en el año 2020 apenas rebasaron las 10 secuencias, especialmente en el caso de Chiapas y Oaxaca, quienes mantuvieron cifras similares en el 2021.

Caso distinto para Tabasco y Veracruz donde el número creció, pues en el año 2021 se secuenciaron más de 200 genomas, y en especial en junio de ese año, se tuvieron más de 400 secuencias.

En el año 2022 el comportamiento de la gráfica se ve muy similar para todos los estados de la zona, a inicio de año se obtuvieron entre 150 y 250 muestras, para marzo y abril la cifra bajó, y en julio sólo aumentó a 150 para Guerrero y Tabasco.

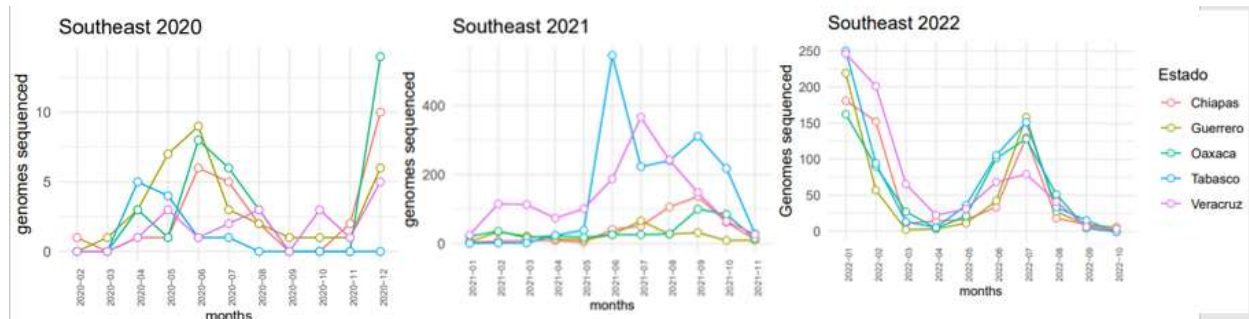


Gráfico 11. Genomas secuenciados en la zona suroeste del país en los años 2020, 2021 y 2022.

En la gráfica 12 se observa la secuenciación generada en la zona sur del país, a lo largo de tres años (2020, 2021 y 2022): el estado con mayor recopilación de información fue Yucatán, seguido de Quintana Roo y por último Campeche.

El año en que menos genomas se secuenciaron fue en 2020, donde el máximo fue de 50, y el mayor número se obtuvo en 2021 con más de 600 secuencias registradas.

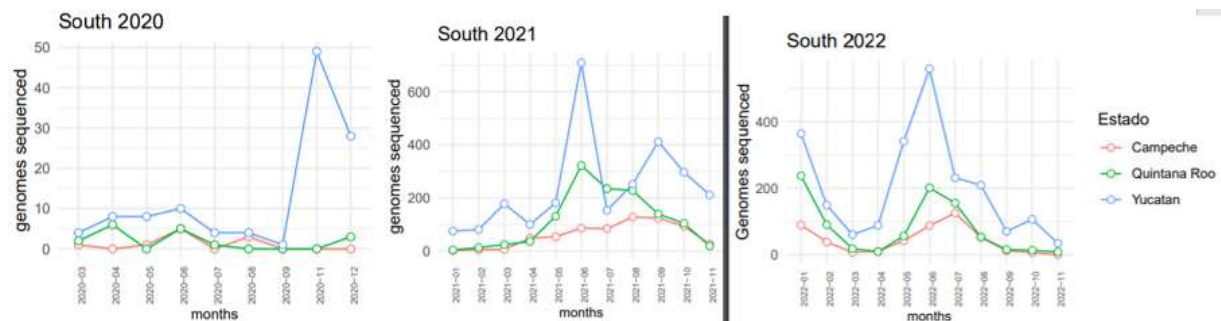


Gráfico 12. Genomas secuenciados en la zona sur del país en los años 2020, 2021 y 2022.

5.4 Instituciones que secuenciaron (Secuencias por laboratorio)

El laboratorio que ha secuenciado la mayor cantidad de genomas del virus SARS-CoV-2 es INMEGEN, con un total de 11,701 secuencias. Este laboratorio ha realizado una contribución significativa en términos de secuenciación genómica del virus en México.

Por otro lado, hay varios laboratorios que han secuenciado solo una o unas pocas secuencias del virus SARS-CoV-2. Estos laboratorios incluyen CIADJ, LABOPAT, LESP-H, NHRC, UASLP, UUSMD_CRUZROJA, CICESE, HGM, IMSS, INCMNSZ, INER-INR, y UGA_HRAEI_SSA. Cada uno de ellos ha secuenciado menos de 50 genomas.

En cuanto a la distribución general, algunos laboratorios han realizado una cantidad significativa de secuenciaciones, como INMEGEN, INER-IMSS, IBT-IMSS, y SEARCH, que han secuenciado miles de genomas cada uno. Otros laboratorios, como InDRE, LANGEBIO, INER-IBT, INER-INMEGEN, CIAD-LANIIA y NYGC, también han realizado una cantidad considerable de secuenciaciones, con cientos o miles de genomas. Hasta el año 2021, se secuenciaron aproximadamente 2,500 genomas de SARS-CoV-2 en EUA, esto porque el CICESE manda secuencias al instituto SEARCH. El COVIGEN, hasta 2021 secuenció 20,503 genomas y el resto de los laboratorios de México 25,121 genomas.

Como se observa en el gráfico 13, el INMEGEN es el laboratorio que recolectó el mayor número de genomas secuenciados en el periodo 2020-2022, seguido por el InDRE y el IBT. En el gráfico 14 se observa también un listado de laboratorios que secuenciaron genomas de SARS-CoV-2, sin embargo, su recopilación fue menor.

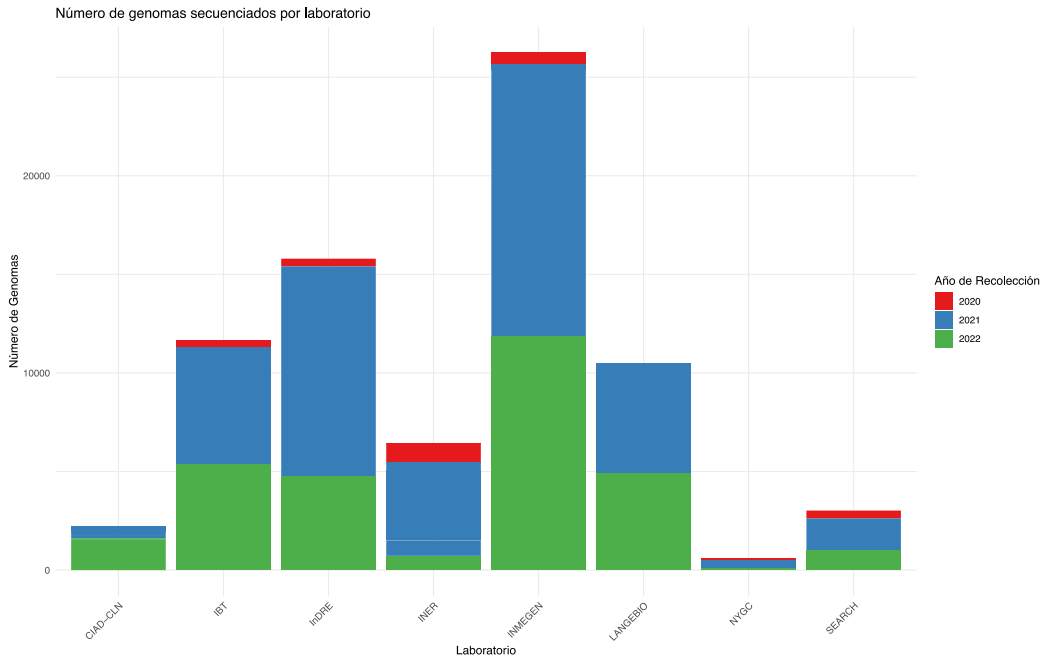


Gráfico 13. Laboratorios con mayor número de genomas de SARS-CoV-2 secuenciados en México en los años 2020 a 2022.

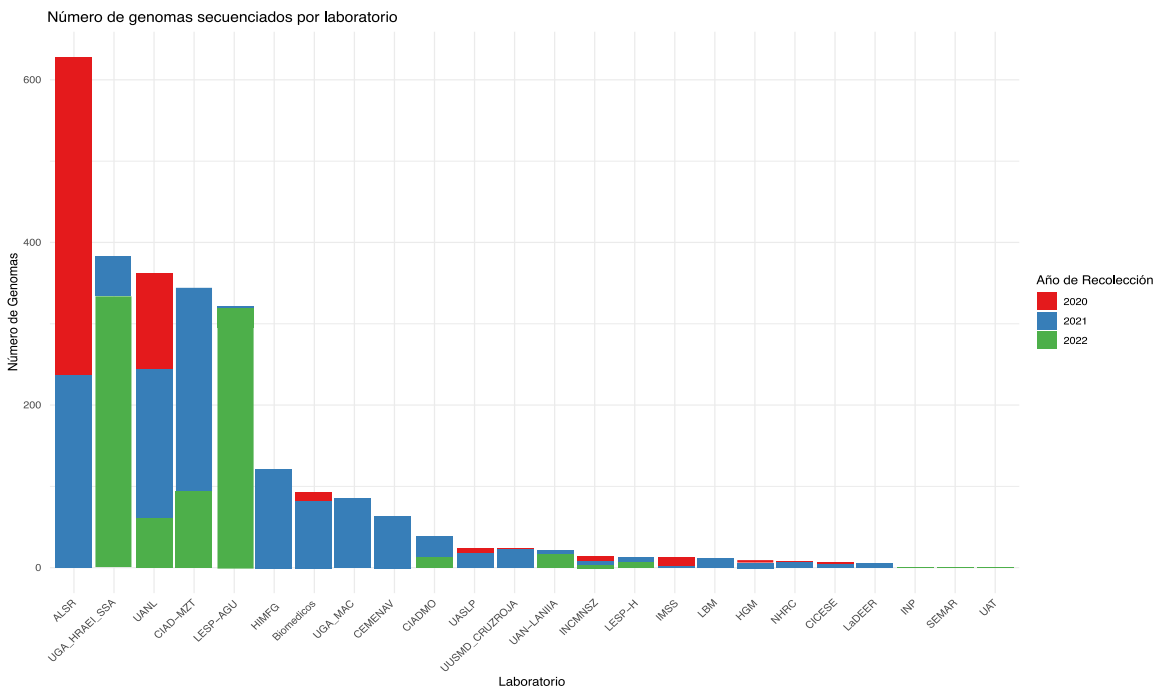


Gráfico 14. Laboratorios con menor número de genomas SARS-CoV-2 secuenciados en México, que han secuenciado genomas en los años 2020 a 2022.

6. Vacunas para SARS-COV-2

Desde el inicio de la pandemia por SARS-COV-2, los esfuerzos mundiales para la pronta generación y aplicación de una vacuna fueron un punto de alta importancia. El registro de la creación más rápida de una vacuna se tiene en este momento con un tiempo récord de menos de un año, esto para atender la emergencia sanitaria por la Covid-19. Lo que normalmente lleva entre 10 a 15 años de desarrollo e investigación científica, se logró en muy poco tiempo y generó un avance científico importante (figura 14).

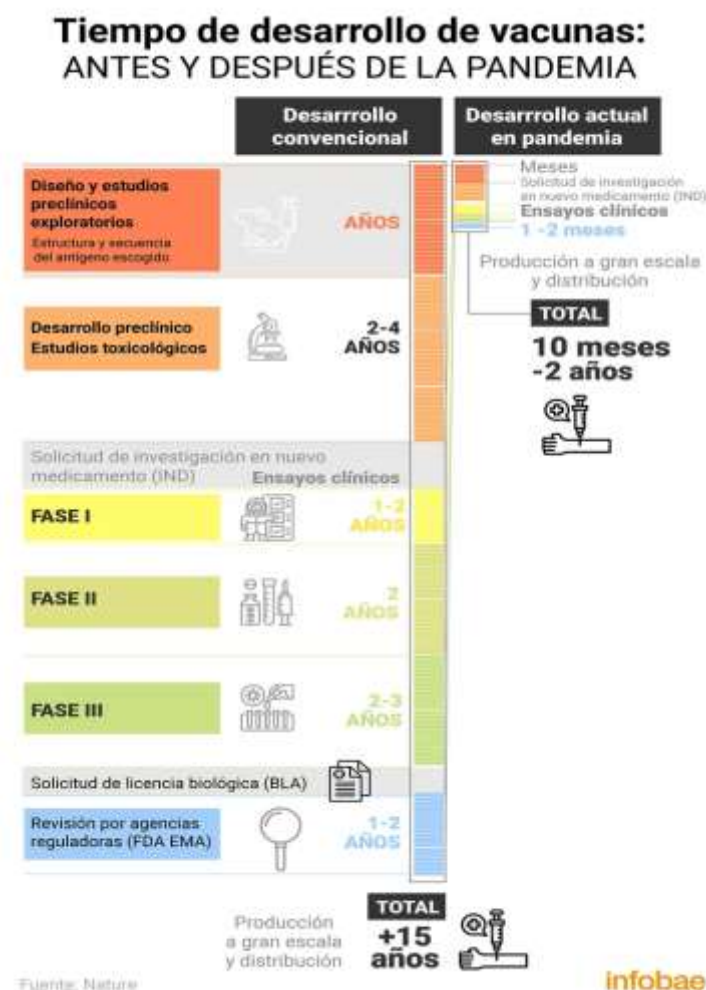


Figura 15. Tiempo del desarrollo de las vacunas en la historia vs tiempo de desarrollo de vacuna contra la Covid-19 (“Vacunas seguras en tiempo récord: cómo se aceleró el desarrollo contra el COVID en menos de un año” 2023).

6.1 Vacunas aplicadas en México para SARS-COV-2

En México se implementó el plan nacional de vacunación, en el cual se dio paso a la fase III de los estudios clínicos de las diversas vacunas creadas por distintos laboratorios del mundo. El eje de priorización para la aplicación de las vacunas fue diseñado por un grupo técnico asesor en vacunación (GTAV), el cual tomó en cuenta diversos factores, tales como:

1. Edad de las personas (a mayor edad es mayor el riesgo)
2. Comorbilidades
3. Grupos de atención prioritaria
4. Comportamiento de la epidemia

Debido a la emergencia sanitaria, en México se autorizaron y aplicaron las siguientes vacunas:

Tabla 6. Desarrollos vacunales contra SARS-CoV-2 aplicados en México

Compañía Farmacéutica	Denominación/ nombre de la vacuna	Biofármaco	Formulación/ Diseño	Eficacia (%)	Dosis	Aprobado por COFEPRIS	Aplicada en México
Pfizer S.A. de C.V.	Pfizer BioNTech	BNT162b2	ARN Mensajero	95	2	Sí	Sí
Astrazeneca S.A. de C.V.	Vaxzervia	AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19	Vector viral no replicante	76	2	Sí	Sí
Cansino Biologics Inc.	Convidencia	Ad5-nCoV	Vector viral no replicante	68.8	1	Sí	Sí
Centro Nacional Gamaleya	Sputnik V	Ad26+Ad5	Vector viral no replicante	97.5	2	Sí	Sí
Moderna Inc.	Moderna	ARNm-1273	ARN Mensajero	95	2	Sí	Sí
Centro de Ingeniería Genética y	Abdala	Abdala	Subunidades proteicas	92.3	3	Sí	Sí

Biotecnología							
Instituto Finlay de Vacunas	Soberana	Soberana 02	Subunidades proteicas	85.7	2	Sí	Sí
CONAHCYT Y Avi-Mex, S. A. de C. V.	AVX/COVID-12- HEXAPRO (Patria)	AVX/COVID-12- HEXAPRO	Vector viral no replicante	No reportado aún		Sí	En los ensayos clínicos

6.1.1 Vacuna Pfizer

La vacuna creada por Pfizer S.A. de C.V. (BNT162b2), es una vacuna de ARN modificada con nucleósidos, la cual se formula con nanopartículas lipídicas, estas codifican una proteína de pico de longitud completa del SARS-CoV-2 estabilizada por perfusión y anclada a la membrana (Polack et al. 2020). Fue aprobada por la FDA el 23 de agosto de 2021, después de cumplir con los requisitos de eficacia, fabricación y seguridad de la FDA (“Artículo completo: Una revisión exhaustiva de las vacunas contra el SARS-CoV-2: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson” 2023).

Esta vacuna tiene una eficacia del 95 % en la prevención de la COVID-19 (intervalo creíble del 95 %, 90,3 a 97,6) considerando la aplicación de dos dosis en personas de 16 o más años. Su perfil de seguridad es de una mediana de 2 meses y se caracteriza por solo generar un dolor leve a moderado a corto plazo en el lugar de la inyección, fatiga y dolor de cabeza (Polack et al. 2020).

Esta vacuna se caracteriza porque tiene un ARNm modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína del pico del SARS-CoV-2, específicamente para el antígeno S2-P, y se administra en nanopartículas lipídicas para una administración más eficiente en las células hospedadoras. Para evaluar la eficacia de esta vacuna, se usó como medida la respuesta de los anticuerpos de unión contra S2-P. El potente sistema de administración de nanopartículas de lípidos utilizado por la vacuna en combinación con el uso de nucleótidos modificados que evitan la activación temprana de genes asociados con el interferón son características únicas que contribuyen a su eficacia (“Una revisión exhaustiva de las vacunas contra el SARS-CoV-2: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson” 2023).

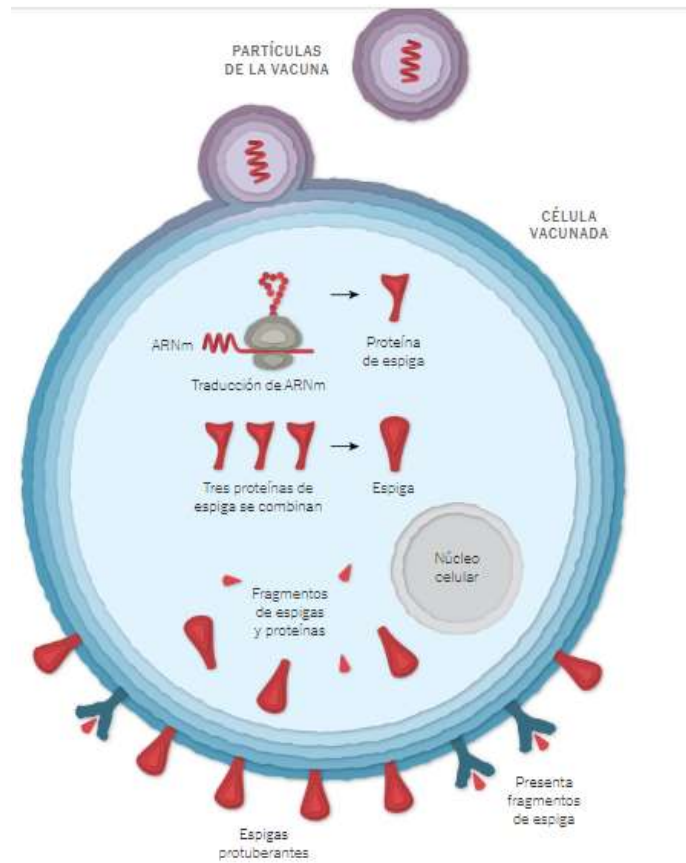


Figura 16. interacción célula-vacuna (Corum y Zimmer 2021).

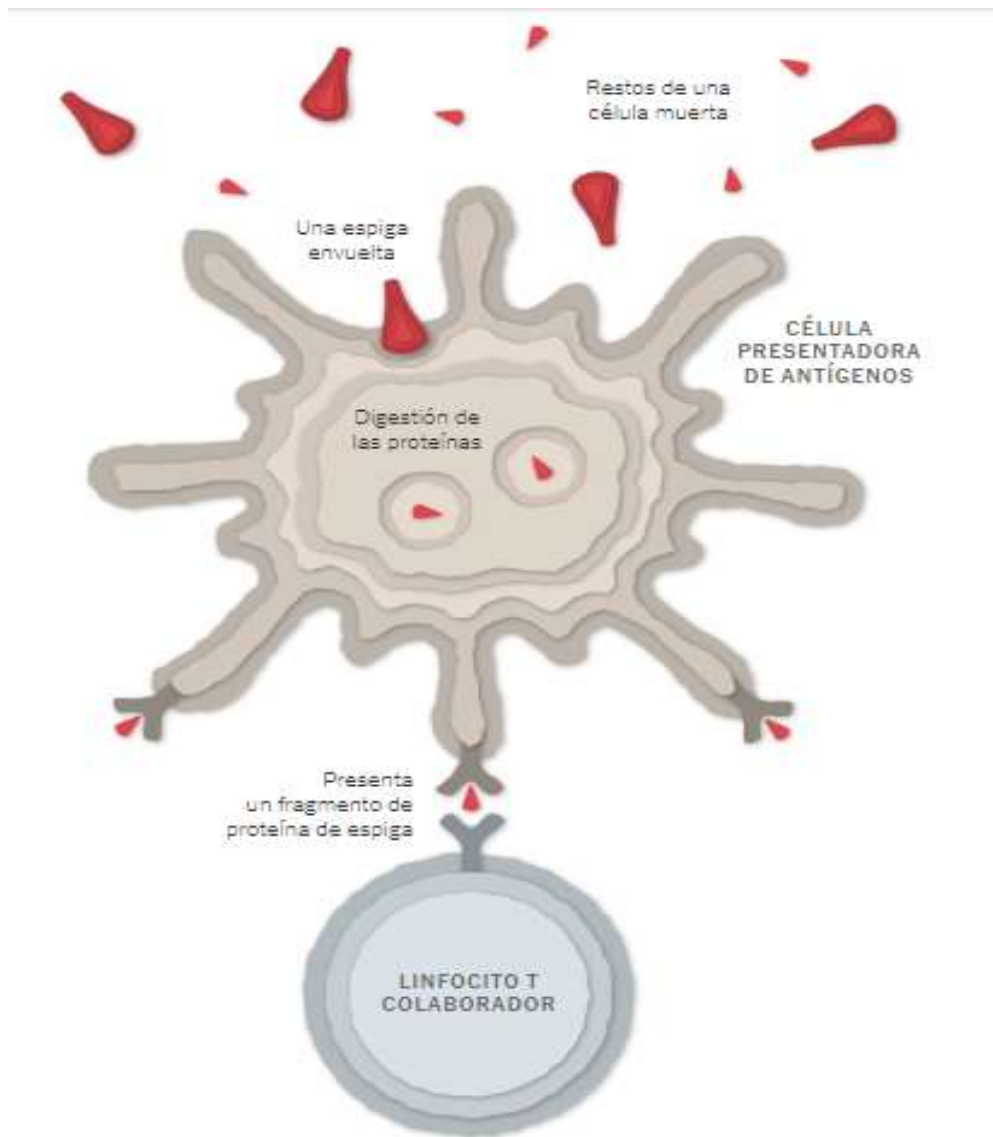


Figura 17. Presentación de los fragmentos de la proteína S en la superficie de la célula (Corum y Zimmer 2021).

Como se muestra en la figura 15, la vacuna interactúa con la célula humana, cuando los fragmentos de la proteína S se fusionan, se libera el ARNm contenido en las partículas inyectadas. Por su parte, la célula humana traduce el material genético y ensambla la proteína S, la cual se adapta en la superficie de la célula, lo que permite que ocurra la respuesta inmune pues se reconoce esta proteína en la célula (Corum y Zimmer 2021).

Cuando esta célula muere, los fragmentos son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (figura 24) (Corum y Zimmer 2021). La célula presenta fragmentos de la proteína espiga en su superficie y luego los linfocitos T inician la cadena de reacción para atacar la infección detectada. Algunos linfocitos B logran unirse a la proteína S formada y los linfocitos B activados secretan los anticuerpos para contrarrestar y atacar la proteína de espiga, como se observa en la figura 16 (Corum y Zimmer 2021).

6.1.2 Vacuna AstraZeneca

La vacuna desarrollada por el laboratorio AstraZeneca es una vacuna monovalente compuesta de un único vector de adenovirus de chimpancé recombinante de replicación deficiente (ChAdOx1) que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Después de la administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa localmente estimulando las respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos neutralizantes (“Información_para_los_Profesionales_de_la_Salud.pdf” 2023).

Esta vacuna tiene una eficacia del 63,09% (intervalo de confianza del 95%: 51,81; 71,73) contra la infección sintomática por SARS-CoV-2, al administrar dos dosis con un intervalo de separación de 4-12 semanas, de acuerdo con los reportes emitidos luego de los estudios clínicos; mencionar también que, durante dichos estudios, no se registró ningún síntoma grave ni ninguna hospitalización (“WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.1-spa.pdf” 2023).

En cuanto a la vacuna de Moderna, su mecanismo es similar al de la vacuna de Pfizer: se caracteriza porque tiene un ARNm modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína del pico del SARS-CoV-2 y se administra en nanopartículas lipídicas para una administración más eficiente en las células huésped (Patel et al. 2022).

El ARNm codifica específicamente para el antígeno S2-P, que consiste en la glicoproteína SARS-CoV-2 con un ancla transmembrana. Las respuestas de

anticuerpos de unión contra S2-P se usaron como método para evaluar la eficacia. El objetivo de la vacuna es provocar respuestas de células B y T contra la proteína de punta (Patel et al. 2022).

6.1.3 Vacuna Sputnik V (Vacuna no aprobada por la OMS)

La vacuna "Sputnik V" es la primera vacuna registrada del mundo cuya base fue de vectores adenovirales humanos y la única hasta el momento, cuya eficacia es del 97,6%, de acuerdo a los estudios realizados en un período entre el 5 de diciembre de 2020 y el 31 de marzo de 2021 ("Sobre Sputnik V" 2023).

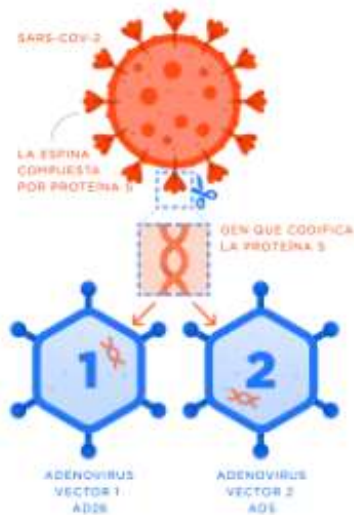
Esta vacuna utiliza un enfoque de refuerzo heterogéneo, el cual se basa en el uso de dos vectores diferentes para dos inyecciones, lo que crea una inmunidad más fuerte ("Sobre Sputnik V" 2023).

Con esta vacuna se producen títulos de anticuerpos neutralizantes protectores contra nuevas cepas, incluidas Alpha B.1.1.7, Beta B.1.351, Gamma P.1, Delta B.1.617.2 y B.1.617.3 y las variantes identificadas en Moscú B.1.1.141 y B.1.1.317 con mutaciones en el dominio de unión al receptor (RBD), por eso se resumió que los resultados de diversos estudios muestran que la vacuna fue bien tolerada y produjo respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares en adultos sanos ("Sobre Sputnik V" 2023; Tikhvatulin et al. 2021).

Como se observa en la figura 17, el principio usado en esta vacuna, es la introducción del gen que codifica a la proteína de espiga o proteína S, en un adenovirus, altamente conocido por la célula humana. De esta forma se crea un "vector" que, al penetrar la célula, desencadena la formación de anticuerpos. Una segunda dosis de esta vacuna, basada en otro vector adenoviral genera una mayor estimulación de la respuesta inmunitaria y por ello da como resultado, una protección mayor ("Sobre Sputnik V" 2023).

Creación del vector

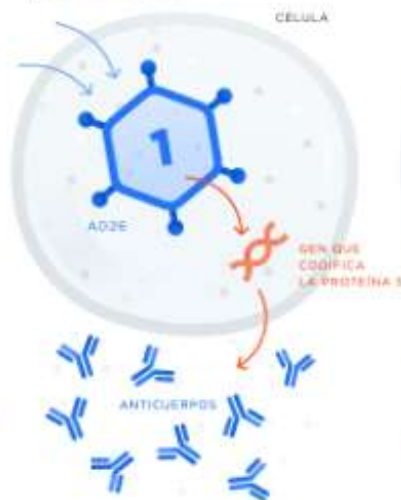
Un **vector** es un virus que carece del gen para su reproducción y se utiliza para transportar material genético de otro virus, contra el que se está vacunando, a una célula. El **vector** no es peligroso para el cuerpo. La vacuna se basa en el vector de adenovirus, que normalmente causa infecciones virales respiratorias agudas:



En cada vector se inserta un gen que codifica la **proteína S** de las espigas del virus SARS-CoV-2. Dichas espigas forman la "corona" que da nombre al virus. Estas espigas ayudan al virus SARS-CoV-2 a introducirse en la célula.

Primera vacunación

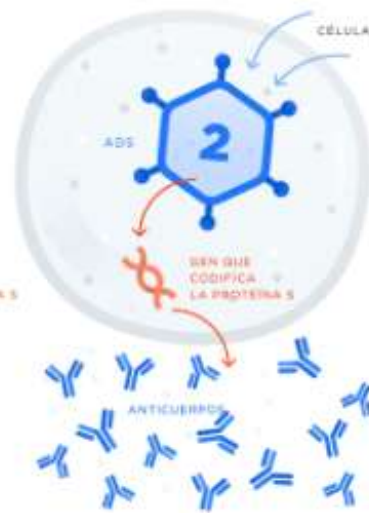
El **vector** con un gen que codifica la **proteína S** del coronavirus penetra en la célula.



El cuerpo sintetiza la **proteína S**. En respuesta, se empieza a generar **inmunidad**.

Segunda vacunación

La vacunación se repite en 21 días.



Una vacuna basada en otro vector adenoviral desconocido para el organismo estimula la respuesta inmunitaria de éste y proporciona **inmunidad a largo plazo**.

El uso de dos vectores es una tecnología única del Centro Gamaleya y distingue a la vacuna rusa de otras vacunas basadas en vectores de adenovirus que se están desarrollando en el mundo.

Figura 18. Función de la vacuna Sputnik V. ("Sobre Sputnik V" 2023).

6.1.4 Vacuna Abdala (Vacuna no aprobada por la OMS)

Abdala es una vacuna subunitaria de proteína recombinante desarrollada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba (CIGB), la cual utiliza a la levadura *Pichia pastoris* como microorganismo de expresión (Más-Bermejo et al. 2022).

Su formulación incluye el dominio de unión al receptor de proteína recombinante (RBD) del SARS-CoV-2, con gel de hidróxido de aluminio como adyuvante. El

esquema completo de vacunación consta de tres dosis de 0,5 mL, administradas por vía intramuscular en la región deltoidea los días 0-14-28 (Más-Bermejo et al. 2022).

Los ensayos clínicos realizados mostraron que no representa ningún riesgo su administración porque no se registraron eventos adversos graves, además de tener una eficacia del 92,3 % (Más-Bermejo et al. 2022). Esta vacuna fue aprobada por la COFEPRIS en México para su administración como refuerzo.

6.1.5 Vacuna Soberana 02 (Vacuna no aprobada por la OMS)

Soberana 02 es una vacuna contra la COVID-19 desarrollada por el Instituto Finlay de Cuba. Es una vacuna conjugada, lo que significa que combina dos tipos diferentes de vacunas: una vacuna de subunidad proteica y una vacuna adyuvante. La vacuna de subunidades de proteínas contiene la proteína de pico del SARS-CoV-2, mientras que el adyuvante está diseñado para estimular la respuesta inmunitaria.

Soberana 02 ha demostrado ser segura y eficaz en modelos animales. Actualmente, se encuentra en ensayos clínicos de fase 3 en humanos y, si tiene éxito, podría estar disponible para su uso generalizado en Cuba en un futuro próximo. Esta vacuna fue aprobada por la COFEPRIS en México para su administración como refuerzo.

En el ensayo clínico de Soberana 02 que evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Soberana 02 en dos esquemas vacunales diferentes: homólogo (dos dosis de Soberana 02) y heterólogo (una dosis de Soberana 02 seguida de una dosis de Soberana Plus incluyó a 1000 participantes que fueron asignados al azar a uno de los dos calendarios de vacunación. El resultado primario fue la seguridad de la vacuna, evaluada por la incidencia de eventos adversos. El resultado secundario fue la inmunogenicidad de la vacuna, evaluada por los niveles de anticuerpos contra la proteína de punta del SARS-CoV-2.

Los resultados del estudio mostraron que la vacuna Soberana 02 fue segura y bien tolerada en ambos esquemas vacunales. La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos y no se informaron eventos adversos graves.

En términos de inmunogenicidad, la vacuna Soberana 02 provocó altos niveles de anticuerpos contra la proteína del pico del SARS-CoV-2 en ambos esquemas de vacunación. Los niveles de anticuerpos fueron mayores en el grupo heterólogo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En general, los resultados del estudio sugieren que la vacuna Soberana 02 es una vacuna segura y eficaz contra el COVID-19. La vacuna se puede usar en un programa de vacunación homólogo o heterólogo, y ambos programas parecen ser igualmente efectivos.

6.2 Vacunas desarrolladas en México: PATRIA (Vacuna no aprobada por la OMS)

La vacuna Patria es un proyecto conjunto entre el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) y el Laboratorio Avi-Mex, S. A. de C. V. Aunque el modelo fue adquirido en Nueva York, todo el proceso final de manufactura y los estudios clínicos se llevaron a cabo en México, lo que la convierte en una vacuna de origen mexicano.

Es generada mediante la modificación de la espiga mediante la fusión C-terminal con los dominios transmembrana y C-terminal de la proteína de fusión de NDV para mejorar la incorporación de la espiga en las partículas de NDV (Lara-Puente et al. 2021). El vector viral que se utiliza es el de la enfermedad de Newcastle, que no es dañina en humanos, y que ha sido utilizada en los laboratorios Avimex durante 15 años. (“5 puntos clave de Patria, la vacuna mexicana contra Covid-19” 2023).

De acuerdo con lo reportado por CONAHCYT, Patria permite expresar la proteína S del virus SARS-CoV-2, y así provocar la respuesta inmunológica deseada (“5 puntos clave de Patria, la vacuna mexicana contra Covid-19” 2023).

Para el desarrollo de la vacuna mexicana patria, se utilizó un modelo porcino con aplicación intranasal e intramuscular, donde para ambos se obtuvieron fuertes respuestas de generación de anticuerpos.

No se encontraron reacciones adversas en los animales de experimentación a ningún nivel de dosis o vía de administración, lo que indica que la vacuna experimental AVX/COVID-12-HEXAPRO (Patria) es segura y altamente inmunogénica en el modelo porcino (Lara-Puente et al. 2021).

Los primeros resultados obtenidos tras realizar los estudios clínicos en humanos, reflejan que hay una generación alta de anticuerpos. A su vez, no se observó ningún evento adverso grave en los individuos participantes del estudio.

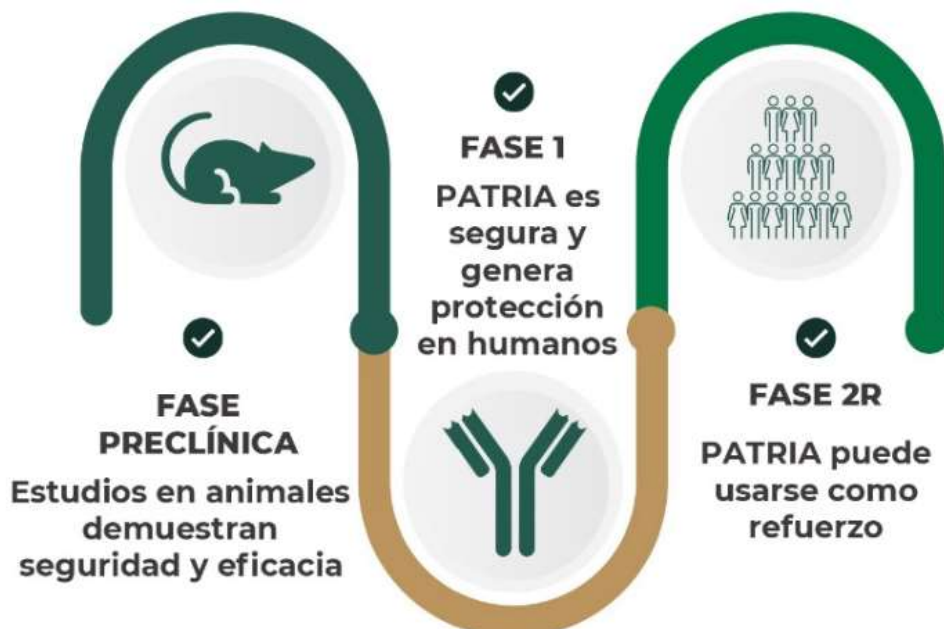


Figura 19. Resultados relevantes en estudios preclínicos y clínicos de la vacuna Patria (“REGÍSTRATE – Estudio clínico fase final vacuna Patria” 2023).

7.Fármacos contra SARS-COV-2

La aparición repentina de la covid-19 generó todo un revuelo en la comunidad científica y médica con el objetivo de acabar con la pandemia lo más pronto posible. Por ello se inició el rápido desarrollo de vacunas y medicamentos, así como probar los ya existentes, todo en ánimos de ayudar a la población.

A continuación, se describirán los medicamentos que se emplearon a lo largo de la pandemia.

7.1 Remdesivir

El remdesivir es un profármaco análogo de nucleótido, el cual tiene una actividad de amplio espectro contra algunos virus de varias familias (Lamb 2020). Los coronavirus tienen una enzima correctora (exoribonucleasa) que corrige errores en la secuencia de RNA, lo que potencialmente limita los efectos de los análogos, pero remdesivir puede evadir esta corrección de pruebas. En el laboratorio, la mutación viral puede generar resistencia al remdesivir, pero los virus mutantes son menos infecciosos (Ferner y Aronson 2020).

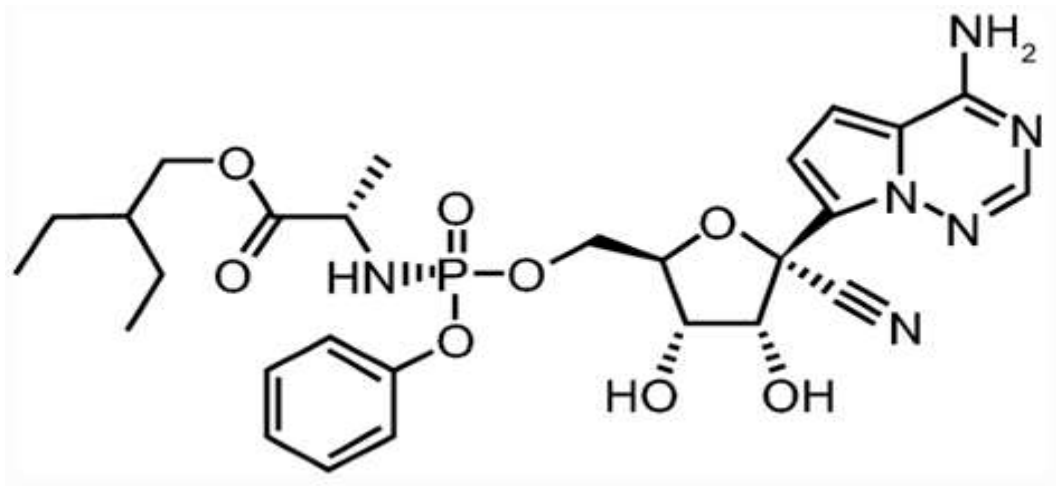


Figura 21. Estructura química de Remdesivir (Lamb 2020).

En febrero de 2020 dieron inicio los ensayos de fase III de remdesivir para tratar la Covid-19. Según los datos de los ensayos multinacionales de fase III, remdesivir recibió una autorización de uso de emergencia en los EE.UU. el 1 de mayo de 2020 (Lamb 2020).

Este fármaco es administrado por vía intravenosa y está disponible como solución y/o polvo liofilizado para infusión durante 30 a 120 minutos. El régimen de dosificación recomendado es una dosis de carga única de 200 mg al día 1 y 100 mg administrados

una vez al día a partir del día 2, para una duración total del tratamiento de al menos 5 días y no más de 10 días (Lamb 2020).

7.2 Paxlovid

Paxlovid (Pfizer) es una combinación de nirmatrelvir y ritonavir en forma farmacéutica de tabletas, desarrollada para el tratamiento y la profilaxis posterior a la exposición de la enfermedad covid-19. El nirmatrelvir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2, mientras que el ritonavir es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y un inhibidor de CYP3A (Lamb 2022).

Su primera autorización fue en diciembre de 2021, en el Reino Unido para el tratamiento de COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave (Lamb 2022).

7.3 Molnupiravir

El molnupiravir es un medicamento oral con una amplia actividad contra los virus que contienen ácido ribonucleico (ARN), el cual inhibe significativamente la replicación del SARS-CoV-2 y su potencia in vitro es similar a la del remdesivir. Está indicado para personas que presentan Covid-19 leve o moderada (no grave) pero que tienen factores de riesgo importantes asociados con una mayor probabilidad de progresión hacia COVID-19 grave o crítica (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

El molnupiravir es un profármaco que, al ser metabolizado, se convierte en ribonucleósido β -D-N4- hidroxicitidina (NHC) en el plasma. El NHC se distribuye en las células y la enzima quinasa lo transforma en ribonucleósido trifosfato (NHC-TP), que es farmacológicamente activo; la polimerasa del ARN viral lo incorpora al genoma viral, lo que da como resultado una acumulación de errores que conduce a la inhibición

de la replicación del virus. Este mecanismo de acción se conoce como catástrofe de error viral (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

7.4 Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor oral selectivo de la quinasa Janus 1/2 con propiedades antiinflamatorias conocidas que se aprobó por primera vez para tratar la artritis reumatoide (AR) de moderada a grave, pero que luego mostró una eficacia considerable en el control de las respuestas inflamatorias exageradas que ocurren en una amplia gama de enfermedades (Assadiasl et al. 2021; Marconi et al. 2021).

Tuvo un perfil de seguridad similar al del estándar de atención solo y se asoció con una reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados adultos con COVID-19, sin embargo, a pesar de los resultados generales alentadores, se han observado muchos efectos adversos en pacientes tratados con baricitinib, que van desde infecciones simples hasta un mayor riesgo de neoplasias malignas, particularmente en el uso a largo plazo (Assadiasl et al. 2021; Marconi et al. 2021).

7.5 Otros fármacos

Durante la pandemia de COVID-19, se ha investigado el uso de inhibidores de la serina proteasa TMPRSS2 como posibles tratamientos. Se ha descubierto que el virus SARS-CoV-2 utiliza la proteína TMPRSS2 para el ensamblaje de la proteína S viral y la entrada en las células huésped. Un inhibidor de serina proteasa llamado mesilato de camostat, que ha sido probado clínicamente y se comercializa, ha demostrado ser capaz de bloquear parcialmente la infección por SARS-CoV y HCoV-NL63 en células HeLa que expresan ACE2 y TMPRSS2 (McKee et al. 2020).

En un estudio realizado en células pulmonares humanas Calu-3, se investigó el efecto de la inhibición de TMPRSS2 utilizando el mesilato de camostat en la infección por SARS-CoV-2. Los resultados mostraron que la inhibición de TMPRSS2 mediante el

mesilato de camostat redujo significativamente la infección por SARS-CoV-2 en estas células pulmonares.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de la serina proteasa TMPRSS2, como el mesilato de camostat, podrían ser una estrategia potencial para limitar la infección y replicación del SARS-CoV-2. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos estudios se han realizado en entornos de laboratorio y se necesitan investigaciones adicionales para evaluar la eficacia y seguridad de estos inhibidores en estudios clínicos y su aplicabilidad como tratamiento para COVID-19 (McKee et al. 2020).

8. Conclusiones

Describir las características generales de la familia *Coronaviridae*, incluyendo su estructura viral, ciclo de replicación y patrones de transmisión.

A lo largo de este trabajo monográfico de actualización, y tras una exhaustiva investigación, se logró describir de forma general a la familia *Coronaviridae*, así como al virus SARS-CoV-2 y su origen.

Se analizaron los principales procesos evolutivos de los coronavirus, como mutaciones, recombinaciones y cuasiespecies, los cuales fueron claves durante las principales olas de la pandemia en México ya que a partir de ellos surgieron las variantes circulantes del SARS-CoV-2.

Se describieron las principales vacunas y fármacos utilizados en la prevención y tratamiento del SARS-CoV-2 en México, las cuales han sido autorizadas por la entidad sanitaria competente del país. También se encontraron algunos desarrollos de fármacos que aun están en pruebas preclínicas y clínicas para su uso contra este virus.

Referencias bibliográficas:

- 2021, Por Juan Dillon 22 de Marzo de. 2022. "La recombinación de variantes del SARS-CoV-2, en la mirada de los científicos". *infobae*. Consultado junio 24. <https://www.infobae.com/tendencias/2021/03/22/la-recombinacion-de-variantes-del-sars-cov-2-en-la-mirada-de-los-cientificos/>.
- Álvarez-Díaz, Diego A., Katherine Laiton-Donato, Carlos Franco-Muñoz, y Marcela Mercado-Reyes. 2020. "Secuenciación del SARS-CoV-2: la iniciativa tecnológica para fortalecer los sistemas de alerta temprana ante emergencias de salud pública en Latinoamérica y el Caribe". *Biomédica* 40 (Suppl 2): 188–97. doi:10.7705/biomedica.5841.
- Amicone, Massimo, Vítor Borges, Maria João Alves, Joana Isidro, Líbia Zé-Zé, Sílvia Duarte, Luís Vieira, Raquel Guiomar, João Paulo Gomes, y Isabel Gordo. 2022. "Mutation rate of SARS-CoV-2 and emergence of mutators during experimental evolution". *Evolution, Medicine, and Public Health* 10 (1): 142–55. doi:10.1093/emph/eoac010.
- Andersen, Kristian G., Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes, y Robert F. Garry. 2020. "The proximal origin of SARS-CoV-2". *Nature Medicine* 26 (4): 450–52. doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
- "Artículo completo: Una revisión exhaustiva de las vacunas contra el SARS-CoV-2: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson". 2023. Consultado abril 19. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.2002083>.
- Assadiasl, Sara, Yousef Fatahi, Banafsheh Mosharmovahed, Bahareh Mohebbi, y Mohammad Hossein Nicknam. 2021. "Baricitinib: From Rheumatoid Arthritis to COVID-19". *Journal of Clinical Pharmacology* 61 (10): 1274–85. doi:10.1002/jcph.1874.
- Bakhiet, Moiz, y Sebastien Taurin. 2021. "SARS-CoV-2: Targeted Managements and Vaccine Development". *Cytokine & Growth Factor Reviews* 58 (abril): 16–29. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.11.001.
- Bhiman, Jinal. s/f. "The Continuous Evolution of SARS-CoV-2 in South Africa: A New Lineage with Rapid Accumulation of Mutations of Concern and Global Detection", 18.
- Brant, Ayslan Castro, Wei Tian, Vladimir Majeraciak, Wei Yang, y Zhi-Ming Zheng. 2021. "SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication". *Cell & Bioscience* 11 (1): 136. doi:10.1186/s13578-021-00643-z.
- Cadena-Zamudio, Jorge, Marcos Martínez-Peña, Luis Guzman, y Ramón Arteaga-garibay. 2016. "APLICACIÓN DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL ESTUDIO Y EXPLORACIÓN DE DIVERSIDAD MICROBIANA Y SU APROVECHAMIENTO BIOTECNOLÓGICO". *AGROPRODUCTIVIDAD* 9 (febrero): 13.
- Castelán-Sánchez, Hugo G, Luis Delaye, Rhys P D Inward, y Simon Dellicour. s/f. "Comparing the Evolutionary Dynamics of Predominant SARS-CoV-2 Virus Lineages Co-Circulating in Mexico", 29.
- Castelán-Sánchez, Hugo G., León P. Martínez-Castilla, Gustavo Sganzerla-Martínez, Jesús Torres-Flores, y Gamaliel López-Leal. 2022. "Genome Evolution and Early Introductions of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico". medRxiv. doi:10.1101/2022.07.13.22277603.
- CDC. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)". *Centers for Disease Control and Prevention*. febrero 11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
- Cedro-Tanda, Alberto, Laura Gómez-Romero, Guillermo de Anda-Jauregui, Dora Garnica-López, Yair Alfaro-Mora, Sonia Sánchez-Xochipa, Eulices F. García-García, et al. 2022. "Early Genomic, Epidemiological, and Clinical Description of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Mexico City". *Viruses* 14 (3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute: 545. doi:10.3390/v14030545.
- Chakraborty, Chiranjib, Ashish Ranjan Sharma, Manojit Bhattacharya, Govindasamy Agoramoorthy, y Sang-Soo Lee. 2021. "Evolution, Mode of Transmission, and Mutational Landscape of Newly Emerging SARS-CoV-2 Variants". *MBio* 12 (4): e0114021. doi:10.1128/mBio.01140-21.
- "Coronavirus". 2022. Consultado mayo 17. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- Corum, Por Jonathan, y Carl Zimmer. 2021. "Cómo funciona la vacuna de Pfizer-BioNTech". *The New York Times*, enero 21, sec. Health. <https://www.nytimes.com/es/interactive/2021/health/pfizer-biontech-vacuna-covid.html>.

- “COVID-19 Map”. 2022. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. Consultado mayo 17. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Díaz-Castrillón, Francisco Javier, y Ana Isabel Toro-Montoya. 2020. “SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia”. *Medicina y Laboratorio* 24 (3): 183–205. doi:10.36384/01232576.268.
- Domingo, Esteban. 2002. “Quasispecies Theory in Virology”. *Journal of Virology* 76 (1): 463–65. doi:10.1128/JVI.76.1.463-465.2002.
- Eiros, J.M., y M. Hernández. 2022. “La evolución en variantes del SARS-CoV-2 y su repercusión clínica y sanitaria”. *Revista Clínica Española*, enero. doi:10.1016/j.rce.2021.12.004.
- Elsevier, y Elsevier Connect. 2022. “Virología. Estructura del virión, la partícula vírica”. *Elsevier Connect*. Consultado abril 21. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-virologia-estructura-del-virion-particula-virica>.
- Fehr, Anthony R., y Stanley Perlman. 2015. “Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis”. *Coronaviruses* 1282 (febrero): 1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Giovanetti, Marta, Francesca Benedetti, Giovanni Campisi, Alessandra Ciccozzi, Silvia Fabris, Giancarlo Ceccarelli, Vittoradolfo Tambone, et al. 2021. “Evolution Patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on Its Genome Variants”. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 538 (enero): 88–91. doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.102.
- “GISAID - Misión”. 2022. Consultado mayo 23. <https://www.gisaid.org/about-us/mission/>.
- “GISAID - NextStrain”. 2022. Consultado junio 16. <https://www.gisaid.org/phylogenetics/global/nextstrain/>.
- González, María Santamaría, y José Miguel Lezana Rosales. s/f. “TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS).”
- Gutierrez, Bernardo, Hugo G. Castelán Sánchez, Darlan da Silva Candido, Ben Jackson, Shay Fleishon, Renaud Houzet, Christopher Ruis, et al. 2022. “Emergence and Widespread Circulation of a Recombinant SARS-CoV-2 Lineage in North America”. *Cell Host & Microbe* 30 (8): 1112-1123.e3. doi:10.1016/j.chom.2022.06.010.
- Hidalgo, Paloma, Margarita Valdés, y Ramón A. González. 2021. “Molecular Biology of Coronaviruses: An Overview of Virus-Host Interactions and Pathogenesis”. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México* 78 (1): 4924. doi:10.24875/BMHIM.20000249.
- Holmes, Edward C., Stephen A. Goldstein, Angela L. Rasmussen, David L. Robertson, Alexander Crits-Christoph, Joel O. Wertheim, Simon J. Anthony, et al. 2021a. “The Origins of SARS-CoV-2: A Critical Review”. *Cell* 184 (19): 4848–56. doi:10.1016/j.cell.2021.08.017.
- . 2021b. “The Origins of SARS-CoV-2: A Critical Review”. *Cell* 184 (19): 4848–56. doi:10.1016/j.cell.2021.08.017.
- “How Nanopore Sequencing Works”. 2021. *Oxford Nanopore Technologies*. noviembre 29. <https://nanoporetech.com/support/how-it-works>.
- Hu, Ben, Xingyi Ge, Lin-Fa Wang, y Zhengli Shi. 2015. “Bat Origin of Human Coronaviruses”. *Virology Journal* 12 (1): 221. doi:10.1186/s12985-015-0422-1.
- Hu, Ben, Hua Guo, Peng Zhou, y Zheng-Li Shi. 2021. “Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19”. *Nature Reviews Microbiology* 19 (3): 141–54. doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
- “Información para los Profesionales de la Salud.pdf”. 2023. Consultado mayo 9. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/661196/Información_para_los_Profesionales_de_la_Salud.pdf.
- “Información de la vacuna”. 2023. *Vacuna Covid*. Consultado junio 25. <https://vacunacovid.gob.mx/informacion-de-la-vacuna/>.
- Jackson, Ben, Maciej F. Boni, Matthew J. Bull, Amy Collieran, Rachel M. Colquhoun, Alistair C. Darby, Sam Haldenby, et al. 2021. “Generation and Transmission of Interlineage Recombinants in the SARS-CoV-2 Pandemic”. *Cell* 184 (20): 5179-5188.e8. doi:10.1016/j.cell.2021.08.014.
- Jary, Aude, Valentin Leducq, Isabelle Malet, Stéphane Marot, Elise Klement-Frutos, Elisa Teysou, Cathia Soulié, et al. 2020. “Evolution of Viral Quasispecies during SARS-CoV-2 Infection.” *Clin Microbiol Infect*, 1560.e1-1560.e4.
- Kahn, Jeffrey S., y Kenneth McIntosh. 2005. “History and Recent Advances in Coronavirus Discovery”. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (11): S223. doi:10.1097/01.inf.0000188166.17324.60.

- Kirtipal, Nikhil, Shiv Bharadwaj, y Sang Gu Kang. 2020. "From SARS to SARS-CoV-2, Insights on Structure, Pathogenicity and Immunity Aspects of Pandemic Human Coronaviruses". *Infection, Genetics and Evolution* 85 (noviembre): 104502. doi:10.1016/j.meegid.2020.104502.
- Lamb, Yvette N. 2020. "Remdesivir: First Approval". *Drugs* 80 (13): 1355–63. doi:10.1007/s40265-020-01378-w.
- Lau, Susanna K. P., Patrick C. Y. Woo, Cyril C. Y. Yip, Herman Tse, Hoi-wah Tsoi, Vincent C. C. Cheng, Paul Lee, et al. 2006. "Coronavirus HKU1 and Other Coronavirus Infections in Hong Kong". *Journal of Clinical Microbiology* 44 (6): 2063–71. doi:10.1128/JCM.02614-05.
- Leao, Jair Carneiro, Teresa Paula de Lima Gusmao, Adriana Machado Zarzar, Jair Carneiro Leao Filho, Andreza Barkokebas Santos de Faria, Igor Henrique Morais Silva, Luiz Alcino Monteiro Gueiros, Narendran Andrew Robinson, Stephen Porter, y Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho. 2022. "Coronaviridae—Old Friends, New Enemy!" *Oral Diseases* 28 (S1): 858–66. doi:10.1111/odi.13447.
- MacLean, Oscar A., Spyros Lytras, Steven Weaver, Joshua B. Singer, Maciej F. Boni, Philippe Lemey, Sergei L. Kosakovsky Pond, y David L. Robertson. 2021. "Natural selection in the evolution of SARS-CoV-2 in bats created a generalist virus and highly capable human pathogen". *PLoS Biology* 19 (3): e3001115. doi:10.1371/journal.pbio.3001115.
- Marconi, Vincent C., Athimalaipet V. Ramanan, Stephanie de Bono, Cynthia E. Kartman, Venkatesh Krishnan, Ran Liao, Maria Lucia B. Piruzeli, et al. 2021. "Efficacy and Safety of Baricitinib for the Treatment of Hospitalised Adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Trial". *The Lancet. Respiratory Medicine* 9 (12): 1407–18. doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
- McKee, Dwight L., Ariane Sternberg, Ulrike Stange, Stefan Laufer, y Cord Naujokat. 2020. "Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19". *Pharmacological Research* 157 (julio): 104859. doi:10.1016/j.phrs.2020.104859.
- Medeiros de Figueiredo, Alexandre, Antonio Daponte, Daniela Cristina Moreira Marculino de Figueiredo, Eugenia Gil-García, y Alexandre Kalache. 2021. "Letalidad de la COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico". *Gaceta Sanitaria* 35 (4): 355–57. doi:10.1016/j.gaceta.2020.04.001.
- "OPSHSSMTCOVID19220021_spa.pdf". 2023. Consultado julio 3. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56086/OPSHSSMTCOVID19220021_spa.pdf?sequence=1.
- Patel, Rikin, Mohamad Kaki, Venkat S. Potluri, Payal Kahar, y Deepesh Khanna. 2022. "A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson". *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 18 (1). Taylor & Francis: 2002083. doi:10.1080/21645515.2021.2002083.
- Polack, Fernando P., Stephen J. Thomas, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, et al. 2020. "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine". *New England Journal of Medicine* 383 (27). Massachusetts Medical Society: 2603–15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- Pyrce, Krzysztof, Ben Berkhout, y Lia van der Hoek. 2007. "The Novel Human Coronaviruses NL63 and HKU1". *Journal of Virology* 81 (7): 3051–57. doi:10.1128/JVI.01466-06.
- "¿Qué es lo que sabemos acerca de B.1.1.222, la variante detectada en México? - Medical+Health Clúster A.C." 2021. abril 19. <https://www.mhcluster.org/2021/04/19/que-es-lo-que-sabemos-acerca-de-b-1-1-222-la-variante-detectada-en-mexico/>.
- Quesada, J.A., A. López-Pineda, V.F. Gil-Guillén, J.M. Arriero-Marín, F. Gutiérrez, y C. Carratala-Munuera. 2021. "Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis". *Revista Clínica Española* 221 (2): 109–17. doi:10.1016/j.rce.2020.08.005.
- Rambaut, Andrew, Edward C. Holmes, Aine O'Toole, Verity Hill, John T. McCrone, Christopher Ruis, Louis du Plessis, y Oliver G. Pybus. 2020. "A Dynamic Nomenclature Proposal for SARS-CoV-2 Lineages to Assist Genomic Epidemiology". *Nature Microbiology* 5 (11). Nature Publishing Group: 1403–7. doi:10.1038/s41564-020-0770-5.
- "Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | NHGRI". 2022. *Genome.gov*. Consultado junio 7. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Reaccion-en-cadena-de-la-polimerasa>.

- “REGÍSTRATE – Estudio clínico fase final vacuna Patria”. 2023. *Conacyt*. Consultado mayo 9. <https://conacyt.mx/vacuna-patria/>.
- “Resumen de GenBank”. 2022. Consultado mayo 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>.
- Rodríguez-Maldonado, Abril Paulina, Joel Armando Vázquez-Pérez, Alberto Cedro-Tanda, Blanca Taboada, Celia Boukadida, Claudia Wong-Arámbula, Tatiana Ernestina Nuñez-García, et al. 2021. “Emergence and Spread of the Potential Variant of Interest (VOI) B.1.1.519 Predominantly Present in Mexico”. *medRxiv*. doi:10.1101/2021.05.18.21255620.
- Salud, Secretaría de. 2022. “VARIANTES DEL VIRUS SARS-CoV2”. *gob.mx*. Consultado junio 2. <http://www.gob.mx/salud/articulos/variantes-del-virus-sars-cov2?idiom=es>.
- “Secuenciación: tecnología de Illumina”. 2023. Consultado enero 17. https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/courses/sequencing-illumina-technology-wbt-esp/story_html5.html?iframe.
- “Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2”. 2022. Consultado mayo 23. <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- “Sobre Sputnik V”. 2023. Consultado mayo 3. <https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/>.
- Sun, Fengming, Xiuhua Wang, Shun Tan, Yunjie Dan, Yanqiu Lu, Juan Zhang, Junli Xu, et al. 2021. “SARS-CoV-2 Quasispecies Provides an Advantage Mutation Pool for the Epidemic Variants”. *Microbiology Spectrum* 9 (1): e0026121. doi:10.1128/Spectrum.00261-21.
- Thakur, Suresh, Shalitha Sasi, Sindhu Gopinathan Pillai, Ayantika Nag, Dhananjay Shukla, Ritu Singhal, Sameer Phalke, y G. S. K. Velu. 2022. “SARS-CoV-2 Mutations and Their Impact on Diagnostics, Therapeutics and Vaccines”. *Frontiers in Medicine* 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2022.815389>.
- Tukhvatulin, Amir I., Inna V. Dolzhikova, Dmitry V. Shcheblyakov, Olga V. Zubkova, Alina S. Dzharullaeva, Anna V. Kovyryshina, Nadezhda L. Lubenets, et al. 2021. “An Open, Non-Randomised, Phase 1/2 Trial on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Single-Dose Vaccine ‘Sputnik Light’ for Prevention of Coronavirus Infection in Healthy Adults”. *The Lancet Regional Health – Europe* 11 (diciembre). Elsevier. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100241.
- “Vacunas seguras en tiempo récord: cómo se aceleró el desarrollo contra el COVID en menos de un año”. 2023. *infobae*. Consultado marzo 23. <https://www.infobae.com/america/tendencias-america/2020/12/22/vacunas-seguras-en-tiempo-record-como-se-acelero-el-desarrollo-contra-el-covid-en-menos-de-un-ano/>.
- VanInsberghe, David, Andrew S. Neish, Anice C. Lowen, y Katia Koelle. 2021. “Recombinant SARS-CoV-2 genomes are currently circulating at low levels”. *bioRxiv*, marzo, 2020.08.05.238386. doi:10.1101/2020.08.05.238386.
- Velazquez-Salinas, Lauro, Selene Zarate, Samantha Eberl, Douglas P. Gladue, Isabel Novella, y Manuel V. Borca. 2020. “Positive Selection of ORF1ab, ORF3a, and ORF8 Genes Drives the Early Evolutionary Trends of SARS-CoV-2 During the 2020 COVID-19 Pandemic”. *Frontiers in Microbiology* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.550674>.
- “WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.1-spa.pdf”. 2023. Consultado mayo 9. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340943/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2021.1-spa.pdf>.
- Woo, Patrick C. Y., Susanna K. P. Lau, Chung-ming Chu, Kwok-hung Chan, Hoi-wah Tsoi, Yi Huang, Beatrice H. L. Wong, et al. 2005. “Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia”. *Journal of Virology* 79 (2): 884–95. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
- Zárate, Selene, Blanca Taboada, José Esteban Muñoz-Medina, Pavel Iša, Alejandro Sanchez -Flores, Celia Boukadida, Alfredo Herrera-Estrella, et al. 2022. “The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico”. *Microbiology Spectrum* 10 (2). American Society for Microbiology: e02240-21. doi:10.1128/spectrum.02240-21.
- Zhang, Chao, Anurag Verma, Yuanqing Feng, Marcelo CR Melo, Michael McQuillan, Mateo Hansen, Anastasia Lucas, et al. 2022. “Impact of natural selection on global patterns of genetic variation and association with clinical phenotypes at genes involved in SARS-CoV-2 infection”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119 (21). Proceedings of the National Academy of Sciences: e2123000119. doi:10.1073/pnas.2123000119.

Zhao, Zhongming, Haipeng Li, Xiaozhuang Wu, Yixi Zhong, Keqin Zhang, Ya-Ping Zhang, Eric Boerwinkle, y Yun-Xin Fu. 2004. "Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications". *BMC Evolutionary Biology* 4 (junio): 21. doi:10.1186/1471-2148-4-21.