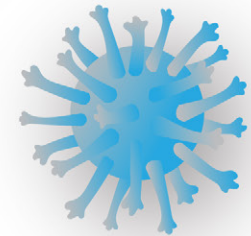
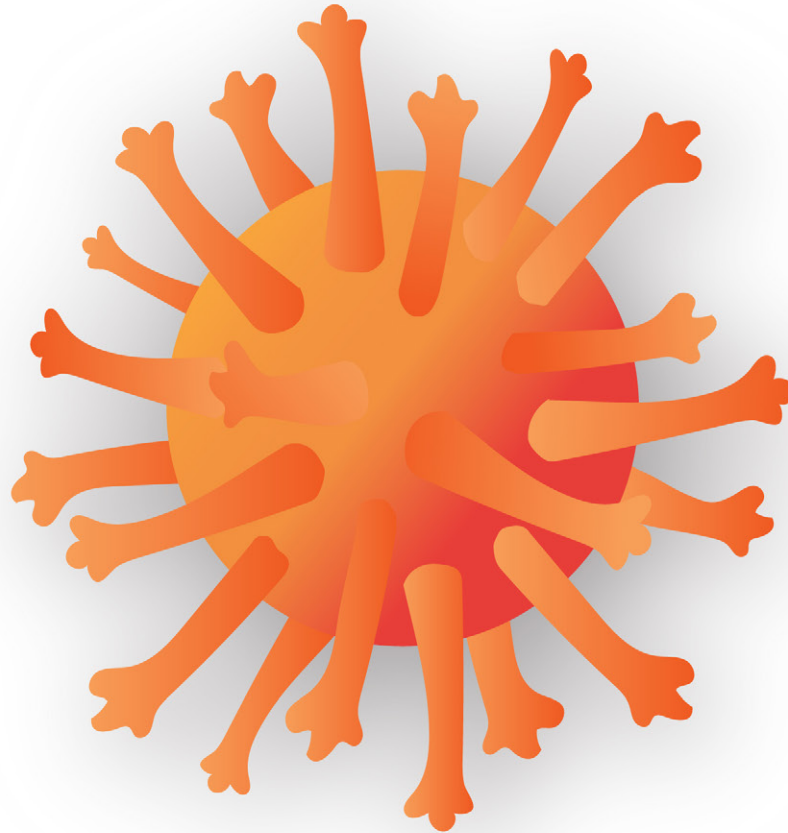
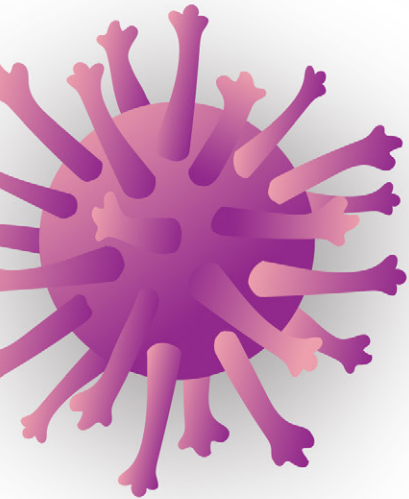


CORONAVIROSI

en animales y humanos



EVOLUCIÓN, PATOGENICIDAD DEL VIRUS Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Coordinación editorial: Margarida Duarte y Teresa Nogueira

FICHA TÉCNICA:

Publicado originalmente en portugués como «Coronavírus dos animais e do Homem: evolução e patogenia do vírus e prevenção de doença, 2020», patrocinado por APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva, Íngreme Post Production, Lda, e INIAV - Instituto Nacional de Investigación Agraria y Veterinaria

Traducción y adaptación: Gonçalo Nieto Almeida

Revisión y corrección de textos:

<https://projects.iniaav.pt/coronavirus/>

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:

Margarida Duarte (INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.; Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde Animal (CIISA-FMV), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal);
Teresa Nogueira INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.; Centro de Ecologia, Evolução Alterações Ambientais (ce3c), Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal).

AUTORES:

Margarida Duarte (INIAV I.P., CIISA-FMV); Teresa Nogueira (INIAV I.P., ce3c-FCUL); Ana Botelho, Sandra Cavaco (INIAV I.P.); Ana Duarte (FMV, ULisboa, CIISA-FMV); Patrícia T. Santos (Dirección General de Alimentación y Veterinaria (DGAV); Rita de Sousa (Instituto Nacional de Salud Dr. Ricardo Jorge (INSA); Sara Portela (NHS, Harrogate and District NHS Foundation Trust, Reino Unido)

DISEÑO GRÁFICO E ILUSTRACIONES:

Celina Botelho

PRÓLOGO

Este es un libro realmente estupendo. Está bien escrito, es científicamente preciso, está bien organizado y tiene unos elegantes gráficos. Sin embargo, lo que más impresiona es la visión holística de la patogénesis y la ecología de los coronavirus que este grupo de veterinarios, biólogos y médicos captan tan bien, ya que esa es su propia naturaleza: entender una enfermedad infecciosa en múltiples animales y su relación dinámica con los humanos.

Los virus son parásitos intracelulares obligatorios, pues precisan de un huésped para replicarse y diseminarse. Como tales, han coevolucionado con otros organismos vivos desde su origen. Cuando surgen en un nuevo huésped no es por generación espontánea, sino porque han saltado la barrera de la especie en la cual estaban confinados. Esto es precisamente lo que ocurrió con la actual pandemia de SARS-CoV-2, en la que un virus, que probablemente se originó en una especie de murciélago no identificada, cruzó la barrera de las especies y obtuvo la capacidad de infectar a los humanos.

Ahora, este mismo virus, el SARS-CoV-2, ha saltado de los humanos a los visones, donde, en comparación, es más virulento. Aun así, no se ha detenido ahí, porque desde estos ha reinfectado a los humanos y no sabemos si los visones permitirán que el virus se extienda a otras especies animales. Esto no es más que la naturaleza siguiendo su curso, todo está directa o indirectamente relacionado. Una de las mayores lecciones de esta pandemia es que la humanidad debe respetar la naturaleza.

Volviendo al libro, en un mundo de viajes en el tiempo, me imagino deleitándome con este libro como estudiante de secundaria o universitario, de la misma manera que lo he hecho como científico maduro y académico veterano. Se trata de un libro para todas las edades, para los interesados en las cuestiones de las enfermedades infecciosas. Seguramente los profesores y académicos recomendarán este libro con tanto entusiasmo como lo hago yo ahora.

AGRADECIMIENTOS

Por entender la pertinencia de este proyecto y creer en él, un enorme agradecimiento a las siguientes organizaciones/entidades que financiaron la edición de este libro e hicieron posible este proyecto: APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva; INGREME Post Production, Lda.; INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.



Esta publicación se integra en el trabajo de la acción COST EuroScitizen - Building on scientific literacy in Evolution towards scientifically responsible Europeans, apoyada por COST (European Cooperation in Science and Technology).

COST (Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología) es una agencia de financiación de redes de investigación e innovación. Nuestras acciones ayudan a conectar las iniciativas de investigación en toda Europa y permiten a los científicos hacer crecer sus ideas compartiéndolas con sus compañeros. Esto impulsa su investigación, su carrera y su innovación.

www.cost.eu



Funded by the Horizon 2020 Framework Programme of the European Union



Esta obra se comparte bajo la licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

PREFACIO

El coronavirus humano más recientemente descubierto, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo - Coronavirus - 2 (SARS-CoV-2), es sin duda el coronavirus más conocido de todos, ya que se considera un invasor exitoso. Identificado por primera vez a finales de 2019, generó la actual pandemia de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) al extenderse por todo el planeta en tan solo unos meses. Al igual que otros miembros de la misma familia de virus, el SARS-CoV-2 puede infectar diferentes tipos de células humanas, sin embargo, son los epitelios de los pulmones y la laringe sus principales objetivos, por lo que causa preferentemente infecciones respiratorias. La mortalidad asociada a la COVID-19 junto con los impactos en la salud, la educación, la economía y el bienestar individual y social son actualmente una preocupación en todo el mundo. No solo se deben a los efectos de la enfermedad, sino también a las medidas de control de la pandemia impuestas por los gobiernos de muchos países, concretamente el aislamiento obligatorio al que todavía seguimos buscando cómo adaptarnos, esta nueva forma de vida junto a un virus hasta ahora desconocido. Sin embargo, los humanos y otras especies animales han convivido durante mucho tiempo con otros coronavirus, muchos de ellos desconocidos para la mayoría de la gente, algunos bastante inofensivos mientras que otros potencialmente letales. En ese sentido, esto no es diferente.

Este libro pretende reunir y difundir información sobre el origen, la evolución y la patogénesis de los coronavirus animales y humanos de forma sencilla y accesible, y con ello aclarar las dudas y los temores de los lectores, así como los fundamentos de las acciones de prevención de la transmisión.

El texto principal del manuscrito va acompañado de dos tipos de información adicional para su consulta opcional; una información más profunda sobre algunos de los conceptos mencionados (Saber más) y un conjunto de preguntas y respuestas, que proporcionan al lector la oportunidad de aclarar dudas relacionadas con el contenido de cada sección. Para la elaboración de este libro se ha contado con la colaboración de técnicos, investigadores y académicos de las áreas de microbiología, epidemiología, sanidad animal y salud pública. Durante el proceso de producción y edición, también se elaboró un juego de mesa y cartas (Beat Corona). En ellos se exploran algunos de los conceptos mencionados en este libro, incluidos los comportamientos relacionados con la vida en sociedad y sus implicaciones en la transmisión de enfermedades causadas por coronavirus, entre otras, la COVID-19. Este juego puede utilizarse como recurso pedagógico en el contexto del aula o como mera actividad de ocio y aprendizaje.

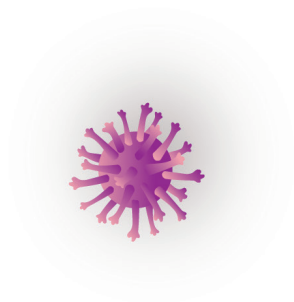
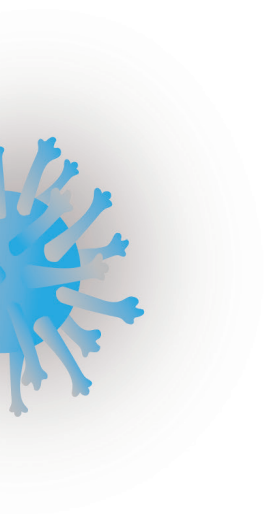
PÚBLICO OBJETIVO

Este libro puede utilizarse como material de apoyo para la enseñanza secundaria en áreas de ciencias naturales y biología. Abarca los siguientes temas: biología celular, genética, evolución, microbiología, patógenos, principios de inmunología, transmisión de enfermedades y control de infecciones.

También se puede utilizar en los niveles superiores de enseñanza de Medicina, Veterinaria, Odontología, Enfermería, Biología, Fisioterapia, Zootecnia, Educación, Ciencias Biomédicas, Farmacia, etc.

ÍNDICE

1. LOS CORONAVIRUS.....	6
1.1. EL DESCUBRIMIENTO DE LOS CORONAVIRUS.....	6
1.2. ¿POR QUÉ SE LES HA LLAMADO CORONAVIRUS? MORFOLOGÍA Y TAXONOMÍA DE LOS CORONAVIRUS.....	6
1.3. ¿DE QUÉ ESTÁN HECHOS LOS CORONAVIRUS?.....	7
1.4. ¿DÓNDE Y CÓMO SE MULTIPLICAN LOS CORONAVIRUS?.....	7
2. LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS.....	9
2.1. LA CAPACIDAD DE EVOLUCIÓN DE LOS CORONAVIRUS.....	9
2.2. CAPACIDAD DE LOS CORONAVIRUS DE INFECTAR A UNA NUEVA ESPECIE - SALTAR LA BARRERA DE LAS ESPECIES.....	10
2.3. ENFERMEDADES ANIMALES Y HUMANAS ASOCIADAS A LOS CORONAVIRUS.....	11
2.4. LOS CORONAVIRUS Y EL ENFOQUE DE «UNA SOLA SALUD».....	14
2.5. TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2.....	15
2.6. SIGNOS CLÍNICOS Y SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-CoV-2.....	16
2.7. IMPACTO DE LA COVID-19 EN LA SALUD PÚBLICA.....	16
3. DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS PREVENTIVAS DE LAS ENFERMEDADES POR CORONAVIRUS.....	18
3.1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS INFECCIONES POR CORONAVIRUS	19
3.2. PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA EL CORONAVIRUS	19
3.3. MEDIDAS PARA PREVENIR LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR CORONAVIRUS	21
3.3.1. Etiqueta social, distanciamiento y cuarentena	21
3.3.2. Vacunas	21
4. LOS CORONAVIRUS EN EL MUNDO	24
5. ¿AHORA QUÉ?	25
6. GLOSARIO	26
7. REFERENCIAS (texto principal)	28
8. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA	55



1. LOS CORONAVIRUS

1.1. EL DESCUBRIMIENTO DE LOS CORONAVIRUS

Basándose en recientes estudios de evolución molecular, se estima que el ancestro común de todos los coronavirus actuales apareció hace 293 millones de años¹. Sin embargo, el primer caso clínico registrado de una infección por coronavirus se notificó a principios del siglo XX, en un gato que había desarrollado fiebre y una importante distensión abdominal, aunque solo mucho más tarde se identificó que el agente causante era un coronavirus felino. La asociación entre algunas enfermedades enzoóticas (es decir, las que se mantienen dentro de una población animal en una determinada región geográfica) y los coronavirus no se estableció hasta la década de 1930, con la identificación de la enfermedad respiratoria bronquitis infecciosa aviar en pollos domésticos².

Así, los coronavirus solo se asociaron inicialmente a infecciones enzoóticas restringidas a sus huéspedes animales naturales (por ejemplo, la gastroenteritis transmisible en cerdos o la peritonitis infecciosa en gatos). Los coronavirus que solo infectan a especies animales circulan en sus respectivas poblaciones domésticas o salvajes y son transmisibles de animales infectados a animales susceptibles. Muchos de estos coronavirus no constituyen ninguna amenaza para el ser humano. A pesar de que los coronavirus siempre han coexistido con los animales y los seres humanos, solo en la década de 1960 se asociaron con los resfriados y las diarreas leves que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año. En esa época, fueron reconocidos y caracterizados por microscopía electrónica^{3,4}.

1.2. ¿POR QUÉ SE LES HA LLAMADO CORONAVIRUS? MORFOLOGÍA Y TAXONOMÍA DE LOS CORONAVIRUS?

El desarrollo de las técnicas de microscopía electrónica permitió observar por primera vez la estructura de un coronavirus en 1965. Las imágenes revelaron una morfología muy característica en forma de corona, por lo que se denominaron comúnmente coronavirus. Las espículas que les dan esta apariencia única están formadas por proteínas virales denominadas proteínas S (de Spike, espiga en inglés) que tienen un papel esencial para que el virus pueda reconocer y unirse a las células del huésped animal o humano. Los diferentes coronavirus varían en tamaño, entre 80 y 220 nm, y por tanto incluyen algunos de los virus de envoltura más grandes conocidos. Sin embargo, son solo unas mil veces más pequeños que el grosor de un cabello humano.

Según las reglas de la Taxonomía (área científica que jerarquiza, organiza y clasifica los organismos vivos), la familia Coronaviridae fue creada dentro del orden Nidovirales⁵.

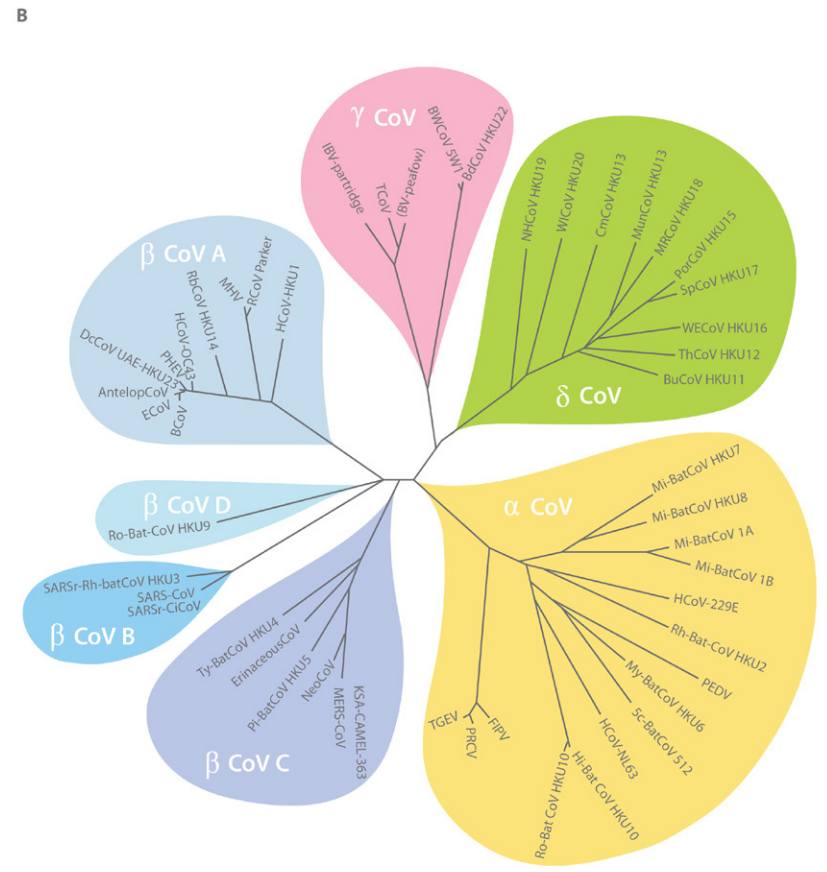
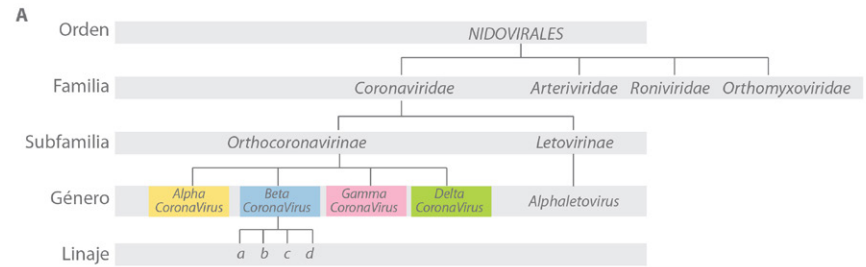


Fig. 1 - Clasificación filogenética de los coronavirus (árbol filogenético basado en secuencias parciales de la ARN polimerasa dependiente del ARN — RdRP — de 50 coronavirus). Adaptado de Fenner y White, 2012¹⁰.



La familia *Coronaviridae* (perteneciente al orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*) es una de las cerca de 170 familias de virus reconocidas actualmente por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (Edición 2019) e incluye, además de la subfamilia *Orthocoronavirinae* mencionada anteriormente, la subfamilia *Letovirinae*¹. Esta incluye únicamente el género *Alphaletovirus*.



El material genético de los coronavirus es el ácido ribonucleico (ARN), no segmentado (es decir, formado por una sola molécula de ARN por partícula viral). El ARN viral es monocatenario y de polaridad positiva, lo que significa que es potencialmente infeccioso por sí mismo. El ARN tiene una estructura de casquete en el extremo 5' y una cola de poli-A en el extremo 3', que le dan estabilidad y prolongan su vida útil. Los coronavirus tienen uno de los mayores genomas de ARN vírico conocidos, con una longitud de 27 000 a 32 000 nucleótidos². Este genoma es tres veces mayor que el del virus del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) y el del virus de la hepatitis C, y dos veces mayor que el del virus de la gripe. Las proteínas S y HE, debido a su exposición en el exterior de la partícula viral, son los principales objetivos del sistema inmunitario del huésped. De hecho, estas proteínas son inmunogénicas, es decir, inducen una respuesta inmune por parte del huésped, siendo la proteína S el antígeno dominante y el principal inductor de la producción de anticuerpos neutralizantes (que inactivan el virus).



¿Cómo se ven y miden los virus?

La mayoría de los virus, como los coronavirus, solo pueden verse con un microscopio electrónico con 10 000 000 de aumentos. Los virus se miden en nanómetros (nm), donde 1 nm equivale a 0,00000001 metros (m). El SARS-CoV-2 tiene unos 100 nm de diámetro (0,0000001 m).

¿Qué es el ARN y el ADN?

El ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN) son macromoléculas que contienen instrucciones genéticas. Todos los seres vivos tienen material genético donde se almacena la información que los caracteriza. Toda esta información, en el caso de las bacterias y los virus, o parte de ella, en el caso de los organismos que se reproducen sexualmente, se transmite a la descendencia. A diferencia de los animales y las plantas, cuyo material genético consiste en una macromolécula de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN bicatenario o ADNbc), los virus también pueden tener ácido ribonucleico (ARN) como material genético. Existe una gran variedad de genomas virales, algunos de ellos constituidos por ADN bicatenario (ADNbc) o ADN monocatenario (ADNmc), lineal o circular, y otros por ARN, bicatenario (ARNbc) o monocatenario (ARNmc), y de genoma único o segmentado.

La familia *Coronaviridae*, a su vez, incluye las subfamilias *Letovirinae* y *Orthocoronavirinae*. La primera incluye el género *Alphaletovirus* y la segunda los géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*. Todos los coronavirus fueron identificados y clasificados según criterios genéticos y antigénicos. Solo se sabe de siete que infecten al ser humano. La figura 1 ilustra las relaciones filogenéticas entre *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*.

1.3. ¿DE QUÉ ESTÁN HECHOS LOS CORONAVIRUS?

Los virus están formados esencialmente por material genético, ácidos nucleicos que pueden ser ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARN (ácido ribonucleico), que contienen toda la información para formar nuevos virus, rodeados por un escudo protector de proteínas muy resistentes, llamado cápside. El ácido nucleico y la cápside forman la nucleocápside. Los virus que solo tienen estos dos componentes se consideran «desnudos» y pueden permanecer intactos en el medio ambiente durante largos periodos de tiempo dada la resistencia de la cápside a las agresiones externas.

El material genético (el genoma) de los coronavirus está formado por ARN monocatenario (ARNmc). También tienen una estructura externa adicional compuesta de lípidos, llamada envoltura, que los hace más frágiles a los factores ambientales externos. Esta envoltura se origina en la célula huésped donde se replican los virus (Figura 2).

En los coronavirus, varias proteínas virales se incorporan a la superficie de la envoltura, incluyendo proteínas S (Espiga), proteínas M (Matriz) y proteínas E (Envoltura). Estas intervienen en las diferentes etapas del ciclo replicativo del virus, es decir, en el ensamblaje de los viriones (partículas virales libres), en la formación de la envoltura y en la patogénesis viral⁷.

Algunos coronavirus, como el HCoV-HKU19 y el HCoV-OC43, también tienen una proteína HE (Hemaglutinina Esterasa) que no está presente en el SARS-CoV-2. Las proteínas S y HE son esenciales para la unión del virus a la célula huésped diana (Figura 3), un paso fundamental para que se produzca la infección. Cuando la frágil envoltura viral es dañada por la acción de agentes que disuelven las grasas, los coronavirus dejan de ser reconocidos por los receptores de la célula huésped y la fusión con la membrana celular no se produce, impidiendo así la replicación viral intracelular.

Esta fragilidad de los virus con envoltura, incluido el coronavirus, puede aprovecharse mediante el uso de detergentes y soluciones a base de alcohol al 70%, como los desinfectantes de manos y de superficies, que neutralizan eficazmente el virus.

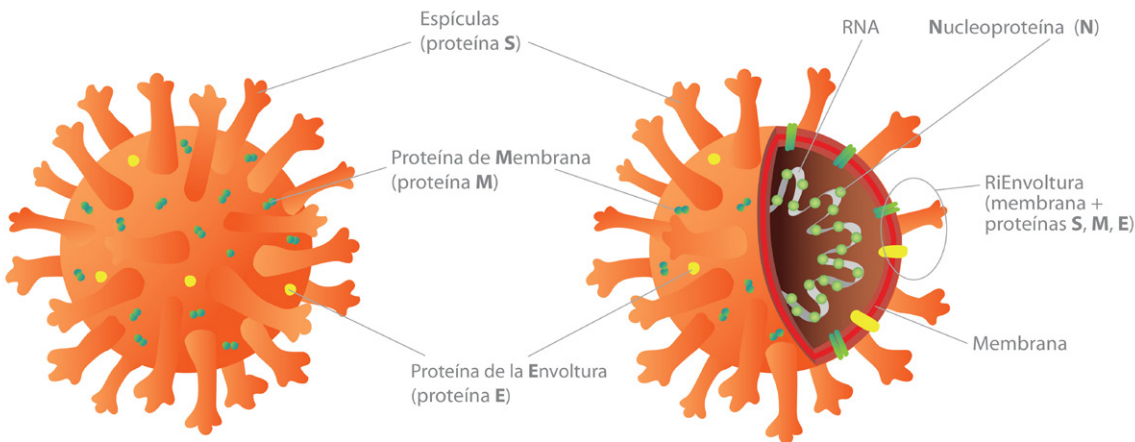


Fig. 2 - Representación esquemática de un coronavirus.



Una vez dentro de la célula, el genoma viral se replica y los genes virales se expresan (se transcriben y se traducen) utilizando la maquinaria de la célula viva, de modo que se inician los procesos biológicos necesarios para la producción de la progenie viral. En el caso de los coronavirus, la síntesis de nuevos viriones (o partículas virales) tiene lugar en el interior del sistema de membranas de la célula -el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi- y luego son enviados al exterior de la célula (Figura 2)³.



El ARN viral de los coronavirus es monocatenario y de polaridad positiva (es decir, codificante). Por lo tanto, si a través de procesos físicos o químicos artificiales (llamados transfección), el ácido nucleico viral se coloca dentro de una célula susceptible, se inicia un ciclo replicativo con producción de virus infecciosos².



Las proteínas S se agrupan en trímeros, formando una estructura que se asemeja a un tulipán, con la base del tallo insertada en la envoltura y la flor proyectada hacia fuera. Recientemente se ha descubierto que existen tres zonas de articulación a lo largo del trímero (pie, rodilla y cadera) que confieren gran flexibilidad a la proteína S, favoreciendo el reconocimiento del receptor celular⁴.

1.4. ¿DÓNDE Y CÓMO SE MULTIPLICAN LOS CORONAVIRUS?

Como cualquier otro virus, los coronavirus son parásitos intracelulares que dependen del huésped, tanto bioquímica como energéticamente, para replicarse. Al entrar en una célula susceptible, reclutan la maquinaria celular para producir nuevas partículas virales que se liberan y, a su vez, son capaces de infectar otras células sanas, reiniciando así el ciclo replicativo. En general, el huésped no se beneficia de esta infección, sino que sufre un perjuicio cuando se desarrolla la enfermedad viral resultante. A lo largo de la infección, el grado de lesión fisiológica y la presentación sintomática dependen de varios factores, entre ellos la capacidad de respuesta del huésped a la invasión. Sin embargo, el virus solo puede seguir replicándose y perpetuándose en un huésped vivo y, por tanto, también depende de su supervivencia. Así, el potencial de transmisión se asocia principalmente a una baja virulencia. Por eso, normalmente, no son especialmente letales, sino que causan infecciones leves o subclínicas (sin síntomas, es decir, asintomáticas), como es el caso de los resfriados comunes. La baja virulencia es, en sí misma, una ventaja adaptativa de los coronavirus: el parásito no sacrifica a su huésped, lo que favorece su replicación y propagación a gran escala. Sin embargo, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha demostrado ser más agresivo que otros coronavirus conocidos, probablemente porque aún no está adaptado a su nuevo huésped humano. Lo mismo ocurrió con el SARS-CoV (coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo) y el MERS-CoV (coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio).

El ciclo de replicación viral comienza cuando las proteínas S y HE de la envoltura viral (si están presentes, como en el caso de algunos Betacoronavirus, pero no en el SARS-CoV-2) son reconocidas por receptores específicos en la superficie de la célula huésped (Figura 3).

El virus SARS-CoV-2, por ejemplo, reconoce un receptor celular compatible que se encuentra en los pulmones, los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones. Este receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), actúa como «cerradura de la puerta» de la célula, que es reconocida por la «llave» del virus, la proteína S. En realidad, no hay «puerta» de la célula para entrar, así que el virus, tras unirse al receptor, empuja hacia el interior la membrana celular externa, que acaba envolviendo al virus y es «engullido» por la célula. Este proceso se denomina endocitosis. Dentro de la vesícula formada por la membrana de la superficie celular, la envoltura viral y la nucleocápside se disocian, liberando el material genético, el ARN viral, directamente en la célula. El ARN viral servirá entonces de molde para la síntesis de los componentes que formarán nuevos virus mediante dos procesos bioquímicos diferentes: la síntesis de nuevas proteínas virales y la de nuevas moléculas de ARN⁸. Estos dos procesos se denominan transcripción y traducción de las proteínas víricas, y replicación del ARN vírico, respectivamente.

Los ribosomas de la célula, pequeñas estructuras subcelulares de las que carecen los virus, son entonces secuestrados para la traducción de la información contenida en el genoma viral en proteínas.

La replicación del material genético viral es una de las primeras tareas que realizan las proteínas virales recién sintetizadas, como las ARN polimerasas dependientes de ARN (RdRP), capaces de promover la síntesis de ARN a partir de una plantilla de ARN viral. La síntesis de moléculas de ARN a partir de una plantilla de ARN es un proceso exclusivo de algunos virus, ya que no sigue la lógica del dogma central de la biología, que establece que la información genética fluye del ADN al ARN, y del ARN a las proteínas.

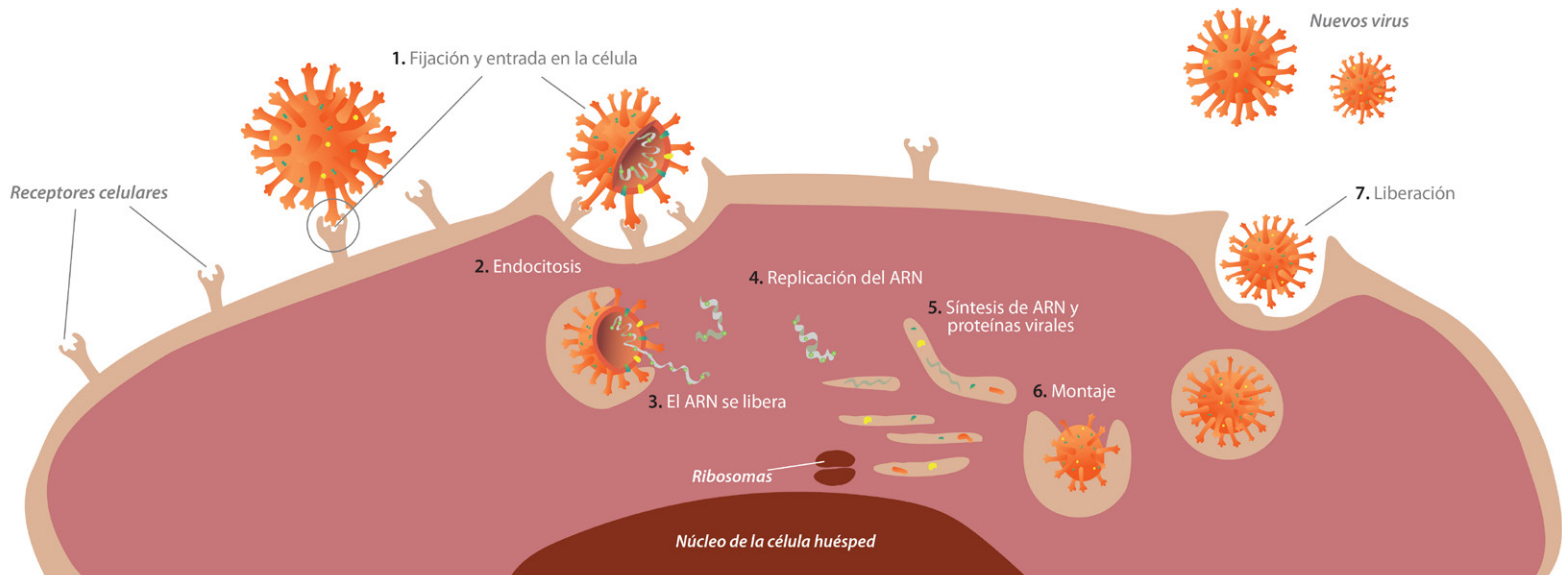


Fig. 3 - Fases del ciclo de replicación de los coronavirus: 1-Adhesión del virus al receptor celular. 2-Endocitosis. 3-Disociación de las proteínas virales y liberación del ARN viral. 4- Replificación del ARN. 5-Síntesis de las proteínas virales. 6- Ensamblaje de los viriones. 7- Liberación del virus por exocitosis.

Las proteínas virales que formarán la cápside, una envoltura proteica estructural que encierra el material genético, rodean la nueva molécula de ARN formando la nucleocápside de la nueva partícula viral. El ensamblaje y la maduración de las partículas víricas se produce dentro del sistema de membranas intracelular e implica la formación de una envoltura y el posterior anclaje de las proteínas transmembrana víricas (S y HE). A continuación, las partículas virales se exportan a la superficie celular dentro de vesículas y son expulsadas al exterior de la célula mediante el proceso de exocitosis, produciendo un número muy elevado de nuevos virus con envoltura. Debido a esta dependencia del sistema celular, los virus se denominan parásitos intracelulares obligados, ya que secuestran la célula que infectan, transformándola en una fábrica para la producción masiva de nuevos virus y, al hacerlo, interrumpen los procesos inherentes al funcionamiento normal de la célula. Un solo virus puede tardar solo 10 horas en infectar una célula y puede producir miles de nuevas partículas virales en solo 24 horas. De ahí surge la expresión «volverse viral», que se refiere a algo que se propaga rápidamente por todas partes.



¿Cuántas partículas virales se producen en una célula?

Al igual que ocurre con otros coronavirus, como el virus de la hepatitis del ratón (MHV), se estima que el «tamaño de la explosión» (el número medio de partículas víricas recién sintetizadas que se liberan de una sola célula infectada) es del orden de 10 000 partículas víricas por célula infectada¹.



La proteína enzimática ECA2 (enzima conversiva de la angiotensina) es homóloga a la ECA, que se encarga de regular la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina. Además de las células epiteliales de los pulmones, los intestinos, los riñones y los vasos sanguíneos, la ECA2 también existe en la superficie de las células de los conductos seminíferos de los testículos, lo que puede dañar el tejido testicular de los pacientes y comprometer la fertilidad. El SARS-CoV-2 utiliza este receptor celular para infectar las células. Sin embargo, otros coronavirus utilizan receptores diferentes, como el MERS-CoV que utiliza la DPP4 (dipeptidil peptidasa 4). Otros coronavirus (HCoV-229E, TGEV, PEDV, CCOV) utilizan la APN (aminopeptidasa N) como receptor para entrar en las células del huésped⁵. La unión de la proteína S al receptor se produce por interacciones electrostáticas.

2. LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS

2.1. LA CAPACIDAD DE EVOLUCIÓN DE LOS CORONAVIRUS

Como ya hemos visto, la infección causada por la mayoría de los coronavirus depende del reconocimiento específico de los receptores de las células de una determinada especie de huésped (animal o humano) (Figura 4). Por tanto, los coronavirus se consideran específicos de su huésped.



¿Qué células son infectadas por los coronavirus?

Los diferentes coronavirus son capaces de infectar diferentes células, normalmente células del aparato respiratorio o digestivo. En el caso de la COVID-19, el SARS-CoV-2 infecta células con receptores para la enzima ECA2, que son compatibles con la proteína S viral, en particular células epiteliales intestinales y respiratorias, células endoteliales de los vasos y del corazón, y células del riñón y de los testículos. El receptor de la ECA2 está presente en la membrana plasmática de todas estas células, y en el pulmón su concentración aumenta con la edad, lo que contribuye a una progresión de la enfermedad generalmente más grave en los ancianos.

¿Qué determina el tropismo celular y el espectro del huésped?

La variación en el tropismo celular y la gama de huéspedes que el virus puede infectar se atribuye principalmente a las características de la proteína S, de la que depende la adhesión a la célula huésped.

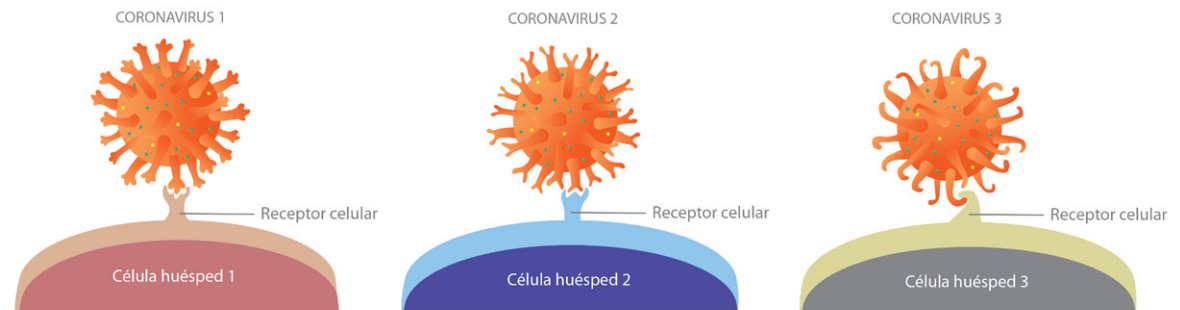


Fig. 4 - Especificidad de unión entre la proteína S de un coronavirus y el receptor de la célula huésped.



¿Cuál es la tasa de mutación y evolución del SARS-COV-2?

La tasa de evolución estimada para el SARS-CoV-2 es de 0,001 nucleótidos por año, y la tasa de mutación de 0,000001 nucleótidos, por ciclo de replicación/replicación viral.

¿Por qué surgen periódicamente nuevos coronavirus y qué favorece su aparición?

Los coronavirus, al igual que otros virus, evolucionan rápidamente, un proceso inevitable que no puede ser controlado por el hombre. La proximidad del hombre a especies animales cuyos hábitats naturales están alejados, la confluencia artificial de especies animales, el consumo de especies exóticas y la inexistencia de prácticas de control sanitario favorecen el contacto entre animales y entre estos y el hombre, lo que puede dar lugar a la aparición de nuevos virus potencialmente patógenos.

El largo genoma de ARN de los coronavirus, combinado con una reducida capacidad para corregir errores en la síntesis de nuevas moléculas de ARN, que dan lugar a mutaciones genéticas, contribuye a la diversificación y evolución de sus genomas a lo largo del tiempo (Figura 5A). Así, durante la replicación del ARN para la producción de nuevos coronavirus, ocurren con frecuencia errores aleatorios (es decir, al azar) por lo que, entre los nuevos virus generados, algunos difieren del original que les sirvió como molde. Los virus con mutaciones desfavorables quedan en desventaja adaptativa y tienden a desaparecer en la población viral. Aquellos cuyas mutaciones los hagan más aptos tenderán a

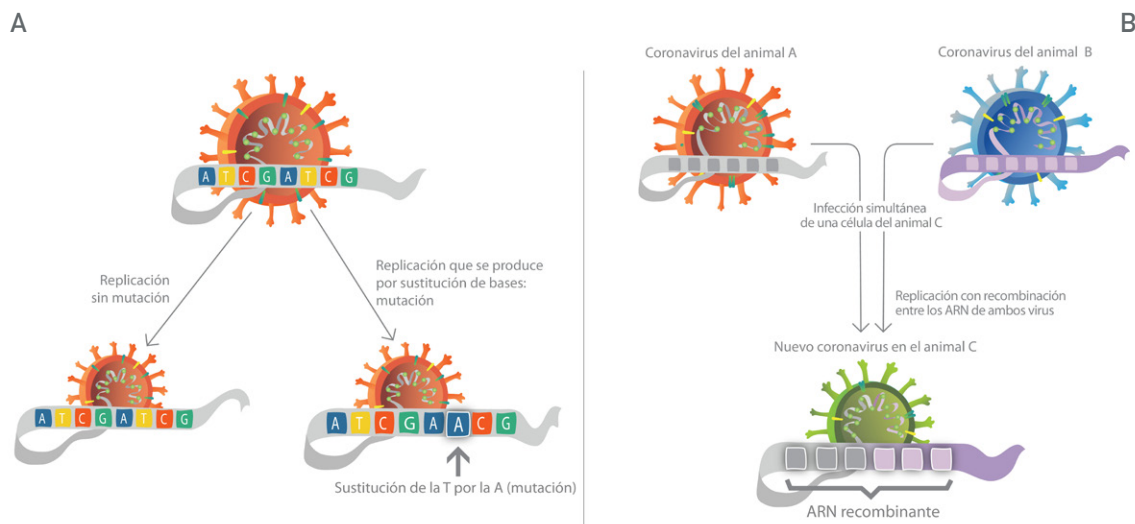


Fig. 5 - Variabilidad genética en la replicación del genoma viral (A - mutación genética por sustitución de una base; B - recombinación por intercambio de fragmentos de ARN de dos virus diferentes que se encuentran en la misma célula).



La enzima ARN polimerasa dependiente del ARN viral (RdRP) es la responsable de la síntesis de nuevas moléculas de ARN y, a diferencia de la enzima homóloga de las células animales y vegetales (ADN polimerasa), es menos fiel a la hora de realizar copias del genoma viral porque no tiene una capacidad efectiva de revisión y corrección de errores en la incorporación de nucleótidos complementarios a la molécula molde, lo que permite que aparezcan mutaciones genéticas a un ritmo muy elevado. Esta baja tasa de corrección de errores de los coronavirus es el resultado de un largo proceso evolutivo que favorece la diversificación del genoma viral, esencial para su adaptación y evolución. Al tratarse de un virus con un genoma largo, la acumulación de errores conduce a un aumento de la diversidad de las proteínas que codifica y, en consecuencia, a una evolución acelerada^{6,7}.

Durante la síntesis de una nueva molécula de ARN a partir de una molécula plantilla, puede producirse la disociación del complejo ARN-ARN, seguida de la reasociación a la molécula plantilla homóloga del genoma del otro coronavirus, continuando su síntesis y generando así una molécula recombinante⁸ si dos coronavirus diferentes están presentes simultáneamente en la célula.

aumentar en número y a establecerse en las poblaciones de sus huéspedes. Así, continúa la perpetuación constante de las variantes que permanecen con ventaja evolutiva.

Por otro lado, también pueden aparecer coronavirus genéticamente diferentes a través de un proceso denominado recombinación, que se produce cuando una célula es infectada simultáneamente por dos coronavirus diferentes y estos mezclan sus materiales genéticos. La combinación de segmentos genéticos de diferentes virus da lugar a nuevas secuencias de ARN viral (Figura 5B). El proceso de recombinación molecular puede conducir a la producción de nuevos virus con el potencial de infectar a nuevos huéspedes. La adquisición de esta capacidad se produce cuando los cambios estructurales en la proteína S (la «llave») permiten a los coronavirus adaptarse y empezar a reconocer nuevos receptores («cerraduras»), presentes en las células de los nuevos huéspedes con los que entran en contacto.

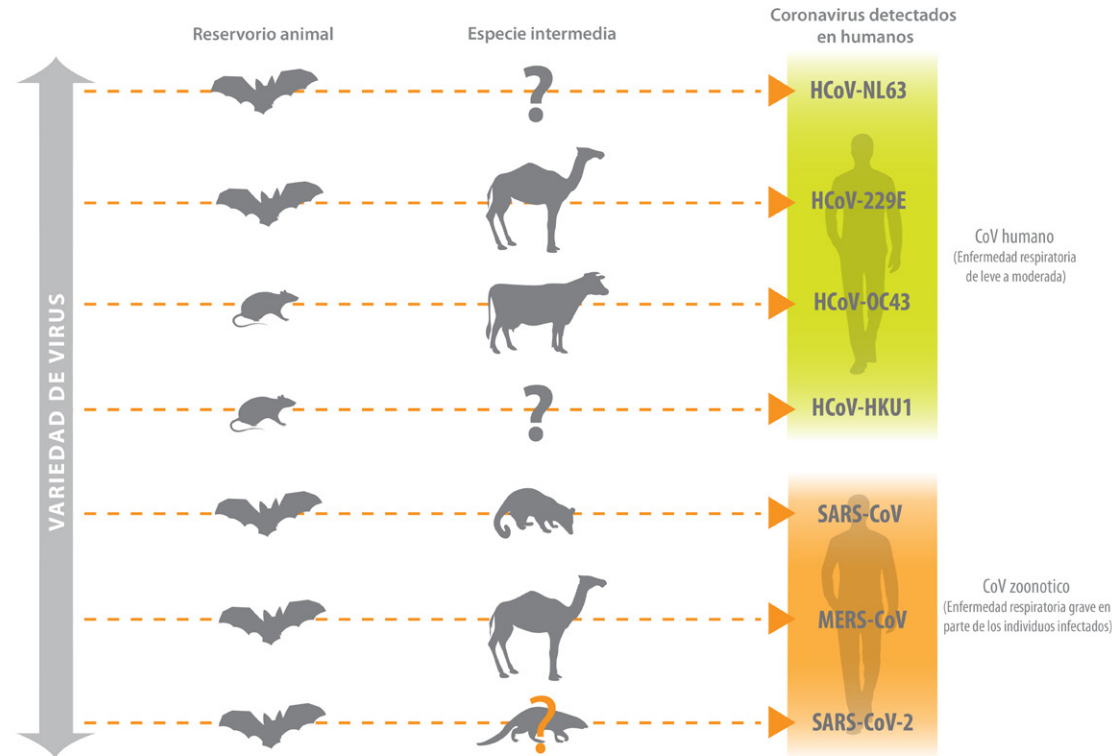


Fig. 6 - Transmisión de coronavirus entre especies animales y el ser humano. La mayoría de los coronavirus humanos se originaron a partir de coronavirus de murciélagos. Adaptado de Cui, 2019.

Cuando el virus adquiere la capacidad de infectar a una nueva especie animal, esto se describe como «saltar la barrera de las especies». En algunas especies de huéspedes reservorios (especies animales que albergan el virus sin sufrir la enfermedad), como los murciélagos, la recombinación entre diferentes coronavirus se produce con mucha frecuencia⁹ y puede acabar dando lugar a la génesis de una nueva variante vírica capaz de infectar a nuevos huéspedes, concretamente a los humanos.

Así, la combinación de una elevada frecuencia de mutación y recombinación, confiere a los coronavirus un gran potencial de variabilidad genética y, en consecuencia, de rápida evolución. Una vez adquirida la capacidad de infectar a diferentes especies, el nuevo virus puede permanecer en circulación dentro de las poblaciones de huéspedes susceptibles (Figura 6). Dependiendo del grado de contagio, de la capacidad de detección de la infección y de la movilidad de la población, la propagación viral a diferentes regiones geográficas puede ser muy rápida.

2.2. CAPACIDAD DE LOS CORONAVIRUS DE INFECTAR A UNA NUEVA ESPECIE - SALTAR LA BARRERA DE LAS ESPECIES

Los animales desempeñan un papel esencial en la transmisión de enfermedades infecciosas al ser humano: estas enfermedades denominadas zoonóticas, o zoonosis, constituyen alrededor del 60% de las enfermedades infecciosas humanas registradas en el mundo y pueden ser causadas por bacterias, parásitos, hongos o virus. La aparición de un número creciente de zoonosis ha puesto de manifiesto la existencia de prácticas de riesgo que favorecen el contacto próximo entre animales y personas. En la naturaleza, el salto de la barrera de las especies es un acontecimiento raro, ya que requiere un contacto estrecho y a veces continuo entre una especie animal infectada y los individuos de una segunda especie susceptible. En el caso de los virus, el salto a un huésped humano a menudo parece requerir una tercera especie huésped, llamada especie intermedia, en la que el virus posiblemente adquiere las «nuevas habilidades» para poder dar el salto. Sin embargo, en muchos casos nunca se conoce el verdadero vínculo entre un animal y el ser humano.

No obstante, es cierto que el aumento de las interacciones entre el ser humano y los animales salvajes eleva exponencialmente el riesgo de nuevas zoonosis. Estas interacciones pueden ser el resultado de la invasión humana de nichos ecológicos antes inexplorados y preservados, o de la aproximación forzada de diferentes especies de animales salvajes y humanos debido a la pérdida de hábitats naturales. Los científicos estiman que puede haber unas 800 000 especies desconocidas de virus en bosques, pantanos, cuevas y otras zonas inexploradas del mundo y que tendrían el potencial de propagarse e infectar a las personas si se produjera una perturbación en los ecosistemas.

Los mercados de carne viva, también conocidos como mercados «húmedos», son notorios por reunir a una amplia gama de especies animales vivas y a los seres humanos, proporcionando y promoviendo una mayor proximidad entre especies animales, que, en hábitats naturales, nunca entrarían en contacto. Esto, junto con el consumo de animales exóticos o domésticos sin los adecuados controles sanitarios y de seguridad alimentaria,

favorece la transmisión viral entre especies y, en consecuencia, los eventos de recombinación entre los diferentes virus que las infectan. Entre los animales que se guardan, sacrifican y venden en estos mercados suelen encontrarse especies de murciélagos¹⁰ en las que se detectan coronavirus con una notable diversidad genética, lo que aumenta sustancialmente el riesgo de que se produzca una recombinación genética exitosa y la aparición de nuevos virus, potenciando la posibilidad de transmisión entre especies.

El reconocimiento de los coronavirus capaces de causar infecciones graves en el ser humano no se produjo hasta 2003, cuando apareció por primera vez en Asia el brote de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), que se atribuyó al SARS-CoV. La adaptación del virus SARS-CoV (originado en murciélagos del género *Rhinolophus*) para poder infectar a los humanos implicó la circulación a través de una especie intermedia, la civeta (*Paradoxurus hermaphroditus*).

Lo mismo ocurrió posteriormente, en 2012, con la identificación de otro síndrome respiratorio, el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), esta vez causado por el coronavirus MERS-CoV, que también se originó a partir de coronavirus encontrados en murciélagos (género *Pipistrellus*). En este caso, la especie intermedia identificada fue el dromedario (*Camelus dromedarius*). La especie intermedia del SARS-CoV-2, el agente causante de la actual pandemia COVID-19, aún no ha sido claramente identificada, aunque se ha considerado como posibilidad el pangolín malayo (*Manis javanica*), un mamífero perteneciente al orden Pholidota de la familia Manidae¹¹.



¿Qué son las especies intermedias?

Son especies que permiten la adaptación de un virus de un organismo huésped a otro. Las especies intermedias son especies en las que se produce la recombinación de genomas virales de diferentes orígenes. Estos nuevos virus se transmiten a los humanos por contacto o consumo.

¿Cuáles son las fuentes de infección de los coronavirus?

La capacidad infecciosa de los coronavirus que se encuentran en el medio ambiente es muy baja debido a la fragilidad de las partículas virales, en particular de su cubierta exterior, que está formada principalmente por lípidos. Por esta razón, las fuentes de infección son los animales infectados o los seres humanos infectados.

¿Dónde apareció el SARS-CoV-2 por primera vez?

Los primeros casos clínicos de infección por SARS-CoV-2 se notificaron en diciembre de 2019 en residentes de la provincia de Wuhan, China. Sin embargo, estudios serológicos retrospectivos sugieren que el virus ya circulaba con anterioridad².

¿Cuál es el origen del SARS-CoV-2?

El origen del SARS-CoV-2 aún no se conoce del todo. Aunque el virus ha mostrado una gran similitud genómica (96,3%) con un coronavirus de murciélagos de herradura (*Rhinolophus affinis*) encontrados en el suroeste de China, este virus (Bat-CoV-RaTG13) no tiene el mismo ligando (proteína de la cubierta) que el SARS-CoV-2. Las investigaciones realizadas desde la aparición de esta pandemia han identificado un coronavirus del pangolín malayo (*Manis javanica*) con una proteína muy similar a la del SARS-CoV-2. El genoma del coronavirus del pangolín no es tan similar al del SARS-CoV-2 (91,02%). Por lo tanto, se piensa que los pangolines pueden ser una especie intermedia (en la que se ha producido una recombinación genética natural entre los coronavirus de los murciélagos y de los pangolines) en la que el coronavirus ha desarrollado la capacidad de infectar las células humanas y ha entrado en contacto con los humanos a través del consumo. Otra posibilidad es que se haya producido la infección de seres humanos por una variante vírica de coronavirus de murciélago que no persistiera en la naturaleza, inicialmente inofensiva, ocurriendo luego la transmisión de persona a persona y el aumento progresivo de la virulencia del virus.



¿Qué importancia tienen los murciélagos en la transmisión del SARS-CoV-2 en comparación con otras especies?

Los murciélagos no poseen ninguna particularidad relacionada con su comportamiento natural que los haga más propensos que otras especies a transmitir patógenos a los humanos. Sin embargo, después del orden Rodentia, al cual pertenecen los roedores, en el orden Chiroptera, que incluye a los murciélagos y son el segundo orden de mamíferos más rico en especies, se han reconocido en todo el mundo (excepto en la Antártida) unas 1400 especies de murciélagos con potencial de transmisión de virus, que ocupan tanto zonas urbanas como naturales. De hecho, aproximadamente una de cada cinco especies de mamíferos de la Tierra son murciélagos, algunos de los cuales solo se encuentran en determinados lugares, mientras que otros se distribuyen por amplias zonas geográficas. Dado que los murciélagos son mamíferos, al igual que los humanos, tienen una relación evolutiva más estrecha con ellos que los hace más propensos a ser huéspedes de agentes zoonóticos que las aves o los reptiles. Como el orden de los quirópteros es uno de los más ricos en especies, suelen tener una mayor variedad de virus y, en consecuencia, que pueden llegar a las personas. En el caso del SARS-CoV-2, la diversidad y la amplia distribución geográfica de los murciélagos dificultan la identificación del grupo de murciélagos del que puede provenir el SARS-CoV-2.

¿Por qué surgen tantas enfermedades de los murciélagos?

Los murciélagos son huéspedes/reservorios, no solo de coronavirus, sino de muchos otros virus, como el virus del Ébola, el virus de la rabia y el virus de la fiebre hemorrágica de Marburgo. Todos estos virus, incluidos los coronavirus, se enfrentan a los murciélagos en una carrera evolutiva, en la que los virus evolucionan continuamente para eludir el sistema inmunitario de los murciélagos, y estos evolucionan para resistir las infecciones causadas por los virus. En el caso de los coronavirus, esta guerra bilateral se traduce en la producción de una panoplia de virus distintos, lo que aumenta la probabilidad de que cualquiera de ellos pueda infectar a otra especie, concretamente a los humanos. Los murciélagos son también los únicos mamíferos capaces de volar, lo que facilita la propagación de enfermedades a través de sus heces, donde se excretan la mayoría de los virus. La tolerancia de los murciélagos a los virus supera con creces la de otros mamíferos, lo que los convierte en huéspedes reservorios de muchos virus. Aunque los murciélagos no desarrollan infecciones sintomáticas, sí las transmiten. Se cree que la resistencia natural de los murciélagos a las infecciones está relacionada con la liberación de grandes cantidades de energía durante el vuelo, lo que eleva la temperatura corporal hasta entre 38 °C y 41 °C, más que la de la mayoría de los mamíferos. Por lo tanto, los patógenos evolucionados en los murciélagos son capaces de soportar estas altas temperaturas, resistiendo así fácilmente el aumento de la temperatura corporal que nuestro sistema inmunitario utiliza como mecanismo para desactivar los patógenos, y que llamamos fiebre.

Por lo general, la virulencia inicial de los patógenos emergentes tiende a disminuir con el tiempo, debido a la respuesta inmunitaria del huésped y a la selección de cepas menos agresivas (menos virulentas). Dada la gran variabilidad genética de los coronavirus respiratorios, la inmunidad adquirida por contactos anteriores no protege a los huéspedes de los nuevos coronavirus. Esto proporciona al virus una ventaja adaptativa que le permite escapar del sistema inmunitario de los huéspedes, garantizando así la disponibilidad permanente de huéspedes susceptibles y el mantenimiento del virus en la población.

Este mecanismo es un ejemplo de la coevolución del virus y su huésped. La selección natural favorece a los virus (parásitos) con diferentes antígenos de superficie (proteínas S y HE), mientras que el sistema inmunitario del huésped está sometido a una presión selectiva para producir una respuesta inmunitaria protectora específica y eficaz para el virus concreto presente durante la infección. La acumulación de mutaciones y variabilidad genética en ambos lados «alimenta» esta carrera armamentística evolutiva.

2.3. ENFERMEDADES ANIMALES Y HUMANAS ASOCIADAS A LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus infectan principalmente a las aves y los mamíferos, causando diversas enfermedades, lo que tiene un grave impacto eco-



La rápida evolución del genoma viral de los coronavirus puede dar lugar a cambios estructurales y de especificidad en la proteína S que permiten al nuevo virus infectar a una tercera especie de huésped. En el caso del SARS-CoV-2, se ha encontrado un coronavirus en el pangolín malayo, un pequeño mamífero perteneciente al orden Pholidota que vive en zonas tropicales de Asia, que tiene una proteína S con gran similitud a la proteína S del SARS-CoV-2, aunque el resto del material genético tiene una similitud menor, de sólo el 90%. Por otra parte, el ARN del virus del SARS-CoV-2 muestra un 96% de similitud con el ARN del virus de un murciélago (*Rhinolophus* sp.) que habita en cuevas de Yunnan, China. Sin embargo, la región de la proteína S («llave») del virus del murciélago no es compatible con el receptor («cerradura») de las células humanas, por lo que este virus no es capaz de infectar directamente a los humanos⁹.



El desarrollo de la peritonitis infecciosa felina (PIF) parece estar directamente relacionado con la alteración del tropismo celular del FCoV de los enterocitos a los monocitos/macrófagos. Los monocitos infectados muestran una afinidad particular por los endotelios venosos de las diferentes serosas (epiplón, pleura, meninges). Aunque la respuesta inmunitaria presentada en las infecciones por FCoV es preferentemente celular, el desencadenamiento de una intensa respuesta humoral favorece la diseminación viral y desencadena un proceso de hipersensibilidad de tipo III, con formación de complejos antígeno-anticuerpo que se acumulan en los endotelios vasculares, provocando una reacción inflamatoria exagerada y la formación de edemas (forma efusiva de la PIF). El edema de la cavidad abdominal es característico de la PIF. Sin embargo, los gatos que son capaces de desarrollar una respuesta inmunitaria predominantemente celular son más resistentes a desarrollar la forma efusiva de la PIF. En esta forma «seca» de PIF, los animales arman una respuesta celular que es parcialmente eficiente para contener la propagación orgánica del virus y, por lo tanto, son capaces de restringir la replicación viral a algunos órganos^{10,11}.

nómico en las explotaciones de vacuno, porcino, equino, conejo, gallina, pato y pavo. También afectan a animales de compañía como perros, gatos y hurones, y a diversas especies silvestres como los visones, martas y turones, entre otros. Los Alfacoronavirus y los Betacoronavirus se encuentran principalmente en mamíferos, como murciélagos, roedores, civetas y seres humanos. Los Gammacoronavirus y los Deltacoronavirus infectan principalmente a las aves, aunque algunos también pueden infectar a los mamíferos.

El ganado y los animales domésticos son huéspedes naturales de numerosos coronavirus. Entre ellos se encuentran los coronavirus propios de perros, gatos, hurones, bovinos, cerdos, gallinas y pavos.

Los perros son infectados por dos coronavirus distintos: el coronavirus entérico canino (CCoV) y el coronavirus respiratorio canino (CRCoV). El CCoV, que está genéticamente relacionado con el coronavirus felino (FCoV) y con un coronavirus porcino (TGEV), infecta a los animales, en particular a los cachorros (*Canis lupus familiaris*) de menos de un mes y medio de edad, causando una gastroenteritis leve. Los zorros (*Vulpes vulpes*), los perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) y los gatos monteses (*Felis silvestris silvestris*) también son susceptibles a este coronavirus 9. Existen dos genotipos de CCoV, el tipo I y el II. El CCoV-II surgió debido a diferentes eventos de recombinación entre el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV) y uno o más coronavirus no identificados¹². La taxonomía de la variante actual del CCoV-II distingue el CCoV-IIa del CCoV-IIb según la participación genética del TGEV en el genoma del virus. El CCoV-IIa también se denomina CCoV pantrópico, debido a su capacidad de inducir una enfermedad sistémica en los perros que no se limita al tubo gastrointestinal.

La utilidad de la vacunación contra el CCoV es controvertida, ya que la enfermedad suele ser leve y se produce antes del periodo de vacunación recomendado.

El otro coronavirus canino (CRCoV) tiene tropismo respiratorio y, cuando se asocia con otros patógenos virales o bacterianos, induce una enfermedad infecciosa altamente contagiosa en los perros conocida como «tos de las perreras»¹³. Esta enfermedad se ha identificado en Europa, Norteamérica y Asia. El CRCoV está estrechamente relacionado con el coronavirus bovino

(BCoV) y el HCoV-OC43 humano. La utilidad de la vacunación contra el CCoV es controvertida dado que la enfermedad es, por lo general, leve y ocurre antes del periodo recomendado para la vacunación. No existe ninguna vacuna para el CRCoV.

Los gatos son susceptibles de ser infectados por varios coronavirus, además de los felinos, como los coronavirus caninos, los coronavirus porcinos (TGEV) y los coronavirus humanos (HCoV-229E y SARS-CoV-2). El coronavirus felino (FCoV) es muy contagioso y su prevalencia en poblaciones de alta densidad (por ejemplo, criaderos y refugios de gatos) es muy elevada. Existen dos serotipos, el tipo I y el tipo II, este último resultado de un evento de recombinación dentro del gen que codifica la proteína S entre el serotipo I del FCoV y el CCoV. La gran mayoría de las infecciones causadas por el coronavirus felino (FCoV) en los gatos son relativamente inofensivas, desde formas subclínicas hasta diarrea leve. Sin embargo, entre el 5% y el 10% de los gatos infectados por FCoV desarrollan infecciones más graves, debido al cambio en el tropismo viral hacia los macrófagos (células diferenciadas de los monocitos, una subpoblación de glóbulos blancos) dentro del epitelio intestinal. En estos casos, los gatos desarrollan una enfermedad sistémica frecuentemente mortal, caracterizada por una peritonitis denominada peritonitis infecciosa felina (PIF). La gravedad de la PIF está asociada a una respuesta inmunitaria exagerada, ya que la producción de anticuerpos, en lugar de conferir protección, aumenta la gravedad de la enfermedad. El cambio en el tropismo celular del FCoV se debe principalmente a factores virales, como las mutaciones genéticas, pero también a factores relacionados con el huésped, como la incapacidad de establecer una respuesta inmunitaria celular adecuada. Estos dos tipos patológicos difieren en el tropismo celular, la presentación clínica y el pronóstico¹⁴. Dado que las vacunas que inducen anticuerpos son contraproducentes para la PIF, se produjo una vacuna para la administración nasal con el fin de estimular las IgA de la mucosa. Sin embargo, esta vacuna solo era protectora cuando se administraba antes del contacto con el FCoV, lo cual es extremadamente difícil en las zonas donde la enfermedad es endémica.

El coronavirus del visón (MCoV-1) y el coronavirus del hurón (FRCoV) están genéticamente relacionados. El MCoV-1 es responsable de la gastroenteritis catarral del visón que afecta a los animales más jóvenes, causando una alta morbilidad, pero una baja mortalidad. El FRCoV es el agente etiológico de la enteritis catarral epizoótica, presentando, al igual que el FeCoV, dos biotipos: i) el coronavirus entérico del hurón (FRECv), asociado a una enfermedad diarreica contagiosa, y ii) el coronavirus sistémico del hurón (FRSCV), responsable de una enfermedad sistémica del hurón similar a la PIF en los gatos.

El coronavirus bovino (BCoV) fue identificado en 1973 en Estados Unidos y es responsable de tres síndromes clínicos de diferente gravedad en el ganado vacuno, a saber: la diarrea de los terneros, la disentería de invierno (ambas enfermedades gastrointestinales) y la enfermedad respiratoria bovina. Estas enfermedades pueden estar asociadas a otros agentes infecciosos bacterianos o virales. Dado que los terneros pueden adquirir la infección en los primeros días de vida, la protección inmunitaria se consigue vacunando a las madres durante la gestación, lo que permite la transferencia de la inmunidad pasiva durante la ingestión del calostro, o bien mediante la vacunación intranasal de los terneros con vacunas atenuadas en el primer día de vida.

El BCoV es, por tanto, un ejemplo paradigmático de la capacidad de los coronavirus para infectar a distintos huéspedes. La gran similitud genómica (96%) del BCoV con el coronavirus humano HCoV-OC43 sugiere un lejano episodio anterior de transmisión zoonótica del BCoV a los humanos. Al analizar el reloj molecular de estos dos virus, el ancestro común más reciente surgió alrededor de 1890¹⁵ coincidiendo con una pandemia de enfermedad respiratoria en humanos.

El BCoV no solo está relacionado con el HCoV-OC43, causante de enfermedades digestivas y respiratorias en humanos, sino también con el PHEV (virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina), el coronavirus equino (ECoV) y el coronavirus respiratorio canino (CRCoV).

Los cerdos son huéspedes susceptibles de seis coronavirus diferentes que causan enfermedades intestinales y respiratorias. De ellos, el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV), el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV), el virus del síndrome de la diarrea aguda porcina (SADSV) y el deltacoronavirus porcino (PDCoV) provocan enfermedades intestinales de distinta gravedad. La detección de anticuerpos contra el TGEV en varias especies de carnívoros salvajes y domésticos, incluidos perros y gatos, sugiere que también son susceptibles de ser infectados por este coronavirus. El PEDV provoca diarrea acuosa, vómitos, anorexia y deshidratación en lechones de menos de dos semanas. Por esta razón, la vacunación se practica ampliamente en las cerdas gestantes para inmunizar a los lechones a través del calostro. El coronavirus respiratorio porcino (PRCoV) apareció después del TGEV a raíz de delecciones genéticas en el gen que codifica la proteína S del virus entérico, lo que provocó el cambio de tropismo entérico a un tropismo y patrón de transmisión casi exclusivamente respiratorio¹⁶. El PRCoV también tiene una gran similitud genética con el CCoV y el FCoV¹⁷. El deltacoronavirus porcino (PDCoV), al igual que el PEDV y el SADSV, son agentes de enfermedades emergentes. El virus de la encefalomiелitis hemaglutinante (PHEV) suele provocar vómitos y una enfermedad debilitante y/o encefalitis en los lechones recién nacidos.

Aunque otras aves silvestres pueden contribuir al mantenimiento del virus en el medio ambiente, el huésped natural del virus de la bronquitis infecciosa (IBV, el primer coronavirus animal identificado), es la gallina. La bronquitis infecciosa se considera una de las enfermedades aviares más preocupantes por su efecto sobre la mortalidad, el crecimiento de los animales y el comercio nacional e internacional. Este coronavirus provoca enfermedades respiratorias y renales, aunque también puede afectar al aparato reproductor de las gallinas. Al igual que los demás coronavirus, el IBV tiene una rápida capacidad de diseminación y cambio genético debido a frecuentes episodios de mutación y recombinación. Actualmente se dispone de vacunas inactivadas, atenuadas y recombinantes para el IBV. Las vacunas inactivadas, como en muchas otras enfermedades, inducen una débil respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, lo que requiere múltiples dosis de vacuna. Las vacunas vivas modificadas que contienen las cepas más comunes se administran en el agua de bebida o a través de pulverizadores, donde la ingestión se produce durante el acicalamiento de las plumas y se administran en los primeros días o la primera semana de vida. La revacunación depende de la vida media de los animales. El coronavirus del pavo (TCoV) es genéticamente muy similar al IBV, aunque se considera una nueva especie viral¹⁸.

La estrecha relación genética entre coronavirus de diferentes especies animales no solo permite reconstruir sus historias evolutivas (al entender, por ejemplo, que el BCoV evolucionó a partir de un coronavirus de ratón de campo), sino que también revela la capacidad de algunos coronavirus (como el TGEV) de superar la barrera de las especies e infectar a varias de ellas (Figura 7). Esto se debe probablemente a las interacciones dinámicas con sus huéspedes y a la eficacia de los coronavirus.

VIRUS	Sigla	Grupo	Tipo de enfermedad
VIRUS DE ESPECIES DOMÉSTICAS			
Virus de la gastroenteritis transmisible porcina	TGEV	α -CoV _s	Entérica
Coronavirus respiratorio porcino	PRCoV	α -CoV _s	Respiratoria
Virus de la diarrea epidémica porcina	PEDV	α -CoV _s	Entérica
Virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina	HEV	β -CoV _s	Entérica y neurológica
Coronavirus bovino	BCoV	β -CoV _s	Entérica y respiratoria
Coronavirus equino	ECoV	β -CoV _s	Entérica
Virus de la bronquitis infecciosa aviar	IBV	γ -CoV _s	Respiratoria
Coronavirus de los pavos	TCoV	γ -CoV _s	Entérica
Coronavirus porcino	PorCoV HKU15	δ -CoV _s	Entérica
Coronavirus canino	CCoV	δ -CoV _s	Entérica
Coronavirus respiratorio canino	CRCoV	β -CoV _s	Respiratoria
Coronavirus felino	FeCoV	α -CoV _s	Entérica o sistémica (peritonitis)
Coronavirus del hurón*	FRCoV	α -CoV _s	Entérica
VIRUS DE ESPECIES SILVESTRES			
Coronavirus de los murciélagos Hipposideros	Hi-BatCoV HKU10	α -CoV _s	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos Miniopterus	Mi-BatCoV 1A	α -CoV _s	Asintomática

Coronavirus de los murciélagos <i>Miniopterus</i>	Mi-BatCoV 1B	α -CoV	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Miniopterus</i>	Mi-BatCoV HK	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Miniopterus</i>	Mi-BatCoV HKU8	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos	My-BatCoV HKU6	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Rhinolophus</i>	Rh-BatCoV HKU2	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Rousettus</i>	Ro-BatCoV HKU10	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Scotophilus</i>	Sc-BatCoV 512	α -CoVs	Asintomática
Coronavirus de los murciélagos <i>Rousettus</i>	Ro-BatCoV HKU9	β -CoV	Asintomática
Virus de la hepatitis del ratón	MHV	β -CoVs	Hepática; entérica; renal; SNC
Coronavirus de la civeta (relacionado con el SARS)	SARSr-CiCoV	β -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los murciélagos <i>Rhinolophus</i> (relacionado con el SARS)	SARSr-Rh-BatCoV HKU3	β -CoVs	Asintomática
Coronavirus de la palanca negra	CoV de los Antílopes	β -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los murciélagos <i>Neoromicia</i>	NeoCoV	β -CoVs	Desconocida
Coronavirus del dromedario	DcCoV UAE-HKU23	β -CoVs	Desconocida
Coronavirus del visón	MCoV-1	α -CoVs	Entérica
Coronavirus del erizo	ErinaceousCoV	β -CoVs	Desconocida
Coronavirus del delfín mular	BdCoV HKU22	γ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de la ballena blanca	BWCoV SW1	γ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los paseriformes <i>Pycnonotus</i>	BuCoV HKU11	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de la gallineta común	CMCoV HKU21	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los paseriformes <i>Copsychus</i>	MRCOV HKU18	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los paseriformes <i>Lonchura</i>	MuCoV HKU13	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de la garza real	NH KHU19	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus del gorrión molinero	SpCoV HKU17	δ -CoVs	Desconocida
Coronavirus de los paseriformes <i>Turdus</i>	ThCoV HKU12	δ -CoVs	Desconocida

Coronavirus del ojiblanco japonés	WECov HKU16	δ -CoV	Desconocida
Coronavirus del silbón europeo	WiCoV HKU20	δ -CoV	Desconocida
VIRUS DE HUMANOS			
Coronavirus humano NL63	HCoV-NL63	α -CoV	Enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias altas. En ancianos e inmunocomprometidos puede concurrir neumonía
Coronavirus humano 229E	HCoV-229E	α -CoV	Enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias altas. En ancianos e inmunocomprometidos puede concurrir neumonía
Coronavirus humano 4408	HCoV-4408	β -CoV	Enfermedad entérica leve a moderada en la mayor parte de los infectados
Coronavirus humano OC43	HCoV-OC43	β -CoV	Enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias altas. En ancianos e inmunocomprometidos puede concurrir neumonía
Coronavirus humano HKU1	HCoV-HKU1	β -CoV	Enfermedad respiratoria leve de las vías respiratorias altas. En ancianos e inmunocomprometidos puede concurrir neumonía
Virus del Síndrome Respiratorio Severo Agudo	SARS-CoV-1	β -CoV	Enfermedad respiratoria aguda en parte de los infectados
Virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio	MERS-CoV	β -CoV	Enfermedad respiratoria aguda en parte de los infectados
Virus del Síndrome Respiratorio Severo Agudo 2 (o COVID-19)	SARS-CoV-2	β -CoV	Enfermedad respiratoria aguda en parte de los infectados

α -CoV_s-alfacoronavirus; β -CoV_s-betacoronavirus; δ -CoV_s-deltacoronavirus; γ -CoV_s gammacoronavirus

**Considerada una especie doméstica*

El reconocimiento de las especies reservorio de coronavirus ha crecido activamente desde la identificación del SARS-CoV y el MERS-CoV¹⁹, con énfasis en diferentes especies de murciélagos. Muy recientemente, en 2020, se han identificado seis nuevos coronavirus, no relacionados con el SARS, el MERS o la COVID-19, en murciélagos capturados en Myanmar (sudeste asiático).

Aunque se han identificado numerosos coronavirus de especies animales domésticas y silvestres, muchas de las infecciones que causan son subclínicas, se producen sin la aparición de síntomas o signos clínicos, y por tanto pasan desapercibidas. Pese a que aparentemente estén sanos, los animales y personas asintomáticos pueden excretar coronavirus, por lo que son agentes activos en la propagación y diseminación de la enfermedad. La dinámica y eficacia de los coronavirus como parásitos permite que algunos de ellos puedan causar infecciones en más de una especie de huéspedes.

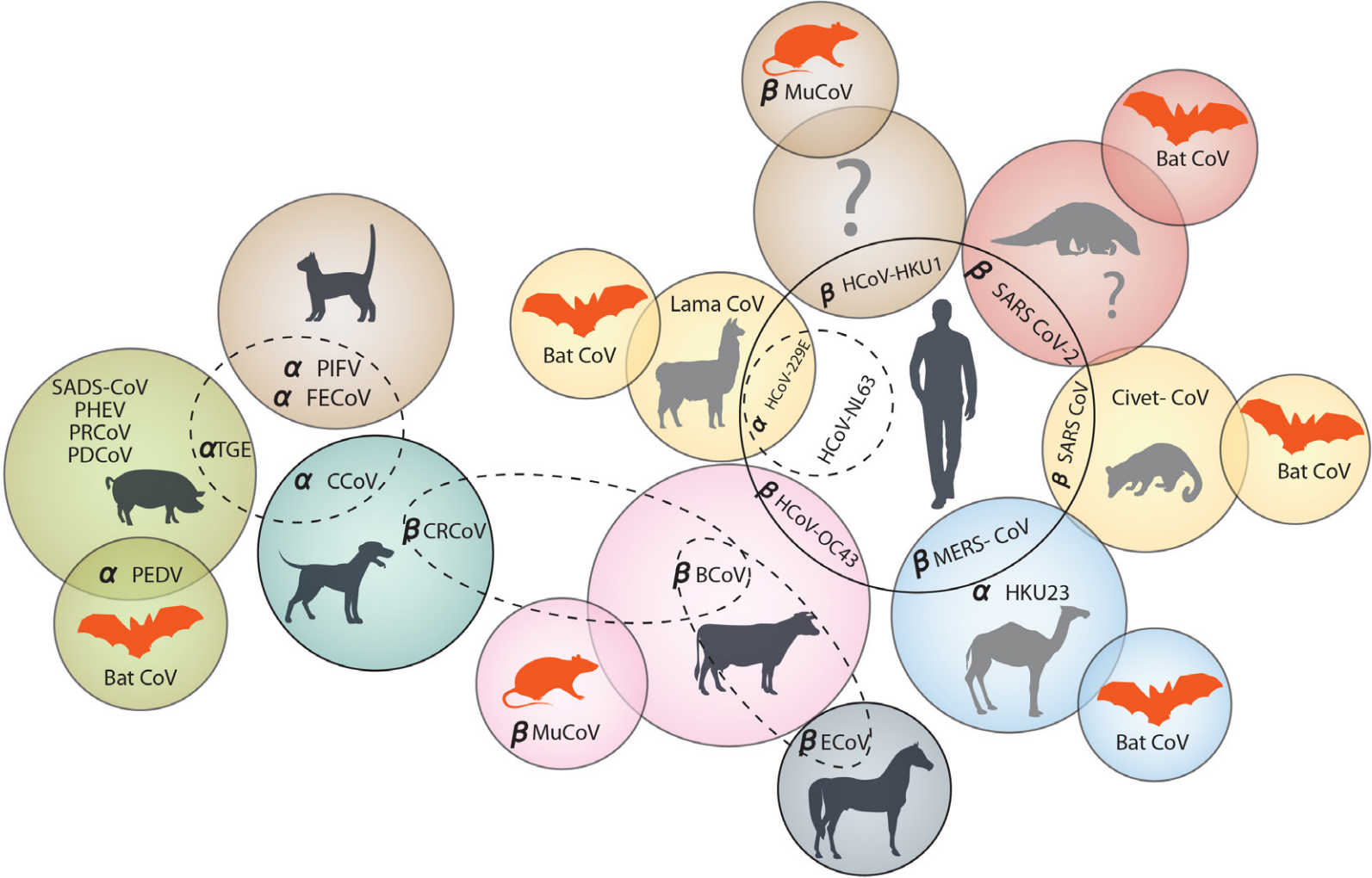


Fig.7 - Diagrama ilustrativo de las cadenas de transmisión de los coronavirus de murciélagos y roedores (huéspedes reservorios, representados en naranja) a los huéspedes susceptibles (representados en negro), a través de especies intermedias (representadas en gris). Los círculos punteados agrupan los coronavirus de diferentes especies animales por su estrecha relación genética. Adaptado de Duarte et al. 2020²⁴.

Las enfermedades más frecuentes causadas por los coronavirus en el ser humano son los resfriados comunes²⁰. En la población mundial circulan varios coronavirus que causan infecciones leves de las vías respiratorias altas (HCoV-229E²¹, HCoV-HKU1²², HCoV-NL63 y HCoV-OC43²³). Con menor frecuencia, estos mismos coronavirus también pueden infectar las vías respiratorias bajas causando bronconeumonías y neumonías.

Por el contrario, otros coronavirus como los que ocasionan el SARS, el MERS y la COVID-19 causan síndromes respiratorios agudos en los seres humanos.

Aunque las infecciones por coronavirus suelen causar enfermedades respiratorias y/o gastrointestinales, algunos coronavirus también pueden causar enfermedades reproductivas, poliserositis (inflamación de las membranas serosas), sialodacrioadenitis (inflamación de las glándulas salivales y lagrimales), hepatitis (inflamación del hígado), encefalomiелitis (inflamación del cerebro y de la médula espinal) y nefritis (inflamación de los riñones), tanto en humanos como en animales.

2.4. LOS CORONAVIRUS Y EL ENFOQUE DE «UNA SOLA SALUD»

El concepto de «una sola salud» reconoce la existencia de un estrecho vínculo entre la salud animal, la humana y la del medio ambiente. Se basa en la colaboración multisectorial y transdisciplinaria entre profesionales de áreas diferentes, pero complementarias, relacionadas con la salud humana, animal y ambiental, con el objetivo de controlar y prevenir las enfermedades infecciosas zoonóticas. La necesidad de adoptar este enfoque ha sido ampliamente subrayada en el contexto de la pandemia de COVID-19 debido a los retos que ha planteado para la salud pública y la economía mundial. La situación, que se cree que se originó en el mercado de Wuhan (China) a finales de 2019, fue emblemática de cómo las enfermedades zoonóticas pueden surgir fácilmente y propagarse rápidamente a nivel mundial.

El estrecho contacto entre las personas y las especies animales exóticas y la consiguiente transmisión de enfermedades entre especies ha tenido consecuencias catastróficas. Se trata de una oportunidad real para cambiar la relación entre el ser humano y la Naturaleza con el fin de mitigar el riesgo de futuros brotes de enfermedades y más muertes. La evaluación de la posible transmisión entre espe-



En la COVID-19, la infección pulmonar puede convertirse en una neumonía intersticial. En estos casos, el tejido y el espacio que rodea a los alvéolos pulmonares (denominado intersticio, que incluye el epitelio alveolar, el endotelio capilar pulmonar, la membrana basal y los tejidos perivasculares y perilinfáticos) están infectados por el SARS-CoV-2. Una respuesta inmunitaria desproporcionada del huésped compromete la cantidad de tejido que el organismo produce para reparar los daños causados por la infección en el pulmón, lo que provoca un engrosamiento del tejido que rodea los alvéolos y compromete la eficacia del intercambio de gases y su elasticidad¹².



La producción desregulada de citoquinas («tormenta de citoquinas») explica por qué algunos pacientes con COVID-19 enferman repentinamente de forma grave tras una clara recuperación de la enfermedad. Esta inversión en la recuperación favorable de la infección se produce entre el 7º y 10º día, cuando la respuesta inmunitaria a la infección es excesiva^{13,14}.

cies (riesgo zoonótico) y el desarrollo de modelos de predicción de las enfermedades víricas emergentes, junto con los programas específicos de vigilancia y seguimiento, pueden permitirnos anticiparnos a las nuevas epidemias y aplicar rápidamente medidas preventivas o de contingencia.

2.5. TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce por la diseminación de gotículas respiratorias que contienen el virus, que se producen al toser, estornudar e incluso al hablar. Estas gotículas pueden ser inhaladas o caer en las membranas mucosas (en la boca, la nariz o los ojos) de las personas cercanas, propagando el virus y, por consiguiente, la infección²⁵. Además, cuando los virus caen sobre superficies inertes cercanas, estas se contaminan. El potencial de transmisión de los fómites (materiales susceptibles de transportar la infección) es incierto, ya que no está claro cuánto tiempo permanece activo el virus en las distintas superficies. Dado su tamaño, las gotas sufren la rápida acción de la gravedad, por lo que su alcance es relativamente corto (2 metros). Sin embargo, en condiciones particulares de presión o temperatura elevadas y humedad reducida, las gotas pueden dividirse en partículas mucho más pequeñas, llamadas «aerosoles». Debido a su menor tamaño, la fuerza de propulsión (como la de una tos o un estornudo) es mayor que la fuerza de la gravedad, lo que permite que los aerosoles permanezcan suspendidos en el aire durante más tiempo y recorran mayores distancias. En los entornos en los que hay un contacto estrecho y prolongado con un paciente con COVID-19 que se somete a un procedimiento generador de aerosoles (por ejemplo, ventiladores invasivos o no invasivos, broncoscopias) el riesgo de transmisión e infección es especialmente alto.

Al igual que en el caso de la gripe, la transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 suele producirse antes de que aparezcan los síntomas. Sin embargo, el periodo asintomático en la gripe es más corto, solo 1 o 2 días. El periodo de incubación de la infección por el SARS-CoV-2 se estima actualmente en unos 5 a 6 días, de media²⁶. El pico de infecciosidad (es decir, el momento de máxima transmisión) sigue siendo incierto, ya que la mayoría de los estudios miden la carga viral (cantidad de virus, en este caso concreto, presente en los tejidos) solo después de la presentación de los síntomas y estiman el pico mediante extrapolación utilizando modelos matemáticos. Sin embargo, sabemos que una gran proporción de las infecciones se transmiten durante esta fase de incubación, antes de que se desarrollen los síntomas y, por tanto, antes de que la persona sea consciente de que está infectada. Además, un número importante de personas infectadas por el SARS-CoV-2 nunca llegan a presentar síntomas. Se les suele llamar portadores asintomáticos, y si no se les identifica y pone en cuarentena, pueden transmitir el virus durante todo el curso de la infección.

2.6. SIGNOS CLÍNICOS Y SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 infecta característicamente las células del aparato respiratorio superior e inferior. Sin embargo, también infecta otras células, lo que da lugar al desarrollo de diferentes cuadros clínicos.



¿Cuál es la tasa de transmisión de la COVID-19?

La tasa de transmisión de un virus se mide por el «R0» o «número reproductivo básico», que significa simplemente el número medio de personas que se infectan por cada persona infectada con el virus, en un escenario en el que todo el mundo es susceptible al virus y no se han aplicado medidas de control.

En términos matemáticos, $R_0=1$ significa que cada persona infectada puede infectar a otra. Un R_0 superior a 1 ($R_0>1$) hará que el número de personas infectadas crezca exponencialmente, lo que dará lugar a una epidemia. Sin embargo, en el transcurso de una epidemia, más importante que conocer el R_0 como medida estática es entender cómo se comporta el R_0 en el tiempo y cómo oscila en función de las medidas de prevención adoptadas. Esta medida de R_0 en el tiempo se denomina R_t (R_0 en el tiempo o velocidad de contagio en el tiempo). En el caso de la COVID-19, la DGS (Dirección General de Salud de Portugal) quiere saber cómo se puede modificar esta velocidad semanalmente, ya que el efecto de las medidas adoptadas puede tardar al menos dos semanas^{3,4} en observar cualquier cambio en el valor de R_t .

¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes de la COVID-19?

Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos y fatiga. Sin embargo, la presencia de estos síntomas varía significativamente entre individuos y países. Por ejemplo, un meta-análisis de 148 estudios de 9 países encontró que mientras la fiebre era el síntoma más prevalente, descrito en el 78% de todos los pacientes infectados con COVID-19 incluidos en este estudio, solo se observó en el 32% de los pacientes en Corea, pero se encontró en el 83% de los pacientes en Singapur. Esta variación se refleja en el conjunto de síntomas «básicos» de la COVID-19 entre los países. Mientras que, por ejemplo, Portugal identifica actualmente la fiebre, la tos y la dificultad respiratoria como síntomas de alerta para la sospecha de COVID-19, el Reino Unido considera que la fiebre, la tos y la alteración del olfato y el gusto son los principales signos de alerta.

También se espera que los signos y síntomas más frecuentes cambien a medida que el virus infecte a los diferentes grupos de edad de las poblaciones y que estas desarrollen cierta inmunidad. Esta inmunidad de grupo ejercerá una presión de selección sobre el virus, dando lugar a la aparición de cepas con características diferentes.

¿Afecta la COVID-19 a los distintos grupos de edad por igual?

Los niños parecen estar menos afectados que los adultos, ya que suelen desarrollar cuadros clínicos leves y, a menudo, sin ningún síntoma (cuadros subclínicos). Los ancianos son especialmente sensibles, desarrollando con cierta frecuencia cuadros clínicos más graves, atribuidos al mayor número de receptores para el virus que aumenta con la edad, a la presencia más frecuente de comorbilidades y al debilitamiento del sistema inmunitario. La tasa de mortalidad también es directamente proporcional a la edad.

Sin embargo, se ha identificado un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP)⁵ en niños infectados por el SARS-CoV2 o que han estado en contacto con alguien con COVID-19. Potencialmente letal, este síndrome se caracteriza por la inflamación generalizada de múltiples órganos (incluidos el corazón, los pulmones, los riñones, el cerebro, la piel, los ojos o los órganos gastrointestinales), compartiendo algunos síntomas de otras enfermedades infantiles raras, como la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock⁶.

¿Por qué la enfermedad es grave en algunas personas y leve en otras?

Varios factores contribuyen a la gravedad del cuadro clínico desarrollado. Además de la edad, también son factores de riesgo la existencia de una patología pulmonar como la enfermedad obstructiva crónica, el asma o el enfisema, que debilitan los pulmones y favorecen la progresión de la infección, la diabetes, la patología cardiovascular, la hipertensión, la obesidad y otras comorbilidades. Sin embargo, hay otros factores individuales, que solo ahora se están empezando a identificar, y que pueden ser la causa de la mortalidad en jóvenes aparentemente sanos. Se han identificado otros factores individuales, como variaciones en los genes ECA2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6, que parecen ser responsables de la mortalidad de jóvenes aparentemente sanos y de la notoria resistencia a la enfermedad de algunos individuos de edad avanzada⁷.



Los signos de alarma del síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) incluyen: fiebre (>38 °C) durante 24 horas o más, dolor abdominal, diarrea o vómitos, dolor de cuello, erupción cutánea o cambios en el color de la piel, enrojecimiento de los ojos, cansancio, dificultad para respirar, dolor o presión en el pecho, confusión, incapacidad para mantenerse despierto o despertar, cianosis de los labios o la cara¹⁵.



Más información: muy recientemente, un estudio realizado en el Reino Unido ha comparado el genoma de más de dos mil personas que desarrollaron formas graves de COVID-19 con insuficiencia respiratoria con el genoma de personas con enfermedad leve, lo que ha permitido identificar variantes genéticas asociadas a formas graves de la enfermedad en la población. Estas variantes genéticas fueron mapeadas en los cromosomas 12, 19, 21, afectando a la expresión de los genes que codifican los activadores antivirales de las enzimas de restricción (OAS1, OAS2, OAS3), el gen de la tirosina quinasa 2 (TYK2), el gen de la dipeptidil peptidasa 9 (DPP9) y el gen IFNAR2 que codifica el receptor del interferón. Se encontró una relación causal entre la baja expresión de IFNAR2 y la alta expresión de TYK2, con el desarrollo de la patología pulmonar grave que pone en peligro la vida de los pacientes de COVID-19. Estos hallazgos abren nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias adaptadas a las especificidades del genoma de cada paciente, que podrían modelar la forma en que el sistema inmunitario de cada paciente reacciona a la infección, para evitar el empeoramiento de la enfermedad¹².

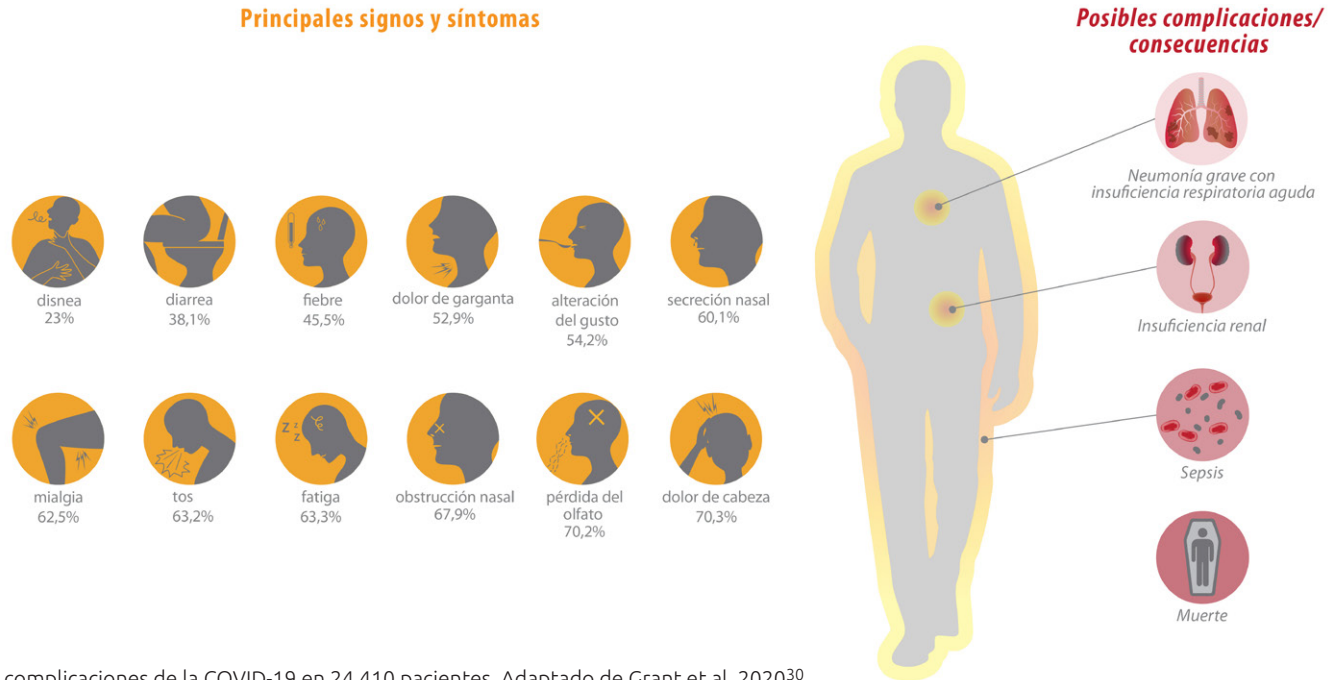


Fig. 8 -Presentación y complicaciones de la COVID-19 en 24 410 pacientes. Adaptado de Grant et al. 2020³⁰.



¿Cuál es el periodo de incubación (entre la infección y la aparición de los síntomas) de COVID-19?

El tiempo medio entre la exposición al virus y el desarrollo de los síntomas es de 5 a 14 días⁸. Por este motivo, el periodo de cuarentena y aislamiento profiláctico es actualmente de 14 días (el tiempo necesario para que transcurra el periodo de incubación y la fase sintomática de la enfermedad). Sin embargo, algunos estudios han descrito periodos de incubación mucho más largos en algunas personas.

¿En qué fase de la infección por el SARS-CoV-2 se transmite la infección a otras personas?

La transmisión se produce incluso antes de la aparición de los síntomas, lo que justifica la mayoría (60%) de los contagios⁹, y continúa durante el curso de la enfermedad, en su fase sintomática. Se ha observado la presencia de ARN viral más de 20 días después del inicio de los síntomas, especialmente en el tubo intestinal, lo que puede indicar una posible transmisión incluso después de la resolución de los síntomas. Sin embargo, no se sabe con certeza si la presencia de ARN se correlaciona con la infecciosidad¹⁰ dadas las limitaciones mencionadas en el punto 2.5.

¿Cuál es la agresividad de la COVID-19 para la población?

Los datos indican que el 80% de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o leves (pueden tratarse en casa), el 15% son infecciones graves (que requieren hospitalización para recibir oxígeno) y el 5% son infecciones críticas (que requieren ventilación mecánica).

¿Cómo surgen las variantes del SARS-CoV-2?

Algunas mutaciones pueden perjudicar la capacidad replicativa y/o la capacidad de pasar de un huésped a otro, y las variantes virales con este tipo de mutaciones deletéreas se eliminan rápidamente de la población viral. Sin embargo, en ocasiones se producen mutaciones ventajosas, que confieren a la nueva variante una mayor capacidad de replicación, transmisión y evasión del sistema inmunitario del huésped. Estas variantes se someten a una selección positiva y, por tanto, se convierten en dominantes sobre las demás variantes.

La progresión clínica de la COVID-19 depende de varios factores, entre ellos la cantidad de partículas víricas inhaladas, es decir, la dosis infecciosa a la que se expone la persona. Si el huésped está expuesto a pocas partículas víricas los cilios de las células de las fosas nasales y de la laringe pueden llegar a «barrerlas» y rodearlas de moco. Al inactivar el virus y eliminarlo, la infección permanece localizada y controlada, dando lugar únicamente a la aparición de tos y/o trastornos del olfato y del gusto, sin que se extienda a las vías respiratorias bajas. Sin embargo, si la exposición es alta²⁷, o si la infección se extiende a los tejidos vecinos, el virus puede llegar a los pulmones e inducir una neumonía intersticial grave, comprometiendo la función respiratoria. Una mayor propagación más allá de los pulmones puede dar lugar a una infección sistémica que puede conducir a un fallo orgánico múltiple.

La diversidad de presentaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 se debe a diferentes factores (Figura 8): la dosis infecciosa a la que se expone un individuo; la fuerza de la respuesta inmunitaria (disminuida con el envejecimiento y la existencia de comorbilidades); la exposición anterior a otros agentes infecciosos que reforzaron las defensas inmunitarias no específicas²⁸.

Los numerosos síntomas y manifestaciones clínicas asociados a la COVID-19 incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar (disnea), dolor de cabeza, dolores musculares y corporales (mialgia), escalofríos, cambio o pérdida del olfato y el gusto, dolor de garganta, ronquera, congestión nasal, náuseas o vómitos, diarrea y complicaciones neurológicas.

Una respuesta inmunitaria excesiva se asocia a los casos graves de SARS-CoV-2. La «tormenta de citoquinas» desencadenada por la infección induce una inflamación grave que puede provocar un síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación y disfunción multiorgánica. También se ha relacionado con respuestas fibróticas que provocan daños pulmonares a largo plazo.

Los niños suelen ser más resistentes a la enfermedad que los adultos y a menudo desarrollan infecciones asintomáticas. Sin embargo, se han identificado casos de síndrome multisistémico pediátrico (SIMP) en asociación con el SARS-CoV-2²⁹.

2.7. IMPACTO DE LA COVID-19 EN LA SALUD PÚBLICA

El impacto del COVID-19 en los primeros 19 meses desde su identificación ha sido de más de cuatro millones de muertes en todo el mundo^{31,32}. Entre los individuos que se han recuperado de la infección, estimados en más de 107 millones en junio de 2021, se han identificado diferentes secuelas (por ejemplo, neurológicas, pulmonares, endocrinas).

La rapidez con la que el SARS-CoV-2 se extendió por 213 países refleja la actual globalización y la intensidad del tránsito internacional. Sin embargo, en el pasado reciente ha habido otras epidemias que también han tenido un enorme impacto mundial, como el virus de la gripe H1N1. Durante el primer año de circulación desde su aparición en 2009 en México, el virus H1N1 causó la muerte de unas 151 700 a 575 400 personas en todo el mun-

do y afectó a más de 60 millones de personas solo en Estados Unidos, según los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). El impacto de las oleadas de la COVID-19 en la inmunización natural de la población mundial sigue siendo desconocido. La escasa proporción de personas seropositivas (2 - 6%) tras la primera oleada de la enfermedad^{33,34} diluyó la expectativa inicial de que la inmunidad de grupo podría establecerse rápidamente, lo que habría dado lugar a la reducción progresiva de la circulación del virus y, en consecuencia, a su eliminación. Dada la baja proporción de seropositivos tras la primera oleada, la duración desconocida de la inmunidad natural adquirida y el elevadísimo número de víctimas que habría provocado una infección masiva incontrolada, los esfuerzos se centran ahora en los programas de vacunación para controlar la pandemia.

La proteína S viral, la más inmunógena por su exposición en la envoltura viral, es una de las proteínas que se han utilizado para desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, debido a su susceptibilidad a la variación genética, que provoca cambios en la estructura y el comportamiento de la proteína³⁵, las vacunas deberán ajustarse a las variantes emergentes, como ocurre con las vacunas anuales contra la gripe.

De hecho, desde su aparición a finales de 2019, se ha identificado un número creciente de variantes del SARS-CoV-2 en el mundo. Algunas han sustituido a las variantes iniciales muy rápidamente, demostrando su clara ventaja genética en cuanto a la transmisión. Estas nuevas variantes también han contribuido a la gravedad de la pandemia de COVID-19, dado que un aumento de la transmisibilidad conduce a un aumento de las muertes, en ausencia de inmunidad masiva. Todavía no está claro si esas variantes están asociadas a una mayor gravedad de la enfermedad.

La variante alfa (B.1.1.7), también conocida como variante Kent, se detectó por primera vez en el Reino Unido a finales de 2020. Presentaba un gran número de mutaciones, muchas de ellas en el gen que codifica la proteína de la espiga. Esta variante es sustancialmente más infecciosa que otras variantes (con una tasa de transmisibilidad un 50% mayor^{30,31}) probablemente debido a la mutación N501Y (que significa que el aminoácido N —asparagina— en la posición 501 de la proteína S fue sustituido por un Y —tirosina—). Esta sustitución de aminoácidos aumenta la fuerza de unión del virus al receptor humano ECA2. Al unirse con más facilidad y fuerza, el número de partículas virales necesarias para infectar a una nueva persona es mucho menor. Otras mutaciones son la delección H69/V70³⁶, la delección 144Y y las sustituciones de aminoácidos N501Y, A570D, D614G y P681H. Aunque en un principio la variante no se asoció con síntomas de COVID-19 más graves, datos recientes plantean la posibilidad de que la infección con la variante alfa pueda asociarse con un mayor riesgo de muerte en comparación con otras variantes^{37,38}. Esta se extendió rápidamente por todo el Reino Unido, y a mediados de febrero de 2021 ya se había detectado en 70 países.

La variante beta (B.1.351), también conocida como variante sudafricana, se detectó en el municipio de Nelson Mandela Bay, en octubre de 2020, y surgió independientemente de la variante alfa; desde entonces se ha detectado en más de 30 países. Al igual que ocurrió con la variante del Reino Unido, la variante beta sustituyó rápidamente a otras variantes del SARS-CoV-2 en Sudáfrica. Comparte algunas mutaciones con la variante alfa³⁹, concretamente la mutación N501Y en la proteína de la espiga, pero también lleva las mutaciones E484K y K417N, que pueden reducir la unión de los anticuerpos al virus. Las pruebas preliminares sugieren que la vacuna Moderna mRNA-1273 puede ser menos eficaz contra esta variante 40. Sin embargo, no hay pruebas de que sea más mortal que las variantes originales.



¿Qué tienen en común las variantes del SARS-CoV-2 del Reino Unido, Sudáfrica y Brasil?

Comparten una mutación que conlleva la sustitución del aminoácido D (ácido aspártico) por un G (glicina) en la posición 614 de la proteína de la espiga (D614G). Esta mutación confiere a las variantes la capacidad de propagarse más rápidamente que los virus previamente predominantes¹¹, al aumentar la fuerza de unión al receptor humano ECA2, favoreciendo la replicación en cultivos primarios de células epiteliales bronquiales y nasales humanas y aumentando sustancialmente la replicación y la transmisibilidad en modelos de hámster y hurón de la infección por SARS-CoV-2.

¿Qué implicaciones tiene la aparición de una nueva variante en el éxito de la vacunación?

Los fabricantes de vacunas están evaluando la eficacia de sus vacunas contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2. Las vacunas actualmente autorizadas y aprobadas parecen ofrecer una protección relativamente buena contra la variante británica. Sin embargo, la protección de las vacunas Novavax, Johnson & Johnson y Oxford/AstraZeneca confieren una menor protección contra la variante sudafricana^{12,13}.

¿Qué importancia tiene vigilar la aparición de nuevas variantes?

Su detección y la secuenciación completa del genoma de las variantes del SARS-CoV-2 que seguirán apareciendo en el futuro son fundamentales para vigilar su impacto, evaluar su propagación, actualizar las técnicas de diagnóstico, ajustar las vacunas y desarrollar medicamentos antivirales eficaces.

¿Cómo está evolucionando la inmunidad de grupo contra el SARS-CoV-2 en todo el mundo?

Muy lentamente, como indican los resultados de los estudios serológicos realizados en varios países. En Portugal, se encontró la presencia de anticuerpos en cerca del 3% de 2302 individuos de la muestra representativa de la población en un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud entre el 21 de mayo y el 8 de julio de 2020; en España, el 9,3% de 578 profesionales de la salud examinados entre el 28 de marzo y el 9 de abril de 2020 eran seropositivos; el 4,8% de 2766 participantes de Ginebra, examinados entre el 6 y el 9 de mayo de 2020 tenían anticuerpos; el 3,8% de 2857 donantes de sangre en Brasil, examinados entre el 14 y el 27 de abril de 2020 eran seropositivos. La evaluación continua, o periódica, de la inmunidad de la población es fundamental para conocerla. Sin embargo, aún no está claro cuánto dura esta inmunidad y si será eficaz contra las nuevas variantes del virus.

La variante gamma (B.1.671.2 o P1), también conocida como variante brasileña, se detectó por primera vez en Japón en un grupo de viajeros brasileños en enero de 2021. Esta variante tiene 17 mutaciones únicas, incluidas tres en el dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga (N501Y, E484K y K417N)^{41,42}. Actualmente es muy prevalente en el estado brasileño de Amazonas. Hay pruebas que sugieren que algunas de las mutaciones de la variante gamma pueden afectar a la capacidad de los anticuerpos (procedentes de la infección natural o de la vacunación) para reconocer y neutralizar el virus⁴³, pero se necesitan estudios adicionales para confirmarlo.

La variante delta (B.1.617.2), también conocida como la variante india, se identificó por primera vez en el estado de Maharashtra, en la India, en octubre de 2020. Desde entonces, esta variante se ha extendido por toda la India y por más de 96 países. Junto con las variantes alfa, beta y gamma, es considerada una variante preocupante por la OMS. La variante delta presenta múltiples mutaciones asociadas a la mejora de la capacidad del virus para unirse a las células humanas y escapar a algunas respuestas inmunitarias. Más recientemente, ha surgido una mutación de esa variante, denominada delta plus, que está empezando a preocupar a los expertos mundiales por su extraordinaria capacidad de transmisión y estar asociada a formas de la enfermedad más graves.

Se han detectado otras variantes, como la kappa (de la India) y la eta (del Reino Unido), entre otras. Se espera que el SARS-CoV-2 siga evolucionando rápidamente, a través de la selección natural de variantes que escapen a la respuesta inmunitaria inducida por el contacto con variantes y vacunas anteriores.

3. DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS PREVENTIVAS DE LAS ENFERMEDADES POR CORONAVIRUS

Como ocurre con la mayoría de las demás enfermedades infecciosas causadas por coronavirus en animales, caracterizadas por enteritis e infecciones respiratorias, los signos y síntomas de la infección por COVID-19 son inespecíficos y, por lo tanto, los casos clínicos requieren la confirmación mediante pruebas de diagnóstico.

El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante métodos directos e indirectos. Los primeros se basan en la detección de algunos componentes del virus (por ejemplo, el ARN viral) a través de métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) (Figura 9A), u otras metodologías como los microarrays, la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y espaciadas (CRISPR).

Para la detección de otros componentes virales, como las proteínas, también pueden utilizarse técnicas de ELISA e inmunofluorescencia. También existen en el mercado pruebas rápidas de antígenos (dispositivo de flujo lateral) para el SARS-CoV-2. Los estudios realizados en varios países han demostrado que hay variaciones en la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas. La observación directa del virus por microscopía electrónica, o en cultivo celular mediante la observación de la morfología de las células infectadas (efecto citopatogénico) son técnicas que también pueden

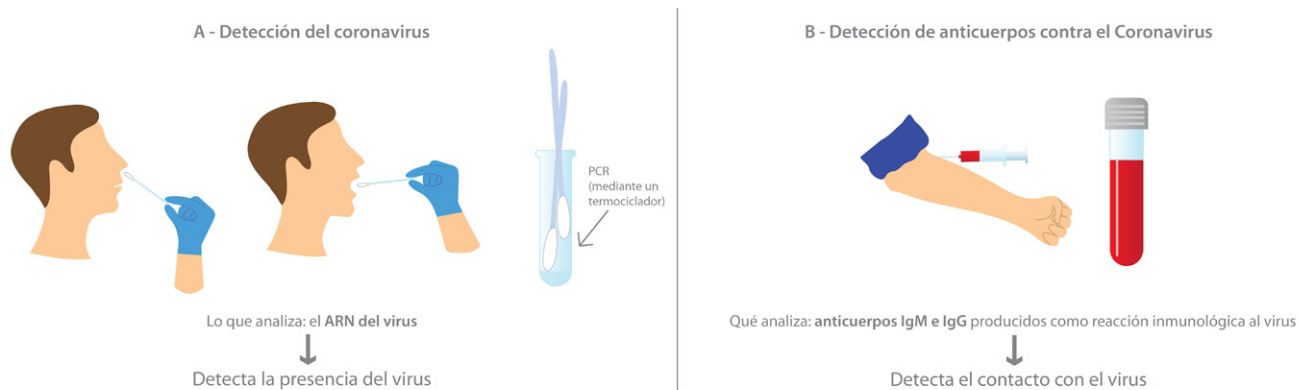


Fig. 9 A - La detección del genoma viral se realiza mediante PCR en tiempo real o convencional, ya que se trata de un virus de ARN. La detección del ARN viral, o de uno de los componentes del virus, indica una infección activa o reciente del SARS-CoV-2. B- La detección de anticuerpos puede realizarse por métodos rápidos o por inmunoensayos (ELISA, CLIA). La detección de anticuerpos indica un contacto previo con el virus.

utilizarse. Sin embargo, estas dos técnicas son muy laboriosas, consumen mucho tiempo y requieren laboratorios especializados (por ejemplo, laboratorios de bioseguridad nivel 3 – BSL-3).

Los métodos indirectos se basan en la detección de anticuerpos que se producen en respuesta a la infección viral, a través de un proceso denominado respuesta inmune humoral (Figura 9B). La elección de pruebas de diagnóstico moleculares y/o serológicas depende del estadio de la enfermedad y del estado de vacunación. Por ejemplo, las pruebas serológicas no se recomiendan para el diagnóstico de infecciones agudas.

3.1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS INFECCIONES POR CORONAVIRUS

Los métodos moleculares, basados en la RT-PCR en tiempo real (RT-qPCR), son extremadamente sensibles y específicos (es decir, solo detectan el patógeno para el que fueron desarrollados). Pueden ser fácilmente automatizados, permitiendo el análisis simultáneo de muchas muestras. La alta sensibilidad de los métodos moleculares permite detectar pequeñas cantidades de virus en la muestra (de 1 a 10 copias de ARN viral), lo que ocurre al principio de la infección y, por tanto, sería indetectable por otros métodos. La amplificación de una única molécula de ARN diana inicialmente presente en la muestra hasta un millar de copias idénticas en el tubo de reacción permite una detección específica, sensible y rápida en cuestión de horas.

Para realizar la prueba molecular, se toman muestras biológicas en función del tropismo del virus por los diferentes tejidos del huésped. En las infecciones por coronavirus que se caracterizan por la enteritis (FCoV, SuCoV, CCoV, BCoV), las heces son las muestras de elección para el



¿Cuál es la diferencia entre la PCR y la RT-PCR?

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés) permite la amplificación de una diana genómica a partir de una molécula de ADN, mientras que la RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, por sus siglas en inglés) se realiza a partir de una molécula de ARN, siendo, en este último caso, necesario realizar primero su conversión a ADN, mediante un proceso denominado transcripción inversa (RT, del inglés «reverse transcription»).

¿Qué significa una prueba RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2?

Significa que la persona está, o ha estado recientemente, infectada por el SARS-CoV-2. La RT-PCR detecta el ARN viral que puede representar un virus infeccioso (cuya detección requeriría ensayos de aislamiento de virus en cultivos celulares que requieren mucho tiempo y no son automatizables) o componentes virales ya inactivos. Aunque la prueba no permite esta distinción, al ser una prueba cuantitativa, sus valores pueden ser indicativos de estas situaciones.

¿Es segura una prueba RT-PCR negativa?

Se estima que hasta el 20% de los pacientes son falsos negativos. El momento de la recogida de la muestra (es decir, el estadio de la enfermedad), la calidad de la recogida de la muestra y la sensibilidad y especificidad de la prueba son fundamentales para obtener un resultado fiable, junto con una correcta evaluación clínica y epidemiológica. Los resultados negativos, incluso con una prueba muy sensible, no pueden descartar la posibilidad de infección si la probabilidad de que el individuo esté infectado es alta (porque presenta síntomas compatibles y tiene antecedentes de exposición). En ese caso, debe repetirse la prueba.

diagnóstico de laboratorio. En las enfermedades por coronavirus respiratorios, como el PRCoV, el TCoV y el SARS-CoV-2, los exudados de las zonas posteriores de las cavidades nasales (nasofaringe) y de la garganta (orofaringe) recogidos con hisopos (como un bastoncillo de algodón largo) son las muestras de elección para el análisis. Estos fluidos contienen muchas células del huésped que contendrán partículas virales si el individuo está infectado. El material genético (huésped y virus) presente en estas células se extrae para ser analizado mediante RT-qPCR. Esta extracción puede ser manual o automática.

Un resultado positivo en la RT-qPCR, indica la presencia del ARN viral del SARS-CoV-2, pero no distingue entre una infección activa y una infección que se ha resuelto recientemente (cuando el virus ha sido neutralizado por los anticuerpos del huésped). Sin embargo, como este método es cuantitativo, la evaluación longitudinal de las cargas virales, determinada por pruebas secuenciales, puede revelar la progresión de la enfermedad.

3.2. PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA EL CORONAVIRUS

Las pruebas serológicas pueden detectar anticuerpos específicos (inmunoglobulinas) contra los coronavirus presentes en las muestras de sangre. En la actualidad, están disponibles comercialmente pruebas ELISA que detectan anticuerpos contra coronavirus asociados a infecciones en gatos, perros, cerdos, bovinos y aves. Para el SARS-CoV-2 ya se han desarrollado múltiples pruebas que ahora están ampliamente disponibles, basadas en diferentes metodologías (Figura 10).



¿Qué significa una prueba serológica positiva?

Significa que la persona ha estado en contacto con el virus y ha desarrollado inmunidad humoral (es decir, ha producido anticuerpos). La mayoría de las personas infectadas por el SARS-CoV-2, tanto sintomáticas como asintomáticas, producen anticuerpos entre el día 10 y el 21 después de la infección. Sin embargo, en algunos casos, los anticuerpos tardan más en detectarse o no se detectan.

¿Tener anticuerpos significa que una persona está protegida contra infecciones posteriores?

La capacidad protectora que confieren los anticuerpos depende de su capacidad neutralizadora y de su concentración (es decir, del valor que los anticuerpos alcanzan en la sangre). Sin embargo, se ha informado de que algunas personas que se recuperaron de COVID-19 y desarrollaron anticuerpos contrajeron una segunda infección al cabo de unos meses¹⁵, lo que plantea dudas sobre si la inmunidad desarrollada proporciona protección para infecciones posteriores. La elevada tasa de mutación del virus puede ser la causa de estas reinfecciones.

¿Cuánto tiempo duran los anticuerpos en la sangre?

La longevidad de la respuesta humoral sigue siendo objeto de investigación. Un estudio canadiense indica que los anticuerpos IgA e IgM se degradan rápidamente, mientras que los anticuerpos IgG permanecen relativamente estables hasta 150 días después de la presentación de los síntomas en sangre y saliva¹⁶, lo que sugiere la posibilidad de reinfecciones con el mismo virus.

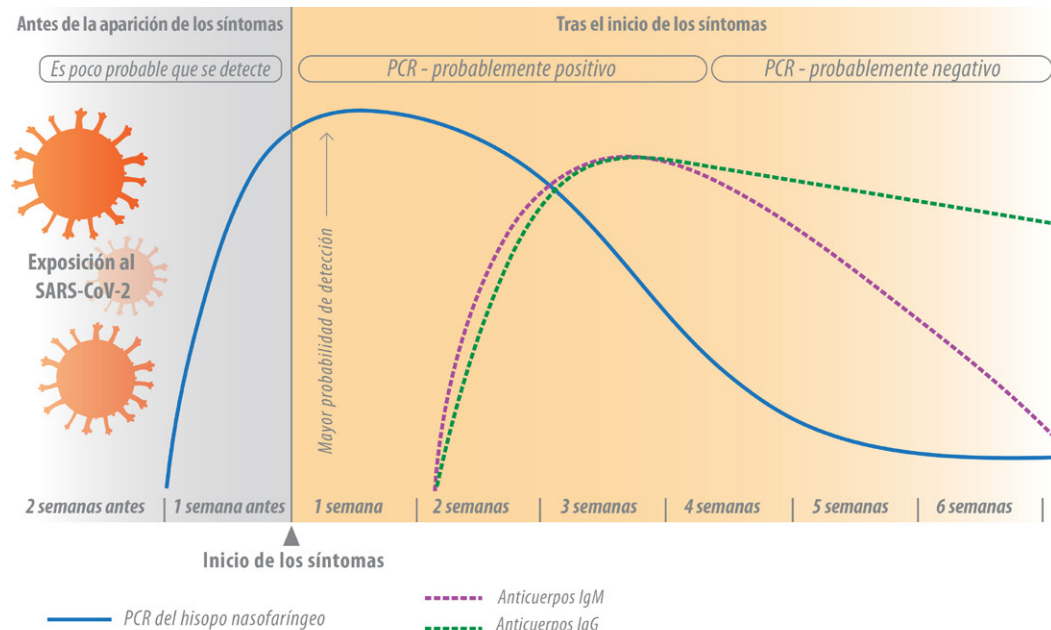


Fig. 10 - Eficacia de los métodos de diagnóstico para detectar la infección por el SARS-CoV-2 desde el contacto hasta el inicio y la progresión de los síntomas. Las curvas representan la probabilidad de detección de ARN viral (por RT-PCR) y de anticuerpos (IgM e IgG, por ELISA) a lo largo del tiempo. Adaptado de Sethuraman et al 2020⁴⁴.

En los individuos inmunocompetentes, la exposición al virus conduce a la estimulación de una respuesta inmunitaria, que incluye la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos presentes en la superficie del virus, en particular contra la proteína S. Los antígenos son partículas virales (por ejemplo, proteínas) que estimulan la producción de anticuerpos.

El primer tipo de anticuerpos (inmunoglobulinas -Ig-) que se produce en el primer contacto con el virus son las IgM (Figura 10), que pueden durar más de un mes. La presencia de IgM es indicativa de una infección reciente. Las IgG contra el SARS-CoV-2 suelen aparecer entre 6 y 15 días después del inicio de la enfermedad. La producción de IgG suele detectarse más tarde y durante más tiempo. Los niveles séricos (es decir, en la sangre) pueden alcanzar su punto máximo entre una y dos semanas después de la infección y luego disminuir lentamente. También se sabe, por otras infecciones por coronavirus como el MERS, que los niveles de anticuerpos también están relacionados con la gravedad de la enfermedad. El nivel de anticuerpos puede ser menor y desaparecer más rápidamente en los individuos asintomáticos. Todavía se desconoce durante cuánto tiempo protege esta inmunidad, pero se estima que puede ser de unos 6 a 12 meses³⁹. No obstante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) subraya que todavía no hay pruebas claras de que las personas recuperadas de la COVID-19 sean permanentemente inmunes y estén protegidas contra la reinfección. Tras un segundo contacto con el SARS-CoV-2, los valores de IgG pueden aumentar considerablemente.



La respuesta inmunitaria armada por el sistema inmunitario contra la invasión de un agente patógeno se caracteriza por un componente humoral y un componente celular. La respuesta humoral implica la producción de inmunoglobulinas (anticuerpos) de diferentes clases (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE, que se diferencian en el tipo de cadena pesada que se encuentra en la molécula), cuya función es señalar, proteger y prevenir la infección. Las diferencias en los polipéptidos de la cadena pesada permiten que estas inmunoglobulinas funcionen en diferentes tipos de respuestas inmunitarias y en etapas específicas de la respuesta inmunitaria. Las IgM, IgG e IgA son especialmente importantes para combatir las infecciones víricas y bacterianas. Las IgM se producen al principio de una infección y son muy eficaces en la inactivación inicial del agente infeccioso; las IgG se producen después de la producción de IgM y son las inmunoglobulinas que permanecen en circulación en la sangre durante más tiempo y en mayor concentración. Las IgA participan en la protección local de las mucosas del huésped, que son el principal punto de entrada de muchos agentes infecciosos, de los cuales el SARS-CoV-2 es un ejemplo. La inmunidad celular está relacionada con la activación de células específicas (linfocitos T) del sistema inmunitario, con capacidad para identificar y eliminar las células del huésped infectadas por el patógeno. Las dos respuestas (celular y humoral) no son inseparables y trabajan juntas para eliminar la infección, a veces hasta de forma exagerada, lo que lleva a una exacerbación del proceso infeccioso que puede ser extremadamente perjudicial para el huésped¹⁶. Esto ocurre en la peritonitis infecciosa de los gatos y en la COVID-19.

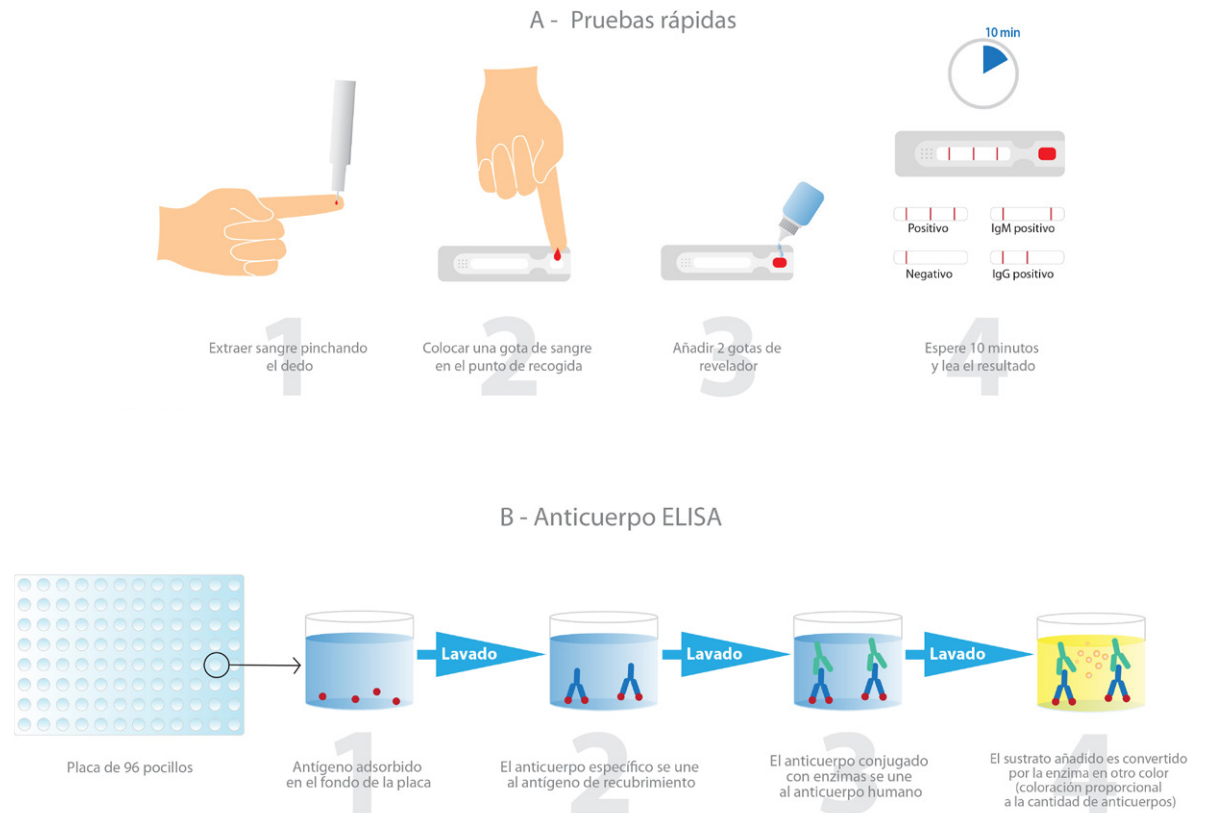


Fig. 11 - Ejemplo de pruebas de detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. A- Prueba rápida que requiere una gota de sangre utilizada en un dispositivo específico. B- Prueba ELISA, un ensayo inmunoenzimático realizado en un laboratorio, que requiere un equipo específico (incubadora, lavador de placas, espectrofotómetro).



¿La inmunidad para otros coronavirus humanos también es corta?

La inmunidad conferida por la infección es variable. Se ha demostrado que aproximadamente el 90% y el 50% de los pacientes infectados por el SARS-CoV mantienen los anticuerpos IgG durante dos y tres años, respectivamente,¹⁷ pero la inmunidad para el MERS-CoV es más corta. En el caso de la infección estacional por coronavirus HCoV-229E, se confirmó la detección de anticuerpos IgA nasales hasta un año después de la infección, aunque los niveles séricos de estos anticuerpos no aumentaron tras la infección¹⁸. Los anticuerpos IgA participan en la inmunidad local de las mucosas y son importantes en la defensa de las membranas mucosas, que son el punto de entrada del virus¹⁸.

Los anticuerpos (inmunoglobulinas totales, o sus clases IgG, IgM e IgA) desarrollados contra los antígenos del SARS-CoV-2 pueden detectarse en sangre total, suero o plasma mediante pruebas convencionales que incluyen ensayos inmunoenzimáticos (por ejemplo, ELISA), ensayos de quimioluminiscencia (CLIA) o pruebas inmunocromatográficas rápidas de anticuerpos (Figura 11).

Las pruebas rápidas, para las que solo hay que recoger una gota de sangre periférica, son más rápidas y permiten obtener el resultado en pocos minutos, pero hasta la fecha son menos sensibles y específicas.

Las pruebas inmunocromatográficas que utilizan la proteína S como antígeno para detectar anticuerpos parecen ser más sensibles que las que utilizan la nucleoproteína (N).

3.3. MEDIDAS PARA PREVENIR LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR CORONAVIRUS

Al igual que con el resto de las enfermedades animales, algunas herramientas eficaces para la prevención de la infección son la vigilancia sanitaria, la práctica de medidas de bioseguridad, especialmente en las industrias animales, y la vacunación.

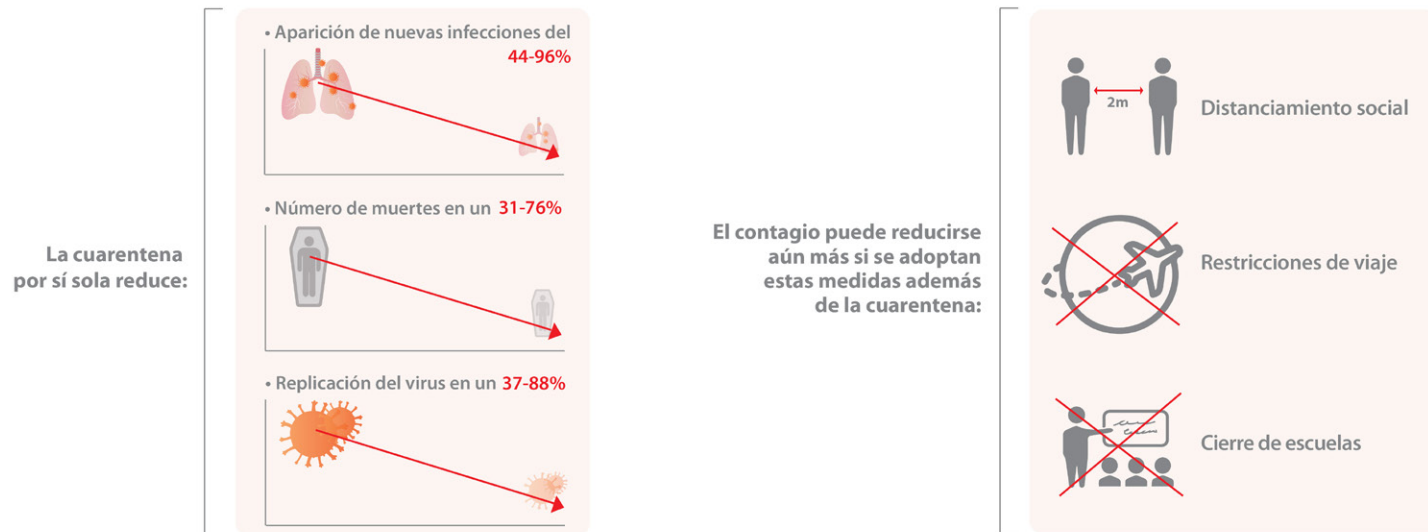


Fig. 12 - Importancia de la cuarentena para reducir la transmisión del SARS-CoV-2.

3.3.1. Etiqueta social, distanciamiento y cuarentena

Las medidas recomendadas para reducir la tasa de transmisión del SARS-CoV-2 incluyen el lavado y desinfección frecuente de las manos, el respeto de la etiqueta social (estornudar y toser en la cara interna del codo o en un pañuelo), el uso de una mascarilla o cobertura facial, el distanciamiento físico y el autoaislamiento si se presentan síntomas o si ha habido un contacto cercano reciente con alguien que ha tenido síntomas, o se sospecha que ha contraído la COVID-19. Una revisión de las evidencias publicadas en junio de 2020 concluyó que la cuarentena es importante tanto para reducir el número de casos como el número de muertes⁴⁵. Los resultados de varios estudios de modelización sugieren que la cuarentena fue más eficaz y menos costosa cuando se aplicó tempranamente. Se cree que el cumplimiento de la cuarentena por parte de las personas que han estado en contacto con un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 ha evitado entre el 44% y el 96% de los casos incidentes y entre el 31% y el 76% de las muertes⁴⁶. Del mismo modo, resulta

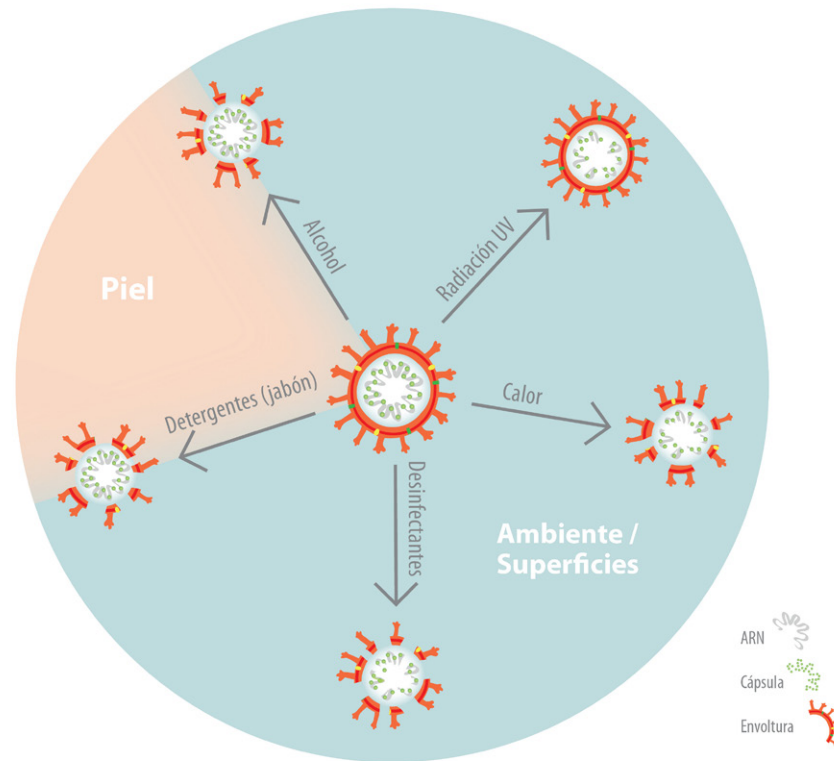


Fig. 13 - Métodos de inactivación del virus y su eficacia. Adaptado de Pfaender et al. 2015⁶³.



¿Cuáles son las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para prevenir el contagio de la COVID-19 de persona a persona?

- 1 - Limitar el contacto estrecho entre personas infectadas y otras personas;
- 2 - Garantizar una distancia física de al menos 2 metros [AISPD2] entre las personas que no pertenecen al mismo hogar, en el lugar de trabajo, los espacios públicos;
- 3 - Usar máscara cuando no se pueda garantizar la distancia;
- 4 - Identificar rápidamente a las personas infectadas, promover su aislamiento y tratamiento, y poner en aislamiento, en instalaciones adecuadas, a todos sus contactos cercanos;
- 5 - Higienizar y desinfectar las manos con frecuencia (acciones que reducen la carga microbiana de las manos e inactivan directamente el virus);
- 6 - Evite los lugares cerrados y abarrotados con poca ventilación;
- 7 - Garantizar una buena ventilación en los ambientes interiores, incluidos los hogares y las oficinas;
- 8 - Quedarse en casa cuando se sienta enfermo y ponerse en contacto con su médico lo antes posible para determinar si se necesita atención médica;
- 9 - En los países o zonas en los que circula el SARS-CoV-2, el personal sanitario debe llevar continuamente mascarillas quirúrgicas durante todas las actividades rutinarias en las áreas clínicas de los centros sanitarios;
- 10 - Los profesionales de la salud también deben utilizar equipos de protección personal y precauciones adicionales cuando atiendan a pacientes con COVID-19;
- 11 - Los centros de trabajo deben cumplir con las medidas de protección vigentes.

¿Qué importancia tiene la desinfección de las manos en la prevención de COVID-19?

La infección por el SARS-CoV-2 es oronasal por inhalación e ingestión de partículas virales. Sin embargo, la conjuntiva del ojo también es una puerta de entrada para la infección por este virus. Incluso llevando mascarilla, si nuestras manos tocan un objeto contaminado y luego se llevan a los ojos¹⁹, favorecen el contacto del virus con las mucosas y, posteriormente, la infección.

¿Por qué se utiliza jabón y alcohol al 70% para desinfectar las manos?

La higiene de las manos con jabón permite la eliminación mecánica más eficaz de la mayoría de los microorganismos presentes en la piel. El uso de alcohol al 70% (7 partes de alcohol por 3 de agua) garantiza la inactivación de un espectro más amplio de microorganismos, incluidos los virus con cápsula, como el SARS-CoV-2. Es importante tener en cuenta que hay que lavarse bien las manos antes de utilizar la solución alcohólica, ya que el exceso de suciedad (materia orgánica) perjudica la acción antimicrobiana de los compuestos alcohólicos utilizados. El jabón y el alcohol emulsionan y disuelven, y por tanto alteran, los lípidos de la envoltura viral, impidiendo así la unión de los virus a los receptores celulares y, por tanto, la infección viral.

¿Por qué el alcohol al 70% es más eficaz que el alcohol puro?

La capacidad desinfectante del alcohol al 50% - 80% diluido en agua es mayor que la del alcohol sin diluir. El alcohol desnatura las proteínas y disuelve las grasas de las bacterias, los hongos y algunos virus. Sin embargo, cuando se aplica puro desnatura rápidamente sus capas más externas, sellándolas y protegiendo su interior, lo que les permite sobrevivir. Para que el alcohol penetre más profundamente en los microorganismos y sea eficaz debe mezclarse con agua que, aunque en menor cantidad, sirve de vehículo para que se produzca un contacto directo entre las moléculas.

¿Por qué se debe utilizar lejía diluida para la desinfección de superficies?

La lejía diluida en agua (del 0,5% al 1%) es la más eficaz para eliminar los microorganismos. Además, la lejía en concentraciones demasiado elevadas es irritante para las mucosas (ojos, nariz, boca), la piel y las vías respiratorias. Sin diluir, la lejía se descompone con el calor y la luz, y reacciona rápidamente con otros productos químicos, por lo que debe utilizarse para la desinfección de superficies con mucho cuidado y siempre diluida.

¿Es eficaz el uso de mascarillas para prevenir la transmisión?

El uso de mascarillas es una barrera esencial para limitar la contaminación y debe combinarse con otras medidas de distanciamiento y etiqueta social para contener la transmisión del virus. Llevar mascarilla permite esencialmente proteger a los demás y es, por tanto, un gesto de respeto y conciencia social. Las mascarillas son barreras físicas y electrostáticas que bloquean las gotículas emitidas por la boca y la nariz, que pueden contener coronavirus infecciosos. Por lo tanto, la mascarilla ayuda a reducir la propagación de las partículas del coronavirus del SARS-CoV-2 en la atmósfera, liberadas por las personas infectadas (incluso las asintomáticas)²⁰, limitando o reduciendo significativamente su difusión en el medio ambiente. Por ello, es importante entender que el uso de mascarillas es especialmente importante para reducir la carga medioambiental. Sin embargo, la mascarilla también protege al portador, ya que filtra el aire que respiramos, reduciendo así la dosis infecciosa, es decir, la concentración de virus que puede infectarnos, lo que, a su vez, también reduce la gravedad de la infección. Cabe destacar que la mascarilla no ofrece ninguna protección adicional contra el riesgo de transmisión indirecta a través de las manos.

La composición de la mascarilla y su adherencia al rostro son factores muy importantes que influyen en su eficacia. El uso de mascarillas de tela (hechas a mano y lavables) y quirúrgicas (desechables) reduce significativamente la emisión de gotas y aerosoles por parte de las personas infectadas, protegiendo así a quienes les rodean y contribuyendo a una disminución efectiva de la carga viral en el ambiente. Sin embargo, tanto las mascarillas de tela como las quirúrgicas no filtran eficazmente los aerosoles desde el exterior hacia el interior de la mascarilla. Las mascarillas o respiradores de la categoría N95 /FFP2 tienen la capacidad de filtrar alrededor del 95% de los aerosoles ambientales (protección de dentro hacia fuera y de fuera hacia dentro) y se recomiendan para los profesionales de la salud que trabajan en entornos con altas cargas virales o para las personas que trabajan en entornos con alta ocupación y poca ventilación.



¿Es el uso de guantes una herramienta importante para prevenir la transmisión?

Aunque el SARS-CoV-2 no puede infectarnos por vía transdérmica, las manos son un vehículo frecuente para el transporte del virus a la boca, la nariz y las mucosas de los ojos, reconocidas puertas de entrada para la infección viral. Al higienizar y desinfectar nuestras manos con frecuencia, disminuimos considerablemente la probabilidad de tocarnos la boca, la nariz o los ojos sin saberlo y de infectarnos. Aunque los guantes pueden mantener las manos desinfectadas por dentro, su superficie exterior se contamina, al igual que las manos desnudas. El uso de guantes puede dar una falsa sensación de seguridad a sus portadores, que, al considerar que sus manos están protegidas, olvidan que están contaminadas.

¿Qué otras medidas se recomiendan para interrumpir la transmisión del virus?

El uso de mascarillas no es suficiente para evitar la transmisión del virus. El respeto a la etiqueta social, el respeto a la distancia física entre las personas, el lavado y la desinfección de manos, y la higienización y desinfección de las superficies y, en su caso, del entorno, son medidas que, en conjunto, pueden reducir eficazmente la transmisión. Cuando estornudamos, incluso con mascarilla, debemos proteger nuestra boca y desinfectar nuestras manos después.

¿Cómo puede la vacunación controlar la infección?

Se ha demostrado que la vacunación contra el SARS-CoV-2 reduce significativamente la gravedad de la enfermedad. Las personas inmunizadas también están infectadas, pero, a diferencia de las no inmunizadas, desarrollan rápidamente anticuerpos específicos que neutralizan el virus y controlan y eliminan la infección. Si un porcentaje significativo de la población se inmuniza, se reduce la transmisión a nuevas personas, interrumpiendo la cadena de transmisión del virus y reduciendo el número de virus en circulación. La frecuencia de las vacunaciones dependerá del tiempo que la vacuna sea capaz de conferir inmunidad.

¿Cuál es el tratamiento de COVID-19?

Todavía no hay terapias autorizadas para la COVID-19. El tratamiento de apoyo es solo sintomático, lo que incluye antipiréticos, analgésicos, antiinflamatorios y, si es necesario, la administración de oxígeno. Los antivirales (remdesivir es actualmente el más utilizado, reduce el tiempo de recuperación de los pacientes con infección pulmonar de 15 a 10 días^{18,20}) y los inmunomoduladores se utilizan en los casos más graves.

beneficioso poner en cuarentena a las personas que viajan desde un país con brotes de COVID-19 o con un número de casos significativamente alto. Algunos estudios han indicado que puede haber una reducción del 37% al 88% en el R_t (el indicador que define el grado de transmisibilidad de la infección) debido a la aplicación de la cuarentena⁴⁷. El estudio también concluye que el efecto de la cuarentena es mayor cuando se combina con otras medidas de prevención y control (Figura 12).

Existen evidencias científicas que avalan la importancia del lavado de manos. La acción mecánica del lavado, en sí misma, es importante para la eliminación de un número importante de virus y facilita la acción posterior de los detergentes y desinfectantes, que actúan sobre su capa externa. Los coronavirus necesitan una envoltura viral intacta para poder infectar células huésped susceptibles e iniciar su ciclo replicativo. Dada la frágil naturaleza lipídica de esta envoltura, es fácilmente destruida por los detergentes que emulsionan las grasas o por las soluciones desinfectantes a base de alcohol, que la dañan y provocan una desnaturalización rápida e irreversible de las proteínas (cambio en su estructura, como lo que ocurre con las claras de huevo cuando se cocinan) (Figura 13).

Al igual que ocurre con otros coronavirus, el tratamiento térmico y la radiación ultravioleta (UV) aplicados a objetos y superficies inanimadas inducen daños irreparables en el ARN vírico al provocar cambios estructurales en las proteínas víricas y comprometer así la replicación. El SARS-CoV-2 puede soportar un rango de temperaturas que va desde menos de 0 °C hasta justo por debajo de 60 °C, que se cree que es la temperatura de inactivación⁴⁶. Sin su envoltura, los coronavirus no son infecciosos porque no pueden entrar de forma natural en las células del huésped para iniciar su ciclo de replicación. Por todo

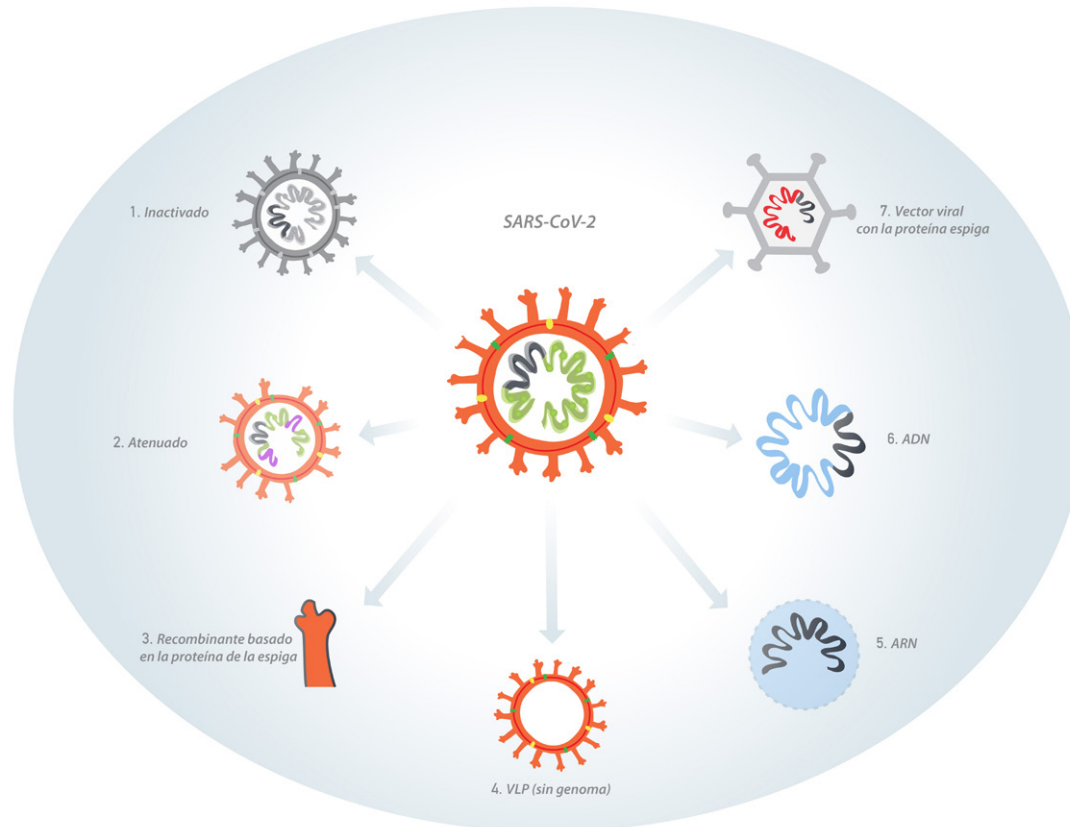


Fig. 14 - Representación esquemática del tipo de vacunas actualmente disponibles para la COVID-19. En el centro de la figura se representa una partícula de SARS-CoV-2, rodeada por los tipos de vacunas preparadas a partir del SARS-CoV-2 o sus componentes: 1- Vacunas inactivadas (virus muerto); 2- Vacunas vivas atenuadas (virus de baja patogenicidad); 3- Vacunas recombinantes (compuestas por la proteína S o el dominio de unión al receptor de la proteína S); 4- Vacunas basadas en la proteína similar al virus (VLP), que consisten en cápsides vacías; 5- Vacunas basadas en el ARN mensajero (ARN que codifica la proteína S envuelto en una nanopartícula lipídica); 6- Vacunas basadas en el ADN que expresan la proteína S; 7- Vacunas basadas en vectores virales que expresan la proteína S. Adaptado de Krammer, 2020⁴⁹.

ello, la higiene de las manos con disolventes lipídicos, como los detergentes o las soluciones de alcohol al 70%, y la desinfección de todas las superficies que se han tocado con productos que contienen cloro, ácido peracético y cloroformo son medidas eficaces para contener el contagio.

Los esfuerzos por contener las pandemias mediante la aplicación de medidas de bioseguridad han resultado insuficientes debido a la dificultad de su aplicación, así como debido al incumplimiento por parte de la población. La vuelta a la normalidad social y económica depende del éxito de la vacunación para prevenir la enfermedad (especialmente la grave) y limitar la propagación del virus. El desarrollo de la inmunidad mediante la vacunación reduce el

riesgo de enfermar y de sufrir secuelas a largo plazo. La inmunidad también protege a otros, ya que una persona vacunada que contrae el virus tiene menores probabilidades de excretarlo y transmitirlo. Por lo tanto, la vacunación es especialmente importante para proteger a las personas con mayor riesgo de padecer una enfermedad grave a causa del COVID-19, como los ancianos y las personas con enfermedades subyacentes.

3.3.2. Vacunas

Se han desarrollado más de 180 vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2 en todo el mundo. La OMS mantiene un documento de trabajo que incluye la mayoría de las vacunas en desarrollo⁴⁸. Los enfoques de desarrollo utilizados para las vacunas contra el SARS-CoV-2 pueden dividirse en «tradicionales», que incluyen vacunas de virus vivos o inactivados, vacunas de proteínas recombinantes, vacunas vectorizadas, vacunas de ADN y vacunas de ARN (Figura 14).

Las vacunas inactivadas se producen multiplicando el SARS-CoV-2 en células Vero o en otras líneas celulares en laboratorios de bioseguridad de nivel 3 (BSL-3), seguido de la inactivación química del virus, con betapropiolactona (un compuesto orgánico desnaturante), por ejemplo^{49,50}. Como el virus completo está presente en la vacuna, se desarrollan respuestas inmunitarias contra todas las proteínas estructurales (no solo la proteína S, sino también las proteínas M, N y E). Estas vacunas suelen administrarse por vía intramuscular y pueden contener adyuvantes como el hidróxido de aluminio. Ejemplos de vacunas inactivadas para la COVID-19 son las vacunas BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (SinoVac) y Covaxin (Bharat Biotech).

Las vacunas vivas atenuadas utilizan una versión viva más débil del virus, que solo puede replicarse de forma limitada, causando la infección, pero no la enfermedad. Esto induce una respuesta inmunitaria similar a la que se produciría en una infección natural. La atenuación puede lograrse adaptando el virus en condiciones desfavorables o mediante modificaciones genéticas^{48,51}. Estas vacunas pueden administrarse por vía intranasal, induciendo respuestas inmunitarias en las mucosas que pueden proteger las vías respiratorias superiores, la principal vía de entrada natural del SARS-CoV-2. A medida que el virus se replica en la persona vacunada, se inducen fuertes respuestas humorales y celulares contra las proteínas virales estructurales y no estructurales (solo presentes cuando se produce la replicación viral). La preocupación por la seguridad de la vacuna es uno de los inconvenientes de este tipo de vacuna⁵³.

Las vacunas de proteínas recombinantes se crean a partir de proteínas víricas producidas mediante procesos biotecnológicos. Éstas incluyen principalmente la proteína S, situada en el dominio de unión al receptor del virus, o un conjunto de proteínas estructurales que se ensamblan espontáneamente en una partícula similar al virus (VLP) cuya estructura imita al virus natural pero que no tiene material genético en su interior y, por tanto, no puede replicarse. Todas estas proteínas recombinantes pueden expresarse en diferentes sistemas, incluyendo células de mamíferos, de levaduras, de plantas o de insectos^{52,54}. Al igual que las vacunas inactivadas, se inyectan por vía intramuscular y no se espera que den lugar a una inmunidad sólida en las mucosas. La vacuna NVX-CoV2373 (VLP, Novavax) es una vacuna proteica recombinante contra la COVID-19.

Las vacunas con vectores virales consisten en un virus (el vector) que se altera para expresar una proteína/antígeno específico perteneciente al virus contra el que protege la vacuna. Dado que los vectores virales pueden infectar las células y liberar antígenos (la proteína S, en las vacunas contra el SARS-CoV-2⁴⁸) en su interior de forma muy eficaz, desencadenan una fuerte respuesta inmunitaria. La mayoría de estas vacunas se administran por vía intramuscular.

Existen dos tipos de vectores virales: los no replicativos y los replicativos. En los vectores virales no replicativos, el virus vector, normalmente un adenovirus (AdV), no puede replicarse y causar la enfermedad⁵⁵. La ventaja de este enfoque es que el proceso de inactivación hace que los vectores sean seguros, incluso en un huésped inmunodeprimido, al impedir la replicación. Al utilizar vacunas con vectores inactivados, la cantidad de antígeno a administrar puede estandarizarse, como es el caso de las vacunas de proteínas inactivadas o recombinantes. Entre los ejemplos de vacunas de vectores virales no replicativos contra la COVID-19 se encuentran la Johnson & Johnson, la Oxford-AstraZeneca y la Sputnik V.

Las vacunas de vectores virales replicativos utilizan vectores virales atenuados capaces de replicarse. Dado que el vector es capaz de multiplicarse en cierta medida en la persona vacunada, se espera una inmunidad más robusta en comparación con las vacunas de vectores inactivados, recombinantes o no replicantes. Algunas de estas vacunas también pueden administrarse a través de las superficies mucosas, lo que puede desencadenar respuestas inmunitarias robustas en ellas. Actualmente se utilizan el virus de la gripe⁴⁸, el virus de la rabia⁴⁸, el virus de la estomatitis vesicular (VSV)⁵⁹, el virus vaccinia y el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV)^{60,61}. Estas vacunas pueden fabricarse con tecnologías similares a las utilizadas para producir las vacunas contra la gripe⁵⁸.

Una de las desventajas es la posibilidad de una inmunidad preexistente al vector⁵⁶, que puede neutralizar la vacuna antes de que pueda inducir la producción de una partícula viral. Sin embargo, esto puede superarse utilizando virus animales⁵⁷ como vectores, asegurando así que los humanos no habrían tenido ningún contacto previo o inmunidad al mismo.

Las vacunas de ADN se basan en el ADN de plásmidos (moléculas más pequeñas que los cromosomas que se autorreplican) que pueden producirse a gran escala en bacterias. Estos plásmidos contienen promotores de expresión de mamíferos y el gen S, que se expresa en la persona vacunada. Las grandes ventajas de esta tecnología incluyen el alto grado de estabilidad del ADN plasmídico. Sin embargo, las vacunas de ADN suelen mostrar una baja inmunogenicidad, y tienen que ser administradas mediante dispositivos de entrega especiales para que sean más eficaces.

Las vacunas de ARN son las más recientes y consisten en una porción del ARN viral, que suele entregarse a través de nanopartículas lipídicas (LNP), dada la labilidad de esta molécula. En este caso, la información genética que codifica el antígeno (la proteína S) se entrega en forma de ARNm (con ciertas modificaciones) o de ARN autorreplicante, en lugar de la propia proteína S. La proteína S se expresa entonces dentro de las células después de la vacunación. Gracias a esta tecnología, la vacuna puede producirse totalmente *in vitro*. Sin embargo, se requiere un almacenamiento congelado, lo que plantea algunos problemas de almacenamiento y envío. Además, estas vacunas se administran por inyección y, por tanto, es poco probable que induzcan una fuerte inmunidad en las mucosas⁶². Ejemplos de estas vacunas son la BNT162b2 de Pfizer BioNTech y la mRNA-1273 de Moderna.

4. LOS CORONAVIRUS EN EL MUNDO

La mayoría de los coronavirus animales (por ejemplo, FCoV, CCoV y TGE) y humanos (por ejemplo, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 y HCoV-OC43) se encuentran en todo el mundo.

El primer brote notificado de SARS-CoV, el agente causante del SARS en humanos, surgió entre 2002 y 2003. Se vieron afectadas unas 8096 personas de 33 países y hubo 774 muertes⁶⁴. Algunos estudios sugieren que los primeros casos surgieron en la provincia de Cantón, donde el virus circuló durante unos dos meses antes de provocar un gran brote en la ciudad de Cantón⁶⁵. La transmisión internacional se produjo más tarde, desde la novena planta del Hotel Metropole de Hong Kong, tras el contacto con un médico infectado por el SARS-CoV. Otros huéspedes de la misma planta se infectaron y posteriormente regresaron a sus países de origen, en diferentes continentes, favoreciendo rápidamente la propagación del virus por todo el mundo^{66,67}.

El MERS-CoV se detectó por primera vez en un paciente de Arabia Saudí (Oriente Medio) en 2012 y hasta el 1 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud confirmó unos 2553 casos y 856 muertes⁶⁸. Aunque este coronavirus (MERS-CoV) se ha extendido a otras partes del globo como Francia, Alemania, Italia, Túnez y Reino Unido, a través de personas que habían viajado o trabajado temporalmente en Oriente Medio, la mayoría de los casos históricos y nuevos se produjeron y siguen apareciendo en la península arábiga.

La actual pandemia de COVID-19 ha llegado a 213 países y regiones, infectando a millones de personas. Su propagación es considerablemente mayor que la del SARS y el MERS. El número de personas infectadas hasta el 30 de junio de 2021 ha alcanzado más de 107 millones.



¿Cuál es la tasa de mortalidad asociada a la infección por COVID-19?

Aunque la verdadera mortalidad por COVID-19 tardará en conocerse, los datos disponibles actualmente indican que la tasa de mortalidad bruta (es decir, el número de muertes notificadas dividido por el número de personas expuestas a la infección) se sitúa entre el 3% y el 4%. La tasa de letalidad, es decir, el número total de muertes de residentes en una zona geográfica determinada (país, estado, condado, etc.) dividido por la población total de la misma zona geográfica durante un periodo de tiempo determinado (normalmente un año natural) y multiplicado por 100 000, varía mucho entre países, con estimaciones que van del 0,1% al 25%²¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mortalidad viene determinada en gran medida por el acceso y la calidad de la asistencia sanitaria, la dosis infecciosa a la que se exponen las personas y la virulencia de las cepas.

¿Cómo evolucionará la pandemia?

El equilibrio entre el virus y el nuevo huésped dependerá de la capacidad del virus para evolucionar y de la respuesta inmunitaria de las poblaciones, adquirida de forma natural a través de las infecciones o de forma artificial a través de una vacuna.

5. ¿AHORA QUÉ?

Los virus son muy peculiares. Entre otras cosas, por la controvertida cuestión de si son o no seres vivos. Aunque dependen de las células vivas a las que acceden a través de receptores de superficie, son considerablemente más eficaces que las bacterias, los parásitos (protozoos y helmintos) y los hongos a la hora de replicarse. En el momento en que los científicos creen haber desarrollado una solución a los problemas que plantea un virus, a menudo se ven sorprendidos por una nueva mutación o la rápida e inesperada aparición de un nuevo virus, que cuestiona, o incluso anula esas mismas soluciones.

Ningún virus humano, animal o zoonótico ha sido objeto de tantas conversaciones y tantos informes en los medios de comunicación internacionales como el SARS-CoV-2, a pesar de que los virus han evolucionado paralelamente a nosotros condicionando nuestra vida y nuestra convivencia en sociedad, como la viruela, el VIH y los virus de la gripe estacional, que han tenido un impacto significativo hasta el día de hoy. La aparición del coronavirus de la COVID-19 a finales de 2019 supuso un reto sin precedentes para los gobiernos y los servicios sanitarios de todo el mundo a la hora de poder responder a un virus letal y desconocido con gran capacidad de diseminación.

La colaboración internacional y multiinstitucional permitió la rápida secuenciación del genoma del SARS-CoV-2. El intercambio de esta información fue esencial para el rápido desarrollo de pruebas de diagnóstico y vacunas basadas en ARN o ADN. La recopilación y publicación internacional de datos sanitarios y epidemiológicos permitió controlar el número de nuevos casos en tiempo real. La información compartida entre la gran mayoría de los países afectados incluye las cifras de mortalidad y los datos de los estudios, incluido el impacto de la regulación de los viajes a través de las fronteras nacionales, la imposición de cuarentenas y el autoaislamiento en la reducción de las tasas de transmisión y la propagación de la enfermedad.

La frecuencia con la que se actualiza la información ampliamente disponible no tiene precedentes. Esto se ve facilitado por la variedad y amplitud de la tecnología actual. La información sensibiliza sobre cómo identificar la enfermedad, así como sobre las prácticas y comportamientos que las personas deben seguir si desarrollan síntomas compatibles o han tenido un contacto estrecho con un individuo infectado.

Más de un año después de las primeras muertes por COVID-19 todavía no hay un tratamiento antiviral específico recomendado. Los pacientes reciben tratamiento con antipiréticos y analgésicos. En los casos más graves, la atención médica se centra en el tratamiento de las complicaciones de la COVID-19, como la neumonía grave, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis. Cuando la función respiratoria está comprometida, la oxigenoterapia es la primera línea de acción. En casos de insuficiencia respiratoria, puede ser necesaria la ventilación mecánica no invasiva e invasiva. Los antiinflamatorios corticoesteroides parecen tener efectos beneficiosos en estos casos, reduciendo la tasa de mortalidad en un 35%⁶⁹. Todavía se están analizando los beneficios del uso de algunos agentes antivirales, como el remdesivir⁷⁰, el lopinavir/ritonavir y el arbidol, y de fármacos con efectos inmunomoduladores, como la cloroquina y la hidroxicloroquina.



Remdesivir es un precursor de nucleótidos de adenosina que se metaboliza en trifosfato de nucleósido farmacológicamente activo una vez dentro de las células. El trifosfato de remdesivir actúa como un análogo del trifosfato de adenosina y compite con él por la incorporación a la cadena de ARN sintetizada por el RpRd viral, lo que provoca la terminación prematura de la cadena durante la replicación del ARN viral. Aunque los coronavirus tienen un proceso de corrección de errores durante la síntesis del ARN capaz de detectar y eliminar otros análogos de los nucleósidos, lo que los hace resistentes a otros fármacos, el remdesivir parece escapar a esta actividad¹⁷.

Se están desarrollando investigaciones prometedoras para encontrar nuevas dianas para el diseño de fármacos. Un nuevo estudio realizado en Portugal reveló que la ribonucleasa viral nsp14 es un blanco prometedor para el descubrimiento de nuevos inhibidores de fármacos que interfieran en la replicación de los coronavirus y mejoren el pronóstico de los casos graves de la enfermedad⁷¹.

Aunque esta pandemia ha sorprendido al mundo, la aparición y la propagación intercontinental de un nuevo virus patógeno se preveía desde hace tiempo y se puso de manifiesto la necesidad de introducir cambios profundos en la forma en que los seres humanos interactúan con el planeta. En efecto, la implacable e insidiosa invasión de los ecosistemas naturales junto con la destrucción de los hábitats silvestres dará lugar inevitablemente a la aparición de nuevos patógenos. Esto es resultado de la creciente proximidad a especies exóticas previamente aisladas, que actúan como reservorios de tales agentes, facilitando la transmisión entre especies. Si a ello se suman los viajes y el comercio entre países, se potencia la rápida propagación de los patógenos emergentes, lo que da lugar a epidemias y pandemias.

Mucho tiempo después de la notificación del primer supuesto caso de COVID-19 en noviembre de 2019, todavía hay muchas incertidumbres sobre el origen y su futura evolución⁷². Sin embargo, es alentador observar que los recién infectados por el SARS-CoV-2 tienen ahora más probabilidades de sobrevivir a la infección que los que se infectaron a principios de 2020. Desde entonces, se han aclarado muchas incertidumbres sobre el mejor tratamiento hospitalario y las medidas de prevención de la infección. Por lo tanto, es esencial atenerse a las precauciones y consejos destacados por la OMS que se fundamentan en conocimientos científicos basados en pruebas, en particular el uso de mascarillas, en el lavado frecuente de manos y la distancia física entre las personas, especialmente de aquellas con infección sospechosa o confirmada. Estas medidas de prevención de la infección reducen la transmisión de todos los agentes infecciosos respiratorios, como los otros coronavirus respiratorios mencionados anteriormente y el virus de la gripe.

El acceso a información actualizada comunicada de forma clara y sencilla es esencial para una adecuada comprensión y para la adaptación consciente de los comportamientos, con el objetivo final de romper las cadenas de infección y proteger a los más vulnerables.



¿Podría el SARS-CoV-2 haber sido creado en un laboratorio?

La idea de que el coronavirus se creó en un laboratorio de China, del que habría escapado al extranjero por falta de condiciones de bioseguridad en el laboratorio o por negligencia, surgió como una teoría conspirativa que desestabilizó a la opinión pública.

La gran mayoría de los científicos están de acuerdo en que este virus evolucionó de forma natural, adquiriendo la capacidad de infectar a los humanos tras su paso por una especie intermedia, aún no identificada, a partir de una especie animal original, probablemente un murciélago.

Esta corriente se apoya en la historia evolutiva del virus y en la comprensión de la ecología de los murciélagos en cuestión²². De hecho, el genoma del SARS-CoV-2 es muy similar al de otros coronavirus de murciélagos, así como al de los pangolines, comparte la misma organización genómica y muestra, en sus diferencias genéticas, los patrones naturales típicos de la evolución de los coronavirus²³.

La prueba de que el SARS-CoV-2 es de origen zoonótico y no artificial la proporciona el análisis del material genético que muestra que la «columna vertebral» del genoma del SARS-CoV-2 corresponde a un nuevo virus y no al de un coronavirus ya reconocido que se habría utilizado como base genética de la construcción de laboratorio. Además, no hay elementos genéticos obviamente insertados o eliminados, lo que sería muy probable si el SARS-CoV-2 hubiera sido manipulado genéticamente.

6. GLOSARIO

Ácido nucleico - Molécula que almacena la información genética y que interviene en las diferentes etapas de la expresión génica. Está formado por nucleótidos y puede ser de dos tipos: ADN o ARN.

ADN - Ácido desoxirribonucleico. Macromolécula que contiene los genes de todas las células y formas de vida, a excepción de algunos virus, y que está formada por los nucleótidos A, T, G y C.

Agente patogénico – Microorganismo capaz de provocar una enfermedad.

Anticuerpo - Proteína producida por los linfocitos B que reconoce, se adhiere y neutraliza moléculas extrañas (no propias), denominadas antígenos, que representan una amenaza potencial para el organismo.

Antígeno - Molécula (generalmente proteínas o polisacáridos) extraña al organismo que, una vez reconocida por las células B del sistema inmunitario del huésped, desencadena una serie de mecanismos de defensa, entre ellos el desarrollo de anticuerpos.

Antiviral - Medicamento utilizado para tratar infecciones virales.

ARN - Ácido ribonucleico.

Citoquinas – Proteínas extracelulares, secretadas por células que afectan el comportamiento de las células vecinas, condicionando su replicación, la secreción de moléculas de señalización, incluyendo receptores, o provocando incluso la muerte de la célula.

COVID-19 - Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. La infección causada por el SARS-CoV-2.

Crecimiento exponencial - Se dice cuando un valor aumenta con una tasa proporcional a su tamaño actual, es decir, a medida que el valor aumenta, la tasa de crecimiento también aumenta. Cuando se relaciona con una enfermedad, significa que cuantos más individuos infectados existan en las primeras fases del brote de una enfermedad, más individuos se infectarán y más aumentará el número de casos.

CRISPR - Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas.

CRISPR/CAS9 - Herramienta de edición del genoma guiada por ARN que permite a los investigadores eliminar, insertar y eliminar genes en líneas celulares y en animales.

Dosis infecciosa - Número de microorganismos necesarios para provocar una infección.

ECA2 - Enzima convertidora de angiotensina 2. Proteína enzimática situada en la superficie de muchas células humanas que interviene en el control de la presión arterial al catalizar la hidrólisis de la angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina-(1-7) (un vasodilatador). Algunos coronavirus la reconocen y la utilizan como receptores para infectar células humanas.

ELISA - Ensayo inmunoenzimático.

Enfermedad endémica o endemia - Enfermedad que afecta al ser humano y que está presente en una determinada región con una prevalencia (número de casos) baja y estable; lo mismo que la enfermedad enzoótica en los animales.

Enfermedad enzoótica o enzootia - Enfermedad animal que está presente en una determinada región con una prevalencia (número de casos) baja y estable; lo mismo que la enfermedad endémica en los seres humanos.

Enfermedad epidémica o epidemia - Enfermedad que se propaga rápidamente, hasta alcanzar un gran número de personas en un territorio determinado y que se extingue después de un período o se vuelve endémica; en los animales se denomina enfermedad epizootica o epizootia.

Enfermedad pandémica o pandemia - Según la Organización Mundial de la Salud es «una epidemia que se produce en todo el mundo, o en una zona muy amplia, atravesando fronteras internacionales y afectando generalmente a un gran número de personas»; en los animales se denomina enfermedad panzootica o panzootia.

Enfermedades zoonóticas - Enfermedades que afectan tanto a los humanos como a los animales.

Envoltura viral - Capa externa presente en algunos virus, formada por una membrana fosfolipídica, similar a la membrana plasmática, modificada por la adición de proteínas virales transmembrana.

Enzima - Proteína cuya función es catalizar una reacción química.

Evolución - Cambios graduales que se producen en las poblaciones a lo largo de las generaciones.

Genes - Regiones de ADN que codifican proteínas.

Genoma - Conjunto de genes que componen el material genético de un organismo vivo.

Infección subclínica - Infección sin síntomas.

LAMP - Loop-Mediated Isothermal Amplification es una técnica de detección de ácidos nucleicos basada en la amplificación del ADN a baja temperatura.

Microarray - Un chip de ADN que consiste en una superficie sólida donde adhieren secuencias específicas de ADN conocidas como sondas que se utilizan para medir los niveles de expresión de un gran número de genes o para genotipar múltiples regiones de un genoma a través de la hibridación sonda.

Mutación - Alteración en la secuencia de nucleótidos del ADN o ARN que puede implicar la sustitución, la inserción o la eliminación (borrado) de nucleótidos.

Patogénico - Que causa lesiones o enfermedades.

Patógeno - Microorganismo capaz de causar una enfermedad.

PCR - Reacción en cadena de polimerización. Permite sintetizar múltiples copias de una región del genoma utilizando una polimerasa termorresistente.

Polimerasa - Enzima que sintetiza moléculas de ácido nucleico (polímeros).

Proteínas - Moléculas esenciales para todos los sistemas vivos. Tienen numerosas funciones, como formar estructuras (proteínas estructurales), controlar reacciones químicas (catalizadores o enzimas), enviar y recibir mensajes. Están formadas básicamente por largas cadenas, como un rosario, de moléculas más simples —aminoácidos—, que se pliegan en estructuras secundarias y terciarias, tridimensionales, más complejas. Hay 20 aminoácidos principales y su secuencia en una proteína está codificada por los genes.

Proteína transmembrana - Proteína integral de la membrana que la atraviesa de lado a lado.

RdRp - ARN polimerasa dependiente de ARN. Enzima viral que promueve la síntesis de una cadena de ARN utilizando una cadena de ARN como plantilla.

Recombinación - Alteración de la secuencia de ADN o ARN mediante el intercambio de segmentos entre moléculas.

Reservorio - Especie animal, susceptible de ser infectada, en la que el virus se replica sin causar enfermedad clínica. El huésped reservorio actúa como fuente de virus para la infección de otros huéspedes.

Ribosoma - Orgánulo celular que se encuentra en todas las células vivas y que traduce las instrucciones contenidas en los genes en proteínas.

Taxonomía - Disciplina que se ocupa de la organización y clasificación de los organismos vivos.

Virulencia - Capacidad de invadir y colonizar nuevos nichos, es decir, la infección de un huésped. Grado de patogenicidad de un microorganismo.

7. REFERENCIAS (texto principal)

1. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Pond SLK, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(12):7039-7045. doi:10.1128/JVI.03273-12
2. An Apparently New Respiratory Disease of Baby Chicks. Published 1931. Accessed April 15, 2021. <https://www.cabi.org/isc/abstract/19312200297>
3. Tyrrell DA, Almeida JD. Direct electron-microscopy of organ culture for the detection and characterization of viruses. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1967;22(3):417-425. doi:10.1007/BF01242962
4. Almeida J, Berry D, Cunningham C, et al. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650-650. doi:10.1038/220650b0
5. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1975;5(1-2):76-82. doi:10.1159/000149883
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. In: Fenner and White's Medical Virology. Elsevier; 2017:437-446. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X
7. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol*. 1988;69 (Pt 12):2939-2952. doi:10.1099/0022-1317-69-12-2939
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
9. Banner LR, Mc Lai M. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure. *Virology*. 1991;185(1):441-445. doi:10.1016/0042-6822(91)90795-D
10. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
11. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-285. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
12. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*. 2020;244:108693. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108693
13. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
14. Kipar A, Meli ML. Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*. 2014;51(2):22.
15. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-1604. doi:10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005
16. Saif L, Sestak K. Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus. *Diseases of Swine*. Published online January 1, 2006:489-516.
17. Decaro N, Mari V, Campolo M, et al. Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs. *Journal of Virology*. 2009;83(3):1532-1537. doi:10.1128/JVI.01937-08
18. Guy JS. Turkey coronavirus is more closely related to avian infectious bronchitis virus than to mammalian coronaviruses: A review. *Avian Pathology*. 2000;29(3):207-212. doi:10.1080/03079450050045459
19. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*. 2012;86(7):3995-4008. doi:10.1128/JVI.06540-11
20. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940-2947. doi:10.1128/JCM.00636-10
21. Pene F, Merlat A, Vabret A, et al. Coronavirus 229E-Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(7):929-932. doi:10.1086/377612
22. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-895. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
23. Vabret A, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):985-989. doi:10.1086/374222
24. Os coronavírus dos animais e do Homem: das infeções assintomáticas às síndromes respiratórias agudas. *Veterinaria Atual*. Published April 7, 2020. Accessed April 2, 2021. <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/os-coronavirus-dos-animais-e-do-homem-das-infecoes-assintomaticas-as-sindromes-respiratorias-agudas/>
25. Ferrari D, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
26. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m3862
27. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. Published online April 21, 2020:m1443. doi:10.1136/bmj.m1443
28. Coronavirus Dashboard. Accessed October 1, 2020. <https://ncov2019.live/#%20africa>
29. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic | NEJM. Accessed April 3, 2021. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023158>
30. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. Hirst JA, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765
31. Mortality Risk of COVID-19 - Statistics and Research. Our World in Data. Accessed October 1, 2020. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
32. Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, et al. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online August 4, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30631-9
33. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed October 12, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
34. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nature Communications*. 2020;11(1):3436. doi:10.1038/s41467-020-17317-y
35. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent Deletions in the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Drive Antibody Escape. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.11.19.389916
36. Kemp SA, Meng B, Ferreira IA, et al. Recurrent Emergence and Transmission of a SARS-CoV-2 Spike Deletion H69/V70. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.12.14.422555
37. NERVTAG Note on B.1.1.7 Severity. Alliance for Pandemic Preparedness. Accessed March 30, 2021. <https://depts.washington.edu/pandemicalliance/2021/01/25/nervtag-note-on-b-1-1-7-severity/>

38. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. :19.
39. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. Published online December 22, 2020:2020.12.21.20248640. doi:10.1101/2020.12.21.20248640
40. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed March 30, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
41. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 12, 2021. Accessed March 30, 2021. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>
42. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 10, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>
43. SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 18, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>
44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
45. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;(9). doi:10.1002/14651858.CD013574.pub2
46. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology Journal. 2019;16(1):69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
47. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed April 2, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
48. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Accessed April 2, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
49. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. Epub 2020 Sep 23.
50. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020;182(3):713-721.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
51. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020;369(6499):77-81. doi:10.1126/science.abc1932
52. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, et al. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. PNAS. 2000;97(8):4309-4314. doi:10.1073/pnas.070525997
53. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. Vaccine. 2016;34(4):563-570. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.054
54. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nature Medicine. 2020;26(7):1033-1036. doi:10.1038/s41591-020-0913-5
55. Chen W-H, Tao X, Agrawal A, et al. Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1) Formulated with Aluminum Hydroxide Induces Protective Immunity and Reduces Immune Enhancement. bioRxiv. Published online July 5, 2020. doi:10.1101/2020.05.15.098079
56. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet. 2020;395(10240):1845-1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
57. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2020;396(10249):479-488. doi:10.1016/S0140-6736(20)31605-6
58. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2020;396(10249):467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
59. Sun W, McCroskery S, Liu W-C, et al. A Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing a Membrane-Anchored Spike as a Cost-Effective Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. Vaccines (Basel). 2020;8(4). doi:10.3390/vaccines8040771
60. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. Cell Host Microbe. 2020;28(3):465-474.e4. doi:10.1016/j.chom.2020.07.018
61. Sun W, Leist SR, McCroskery S, et al. Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing the Spike Protein of SARS-CoV-2 as Vaccine Candidate. Microbiology; 2020. doi:10.1101/2020.07.26.221861
62. Rohaim MA, Munir M. A Scalable Topical Vectored Vaccine Candidate against SARS-CoV-2. Vaccines. 2020;8(3):472. doi:10.3390/vaccines8030472
63. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, et al. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. Molecular Therapy. 2018;26(2):446-455. doi:10.1016/j.ymthe.2017.11.017
64. Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, et al. Mechanisms of Methods for Hepatitis C Virus Inactivation. Griffiths MW, ed. Appl Environ Microbiol. 2015;81(5):1616. doi:10.1128/AEM.03580-14
65. WHO | Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. WHO. Accessed April 2, 2021. https://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/
66. Xu R-H, He J-F, Evans MR, et al. Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. Emerg Infect Dis. 2004;10(6):1030-1037. doi:10.3201/eid1006.030852
67. RECOVERY Trial. Accessed April 2, 2021. https://www.recoverytrial.net/%20les/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2%20nal.pdf
68. Threats I of M (US) F on M, Knobler S, Mahmoud A, et al. OVERVIEW OF THE SARS EPIDEMIC. National Academies Press (US); 2004. Accessed April 6, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92478/>
69. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. WHO. Accessed October 1, 2020. <http://www.who.int/csr/don/05-may-2020-mers-saudi-arabia/en/>
70. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2007764
71. Arba M, Wahyudi ST, Brunt DJ, Paradis N, Wu C. Mechanistic insight on the remdesivir binding to RNA-Dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-cov-2. Computers in Biology and Medicine. 2021;129:104156. doi:10.1016/j.combiomed.2020.104156
72. Saramago M, Barrica C, Costa VG, et al. New targets for drug design: Importance of nsp14/nsp10 complex formation for the 3'-5' exoribonucleolytic activity on SARS-CoV-2. FEBS J. Published online March 11, 2021. doi:10.1111/febs.15815
73. Anand KB, Karade S, Sen S, Gupta RM. SARS-CoV-2: Camazotz's Curse. Medical Journal Armed Forces India. 2020;76(2):136-141. doi:10.1016/j.mjafi.2020.04.008

Referencias



1. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. Apr 2 2020;9doi:10.7554/eLife.57309
2. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. Sep 2020;83:104351. doi:10.1016/j.mee-gid.2020.104351
3. Wang LP, Wang J, Zhao HY, et al. Modelling and assessing the effects of medical resources on transmission of novel coronavirus (COVID-19) in Wuhan, China. *Math Biosci Eng*. Mar 30 2020;17(4):2936-2949. doi:10.3934/mbe.2020165
4. Adam D. THE LIMITS OF R. What the reproduction number can and can't tell us about managing COVID-19. *Feature. Nature*. 16th July 2020 2020;583:346-348.
5. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *New England Journal of Medicine*. 2020/07/23 2020;383(4):393-395. doi:10.1056/NEJMe2023158
6. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
7. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev*. Jul 2020;296(1):205-219. doi:10.1111/imr.12897
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. May 5 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/m20-0504
9. Li H, Wang Y, Ji M, et al. Transmission Routes Analysis of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Case Report. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:618-618. doi:10.3389/fcell.2020.00618
10. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health*. Aug 2020;25(3):210-215. doi:10.1016/j.idh.2020.05.002
11. Sallam M, Mahafzah A. Molecular Analysis of SARS-CoV-2 Genetic Lineages in Jordan: Tracking the Introduction and Spread of COVID-19 UK Variant of Concern at a Country Level. *Pathogens*. Mar 5 2021;10(3)doi:10.3390/pathogens10030302
12. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *Bmj*. Feb 1 2021;372:n296. doi:10.1136/bmj.n296
13. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021:S0092-8674(21)00226-9. doi:10.1016/j.cell.2021.02.037
14. Ferrari D, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Biomed*. Sep 7 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
15. Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. Oct 8 2020;5(52)doi:10.1126/sciimmunol.abe5511
16. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed October 12th, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
17. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. Oct 1990;105(2):435-46. doi:10.1017/s0950268800048019
18. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. Feb 22 2020;395(10224):e39. doi:10.1016/s0140-6736(20)30313-5
19. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. Oct 21 2020;5(5)doi:10.1128/mSphere.00637-20
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
21. Estimating mortality from COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
22. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, et al. Author Correction: Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*. Feb 25 2021;12(1):1430. doi:10.1038/s41467-021-21768-2
23. Nakagawa S, Miyazawa T. Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*. Aug 10 2020;40(1):17. doi:10.1186/s41232-020-00126-7

Referencias



1. Family - Coronaviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. *Virus Taxonomy*. Elsevier; 2012:806-828.
2. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. In: Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H, eds. *Molecular Virology*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:185-349.
3. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *Journal of Virology*. 1994;68(10):6523.
4. Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science*. Oct 9 2020;370(6513):203-208. doi:10.1126/science.abd5223
5. Millet JK, Jaimes JA, Whittaker GR. Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiol Rev*. Oct 28 2020;doi:10.1093/femsre/fuaa057
6. Posthuma CC, Te Velthuis AJW, Snijder EJ. Nidovirus RNA polymerases: Complex enzymes handling exceptional RNA genomes. *Virus Res*. Apr 15 2017;234:58-73. doi:10.1016/j.virusres.2017.01.023
7. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Advances in virus research*. 2016;96:59-126. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.008
8. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*. 1997;48:1-100. doi:10.1016/s0065-3527(08)60286-9
9. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Jun 2020;92(6):595-601. doi:10.1002/jmv.25726
10. Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Veterinary pathology*. 2014;51(2):505-526. doi:10.1177/0300985814522077
11. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J*. Aug 2014;201(2):123-32. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.017
12. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. Mar 2021;591(7848):92-98. doi:10.1038/s41586-020-03065-y
13. Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *The Lancet Microbe*. 2021/02/01/ 2021;2(2):e49-e50. doi:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30223-8
14. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. May 1 2020;130(5):2202-2205. doi:10.1172/jci137647
15. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
16. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol*. 2014;1184:3-12. doi:10.1007/978-1-4939-1115-8_1
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764

8. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Brooks, George F., Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Ernest Jawetz, Joseph Louis Melnick, e Edward Allen Adelberg. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 22. ed., intern. ed. A Lange Medical Book. New York: McGraw-Hill, 2001.

Cyranoski, David. «Profile of a Killer: The Complex Biology Powering the Coronavirus Pandemic». *Nature* 581, n. 7806 (Maio de 2020): 22–26. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>.

Decaro, Nicola, Viviana Mari, Marco Campolo, Alessio Lorusso, Michele Camero, Gabriella Elia, Vito Martella, Paolo Cordioli, Luis Enjuanes, e Canio Buonavoglia. «Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs». *Journal of Virology* 83, n. 3 (1 de Fevereiro de 2009): 1532–37. <https://doi.org/10.1128/JVI.01937-08>.

«COVID-19 - Página Inicial». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://covid19.min-saude.pt/>.

Ferreira, Wanda F. Canas, e João Carlos Sousa. *Microbiologia*. Vol. 3. Lisboa: Lidel, 2002. ISBN 972-757-136-0

Groot, RJ de, SC Baker, R Baric, L Enjuanes, AE Gorbalenya, KV Holmes, S Perlman, L Poon, e PJM Rottier. «Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Family Coronaviridae», 2012.

Guy, James S. «Turkey Coronavirus Is More Closely Related to Avian Infectious Bronchitis Virus than to Mammalian Coronaviruses: A Review». *Avian Pathology* 29, n. 3 (Junho de 2000): 207–12. <https://doi.org/10.1080/03079450050045459>.

IHMT. «O que sabemos sobre a COVID-19 e como reorganizar os sistemas de saúde», 10 de Setembro de 2020. <https://www.ihmt.unl.pt/web-seminares-serie-1-o-que-sabemos-sobre-a-covid-19/>.

Kipar, A, e M L Meli. «Feline Infectious Peritonitis». *Veterinary Pathology* 51, n. 2 (2014): 505-26.

Khailany, Rozhgar A., Muhamad Safdar, e Mehmet Ozaslan. «Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2». *Gene Reports* 19 (1 de Junho de 2020): 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>.

Maclachlan, N. James, e Edward J Dubovi. «Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>.

Saif, L., e Karol Sestak. «Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus». *Diseases of Swine*, 1 de Janeiro de 2006, 489–516.

Sikkema, R. S., E. A. B. A. Farag, Mazharul Islam, Muzzamil Atta, C. B. E. M. Reusken, Mohd M. Al-Hajri, e M. P. G. Koopmans. «Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review». *Epidemiology and Infection* 147 (21 de Fevereiro de 2019). <https://doi.org/10.1017/S095026881800345X>.

Vijgen, Leen, Els Keyaerts, Elien Moës, Inge Thoelen, Elke Wollants, Philippe Lemey, Anne-Mieke Vandamme, e Marc Van Ranst. «Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event». *Journal of Virology* 79, n. 3 (Fevereiro de 2005): 1595–1604. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005>.

Zimmer, Carl. «The Coronavirus Unveiled». *The New York Times*, 9 de Outubro de 2020, sec. Health. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/coronavirus-unveiled.html>.

