



spinor

Dos facetas, información y divulgación
un solo objetivo, comunicar

PANDEMIA COVID 19



Año 11, núm. 42
enero-marzo de 2021

Índice

Editorial	1
Vacunación contra Covid-19 en niños, jóvenes y mujeres embarazadas y en lactancia Roberto Guillermo Calva y Rodríguez	3
Variantes de sars-CoV-2 y métodos de detección María Lilia Cedillo Ramírez	7
La enfermedad Covid-19 y la salud mental: retos y desafíos Dr. José Ramón Eguibar Cuenca y Dra. Ma. del Carmen Cortés Sánchez	12
La variada expresión clínica de la enfermedad Covid-19 Indiana Torres-Escobar	18
De la evolución y la búsqueda de antivirales contra el sars-CoV-2 Rodrigo Jácome	23



spinor

Dos facetas, información y divulgación
un solo objetivo, comunicar

Revista de la Vicerrectoría de Investigación
y Estudios de Posgrado

Dr. José Alfonso Esparza Ortiz
Rector

Mtra. Guadalupe Grajales y Porras
Secretaría General

D. C. Ygnacio Martínez Laguna
Vicerrector de Investigación y Estudios de Posgrado

Dra. Ma. Verónica del Rosario
Hernández Huesca

Directora General de Estudios de Posgrado

Dr. José Ramón Eguibar Cuenca
Director General de Investigación

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales
Director General de Divulgación Científica

Investigación y revisión:

Andrea Garzón

Ruth Rojas

David Chávez Huerta

Heccari Bello Martínez

Ma. de Lourdes Hernández Chávez

Isabel Labra Medina

Dirección de la revista:

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales

Consejo Editorial:

Dr. Jaime Cid Monjaraz, Dr. Miguel Ángel León Chávez,
Dra. Ma. de Lourdes Herrera Feria, Dr. Guillermo
Muñoz Zurita, Dr. Efraín Rubio Rosas, Dr. Óscar
Martínez Bravo, Dra. Olga Félix Beltrán

Corrección:

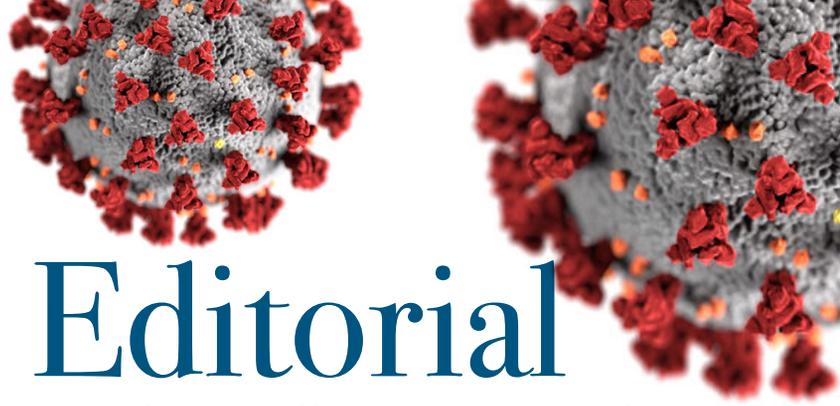
Diseño:

Israel Hernández / El Errante Editor

SPINOR, Año 11, núm. 42, enero-marzo de 2021, es una publicación bimestral editada por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con domicilio en 4 sur 104, Col. Centro, C.P. 72000, Puebla Pue., y distribuida a través de la Dirección de Divulgación Científica de la VIEP, con domicilio en 4 sur 303, Col. Centro, C.P. 72000, Puebla Pue., Tel. (52) (222) 2295500 ext. 5729, www.viep.buap.mx, revistaspinor@gmail.com, Editor Responsable Dr. José Eduardo Espinosa Rosales, espinosa@icfm.buap.mx. Reserva de Derechos al uso exclusivo 04-2017-062916010700-102. ISSN: (en trámite), ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Con Número de Certificado de Licitud de Título y Contenido: (16523), otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa en EL ERRANTE EDITOR S.A. DE C.V., Privada Emiliano Zapata No. 5947, Col. San Baltasar Campeche, Puebla, Pue. C.P. 72590, Tel. (222) 4047360, este número se terminó de imprimir en julio de 2019 con un tiraje de 3000 ejemplares. Costo del Ejemplar Gratuito

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.



Editorial

Coronavirus SARS-CoV-2 y la enfermedad Covid-19

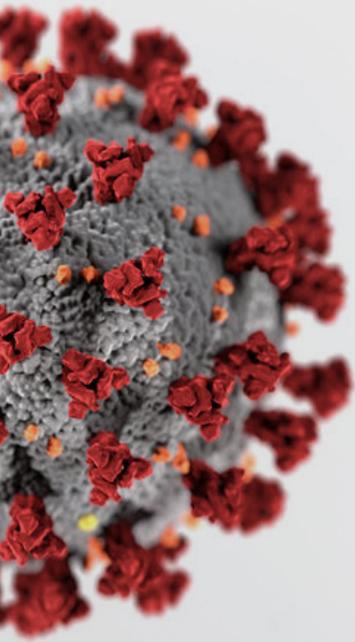
El año 2020 será recordado debido a la emergencia de un nuevo virus, del grupo de los beta coronavirus, en un mercado de la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. Este virus pandémico surgió en diciembre de 2019 y recibió el nombre de SARS-CoV-2, por las siglas en inglés que caracterizan al síndrome agudo respiratorio severo producido por el coronavirus tipo 2.

Aunque este no es el primer coronavirus que produce cuadros respiratorios similares a un resfriado, sus efectos pueden alcanzar los de una neumonía que se denomina atípica de inicio porque no se sabe cuál es el agente infeccioso que la origina. Anteriormente, surgieron dos virus que produjeron cuadros semejantes, pero, a diferencia del SARS-CoV-2, no llegaron a ser pandémicos: por un lado, el SARS-CoV-1 (síndrome agudo respiratorio severo tipo 1); por otro, el MERS (síndrome respiratorio del medio oriente).

Por ello, en este número de Spinor se aborda el SARS-CoV-2 para aproximarse a sus características y consecuencias. En este sentido, el doctor Rodrigo Jácome, del Laboratorio de Origen de la Vida de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México, nos muestra los aspectos moleculares del coronavirus SARS-CoV-2 y la evolución y búsqueda de antivirales para contrarrestar de esta enfermedad. Por su parte, la doctora Lilia Cedillo Ramírez, del Centro de Detección Biomolecular de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, nos muestra que las variantes del coronavirus y sus características moleculares debidas a sus mutaciones, así como los métodos de diagnósticos fundamentales para poder un control efectivo de la enfermedad.

La doctora Indiana Torres, destacada investigadora de la Facultad de Medicina de la BUAP, analiza los diferentes cuadros clínicos que se presentan en derivados de la enfermedad Covid-19. El doctor Roberto Calva Rodríguez, presidente de la Academia Mexicana de Pediatría y director del Hospital MAC de Puebla, nos ofrece un detallado sobre la vacunación en distintos grupos poblacionales; mientras que los doctores José Ramón Eguibar Cuenca y María del Carmen Cortés Sánchez, del Instituto de Fisiología de la BUAP, analizan los cambios de humor y del estado de salud mental derivados de la pandemia por la enfermedad Covid-19, así como los efectos del confinamiento y la falta de contacto social.

Este número es una contribución al entendimiento de esta pandemia y el futuro que le depara a la humanidad. Con ello, se busca propiciar la reflexión sobre el rol que los humanos hemos tenido ante la emergencia de enfermedades como lo es la Covid-19.



Vacunación contra Covid-19

en niños, jóvenes y mujeres embarazadas y en lactancia

Roberto Guillermo Calva y Rodríguez
 Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría
 Hospital MAC Puebla

A finales de diciembre de 2019 surge un virus (coronavirus) vinculado a la transmisión de animal (murciélago) a humano, en un mercado local de la provincia de Wuhan en China, denominado "Síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus 2". Actualmente, se sabe que este causa la "enfermedad por coronavirus 2019" (Covid-19).

Comenzó la transmisión del virus de persona a persona y, en las siguientes semanas, se esparció por todo el mundo. Se caracterizó por ser una enfermedad respiratoria grave, especialmente en las personas mayores de 60 años y con afecciones crónicas subyacentes, como diabetes, obesidad e hipertensión.

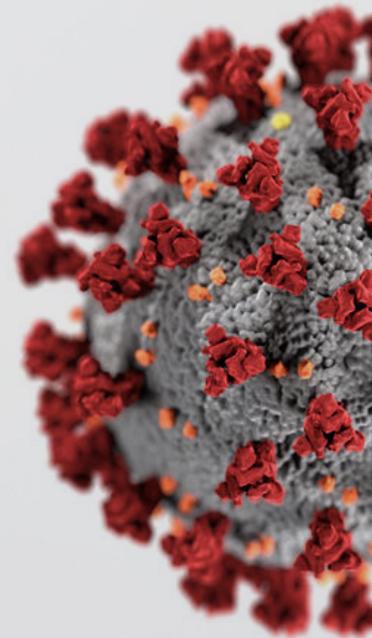
En los niños, la afectación respiratoria por SARS-CoV-2 parece tener un curso más benigno, con mínima mortalidad; sin embargo, se ha informado de niños previamente sanos que presentaron un síndrome inflamatorio multisistémico, o bien, síndrome de choque similar a Kawasaki y síndrome de activación macrófaga.

La enfermedad se contrae mediante el contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas. Estas secreciones

se diseminan por gotas que pueden alcanzar hasta dos metros de distancia al estornudar o toser. Otra forma de transmisión se da al tocar objetos o superficies contaminadas con el virus y el posterior contacto con la mucosa de boca, ojos o nariz.

El hallazgo de que el SARS-CoV-2 es transmitido por personas infectadas asintomáticas, aunado a que este tiene la capacidad de causar una enfermedad pandémica en un periodo de semanas, sugiere que el control de esta infección viral será un desafío, especialmente al implementar estrategias de vacunación.

Los coronavirus humanos se enlazan a uno de los receptores a través de su proteína espiga. Es importante tener esto en cuenta debido a que las vacunas toman este concepto de la "proteína de espiga". Otra vía de entrada es la participación de anticuerpos neutralizantes no eficientes que pudieron generarse a partir de infecciones previas por otros coronavirus, como SARS-CoV o incluso algunos beta-coronavirus, implicados en el resfriado común. Este mecanismo se conoce como infección facilitada por anticuerpos. La expresión varía según la edad, siendo mayor después de



Las vacunas que se encuentran en evaluación contra SARS-CoV-2 utilizan tecnologías convencionales (proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados y partículas similares a virus) y otras están basadas en ácido desoxirribonucleico (ADN) y ARN.

los 17 años y en el sexo masculino. Esto último explica por qué la incidencia es menor en niños pequeños.

Debido a que la elaboración de la vacuna plantea diversos retos, se han estado desarrollando varios prototipos en todo el mundo.

Hasta hoy, una de las propuestas más avanzadas y de mayor expectativa es la de la Universidad de Oxford, cuyo prototipo inició el 11 de enero de 2020. Se eligió un vector de vacuna de adenovirus de chimpancé (ChAdOx1) porque puede generar una fuerte respuesta inmune con una dosis y no es un virus replicante, por lo cual no puede causar una infección continua en el individuo vacunado. Por ende, sería más segura para grupos poblacionales vulnerables, como niños, ancianos y personas con enfermedades crónico-degenerativas. La vacuna Oxford contiene la secuencia genética de esta proteína espiga de superficie dentro de la construcción ChAdOx1; después de la vacunación, se produce la proteína espiga de superficie del coronavirus, y esta prepara al sistema inmune para atacar el coronavirus posterior a la infección.



Al igual que la vacuna antes mencionada, otra candidata con altas expectativas es la fabricada por la empresa estadounidense de biotecnología Moderna. Un ensayo clínico reveló que la vacuna contra Covid-19 desencadenó una respuesta en humanos y ratones, los cuales mostraron protección contra infecciones pulmonares causadas por SARS-CoV-2.

La vacuna consiste en un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) diseñado para construir la proteína espiga del coronavirus con la consiguiente producción de anticuerpos protectores. Se está desarrollando conjuntamente con el Instituto Nacional de Alergia de Estados Unidos y Enfermedades infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés), en Bethesda, Maryland, en Estados Unidos de América; en marzo comenzaron las pruebas de seguridad en humanos. Los estudios han demostrado que su vacuna detuvo la replicación del virus en los pulmones de ratones estudiados.

Las vacunas que se encuentran en evaluación contra SARS-CoV-2 utilizan tecnologías convencionales (proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, virus inactivados y partículas similares a virus) y otras están basadas en ácido desoxirribonucleico (ADN) y ARN. Estas pueden fabricarse rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, sino que utilizan procesos sintéticos.

La Universidad de Oxford, junto con tres sitios asociados en Londres, Southampton y Bristol, lanzará el primer estudio para evaluar la seguridad y las respuestas inmunes de la vacuna contra el coronavirus ChAdOx1 nCoV-19 en niños y adultos jóvenes. Con base en





ensayos anteriores que han demostrado la seguridad de la vacuna, esta produce fuertes respuestas del sistema inmunológico y tiene una alta eficacia en todos los adultos. Este ensayo evaluará si los niños y jóvenes, de 6 a 17 años, tienen una buena respuesta inmunitaria.

Si bien la mayoría de los niños no se ven considerablemente afectados por el coronavirus y es poco probable que se sientan mal con la infección, es importante establecer la seguridad y la respuesta inmune a la vacuna en esta población, pues algunos niños pueden beneficiarse de la vacunación.

La pandemia por Covid-19 ha tenido un profundo impacto negativo en la educación, el desarrollo social y el bienestar emocional de los niños y adolescentes, más allá de la incidencia de enfermedades raras y graves. Por lo tanto, es importante recopilar datos sobre la seguridad y la respuesta inmune a las vacunas contra el coronavirus en estos grupos de edad, para que puedan llegar a incluirse en los programas de vacunación en un futuro próximo. Se ha visto que la vacuna es segura y eficaz en adultos, y nuestra comprensión sobre cómo los niños se ven afectados por el coronavirus sigue evolucionando.

Las vacunas aún no se han probado durante el embarazo; hasta que haya más

información disponible, las mujeres embarazadas no deben recibir esta vacuna de manera rutinaria. Se requiere evidencia no clínica antes de que pueda comenzar cualquier estudio clínico en el embarazo. Antes de eso, se desaconseja la vacunación de rutina durante el embarazo.

Las agencias reguladoras de medicamentos como la FDA (Estados Unidos), la MHRA (Reino Unido), la OMS (Organización Mundial de la Salud), en Canadá y Europa, han revisado la evidencia de estudios no clínicos de las vacunas Pfizer-BioNTech, Astra-Zeneca y Moderna Covid-19, y no han planteado preocupaciones sobre la seguridad durante el embarazo. Por otra parte, el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (CCVI) ha reconocido que los beneficios potenciales de la vacunación son particularmente importantes para algunas mujeres embarazadas. Esto incluye a aquellas que tienen un riesgo muy alto de contraer la infección o aquellas con condiciones clínicas que las ponen en alto riesgo de sufrir complicaciones graves por Covid-19.

No hay datos sobre la seguridad de las vacunas Covid-19 en la lactancia o en el lactante. A pesar de esto, no se cree que las vacunas Covid-19 sean un riesgo para el lactante. Debido a esto, con base en recomendaciones de la Organización

La vacuna consiste en un ácido ribonucleico mensajero (ARNM) diseñado para construir la proteína espiga del coronavirus con la consiguiente producción de anticuerpos protectores.

Mundial de la Salud, se ha confiado en que la vacuna se pueda recibir durante la lactancia. Los principales factores que se deben tener en cuenta son los siguientes:

- a) Si la persona está embarazada, no se aconseja vacunarse, salvo que sea una persona de alto riesgo, y se recomienda que se vacune al final del embarazo;
- b) Si se queda embarazada después de haber recibido la primera dosis, se recomienda que retrase la segunda dosis hasta el final del embarazo (salvo que sea una persona de alto riesgo). Si bien la vacuna no se ha probado en mujeres embarazadas, podría considerarse que los riesgos que se conocen del Covid-19 son suficientemente importantes para recibir la vacuna. No hay indicaciones que no aconsejen quedarse embarazada tras recibir la vacuna contra Covid-19; por ello, no es necesario evitar el embarazo después de la vacunación;
- c) Si está en periodo de lactancia, la persona podría querer esperar hasta que deje de dar el pecho para recibir la vacuna. Aunque no existen datos sobre la seguridad de las vacunas contra Covid-19 en relación con la lactancia materna o los bebés lactantes, no se considera que las vacunas contra esta enfermedad constituyan un riesgo para los bebés lactantes, y los beneficios de la lactancia materna son ampliamente conocidos. Por todo esto, de acuerdo con las recomendaciones de Estados Unidos y de la Organización Mundial de la Salud, se considera que la vacuna puede administrarse durante la lactancia.

Debemos minimizar el riesgo de vacunar a los niños y maximizar sus posibilidades de regresar a la escuela, así como mitigar los efectos de la pandemia en sus familias. Proteger a los niños contra la infección por SARS-CoV-2 es una obligación ética y una necesidad práctica si queremos volver a una vida social más estable.

Referencias

- Baden L. R., El Sahly, H. M., Essink, B. *et al.* (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384, 403-16.
- Blumenthal, K. G., Freeman, E. F., Saff, R. R. *et al.* (2021). Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, 384, 1273-1277. DOI: 10.1056/NEJMc2102131
- Kelso, J. M., Greenhawt, M. J, Li, J. T. *et al.* (2012). Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130, 25-43.
- Calva-Rodríguez, R. G., Sánchez-Rodríguez, G., Castellanos-Coutiño J. *et al.* Perfil clínico de pacientes con Covid-19, internados en el sistema hospitalario MAC, en la República Mexicana. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 33(136) (en prensa).
- Calva-Rodríguez, R. G., Ruiz-Arenas, R., Ávila-Ramírez, C. *et al.* Anticuerpos contra hepatitis B, respuesta inmune en niños vacunados al nacer vs a los 12 meses de edad. *Revista Mexicana de Pediatría*, (en prensa).
- Klass, P. y Ratner, A. (2021). Vaccinating Children against Covid-19 The Lessons of Measles. *The New England Journal of Medicine*, 384(7), 589-591.



Variantes de SARS-CoV-2 y métodos de detección

María Lilia Cedillo Ramírez

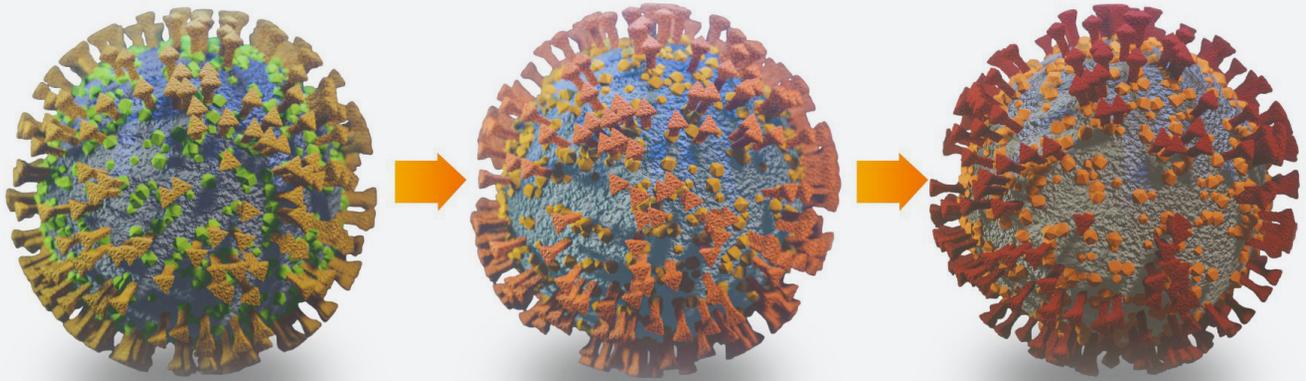
Directora del Centro de Detección Biomolecular
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Clasificación de SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 se clasifica dentro de la familia Coronaviridae, la subfamilia Orthocoronavirinae formada por cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. Los Alphacoronavirus comprenden doce subgéneros; entre ellos, varios causantes de infecciones leves en el aparato respiratorio.

Los Betacoronavirus tienen cinco subgéneros; dentro de los Sarbecovirus se encuentran SARS-CoV y MERS-CoV. SARS-CoV y SARS-CoV-2. Tanto Alpha como Betacoronavirus pueden infectar a un gran número de especies animales como murciélagos, vacas, perros, caballos, cerdos y dromedarios, y, de manera accidental, han llegado al hombre.

Durante la clasificación de especies, se elabora frecuentemente un cladograma, el cual es un diagrama que permite representar el parentesco evolutivo entre las especies. Este se parece a un árbol genealógico, donde la base representa un antepasado común para los organismos o grupos, ubicados al final de las ramas. Cuando hay una ramificación en un linaje, esta se representa como una nueva rama. Todos los descendientes de esta nueva rama comparten un mismo ancestro y están más cercanos entre sí que a los descendientes de otras ramas.



Por representar las relaciones evolutivas entre un grupo de seres vivos, cada cladograma se considera una teoría científica. Un “clado” es la agrupación que incluye al ancestro común y a todos sus descendientes, vivos o extintos. Estos conjuntos representan un grupo natural, pues su clasificación refleja la evolución del grupo. Así, un clado puede estar conformado por una especie o por miles. Por tanto, los cladogramas son de utilidad para ubicar a los ancestros de los virus que mutan fácilmente.

Los Betacoronavirus, como muchos otros virus de ácido ribonucleico (ARN), tienen genomas grandes con alrededor de 30 Kilobases. Cabe recordar que el código genético está conformado por cuatro letras que corresponden a las bases nitrogenadas distintas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), en el ácido desoxirribonucleico (ADN), y adenina (A), uracilo (U), guanina (G) y citosina (C), en el ARN (Public Health England, 2021; Arena *et al.*, 2021).

¿Por qué mutan los virus?

Los virus interactúan con su receptor en las células que infectan, entran en ellas y se apoderan de su maquinaria biosintética. De este modo, obligan a la célula a hacer miles de réplicas del virus. Al replicar el ADN o el ARN del virus, la célula puede cometer ciertos errores que, en la mayoría de las especies animales o vegetales, se corrigen eficientemente, pero los virus no corrigen,

o corrigen poco, porque no poseen los mecanismos enzimáticos para esta función. Ello da como resultado mutaciones en el material nucleico del virus.

Los ARN virales generalmente presentan un mayor número de mutaciones que los ADN. Afortunadamente, los coronavirus generan menos mutaciones que otros ARN virus, debido a que poseen una enzima que corrige algunos de los errores generados durante la replicación del ARN viral. Las mutaciones se generan al azar y pueden afectar la replicación viral, la transmisión del virus o la respuesta inmune del hospedero.

Las consecuencias pueden ser benéficas para el hombre cuando el virus disminuye su capacidad de causar daño, pero puede suceder lo contrario. Aunque las mutaciones y la aparición de variantes suelen suceder al azar, las implicaciones que tienen son incluso parte de la selección natural. De este modo, pueden ocurrir cambios que les confieran ventajas en cuanto a transmisibilidad, diseminación, antigenicidad o virulencia.

Aunque los términos mutaciones, variantes y cepas se utilizan como sinónimos, no lo son. Las mutaciones, como mencionamos, son cambios en la secuencia de los nucleótidos del ADN o el ARN. Si tales cambios conducen a modificaciones en alguna característica del virus, por ejemplo, las relacionadas con la replicación, la infectividad o la respuesta inmune que generan, entonces le llamaremos variante (Lauring y Hodcroft, 2021).

» La variante del Reino Unido muestra 23 sustituciones de nucleótidos y no se parecía a ninguna otra variante que circulaba en ese entonces en la región, por lo cual se desconoce su origen.

La aparición de mutaciones en los virus es un evento natural en su evolución. Desde el inicio de la pandemia, el virus SARS-CoV-2 fue caracterizado genéticamente y dividido en diferentes clados. Algunas mutaciones específicas permiten dividir a los virus en diversos grupos genéticos llamados linajes, los cuales están circulando en todo el mundo. Debido a varios procesos de microevolución o presiones selectivas, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales en los linajes que generan las llamadas variantes.

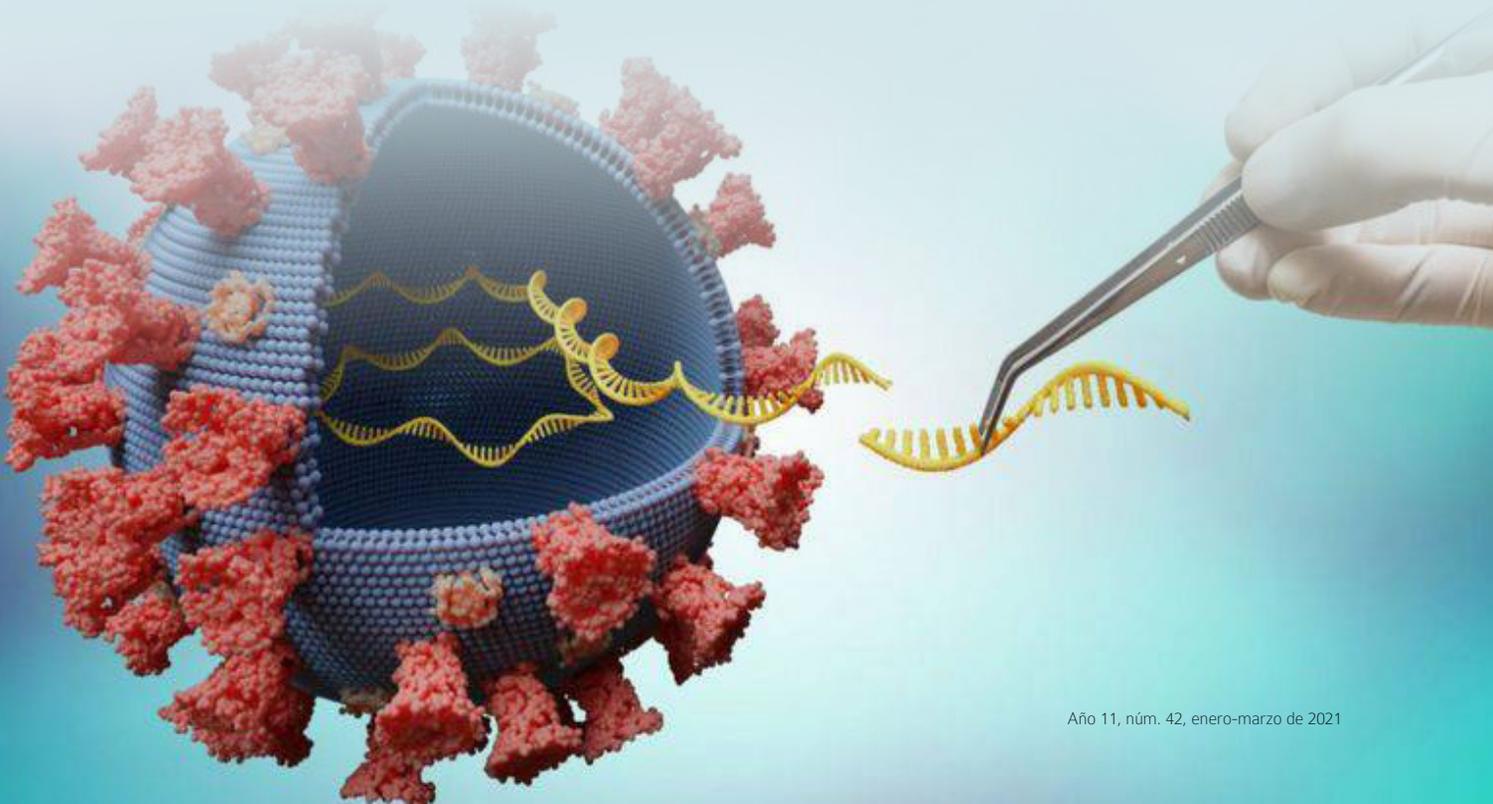
Las variantes del SARS-CoV-2 que se consideran con aspectos epidemiológicos, inmunológicos o propiedades patógenas diferentes a la original se proponen para una investigación formal. A estas se les denomina *variante bajo investigación designada* (vui) con un año, mes y número. El comité de expertos correspondiente evalúa los riesgos de la variante y, dependiendo del resultado, puede ser designada como *variante de preocupación* (voc). A la fecha, se han designado cuatro variantes de preocupación, aunque varias han estado bajo investigación designada.

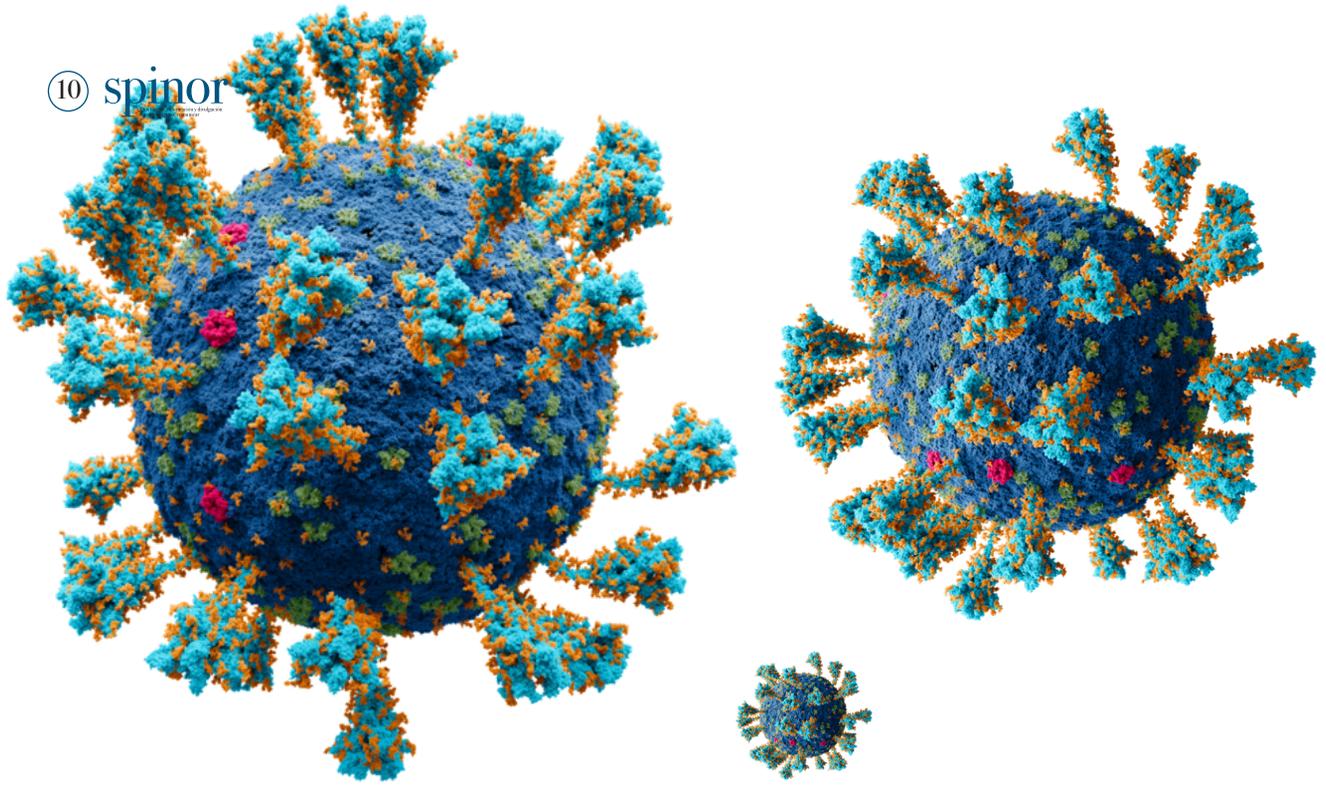
¿Cuáles son las variantes de preocupación?

Tres variantes voc preocupan al mundo: a) la variante voc 202012/01, linaje B.1.1.7 que apareció el 14 de diciembre del año 2020 en el Reino Unido, llamada SARS-CoV-2 voc 202012/01; b) la variante 501Y.V2, detectada en Sudáfrica, y c) la variante del linaje 5 B.1.1.28, que apareció en Brasil. Sin embargo, no son las únicas, pues han aparecido otras variantes en Japón y Estados Unidos de América.

La variante del Reino Unido muestra 23 sustituciones de nucleótidos y no se parecía a ninguna otra variante que circulaba en ese entonces en la región, por lo cual se desconoce su origen. No obstante, presenta una mayor transmisibilidad, lo que la ha convertido en poco tiempo en la variante predominante en el Reino Unido.

Por su parte, el 18 de diciembre del año 2020 se reportó en Sudáfrica la presencia de una nueva variante, la cual reportó mayores cargas virales. Esto sugiere una mayor transmisibilidad. Además, se diseminó muy rápidamente y para el 25 de enero de 2021





se encontraba ya en 30 países fuera de Sudáfrica. Con respecto a la variante brasileña, apareció por vez primera en diciembre del año 2020; posee doce mutaciones en la proteína S y tres mutaciones en común con la variante de Sudáfrica.

Actualmente, los diversos laboratorios que producen las vacunas contra SARS-CoV-2 están realizando pruebas para determinar si estas son efectivas contra las nuevas variantes. Algunos laboratorios están probando una dosis extra de refuerzo dirigida contra estas nuevas variantes (Pan American Health Organization, 2021).

¿Cómo se detectan las variantes?

La técnica que se considera el estándar de oro para detectar SARS-CoV-2 es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), y en tiempo real (RT-PCR). Dado que este virus contiene ARN, lo primero que se hace, después de tomar un exudado nasofaríngeo al paciente, es la extracción del ARN, del cual debe obtenerse el ADN complementario. A partir de este ADN se realiza la prueba de PCR, que consiste en agregar unos iniciadores específicos para tres genes presentes en el virus SARS-CoV-2.

Si la muestra es positiva, dichos iniciadores harán pareja con la hebra de ADN presente en la muestra y se sintetizará una hebra complementaria. Pongamos el ejemplo de una cremallera en una prenda: para que esta suba, se requiere que hagamos coincidir ambos lados desde el extremo, así irán subiendo y cerrando la cremallera. Si la muestra es positiva, significa que se completará con los iniciadores que agregamos; la cremallera subirá y, a partir de esta, se sintetizarán muchas copias más de cremalleras.

Algo parecido sucede en la PCR: si la muestra es positiva, se sintetizarán muchas copias del ADN. La reacción completa consta de 40 ciclos y las primeras copias se sintetizarán en los primeros 20 ciclos. Una vez que hemos obtenido varias copias de ADN y sabemos que nuestra muestra es positiva para SARS-CoV-2, debemos saber si tenemos alguna variante nueva o si se trata de la variante original. Esto se puede hacer utilizando desde un principio algunos iniciadores específicos para las tres variantes arriba mencionadas. Sin embargo, la mejor técnica para saber si tenemos alguna variante es el método de secuenciación.

El ADN está compuesto por nucleótidos, los cuales, a su vez, están formados por un

La manera más segura de saber si un virus ha mutado es determinar el orden o secuencia de los nucleótidos de su ADN, mediante la técnica de secuenciación.

azúcar, un grupo fosfato y una base nitrogenada, que son adenina, guanina, citosina y timina, como se mencionó antes. Cada tres nucleótidos se traducen y dan origen a un aminoácido, el cual, de igual manera, origina una proteína.

Si el virus muta, se altera el orden y tipo de los aminoácidos. Por lo tanto, la proteína que se sintetice será diferente a la original. Eso sucede con las variantes, las cuales pueden dar origen a proteínas diferentes a las de la cepa original y, con ello, cambiar algunas características de la infección. La manera más segura de saber si un virus ha mutado es determinar el orden o secuencia de los nucleótidos de su ADN, mediante la técnica de secuenciación. Las variantes originadas por tales mutaciones pueden conferir al virus diferentes habilidades para poder causar daño o incluso disminuir la capacidad que las vacunas tienen

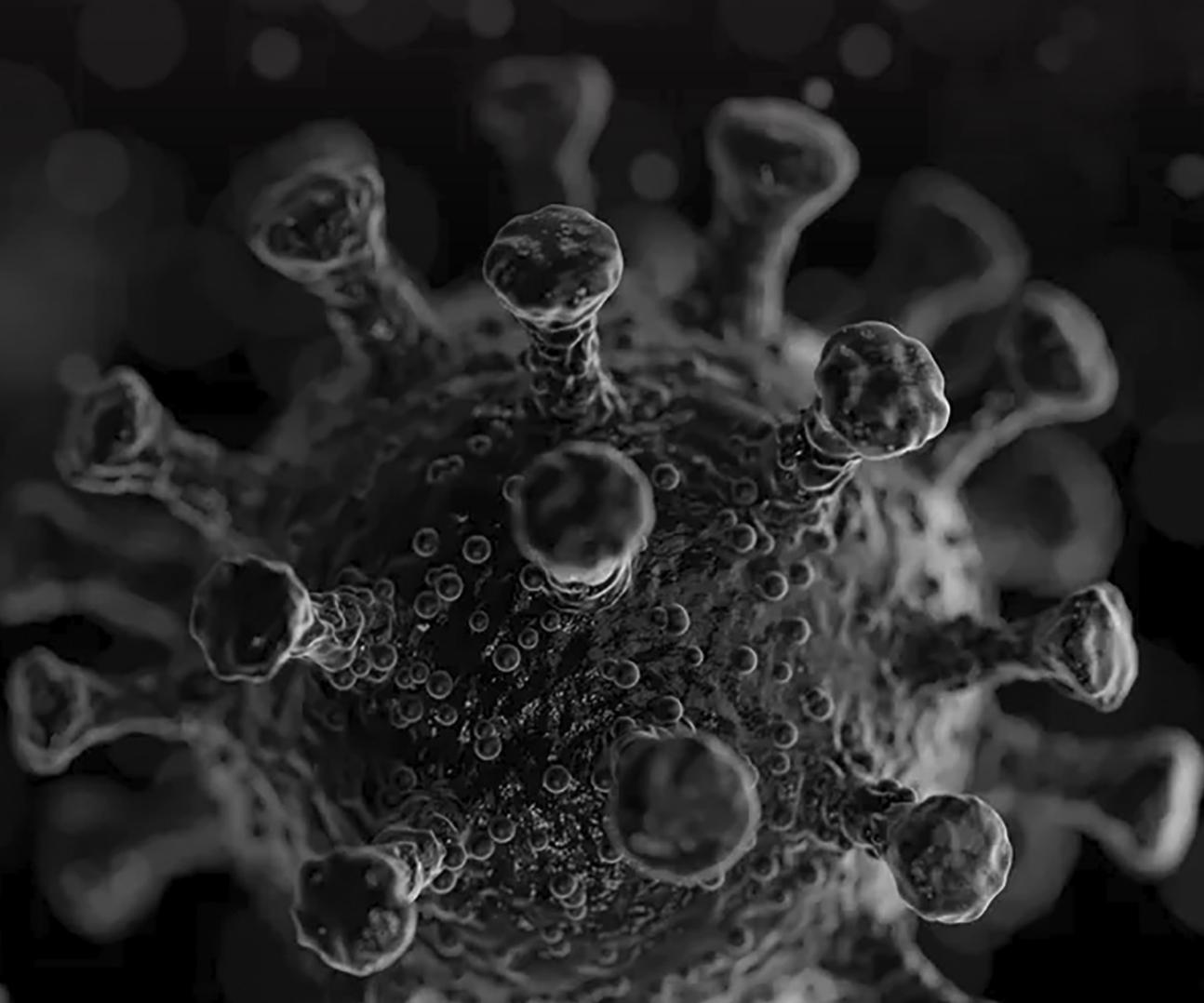
de eliminar el virus; de ahí la importancia de monitorearlo y a sus variantes.

Espero que estas descripciones permitan tener claro qué es el coronavirus SARS-CoV-2 y cómo, al evolucionar, origina nuevas variantes, pero también que, con las herramientas actuales, es posible seguirle la pista de una manera muy precisa.

Referencias

- Public Health England (1 de abril, 2021). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing, 8. *Public Health England*, London.
- Arena, F., Pollini, S., Rossolini, G. M. y Margaglione, M. (2021). Summary of the Available Molecular Methods for Detection of SARS-CoV-2 during the Ongoing Pandemic. *International Journal of Molecular Science*, 22(1298).
- Lauring, A. S. y Hodcroft, E. B. (6 de enero, 2021). *Genetic Variants of SARS-CoV-2: What Do They Mean?* DOI: 10.1001/jama.2020.27124
- Pan American Health Organization (26 de enero, 2021). *Occurrence of variants of SARS-CoV-2 in the Americas*. Washington, D.C.: PAHO/WHO.

» Pongamos el ejemplo de una cremallera en una prenda: para que esta suba, se requiere que hagamos coincidir ambos lados desde el extremo, así irán subiendo y cerrando la cremallera. Si la muestra es positiva, significa que se complementará con los iniciadores que agregamos; la cremallera subirá y, a partir de esta, se sintetizarán muchas copias más de cremalleras



La enfermedad Covid-19 y la SALUD MENTAL retos y desafíos

José Ramón Eguibar Cuenca y Ma. del Carmen Cortés Sánchez
Instituto de Fisiología
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Desde que se reportó una emergencia de una nueva zoonosis en el centro de China, en específico a partir del reporte de varios casos reportados de neumonía, una inflamación del pulmón sonó las alarmas a nivel mundial de una posible nueva enfermedad. Esta enfermedad se denominó Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS), causada por un nuevo beta coronavirus denominado SARS-CoV-2. Todos los casos tuvieron como epicentro un mercado húmedo en la ciudad Wuhan, de la provincia de Hubei en China. Los primeros casos reportados provenían de compradores del mercado donde se expendían especies vivas salvajes, así como criadas en granjas o ranchos. Una

característica importante es que muchas de ellas son sacrificadas y faenadas en presencia del cliente. Esto hace que distintos fluidos, como la sangre, orina y heces, se mezclen y se tengan las condiciones ideales para el salto de microorganismos, en particular de virus. En algunas ocasiones, estos virus pasan de una especie a otra, incluidos los humanos, por lo que se les denominan zoonosis.

Ya en el año 2003 se habría descubierto un coronavirus que pasó desde un murciélago al humano, a través de civetas que son consumidas en algunas zonas de China. Los síntomas que produce afectan de manera aguda a los pulmones, por lo que se le denominó Síndrome Agudo Respiratorio Severo, asociado al coronavirus tipo 1 (SARS-CoV-1). La enfermedad se propagó por 29 países, enfermado a 8096 personas, de las cuales 774 murieron. El SARS-CoV-1 fue contenido en julio de 2003, y desde 2004 no se reportaron nuevos casos, por lo que se consideró erradicado. Poco después se reportó el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), una enfermedad respiratoria vírica provocada por un nuevo coronavirus,

el cual fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012 y se manifestó en pacientes que han estado expuestos a camellos o dromedarios. Este virus sigue en circulación en el Medio Oriente, pero no representa un riesgo de pandemia, ya que se ha contenido en esta región del mundo.

De estos dos síndromes agudos respiratorios provocados por coronavirus derivó el nombre del actual Síndrome Agudo Respiratorio por el coronavirus tipo 2 o SARS-CoV-2. La Organización Mundial de la Salud la declaró una pandemia en enero de 2020, ya que se había propagado globalmente, y denominó a la enfermedad Covid-19 (del inglés Coronavirus disease del año 2019). Ahora sabemos claramente que se transmite, primariamente, por vía aérea, a través de los aerosoles que producimos al hablar, gritar, estornudar y toser. Secundariamente, puede ser transmitido después de tocar superficies que han estado en contacto con las secreciones nasales

u orales infectadas, y al llevarse la mano al rostro, principalmente a los ojos, la nariz y la boca puede uno infectarse, aunque este mecanismo de transmisión es secundario y mucho más raro que la transmisión aérea.

Las medidas preventivas han incluido el lavado de manos frecuente o el uso de gel antibacterial con base de alcohol etílico al 70%. Adicionalmente, se han implementado medidas de aislamiento social, el uso de cubrebocas y no acudir a eventos en donde puedan estar más de cinco personas, en particular en lugares cerrados y poco ventilados; ya que estas condiciones facilitan la transmisión aérea del coronavirus SARS-CoV-2. Por otra parte, todos aquellos que tengan contacto con una persona enferma se deben aislar en cuarentena por catorce días y hacer un seguimiento de todos sus contactos. Adicionalmente, debe realizarse pruebas de detección del material genético del virus, esto es la denominada prueba de PCR (reacción en cadena de la polimerasa,

» De tal forma que las medidas que han tomado las autoridades sanitarias en todo el mundo han sido el aislamiento de la gente y prohibir cualquier actividad social particularmente en espacios cerrados, sin ventilación y donde puedan estar cinco personas o más.





por sus siglas en inglés) en el paciente y sus contactos para verificar la infección y su recuperación.

De tal forma que las medidas que han tomado las autoridades sanitarias en todo el mundo han sido el aislamiento de la gente y prohibir cualquier actividad social particularmente en espacios cerrados, sin ventilación y donde puedan estar cinco personas o más. Esto ha hecho que la gente se le haya aislado en su casa, solo con sus familiares cercanos, y que han evitado acudir a lugares concurridos como son cines, gimnasios, restaurantes y demás lugares de convivencia social, lo que ha producido alteraciones mentales importantes que serán descritas a continuación.

Es importante analizar los daños que produce el coronavirus y sus efectos a nivel mental durante la infección, así como sus efectos psicológicos en la fase de recuperación de los pacientes y en sus familiares y amigos. Por otra parte, analizaremos lo que ha sucedido en población de riesgo, como es el personal de salud, y, por último, los efectos en distintos grupos de población como son niños, jóvenes, adultos y viejos.

El virus SARS-CoV-2 tiene distintas vías de ingreso al organismo, por ejemplo, hacia el tejido cerebral a través de la mucosa olfativa, y después invade todo el tracto respiratorio hasta los sacos donde se lleva a

cabo el intercambio de gases, los denominados alveolos. Una segunda ruta de acceso del coronavirus al cerebro es por medio de los vasos sanguíneos, ya que es capaz de franquear la denominada barrera hematoencefálica, un tejido que impide que la sangre sea capaz de pasar directamente al tejido nervioso. De tal forma que en los pacientes que han muerto por Covid-19 se ha observado una inflamación del tejido cerebral, de los vasos sanguíneos y una pérdida de la barrera hematoencefálica, por lo que es posible detectar el virus en muestras del líquido cefalorraquídeo. El coronavirus SARS-CoV-2 produce pérdida del olfato (anosmia), alteración en la percepción de los sabores (disgeusia) y hasta ausencia del sentido del gusto (ageusia). Adicionalmente, se han reportado alteraciones del estado de la consciencia, convulsiones, dolor severo de cabeza y pérdida de las capacidades cognitivas como son la memoria o el lenguaje.

Un grupo que ha sido afectado de manera importante en cuanto a su salud es el personal médico que se encuentra en la primera línea de batalla contra este agente infeccioso. El personal de salud debe usar el equipo de protección personal y existe un riesgo de acarrear el virus a sus familiares y amigos, lo que les genera niveles altos de ansiedad. Debemos considerar

además que sus largas jornadas de trabajo derivan en una situación de cansancio excesivo, con altos niveles de estrés, lo que los puede llevar a sufrir depresión e inclusive a tener ideas suicidas. Un factor adicional es que el riesgo de morir por Covid-19 es más alto entre médicos, enfermeras, camilleros y todo el personal involucrado en el sector de la salud, incluyendo las áreas administrativas, de limpieza, rayos X, así como en los servicios de laboratorio en los hospitales y las clínicas. Por otra parte, se debe considerar también a los servicios funerarios, los cuales tienen un alto riesgo de infección, sobre todo porque ahora se sabe que los cadáveres pueden transmitir de manera efectiva el virus hasta cincuenta horas después de la muerte del paciente. Estos grupos de población han estado sometidos durante más de dieciocho meses a condiciones extremas, por lo que se ha alterado su salud mental y tienen ya signos de fatiga mental, ansiedad intensa y depresión.

Para el resto de la población, las medidas de salud pública como el confinamiento, el aislamiento social, la cuarentena en aquellos que están enfermos o que han estado en contacto con un caso sospechoso de Covid-19, aunadas a las casi nulas actividades sociales, han producido

un incremento en los problemas de salud mental, como son estar irritables, episodios de agresión, enojo irracional, ataques de pánico, ansiedad, depresión e incluso conductas suicidas. Esto ha llevado a un incremento de la violencia intrafamiliar, y también se ha elevado el consumo de drogas legales como el alcohol, e ilegales como la marihuana, las anfetaminas, los opiáceos, entre otras. Cuando se presenta un estado mental alterado no es bueno tener adicciones, y menos en un periodo en el cual las situaciones de estrés son altas como lo es la pandemia, porque esto va a exacerbar la ingesta de drogas.

Se ha reportado que entre un tercio y hasta la mitad de los pacientes que han sido ingresados a un área de cuidados intensivos, y que han estado conectados a un equipo de respiración asistida, podrían experimentar delirios, ansiedad y depresión. Estos signos forman parte de lo que se denomina síndrome post-unidad de cuidados intensivos. Cabe la pena destacar que, durante todo el tiempo que están conectados al respirador, los médicos sedan a los pacientes; es decir, les administran fármacos para mantenerlos con una baja actividad cerebral, que no es equivalente a estar dormidos. Tal situación hace que

Adicionalmente, se han reportado alteraciones del estado de la consciencia, convulsiones, dolor severo de cabeza y pérdida de las capacidades cognitivas como son la memoria o el lenguaje.

Falta aún determinar sus efectos a largo plazo, debido a que muchos de los pacientes recuperados refieren fatiga crónica, irritabilidad, inestabilidad emocional hasta seis meses después de haberse recuperado de la Covid-19.

muchos pacientes refieren que podían escuchar lo que está a su alrededor, por lo que mantienen un cierto grado de conciencia. Incluso, quienes se han recuperado después de haber estado en terapia intensiva refieren que tienen recuerdos que les angustian, pesadillas al dormir y remembranzas de lo que vivieron al estar conectados al respirador y demás experiencias hospitalarias. De hecho, este es un patrón muy similar a lo que presentan los excombatientes, a este cuadro clínico se le denomina síndrome de estrés post-traumático. De tal forma que los pacientes recuperados del Covid-19, por una parte, celebran su recuperación y el regreso a su hogar, pero, al tener recuerdos que les angustian, su reincorporación a su vida familiar y social se dificulta y, sobre todo, les impide regresar a su trabajo y tener una vida productiva y satisfactoria.

Por último, un factor que ha entrado en juego y que genera enorme frustración y enojo es la información contradictoria. En los medios tradicionales como son la radio y la televisión existe un exceso de exposición a noticias acerca de la enfermedad Covid-19. Pero las redes sociales son las que divulgan información falsa, fatalista y contradictoria, lo que incrementa el estrés y la ansiedad. En este punto es fundamental acceder solo a las fuentes que dan información sustentada en la evidencia científica, como son la

Organización Mundial de la Salud o la Organización Panamericana de la Salud. Los portales electrónicos de las universidades son también una vía para obtener información fidedigna. Recordemos que el dar “me gusta” activa los motores que generan tendencias o inclusive información de tipo viral; esto es, son difundidas con mayor frecuencia que noticias verdaderas, por lo que un comportamiento deseable es verificar la fuente de información antes de dar un “me gusta”. Esta simple acción evitará divulgar información falsa que no contribuye a tomar las mejores decisiones al seno de la sociedad.

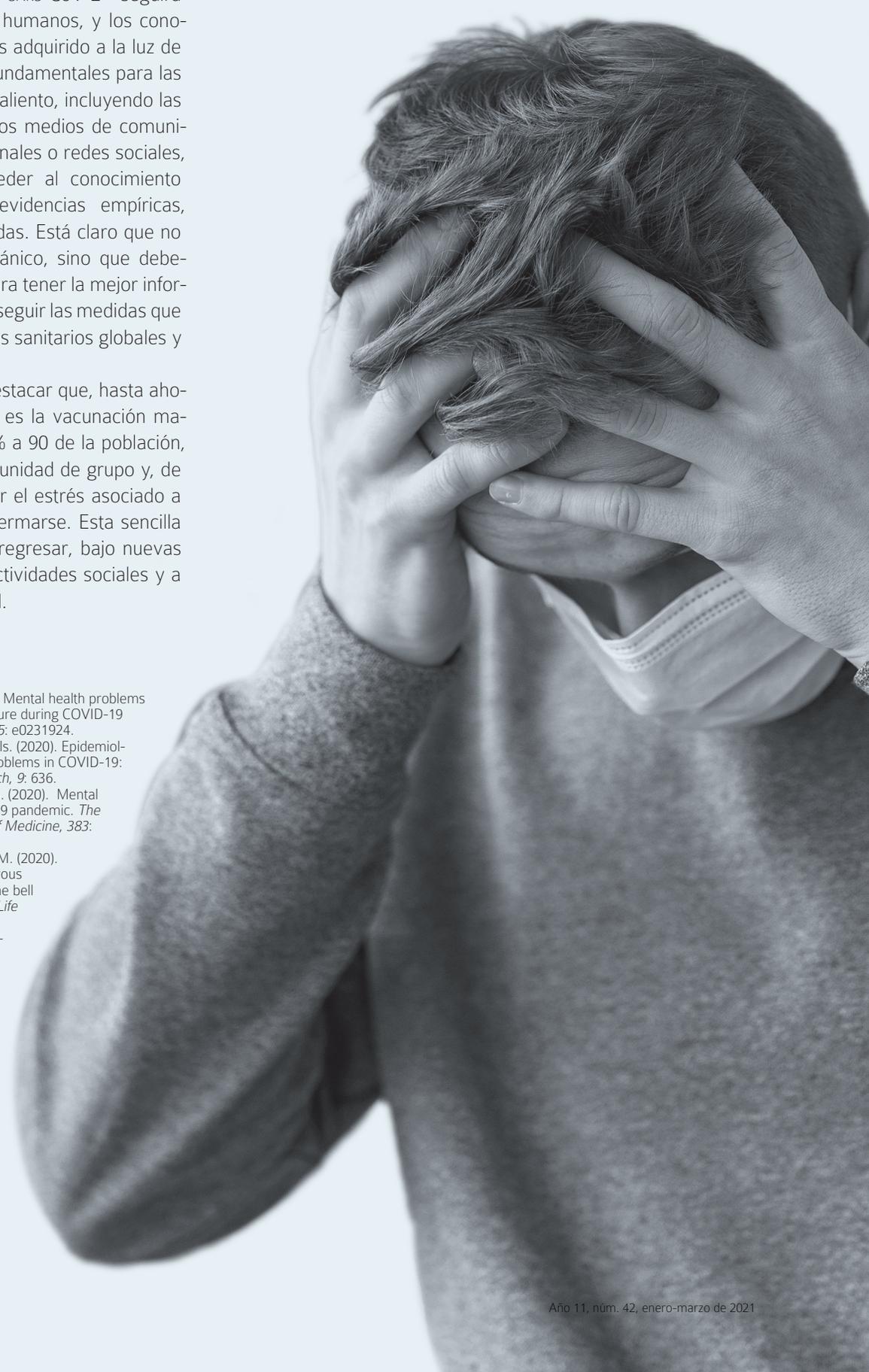
Lo antes expuesto muestra que, si bien el coronavirus SARS-CoV-2 afecta primariamente las estructuras del aparato respiratorio, y por esto vemos los cambios en las secreciones nasales, tos y disminución en la oxigenación sanguínea, también afecta el tejido cerebral de manera directa e indirecta, por lo que tiene un claro impacto en la salud mental. Falta aún determinar sus efectos a largo plazo, debido a que muchos de los pacientes recuperados refieren fatiga crónica, irritabilidad, inestabilidad emocional hasta seis meses después de haberse recuperado de la Covid-19. Es claro entonces que los servicios de salud mental serán un factor fundamental para que, junto con la vacunación, logremos recuperarnos de esta pandemia.

A futuro, el SARS-CoV-2 seguirá circulando entre los humanos, y los conocimientos que hemos adquirido a la luz de la pandemia serán fundamentales para las estrategias de largo aliento, incluyendo las de salud mental, y los medios de comunicación, sean tradicionales o redes sociales, nos permitirán acceder al conocimiento fundamentado en evidencias empíricas, corroborables y válidas. Está claro que no debemos caer en pánico, sino que debemos ser asertivos para tener la mejor información disponible y seguir las medidas que dicten los organismos sanitarios globales y locales.

Cabe la pena destacar que, hasta ahora, la mejor medida es la vacunación masiva de entre un 80% a 90 de la población, para alcanzar la inmunidad de grupo y, de esta forma, disminuir el estrés asociado a la posibilidad de enfermarse. Esta sencilla maniobra permitirá regresar, bajo nuevas reglas, a nuestras actividades sociales y a nuestra salud mental.

Referencias

- Gao J., Zheng y cols. (2020). Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS ONE*, 15: e0231924.
- Hossain, M., Tasnim, S. y cols. (2020). Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research*, 9: 636.
- Pfefferbaum, B. y North C. S. (2020). Mental health and the COVID-19 pandemic. *The New England Journal of Medicine*, 383: 510-512.
- Satarker, S. y Nampoothiri, M. (2020). Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. *Life Sciences*, 262:118568.
- Taquet, M., Luciano, S. y Harrison P. J. (2020). Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*, e 11 pages.



La variada expresión clínica de la enfermedad Covid-19

Indiana Torres-Escobar
Facultad de Medicina
indiana.torres@correo.buap.mx

En diciembre de 2019 se reportaron oficialmente los primeros 41 casos asociados al coronavirus SARS-CoV2, surgido ese año, de ahí su nombre en inglés: Covid-19 (WHO, 2020). Así, hasta el 31 de marzo de 2021, fueron informados 130 404 403 casos en todo el planeta (The Coronavirus App, 2021).

En sus inicios, la enfermedad respiratoria fue descrita como “no transmitida de persona a persona”, y sus datos clínicos incluían fundamentalmente fiebre, con pocos casos de dificultad respiratoria. Las radiografías de tórax mostraban infiltrados neumónicos en ambos pulmones y hasta ese momento una sola muerte se había producido en un hombre con “serias condiciones de base”; es decir, tenía otras patologías, lo cual se denomina comorbilidades (WHO, 2020).

Desde entonces hasta ahora, el conocimiento de sobre Covid-19 se ha desarrollado vertiginosamente. Miles de investigadores se han dedicado a su estudio, y este se encuentra lejos de haber finalizado. De estos investigadores, cientos han participado en describir el comportamiento clínico de la enfermedad. El conocimiento de las vías de transmisión del coronavirus, de sus manifestaciones clínicas, de su fisiopatología y del comportamiento de la enfermedad todavía es perfectible.

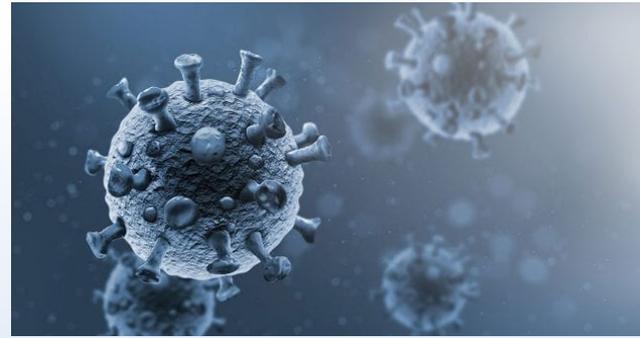
La infección se presenta de forma muy diversa en cuanto a su intensidad, el



tiempo, sus manifestaciones clínicas y resultados (Li *et al.*, 2021). Los distintos estudios presentan características clínicas variadas por país y región, así como por edad, sexo, grupo poblacional, comorbilidades y condiciones de salud asociadas.

Una vez contraída la infección, esta puede ser asintomática. Es así como se definió a aquella infección en la cual el ácido nucleico del SARS-CoV-2 fue positivo a través de un examen de reacción polimerasa en cadena en tiempo real (RT-PCR, de sus siglas en inglés), pero que no causó síntomas. En los casos de infección asintomática, no hay signos clínicos ni anomalías aparentes en ninguno de los estudios de imagen, como son la tomografía pulmonar computarizada y la resonancia magnética funcional, que permiten hacer cortes de los pulmones y visualizarlos.

Aunque las estimaciones tempranas de la epidemia hablaban de 80 % de personas asintomáticas (Pollock, 2020), el reporte de la incidencia de la infección asintomática se ha ido reduciendo conforme se ha conocido más de este patógeno, y varía entre 1.5 hasta 51.6 % (Zhiru *et al.*, 2020; Byambasuren *et al.*, 2020). Probablemente, ello se deba a la heterogeneidad en las definiciones de casos, evaluación incompleta de los síntomas y seguimiento retrospectivo y prospectivo inadecuado



de los síntomas. Pese a las variaciones en la incidencia, lo que todos los estudios establecen es que las personas asintomáticas transmiten la infección de forma efectiva.

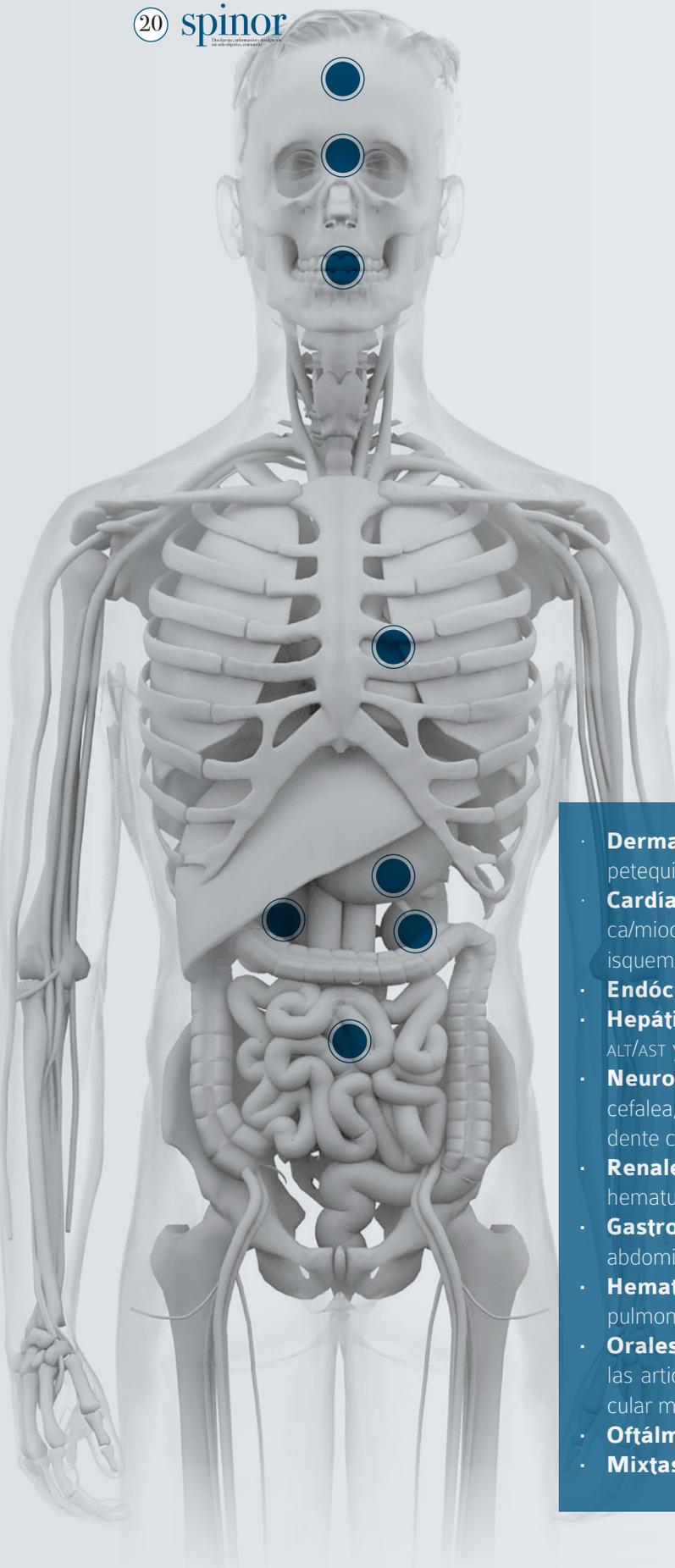
Las manifestaciones clínicas reportadas muestran una amplia gama de posibilidades con afectación variada de los distintos órganos y sistemas del organismo. Los resultados de sobrevida o muerte también son diferentes, incluso partiendo de la existencia de los mismos factores de riesgo, como edad, comorbilidades, consumo de cigarrillos, situación nutricional, entre otros.

Jie Li y colaboradores (2020) realizaron una revisión sistemática de 212 estudios realizados en 11 países/regiones: en China se llevaron a cabo 180; en Estados Unidos de América, 8; en Corea del Sur, 6; en Singapur, 3; en Italia, 3; en Taiwán, 3; en Reino Unido, 2; en Hong Kong, 2; en Canadá, 1; en Japón, 1, y en Vietnam, 1. Así, se reportó que en más de un país/ región se describió que los signos más frecuentes de la infección por SARS-CoV-2 fueron los que se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Signos más frecuentes de SARS-CoV-2

Síntoma	Proporción %	IC 95%	
Fiebre	78.8	76.2	81.3
Tos	53.9	50.0	57.7
Malestar general	37.9	29.5	47.1
Rinorrea	7.5	5.7	9.6
Diarrea	9.5	7.8	11.5
Dolor abdominal	4.5	3.3	6.2
Vómitos	4.7	3.8	5.8

Las manifestaciones clínicas reportadas muestran una amplia gama de posibilidades con afectación variada de los distintos órganos y sistemas del organismo.

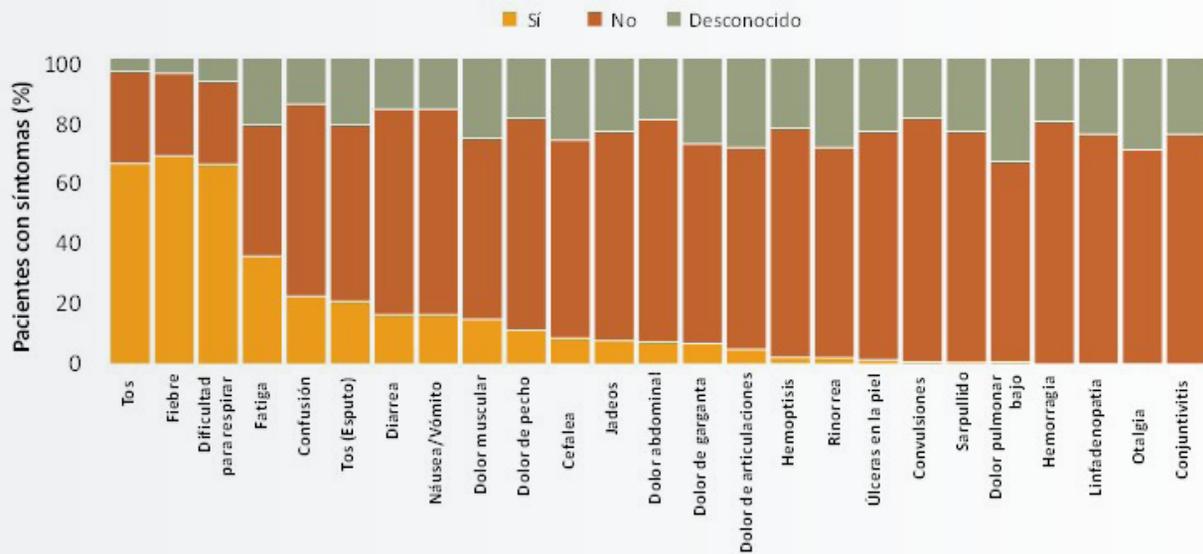


Por otra parte, según reportes de hospitales en Wuhan, China, una proporción importante de los casos de muerte (7 %) puede deberse a una miocarditis fulminante.

Si bien los cuadros respiratorios son los más comunes, la afectación se da también en el corazón, los riñones, el hígado, la piel, el sistema nervioso, los ojos y más recientemente se ha indicado que en la boca, desde la cual puede establecerse un proceso de diseminación que aún no ha sido totalmente dilucidado.

Las variadas manifestaciones clínicas que han sido ubicadas a lo largo de estos meses incluyen las siguientes manifestaciones:

- **Dermatológicas:** caracterizadas por la presencia de Petequias, livedo, erupción eritematosa
- **Cardíacas:** miocardiopatía Takotsubo, lesión miocárdica/miocarditis, arritmias cardíacas, shock cardiogénico, isquemia miocárdica y cor pulmonale agudo
- **Endócrinas:** hiperglicemia y cetoacidosis diabética
- **Hepática:** enzimas de inflamación elevadas como son ALT/AST y bilirrubinas
- **Neurológicas:** ageusia, mialgias, anosmia, mareos, cefalea, encefalopatía, síndrome de Guillain Barré, accidente cerebrovascular, convulsiones, obnubilación
- **Renales:** insuficiencia renal aguda, proteinuria y hematuria
- **Gastrointestinales:** diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, anorexia
- **Hematológicas:** trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis relacionada con catéter, sangrado
- **Orales:** ectasia de las glándulas salivares, anomalías en las articulaciones temporomandibulares, debilidad muscular masticatoria
- **Oftálmicos:** conjuntivitis
- **Mixtas:** odinofagia, otalgia, postración



Gráfica 1. Frecuencia de presencia de síntomas en pacientes hospitalizados Covid-19 positivos en el Reino Unido Adaptación de clinicaloptions.com

Las complicaciones por Covid-19 incluyen neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión cardíaca, arritmia, shock séptico, disfunción hepática, lesión renal aguda e insuficiencia multiorgánica, entre otras.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con Covid-19 y 20 % de los hospitalizados experimentan síntomas graves que requieren cuidados intensivos. Las complicaciones comunes entre los pacientes hospitalizados incluyen neumonía (75 %), síndrome de distrés respiratorio agudo (15 %), insuficiencia renal aguda (9 %) y lesión hepática aguda (19 %).

De los pacientes hospitalizados con Covid-19, 25 % sufre formación de coágulos debido a coagulopatía protrombótica, lo cual resulta en eventos tromboembólicos venosos y arteriales. Las manifestaciones neurológicas incluyen deterioro de la conciencia y accidente cerebrovascular (Wieringa *et al.*, 2020).

Por otra parte, según reportes de hospitales en Wuhan, China, una proporción importante de los casos de muerte (7 %) puede

deberse a una miocarditis fulminante. Sin que los pacientes tuviesen condiciones preexistentes, puede desarrollarse lesión miocárdica aguda, definida como la elevación significativa de las troponinas cardíacas (entre 8 y 10 % de los afectados) o miocarditis o arritmias hasta en 16 %. Esto a pesar de que los pacientes no presentaron un cuadro respiratorio asociado (Torres-Escobar *et al.*, 2020)

La duración de los síntomas ha sido reportada entre los dos y catorce días al no existir complicaciones. En una muestra de 16 221 pacientes estudiados en el Reino Unido, se estableció que la duración media era de 4 días con un rango intercuartil de 1-8 (Docherty *et al.*, 2020) En la gráfica 1 se muestra la variable de duración de cada uno de los síntomas encontrados en ese estudio.

Distintos síntomas pueden surgir inmediatamente después del momento de la infección o evolucionar con el tiempo y, en algunos casos, persistir durante meses. Así, varía su intensidad, pues puede presentarse de forma leve o llegar hasta a ser incapacitante.

Si bien los cuadros respiratorios son los más comunes, la afectación se da también en el corazón, los riñones, el hígado, la piel, el sistema nervioso, los ojos y más recientemente se ha indicado que en la boca, desde la cual puede establecerse un proceso de diseminación que aún no ha sido totalmente dilucidado.

La mayoría de los pacientes se recuperan en pocas semanas, pero un número creciente de personas ha reportado síntomas que persisten hasta después de seis meses y que afectan varios órganos. En quienes presentan este llamado “long Covid”, lo más frecuente es encontrar la presencia de fatiga, malestar postejercicio y disfunción cognitiva (o niebla cerebral), pero también se han reportado disestesias, cefaleas, problemas de memoria, dolores musculares, insomnio, palpitaciones, dificultad ocasional para respirar, mareos, problemas de equilibrio, problemas del habla y depresión. Los síntomas menos comunes incluyen parálisis facial, nuevas alergias, convulsiones, alteración de la visión y la audición y una pérdida prolongada del sabor y el olfato (Davies H. *et al.*, 2020).

Referencias

- Byambasuren, O. *et al.* (2020). Estimating the extent of asymptomatic covid-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 5(4), 223-234. Recuperado de <https://jammi.utpjournals.press/doi/10.3138/jammi-2020-0030>
- Davis, H. *et al.* (2020). Characterizing Long Covid in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248802>
- Docherty, A. M. *et al.* (2020). Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Li, Jie *et al.* (2021). Epidemiology of covid-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes, *Journal of Medical Virology*, 93, 1449-1458.
- Pollock, A. y Lancaster, J. (2020). Asymptomatic transmission of covid-19. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4851>
- The Coronavirus App (consultado el 31 de marzo, 2021).
- Torres-Escobar, I. *et al.* (2020). Covid-19: más que una infección respiratoria. *Boletín sobre Covid-19, Salud Pública y Epidemiología*, 1(10), 6-10.
- WHO (2020). *Novel Coronavirus – China Disease outbreak news*. Recuperado de Wiersinga W. J. *et al.* (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Review. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 324(8), 782-793. Recuperado de <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- Zhiru, G. *et al.* (2021). A systematic review of asymptomatic infections with Covid-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54, 12e16. Recuperado de www.sciencedirect.com





De la evolución y búsqueda de antivirales contra el SARS-CoV-2

Rodrigo Jácome

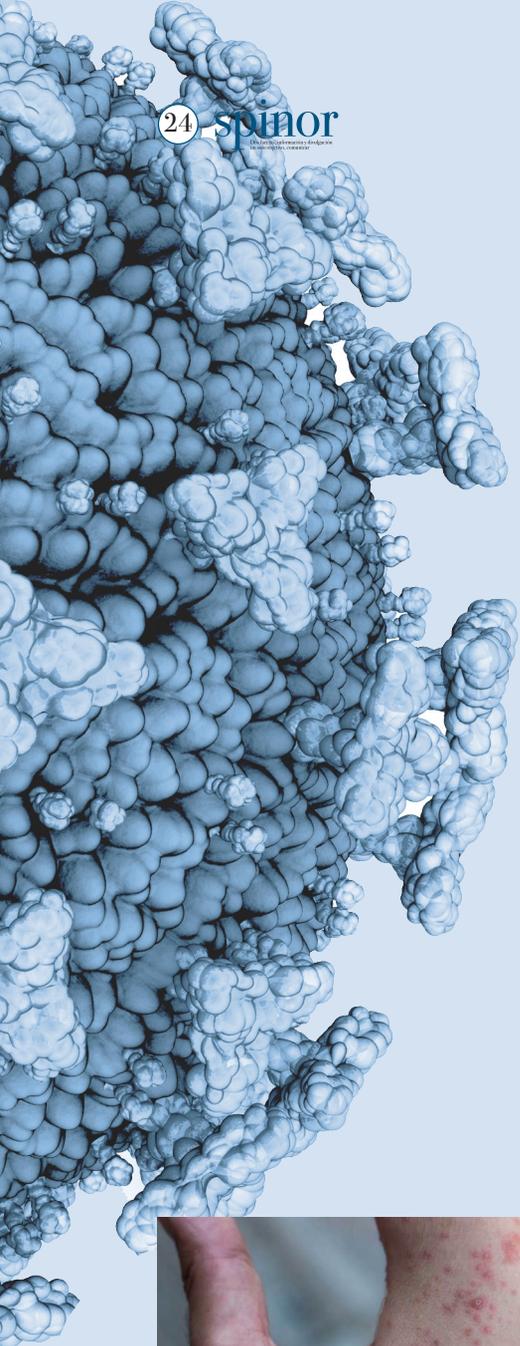
Laboratorio de Origen de la Vida

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

rodrigo.jacome@ciencias.unam.mx

A finales de 2019, la ciudad de Wuhan, China, se vio sorprendida por un grupo de pacientes que presentaban un cuadro de neumonía atípica, la cual salía negativa a las pruebas de laboratorio para los agentes patógenos respiratorios conocidos. Días más tarde se confirmó que el patógeno causante de las infecciones por Covid-19 (por sus siglas en inglés) era un virus, y la obtención de su secuencia genética reveló que era un coronavirus muy parecido al que ocasionó la epidemia de SARS en el 2002 y 2003, por lo cual se le nombró SARS-coronavirus-2 o SARS-CoV-2.

Casi 18 meses después del surgimiento del SARS-CoV-2, en todo el mundo se han confirmado más de 167 millones de casos y casi 3.5



millones de muertes relacionadas con esta enfermedad. México ha sido uno de los países en los cuales ha causado más estragos, con 2.4 millones de casos y 221 mil muertes, lo cual lo convierte en uno de los países con mayor tasa de letalidad. Sin embargo, estos meses no han sido totalmente funestos, puesto que, en un esfuerzo admirable, miles de científicos alrededor del mundo trabajaron arduamente para desarrollar distintas vacunas. Ahora, estas circulan a raudales en todo el mundo, protegiendo a la población de las formas más graves de Covid-19 y, lo más importante, ayudando a evitar que ocurran más muertes.

Conocer minuciosamente las características del nuevo virus ha sido de suma importancia para distintas disciplinas científicas, las cuales han unido esfuerzos en pro del conocimiento. Así, mediante la comparación de este virus emergente con virus que ya se conocían, los virólogos evolutivos y los expertos en biología molecular rápidamente lograron clasificarlo para tratar de inferir su posible origen. Por otro lado, desde la perspectiva bioquímica, estructural y biomédica, el estudio de cada una de las proteínas virales ha llevado a la identificación de numerosos blancos terapéuticos. De tal modo, es posible desarrollar fármacos capaces de inhibir su funcionamiento e impedir el ciclo viral.

Los virus: definición, clasificación e implicaciones evolutivas

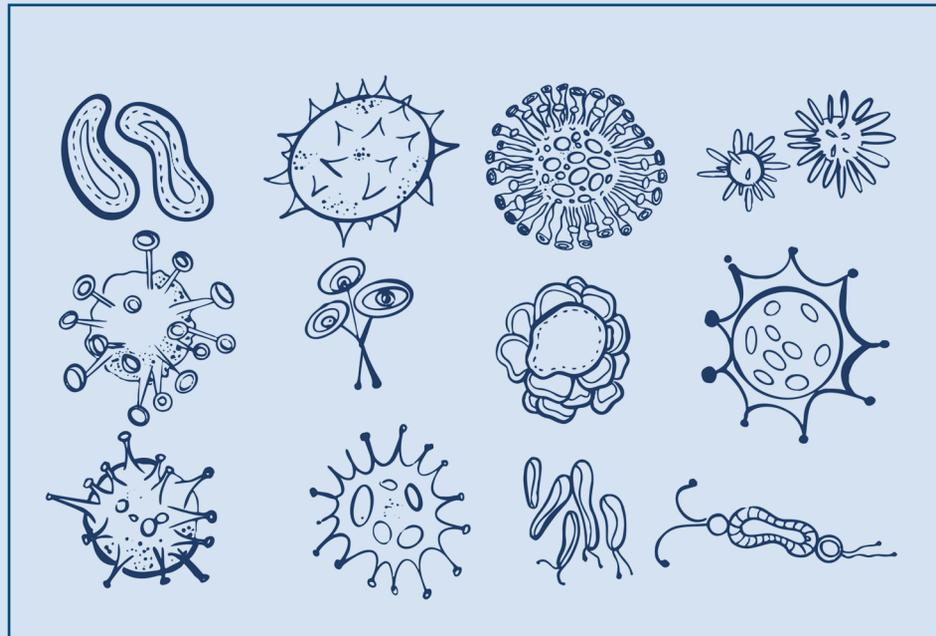
Antes de adentrarnos en el SARS-CoV-2, es importante definir qué es un virus. Se considera que un virus es un parásito intracelular obligado, el cual utiliza los recursos de la célula que infecta para formar copias de sí mismo, con el fin de que estas entren en otras células para iniciar más ciclos replicativos. Los virus están compuestos de material genético, puede ser ADN o ARN, rodeado de una capa proteica, también llamada cápside o nucleocápside. Se dice que algunos virus están envueltos, puesto que toman lípidos de las células que infectan, formando una capa protectora adicional. Tradicionalmente, se les veía únicamente como agentes causantes de enfermedades; sin embargo, la evidencia acumulada indica que, más allá de su efecto patógeno, son simbioses y, prácticamente, infectan a todos los seres vivos. Así, juegan un rol protagónico en el equilibrio biológico y el proceso evolutivo.

Aunque se han propuesto distintas formas de clasificar a los virus, uno de los esquemas más aceptados, y que sigue vigente hasta nuestros días, es el propuesto por David Baltimore en 1971. Baltimore los clasificó de acuerdo con su sistema genético, es decir, con base en los mecanismos virales de transcripción y replicación. Así, los virus se clasifican en seis grandes grupos: grupo I, virus de ADN de doble hebra; grupo II, virus de ADN de una sola hebra; grupo III, virus de ARN de doble hebra; grupo IV, virus de ARN de una hebra positiva; grupo V, virus de ARN de una hebra negativa, y grupo VI,



Entre los virus de ADN que causan enfermedades en el ser humano se encuentran el de la viruela, el del papiloma humano y el de varicela, entre otros.

Los virus de ARN, junto con los viroides, son las únicas entidades biológicas cuyos genomas están compuestos por ARN como molécula de almacenamiento de la información genética.



virus de ARN con un intermediario de ADN en su ciclo replicativo (retrovirus).

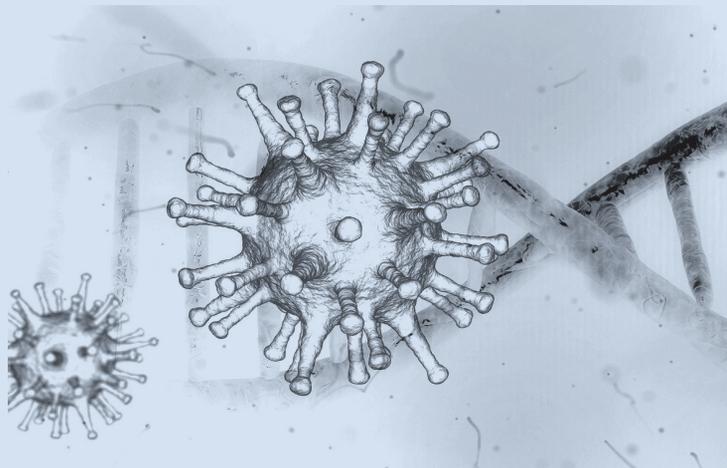
Entre los virus de ADN que causan enfermedades en el ser humano se encuentran el de la viruela, el del papiloma humano y el de varicela, entre otros. Los virus de ARN se encuentran entre los causantes de varias de las epidemias emergentes de este siglo, por ejemplo, el virus SARS-CoV en 2002-2003, el virus influenza AH1N1 en 2009, el virus ébola en 2014, el virus zika en 2016, y la pandemia actual de SARS-CoV-2.

Los virus de ARN, junto con los viroides, son las únicas entidades biológicas cuyos genomas están compuestos por ARN como molécula de almacenamiento de la información genética. Estos virus se caracterizan por tener genomas muy pequeños que van de las 3000 a las 41 000 bases. En comparación, el genoma del ser humano tiene alrededor de 3200 millones de pares de bases, o el genoma de la bacteria *Escherichia coli* consta de 4.6 millones de pares de bases. Curiosamente, los coronavirus se encuentran entre los virus de ARN con los genomas más grandes. Además, la mayoría de los virus de ARN tienen ciclos de replicación muy cortos y cuantiosos,

durante los cuales una sola célula infectada puede generar decenas de miles de copias del virus original en unas pocas horas.

Los virus de ARN tienen tasas de mutación extremadamente altas, esto debido a que la proteína que hace las copias de sus genomas —llamada *polimerasa de ARN dependiente de ARN* (RdRp, por su abreviatura en inglés)— carece de mecanismos de edición y de reparación. Es decir, se trata de una proteína muy “eficiente”, pero que comete muchos errores.

Se considera que los virus de ARN mutan tanto y tan rápido que sus poblaciones forman “cuasiespecies”. Se calcula que estos virus “cometen” un error cada 10 000 bases que copian. Es decir, durante un ciclo replicativo viral, en una sola célula, surgirán decenas de miles de mutantes del virus, y sucede así en cada una de las células infectadas.





Es importante resaltar que la gran mayoría de las mutantes que aparecen tendrán un efecto negativo en el virus; otras tantas no tendrán ningún efecto, mientras que una minoría tendrá un efecto benéfico para el virus. Como veremos más adelante, el SARS-CoV-2 y los coronavirus, en general, tienen un “as bajo la manga” que les confiere una mayor estabilidad genética.

Buscando el origen del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de una sola hebra de polaridad positiva y pertenece a la familia *Coronaviridae*, dentro del orden *Nidovirales*. Los coronavirus son una familia de virus de ARN que infectan animales, principalmente vertebrados. Previo al surgimiento del SARS-CoV-2, se conocían seis virus con la capacidad de infectar al ser humano; cuatro de ellos causan una enfermedad respiratoria leve (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1), mientras que dos están asociados a infecciones respiratorias graves con altas tasas de letalidad: virus SARS y virus MERS. Los coronavirus que infectan al ser humano tienen un origen zoonótico, es decir, se encuentran en otro animal como reservorio natural primario, ya sea murciélagos o roedores, de los cuales “saltan” a otro animal como hospedero intermediario; así fue como, finalmente, “pasaron” al ser humano.

En el caso del SARS-CoV-2, los datos apuntan a que los hospederos primarios son murciélagos, en los cuales se han identificado virus como el coronavirus de murciélagos RaTG13, cuya identidad respecto al

SARS-CoV-2 es de 96 %. Hasta ahora, se desconoce cuál es el hospedero intermediario entre los murciélagos y el ser humano, aunque se han encontrado virus cercanos en animales como el pangolín.

Un fenómeno evolutivo frecuente en los coronavirus, que podría ayudar a explicar el origen del SARS-CoV-2, es la recombinación genética. Para que ocurran eventos de recombinación, es indispensable que dos coronavirus diferentes infecten la misma célula. Al momento de la replicación del genoma viral, la RdRp inicia copiando la información del virus 1, pero, en algún momento, se separa del ARN y, cuando reinicia la replicación, lo hace usando la información del virus 2. Como resultado, se produce un coronavirus nuevo con información genética de dos coronavirus distintos.

Los análisis genéticos del SARS-CoV-2 y otros virus relacionados han identificado regiones más proclives a la recombinación dentro de sus genomas. La búsqueda de coronavirus en posibles hospederos con los cuales el ser humano tiene una interacción constante es relevante si queremos entender los fenómenos evolutivos que llevaron a esta pandemia.

Base por base y átomo por átomo del SARS-CoV-2

Sin lugar a duda, hoy podemos decir que el SARS-CoV-2 es uno de los virus mejor estudiados de la historia, aunque lleva tan solo 18 meses infectando al ser humano. Su genoma está compuesto por entre 29 800 y 29 900

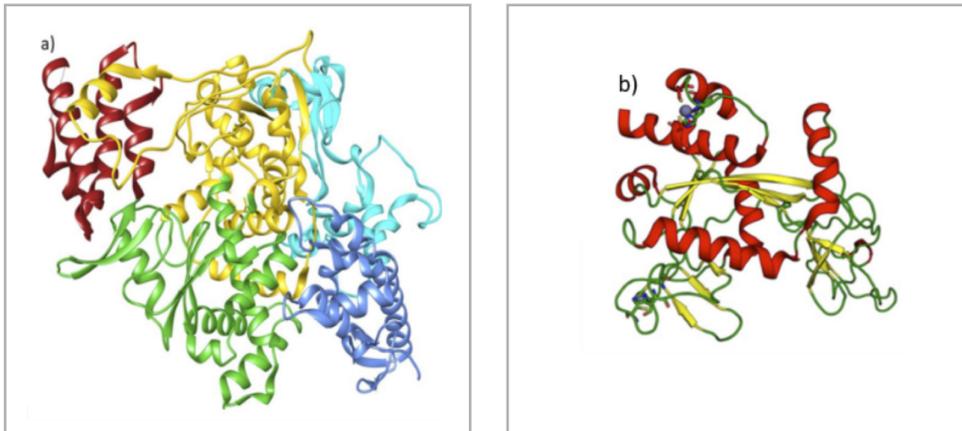


Figura 1. Estructuras terciarias de a) RdRp y b) ExoN de los coronavirus. Imágenes adaptadas de Jácome et al. (2020) y Cruz González et al. (2021)

bases, y sus genes codifican para alrededor de 25 proteínas. Dos marcos de lectura grandes, ORF1a y ORF1ab, dan lugar a una poliproteína extremadamente larga, la cual es procesada por dos proteasas virales en 16 proteínas no estructurales (NSPs, por su nombre en inglés). Estas 16 NSPs participan en los primeros pasos del proceso infeccioso dentro de las células, así como en la formación del complejo de replicación y transcripción del virus, lo que dará lugar a las copias del genoma viral y al ARN mensajero que será empleado para la síntesis de proteínas virales, por los ribosomas del hospedero.

Adicionalmente, hay cuatro genes que codifican para proteínas estructurales: S, E, M y NC. Estas proteínas son fundamentales en el ensamblaje de los viriones nuevos y la unión con los receptores celulares específicos. Finalmente, el SARS-CoV-2 tiene varios marcos de lectura que codifican para proteínas accesorias, las cuales participan en procesos como la evasión del sistema inmune del hospedero. Al día de hoy, se han depositado más de 1.6 millones de secuencias del genoma del virus. Ello se traduce en que conocemos cada una de las bases del genoma del virus, por lo cual se han logrado identificar, en tiempo real, las mutaciones que pueden favorecer el escape del virus del sistema inmune o las vacunas que se están fabricando.

Además de los millones de secuencias depositadas, hoy, conocemos la estructura terciaria de casi todas las proteínas del SARS-CoV-2. El conocimiento de estas estructuras permite observar la localización y las interacciones de los átomos que forman cada una de las proteínas del virus. Por lo tanto, no solo se pueden estudiar los mecanismos bioquímicos de las proteínas, sino que también podemos identificar los potenciales sitios de unión de moléculas con capacidad de fungir como antivirales; de ahí su relevancia. Entre las proteínas virales que destacan como blancos terapéuticos, por ser fundamentales durante la infección viral, se encuentran la RdRp (NSP12), la proteasa Mpro (NSP5) y la exorribonucleasa (NSP14) (véase la figura 1).

Como se mencionó, la RdRp es la proteína que lleva a cabo la replicación y la transcripción del genoma viral, lo que la convierte en uno de los principales objetivos del tratamiento antiviral. A pesar de la enorme diversidad entre los virus de ARN que se han estudiado, todos utilizan una RdRp para hacer copias de su genoma. Estas RdRp son homólogas; es decir, tienen un ancestro común, y son muy semejantes desde el punto de vista estructural. Por esta razón, poco tiempo después de que inició la pandemia, se propuso que fármacos análogos de nucleótidos, que ya habían demostrado ser eficaces inhibiendo la actividad de otras

» Un fenómeno evolutivo frecuente en los coronavirus, que podría ayudar a explicar el origen del SARS-CoV-2, es la recombinación genética. Para que ocurran eventos de recombinación, es indispensable que dos coronavirus diferentes infecten la misma célula.



RdRp virales, fueran probados contra el SARS-CoV-2.

Entre tales fármacos se incluyen el sofosbuvir, que está aprobado como tratamiento contra el virus de hepatitis C (Jácome *et al.*, 2020); el remdesivir, que fue probado durante la epidemia del virus ébola de 2014, aunque con resultados poco satisfactorios, y el favipiravir, cuyo uso está aprobado en Japón para el tratamiento de la infección por virus de influenza. Cabe señalar que, aunque los resultados de los ensayos *in vitro* e *in silico* han sido extremadamente alentadores e indicarían que cualquiera de estos fármacos podría ser eficaz inhibiendo la RdRp del SARS-CoV-2, este optimismo no se ha replicado en los ensayos clínicos, puesto que no hay evidencia contundente de que alguna de estas moléculas mejore la evolución clínica de los pacientes con Covid-19.

Uno de los factores que podría estar disminuyendo la efectividad de los fármacos arriba mencionados es la presencia de una exorribonucleasa 3'-5' (ExoN) con actividad de edición del ARN en el SARS-CoV-2 (y otros coronavirus). Esta proteína se encontró poco después de la epidemia de SARS en 2003, debido a que la secuencia de aminoácidos de la mitad de la proteína nsp14 del SARS-coronavirus era semejante a la de otras exonucleasas de organismos celulares. Más adelante se confirmó que la ExoN de los coronavirus edita el ARN, eliminando los nucleótidos incorrectamente añadidos a la cadena creciente. Así, disminuye la tasa de mutación de estos virus, lo que, además, confiere estabilidad al genoma viral, de modo que podría ayudar a explicar su inusitada longitud. Este descubrimiento fue notable, pues, como se mencionó más arriba, se creía que los virus de ARN carecían de la actividad de edición.

El análisis de la estructura de la ExoN de los coronavirus reveló, además, que esta presenta características ausentes en las enzimas celulares, como la presencia de dos dedos de zinc. De tal manera, se



abre la posibilidad para desarrollar fármacos específicos contra esta proteína, los cuales no interfieran con sus contrapartes celulares (Cruz-González *et al.*, 2021).

La pandemia por Covid-19 es el mayor problema de salud pública desde hace un siglo, y ya ha cobrado demasiadas vidas alrededor del mundo. No obstante, los avances científicos y tecnológicos, sumados al incesante trabajo de biólogos moleculares, virólogos, epidemiólogos, médicos, intensivistas, entre muchos otros, han sido clave para conocer minuciosamente al "enemigo". Es evidente que persisten muchos retos, como el de encontrar fármacos antivirales efectivos; sin embargo, el desarrollo y la aprobación de una decena de diferentes vacunas eficaces y seguras para prevenir las formas graves del SARS-CoV-2, en cuestión de un año, representan un hito sin precedentes en la ciencia. Asimismo, alimentan la esperanza de que, eventualmente, saldremos adelante y controlaremos el virus.

Referencias

- Cruz-González A., Muñoz-Velasco, I., Cottom-Salas, W., Becerra, A., Campillo-Balderas J. A., Hernández-Morales, R. *et al.* (2021). Structural analysis of viral ExoN domains reveals polyphyletic hijacking events. *PLOS One*, 16(3), e0246981.
- Jácome, R., Campillo-Balderas, J. A., Ponce de León, S., Becerra, A. y Lazcano, A. (2020). Sofosbuvir as a potential alternative to treat the SARS-CoV-2 epidemic. *Scientific Reports*, 10, 92-94.

